TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2025 AĞUSTOS TUS'unda

200'de 190

REFERANS

Temel Bilimler: 94 Soru • Klinik Bilimler: 96 soru

TUSEM®

TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Değerli Hekim Arkadaşlar;

Öncelikle 17 Ağustos'ta yapılan TUS sınavında emeğinizin karşılığını almanızı tüm kalbimizle diliyoruz. Sonucun ne olursa olsun, bu yolculukta gösterdiğiniz azim ve disiplinin sizleri daima başarıya taşıyacağına inanıyoruz.

TUSEM kaynaklarımızın sınav sorularına verdiği **referans çalışmasını sizlerle paylaşmaktan gurur duyuyoruz.**

Eğitmenlerimiz titizlikle hazırladıkları çalışma kapsamında, **200 sorunun 190'ına kaynaklarımızdan birebir karşılık gelen sayfa ve içerikleri işaretlemiştir.** Bu süreçte en çok önem verdiğimiz nokta, referansların gerçekten birebir örtüşmesi olmuştur. Meslektaşlarımızın, alakasız ya da kenarından yakalanmış referansların güvenilir olmadığını çok iyi bildiklerinin farkındayız. Bu nedenle yalnızca doğru ve net örtüşen referansları dikkate aldık.

Bizim için asıl değer, referans sayısının fazlalığından ziyade **öğrencilerimizin kursumuz aracılığıyla elde ettikleri net kazanımlardır.** Eğitmenlerimiz, kaynaklarımızdaki bilgileri öğrencilere en anlaşılır ve kalıcı biçimde aktarmayı esas almakta ve bu hassasiyetle çalışmalarını sürdürmektedir.

Bu titizlikle hazırlanmış ve birebir sorularla örtüşen referanslarımızı sizlere **TUSEM'in güvenilirliği ve 30 yıllık tecrübesinin bir yansıması olarak gururla sunuyoruz.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

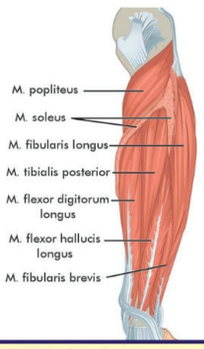
1. Düşük ayakta etkilenmeyen kas
M.tibialis posterior

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

ANATOMİ / KASLAR — TUSEM

BACAĞIN ARKA BÖLGESİNİN DERİN GRUP KASLARI



M. POPLITEUS

- Diz eklemi içinde **intrakapsüler** olarak femurun lateral kondilinden başlar.
- Tendonu diz eklemi içinde **lateral menisküs**'e yapışıklık gösterir.
- Diz ekleminin içinden geçen tendonu diz eklemini kapsülünü delip popliteal fossa tabanında tibia proksimalindeki linea musculi solei'nin üstünde sonlanır.
- Bacağa fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır. Diz eklemindeki **kilitlenmeyi çözer.**

M. FLEXOR HALLUCIS LONGUS

- Tendonu ayak bileğini tarsal tünelden geçer.
- Ayağa ve başparmağa fleksiyon yaptırır.
- Subtalar eklemde ayak inversiyonuna katılır.

M. FLEXOR DIGITORUM LONGUS

- Tendonu ayak bileğini tarsal tünelden geçer.
- Ana tendonu **m. quadratus plantae**'ye insersiyo, **mm. lumbricales**'lere origo oluşturur.

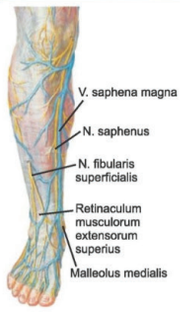
Temel Bilimler 1. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 103

M. TIBIALIS POSTERIOR

- Bacak arkasındaki kasların **en derinde** olanıdır.
- **Malleolus medialis'in arkasındaki** tarsal tünelden geçerek başlıca **os naviculare**'ye (tuberositas ossis naviculare), calcaneus'a os cuboideum'a, kuneiform kemiklere ve 2. - 4. metatarsal kemiklere tutunur.
- Malleolus medialis'in arkasındaki tarsal tünelden geçen yapıların **en önde** olanı bu kasın tendonudur.
- Ayağa inversiyon ve fleksiyon (plantar fleksiyon) yaptırır.

- **N. tibialis felci:** Fossa poplitea'da yaralanması halinde **bacak arkası kaslarda (ayak fleksörleri) paralizi** olur. Ayak dorsifleksiyonda ve eversiyonda kalır, ayak **plantar fleksiyon yapamaz.** Kişi parmak uçlarında ayakta duramaz. Kişi ayak bileği ekstansiyon pozisyonunda **(topuk yürüyüşü)** yürür. Ek olarak ayak tabanında duyu kaybı olur.

AYAK BİLEĞİNDEKİ RETİNAKULUMLAR



Retinaculum musculorum extensorum'un derininden (altından-arkasından)

- M. extensor digitorum longus, tendo
- M. extensor hallucis longus, tendo
- M. tibialis anterior, tendo
- M. fibularis tertius, tendo
- A.v. tibialis anterior
- N. fibularis profundus

Retinaculum musculorum extensorum'un yüzeyelinden (üstünden/önünden)

- N. saphenus, v. saphena magna ve n. fibularis superficialis geçer.

+ **Malleolus medialis'in önünden geçen yapılar**
- N. saphenus ve v. saphena magna

103

İLGİLİ NOTLAR

Kas ve periferik sinir bilgisi ile kolayca çözülebilecek bir sorudur. Düşük ayak bulgularının yer aldığı klinik senaryo verilmiştir. Etkilenmeyen kas sorulmaktadır. Seçeneklerde yer alan kaslar içinde sadece *m. tibialis posterior*, bacağın arka bölgesinde yer alır ve *n. tibialis* ile innerve olur. Diğer kaslar ön kompartmandadır ve *n. fibularis profundus* tarafından innerve edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

1. Düşük ayakta etkilenmeyen kas
M.tibialis posterior

Ön Kola Hareket Yaptıran Kaslar

Ekstansiyon • M. triceps brachii (ön kolun esas ekstansörü)	**Pronasyon (iç rotasyon)** • M. pronator quadratus (esas pronator kas) • M. pronator teres (hız ve güç katan kas)
Fleksiyon • M. brachialis (esas fleksör kas) • M. biceps brachii • M. brachioradialis (hız ve güç katan kas) • M. pronator teres	**Supinasyon (dış rotasyon)** • M. supinator (esas supinator kas) • M. biceps brachii (hız ve güç katan kas) (bazı kaynaklarda en güçlü supinator kas)

- "Radialis" sözcüğü içeren kaslar abduksiyon (radial deviasyon, ulnar abduksiyon),
- "Ulnaris" sözcüğü içeren kaslar adduksiyon (ulnar deviasyon, radial abduksiyon) yaptırır.

Alt Ekstremitenin İki Parçasına Hareket Yaptıran Kaslar

- **M. sartorius:** Uyluğa ve bacağa fleksiyon
- **M. rectus femoris ve m. tensor fasciae latae:** Uyluğa fleksiyon, bacağa ekstansiyon
- **M. gracilis:** Uyluğa adduksiyon, bacağa fleksiyon
- **İskiyokrural kaslar (m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. biceps femoris):** Uyluğa ekstansiyon, bacağa fleksiyon
- **M. gastrocnemius:** Bacağa ve ayağa fleksiyon

Uyluğa Hareket Yaptıran Kaslar

Ekstansiyon • M. gluteus maximus (esas) • M. biceps femoris • M. semitendinosus • M. semimembranosus • M. adductor magnus (yardımcı)	**Abduksiyon** • Musculus gluteus medius (en kuvvetli) ve musculus gluteus minimus. • Musculus tensor fasciae latae, musculus gluteus maximus ve musculus sartorius yardım eder. • Bazı uyluk dış rotator kasları (musculus piriformis, musculus obturatorius internus, musculus gemellus superior ve inferior) da fleksiyondaki uyluğa abdüksiyon yaptırır.	**Dış rotasyon** • Musculus quadratus femoris, musculus obturatorius externus, musculus iliopsoas ve musculus gluteus maximus. Musculus sartorius ve musculus gluteus medius yardım eder. • Musculus biceps femoris, musculus piriformis, musculus obturatorius internus, musculus gemellus superior ve inferior ekstansiyondaki uyluğa dış rotasyon yaptırır.
Fleksiyon • M. iliopsoas (esas) • M. tensor fasciae latae • M. sartorius, m. rectus femoris ve adduktor kaslar yardımcı	**Adduksiyon** • Adduktor kaslar • Musculus obturatorius externus yardım eder.	**İç rotasyon** • M. gluteus medius (esas) • M. gluteus minimus • M. tensor fasciae latae yardım eder.

Bacağa Hareket Yaptıran Kaslar

Ekstansiyon • M. quadriceps femoris (esas) • M. tensor fasciae latae yardımcı (fascia cruris'i çekerek)	**Fleksiyondaki bacağa dış rotasyon:** • M. biceps femoris • M. tensor fasciae latae (fascia cruris'i çekerek
Fleksiyon • İskiyokrural kaslar (esas) • M. sartorius, m.gracilis ve m.gastrocnemius yardımcı	**Fleksiyondaki bacağa iç rotasyon:** • Musculus popliteus, musculus gracilis, musculus sartorius, musculus semimembranosus ve musculus semitendinosus.

Temel Bilimler 1. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 106

Ayağa Hareket Yaptıran Kaslar

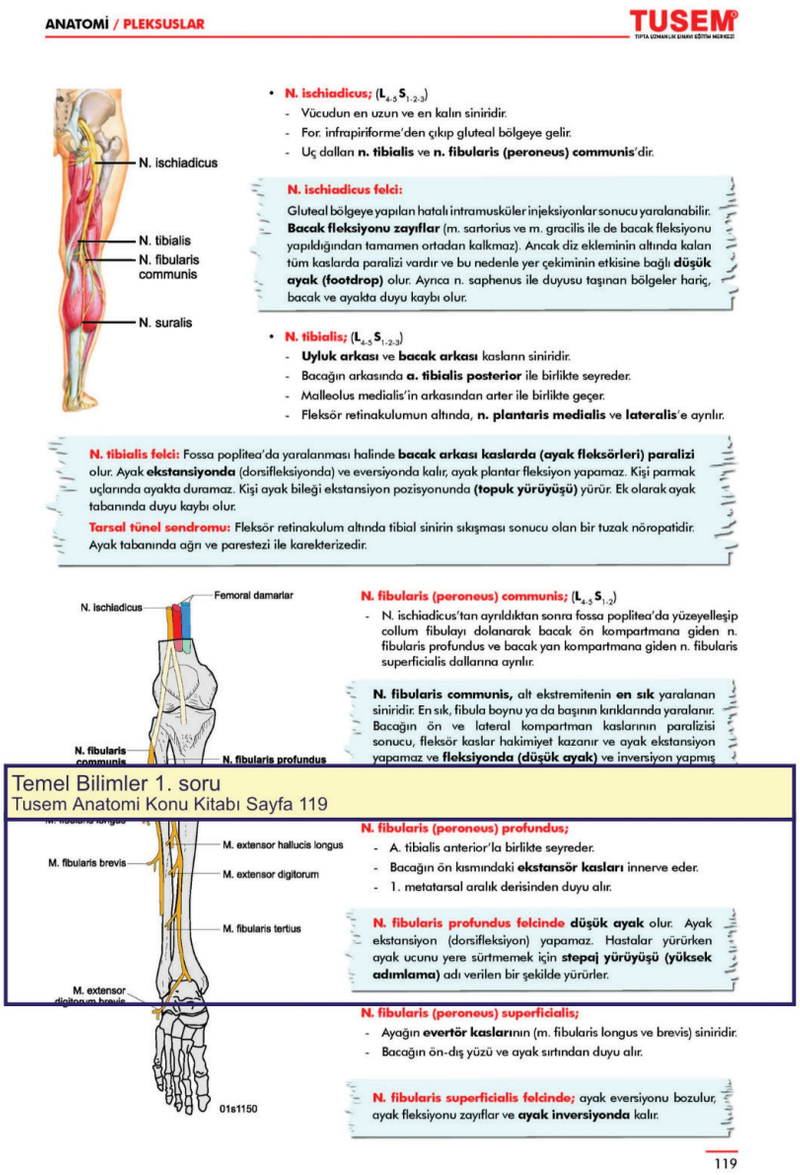
Ekstansiyon (dorsal fleksiyon) • M. tibialis anterior • M. extensor digitorum longus • M. extensor hallucis longus • M. fibularis (peroneus) tertius	**Fleksiyon (plantar fleksiyon)** • M. triceps surae ve m. plantaris • M. tibialis posterior • M. flexor digitorum longus • M. flexor hallucis longus • M. fibularis longus ve brevis (yardım eder)
Eversiyon (iç rotasyon) • M. fibularis (peroneus) longus, brevis, tertius	**Inversiyon (dış rotasyon)** • M. tibialis anterior ve m. tibialis posterior

106

Kas ve periferik sinir bilgisi ile kolayca çözülebilecek bir sorudur. Düşük ayak bulgularının yer aldığı klinik senaryo verilmiştir. Etkilenmeyen kas sorulmaktadır. Seçeneklerde yer alan kaslar içinde sadece *m. tibialis posterior*, bacağın arka bölgesinde yer alır ve *n. tibialis* ile innerve olur. Diğer kaslar ön kompartmandadır ve *n. fibularis profundus* tarafından innerve edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

1. Düşük ayakta etkilenmeyen kas
M.tibialis posterior



Kas ve periferik sinir bilgisi ile kolayca çözülebilecek bir sorudur. Düşük ayak bulgularının yer aldığı klinik senaryo verilmiştir. Etkilenmeyen kas sorulmaktadır. Seçeneklerde yer alan kaslar içinde sadece *m. tibialis posterior*, bacağın arka bölgesinde yer alır ve *n. tibialis* ile innerve olur. Diğer kaslar ön kompartmandadır ve *n. fibularis profundus* tarafından innerve edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

1. Düşük ayakta etkilenmeyen kas
M.tibialis posterior

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

50 ANATOMİ TUSEM

UYLUĞUN ARKA BÖLGESİNİN KASLARI

- **Hamstring kaslar** ya da **iskiyokrural kaslar** olarak bilinirler.
- Hem kalça eklemini hem de diz eklemini çaprazladıklarından; uyluğa ekstansiyon, **bacağa fleksiyon** yaptırırlar.
- M. biceps femoris; fleksiyondaki bacağa **dış rotasyon**, diğer ikisi ise; fleksiyondaki bacağa **iç rotasyon** yaptırır.

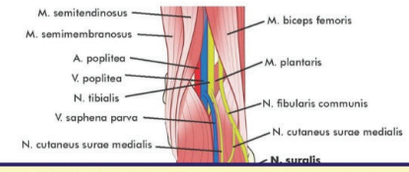
M. biceps femoris: **caput fibulae**'da sonlanan bu kasın iki başı vardır:
- **Caput longum**'u **n. tibialis**'ten innerve olup; **uyluğa ekstansiyon**, **bacağa fleksiyon** ve **dış rotasyon** yaptırır.
- **Caput breve**'si **n. fibularis (peroneus) communis**'ten innerve olup; **bacağa fleksiyon** ve **dış rotasyon** yaptırır.

M. semitendinosus
- **Pes anserinus**'ta sonlanır.
- **N. tibialis'**ten innerve olur.
- Uyluğa ekstansiyon, bacağa fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır.

M. semimembranosus
- Diz ekleminde **lig. popliteum obliquum**'u oluşturur.
- **N. tibialis'**ten innerve olur.
- Uyluğa ekstansiyon, bacağa fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır.

FOSSA POPLITEA

- **Yukarıda: İçte;** m. semimembranosus ve m. semitendinosus, **dışta;** m. biceps femoris arasındadır.
- **Aşağıda: İçte;** m. gastrocnemius'un caput mediale'si, **dışta;** m. gastrocnemius'un caput laterale'si ve m. plantaris arasındadır.



Fossa poplitea içindeki yapılar:
- **A. poplitea ve dalları**
- Popliteal lenf düğümleri
- **V. poplitea ve dalları**
- **N. tibialis**
- **N. fibularis communis**
- N. obturatorius'tan gelen bir dal
- **V. saphena parva**'nın terminali
- N. suralis'i oluşturan dallar

Temel Bilimler 1. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 050

BACAĞIN ÖN BÖLGESİNİN KASLARI

- Ayağa ve parmaklara **dorsal fleksiyon (ekstansiyon)** yaptırırlar ve **n. fibularis (peroneus) profundus** tarafından uyarılırlar.

M. tibialis anterior
- Ayağa **en kuvvetli** ekstansiyon ve inversiyon yaptırır.
- **Malleolus medialis'in önünden** geçerek **1. metatarsal** kemikte ve os cuneiforme mediale'de sonlanır.

M. extensor hallucis longus
- **A. dorsalis pedis**'in nabzı tendonunun lateralinde alınır.

M. extensor digitorum longus
- 2.-5. parmaklara ekstansiyon yaptırır.

M. fibularis (peroneus) tertius
- M. extensor digitorum longus'un bir parçasıdır.
- Ayağa **ekstansiyon** ve **eversiyon** yaptırır.

N. fibularis profundus felcinde **düşük ayak** olur. Ayak ekstansiyon (dorsifleksiyon) yapamaz ve yürürken ayak ucunu yere sürtmemek için **stepaj yürüyüşü (yüksek adımlama)** adı verilen bir şekilde yürürler.

BACAĞIN LATERAL BÖLGESİNİN KASLARI

- Ayağa **eversiyon (esas)** ve **ayağa fleksiyon** yapan kaslardır. **N. fibularis (peroneus) superficialis** tarafından uyarılırlar.

M. fibularis (peroneus) longus
- Sonuç tendonu malleolus lateralis'in arkasından geçer.
- Ayağın **transvers ark'ını** destekleyen en önemli yapıdır.
- M. fibularis longus ile m. tibialis anterior, aynı kemiklere (os cuneiforme mediale ve 1. metatarsal) insersiyo yaparlar.

M. fibularis (peroneus) longus
- Sonuç tendonu malleolus lateralis'in arkasından geçerek **5. metatarsal**'deki tuberositas ossis metatarsi quinti'de sonlanır. Avulsion kırıklarında kopar.

N. fibularis superficialis felcinde ayak eversiyonu bozulur, ayak fleksiyonu zayıflar ve **ayak inversiyonda** kalır.

İLGİLİ NOTLAR

Kas ve periferik sinir bilgisi ile kolayca çözülebilecek bir sorudur. Düşük ayak bulgularının yer aldığı klinik senaryo verilmiştir. Etkilenmeyen kas sorulmaktadır. Seçeneklerde yer alan kaslar içinde sadece *m. tibialis posterior*, bacağın arka bölgesinde yer alır ve *n. tibialis* ile innerve olur. Diğer kaslar ön kompartmandadır ve *n. fibularis profundus* tarafından innerve edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

1. Düşük ayakta etkilenmeyen kas
M.tibialis posterior

Temel Bilimler 1. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 051

BACAĞIN ARKA BÖLGESİNİN KASLARI

Ayağa **plantar fleksiyon (fleksiyon)** yaptıran esas kaslardır. **N. tibialis** tarafından uyanlırlar.
M. gastrocnemius ve **m. soleus**'a birlikte **"m. triceps surae"** denir ve tendonu; **tendo calcaneus (Achilles tendonu)**'dur. Bacak arkasındaki baldır denilen kabartıyı yapar.

M. gastrocnemius
- **Ayağa fleksiyon** ve **bacağa fleksiyon** yaptırır.

M. soleus
- Bacağa hareket **yaptırmaz**.
- Sadece **ayağa fleksiyon** yaptırır.

M. flexor hallucis longus

M. flexor digitorum longus
- Tendonu ayak bileğini tarsal tünelden geçer.
- Tendonunda **m. quadratus plantae** sonlanırken; **mm. lumbricales** ise başlar.

M. plantaris
- Tendonu m. gastrocnemius ve soleus arasında bulunur.

M. popliteus
- Tendonu diz eklemi içinde **intrakapsüler** geçer.
- Tendonunun **lateral menisküs**'e yapışıklığı vardır.
- Bacağa fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır.
- Diz eklemindeki **kilitlenmeyi çözer.**

M. tibialis posterior: Bacak arkasında **en derindeki** kastır.
- Malleolus medialis'in arkasından geçen yapıların **en önde** olanı bu kasın tendonudur.
- Ayağa inversiyon ve fleksiyon (plantar fleksiyon) yaptırır.

N. tibialis felci: Fossa poplitea'da yaralanması halinde **bacak arkasındaki ayak fleksörleri felç** olur. Ayak **plantar fleksiyon yapamaz** ve ayak dorsifleksiyonda ve eversiyonda kalır. Hastalar ayak bileği ekstansiyon pozisyonunda **(topuk yürüyüşü)** yürür. Parmak uçlarında ayakta durulamaz. Ayak tabanında duyu kaybı olur.

AYAK BİLEĞİNDEKİ RETİNAKULUMLAR

Retinaculum musculorum extensorum'un derininden (altından-arkasından)
- M. extensor digitorum longus, tendo
- M. extensor hallucis longus, tendo
- M. tibialis anterior, tendo
- M. fibularis tertius, tendo
- A.v. tibialis anterior
- N. fibularis profundus

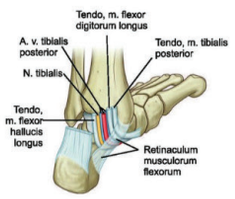
Retinaculum musculorum extensorum'un yüzeyelinden (üstünden/önünden)
- N. saphenus
- v. saphena magna
- n. fibularis superficialis geçer.

Malleolus medialis'in önünden geçen yapılar
+ N. saphenus ve v. saphena magna

Retinaculum musculorum fibularium
Malleolus lateralis'in altından-arkasından geçen yapılar
+ Retinaculum musculorum fibularium'un **derininden;**
  - M. fibularis longus, tendo
  - M. fibularis brevis, tendo
+ Retinaculum musculorum fibularium'un **yüzeyelinden;**
  - N. suralis
  - V. saphena parva

Retinaculum musculorum flexorum'un derininden (altından-arkasından) ve malleolus medialis'in arkasından geçen yapılar (önden arkaya sırası ile)
- M. tibialis posterior, tendo
- M. flexor digitorum longus, tendo
- **N. tibialis** ve a.v. tibialis posterior
- M. flexor hallucis longus, tendo

Tarsal tünel; malleolus medialis'in arkasında **retinaculum musculorum flexorum** altında calcaneus ile tibia arasındaki geçittir. Medial duvarında talus vardır. **N. tibialis'in burada sıkışması,** ayak tabanında ağrı ile karakterize **"tarsal tünel sendromu"**na neden olur.



Kas ve periferik sinir bilgisi ile kolayca çözülebilecek bir sorudur. Düşük ayak bulgularının yer aldığı klinik senaryo verilmiştir. Etkilenmeyen kas sorulmaktadır. Seçeneklerde yer alan kaslar içinde sadece *m. tibialis posterior*, bacağın arka bölgesinde yer alır ve *n. tibialis* ile innerve olur. Diğer kaslar ön kompartmandadır ve *n. fibularis profundus* tarafından innerve edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

2. Art. acromioclavicularis'in primer bağı
Lig. coracoclaviculare

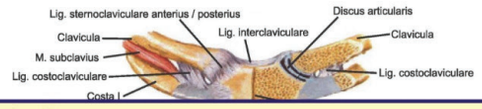
Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

ÜST EKSTREMİTE EKLEMLERİ

ARTICULATIO STERNOCLAVICULARIS

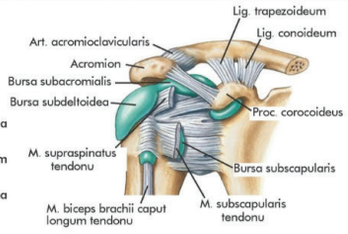
- Sellar tiptir. Discus articularis'i vardır.
- Eklem yüzlerini örten kıkırdak, fibröz yapıdadır.
- Üst ekstremite ile gövde arasındaki **tek** eklemdir.
- **Ligamentleri:** Lig. sternoclaviculare anterius, posterius, lig. interclaviculare ve lig. costoclaviculare



Temel Bilimler 2. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 042

ARTICULATIO ACROMIOCLAVICULARIS

- Plana tiptir.
- Discus articularis'i vardır (genellikle).
- Eklem yüzlerini örten kıkırdak, fibröz yapıdadır.
- **Lig. coracoclaviculare;** clavicula ile acromion'u birarada tutar (el üzerine düşmelerde). İki parçası vardır:
  - **Lig. conoideum:** clavicula'daki tuberculum conoideum ile proc. coracoideus arasında uzanır.
  - **Lig. trapezoideum:** clavicula'daki linea trapezoidea ile proc. coracoideus arasında uzanır.

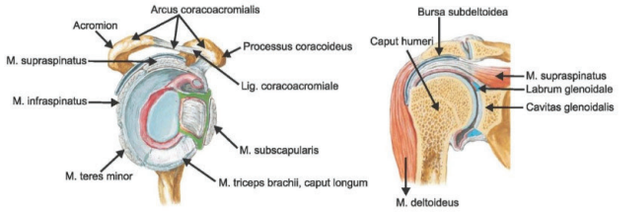


- Akromiyoklaviküler eklem, en çok omuz üzerine düşmeler sonucu yaralanır.
- Çıkıklarında, lig. coracoclaviculare yırtılır ve scapula ile clavicula birbirinden ayrılır.

ARTICULATIO HUMERI (ARTICULATIO GLENOHUMERALIS)

Caput humeri ile cavitas glenoidalis arasında kurulu **sferoid** tip eklemdir.

- Sferoid tip eklemdir.
- Labrum articulare'si **(labrum glenoidale)** vardır. Cavitas glenoidalis'in derinliğini artırır.
- **Arcus coracoacromialis = lig. coracoacromiale (çatı ligamenti) + acromion + processus coracoideus;** humerus başını üstten destekleyen ve yukarı çıkmasını önleyen önemli bir anatomik yapıdır. Omuz eklemini yukarıdan gelecek darbelere karşı korur. Humerus başının aşağıya çıkmasını (özellikle elde bir ağırlık taşırken) m. deltoideus önler.
- **Bursa subtendinea musculi subscapularis ve bazen infraspinati;** eklem boşluğu ile bağlantılıdır.
- **M. biceps brachii'nin uzun başının tendonu,** omuz ekleminin içinden geçer (intrakapsülerdir).



42

İLGİLİ NOTLAR

Her ne kadar bir spor müsabakası senaryosu ile başlasa da, aslında direkt bir eklem bilgisi sorusudur. Articulatio acromioclavicularis'in stabilizasyonundan sorumlu en önemli bağ olan *lig. coracoclaviculare*'dir. Klinik pratikte omuz ayrılmalarında bu bağın yırtılması ile ilişkilidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

2. Art. acromioclavicularis'in primer bağı
Lig. coracoclaviculare

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

26. Eklem yüzeyleri fibröz kıkırdakla kaplı olan articulatio acromioclavicularis'in eklem tipi aşağıdakilerden hangisinde doğru olarak verilmiştir?

A) Plana
B) Sferoid
C) Symphysis
D) Syndesmosis
E) Sellaris

Soru cümlesindeki eklem yüzeylerinin "**fibröz kıkırdakla kaplı**" olması ifadesi bizi fibröz eklemlere yönlendirsede, articulatio acromioclavicularis, scapula'nın acromionu ile clavicula'nın lateral ucu arasında yer alan bir **plana tipi** sinovyal eklemdir.

Bu eklemin yüzeyleri çoğu sinovyal eklemde olduğu gibi **hiyalin kıkırdakla** değil, **fibröz kıkırdakla** kaplıdır.

Eklem yüzeyleri fibröz kıkırdakla kaplı sinovyal eklemler:

- Art. temporomandibularis

Temel Bilimler 2. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 061

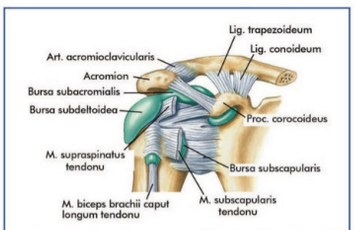
27. Articulatio acromioclavicularis'te stabiliteyi sağlayan en güçlü bağ aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ligamentum acromioclaviculare
B) Ligamentum costoclaviculare
C) Ligamentum coracoacromiale
D) Ligamentum coracoclaviculare
E) Ligamentum interclaviculare

Ligamentum coracoclaviculare, **clavicula** ile scapula'daki **processus coracoideus** arasında uzanan ve **articulatio acromioclavicularis'i en güçlü destekleyen** bağ kompleksidir. Bu bağ iki ayrı kısımdan oluşur:

- Ligamentum trapezoideum: Lateralde yer alır ve clavcula'daki tuberculum conoideum ile proc. coracoideus arasında uzanır.
- Ligamentum conoideum: Medialde yer alır ve clavicula'daki linea trapezoidea ile proc. coracoideus arasında uzanır.

Bu iki yapı birlikte **lig. coracoclaviculare**'yi oluşturur. Bu bağ, scapula ile clavicula arasındaki bağlantıyı stabilize eder ve özellikle omuz kuşağının yük taşımasında önemlidir.



Şekil: (Soru 27): Art. acromioclavicularis'in bağları

Doğru Cevap: D

Temel Bilimler 2. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 061

28. Aşağıdakilerden hangisi articulatio acromioclavicularis'e ait değildir?

A) Lig. Trapezoideum
B) Lig. Conoideum
C) Lig. Acromioclaviculare
D) Lig. Costoclaviculare
E) Discus articularis

Lig. costoclaviculare sternoclavicular ekleme aittir. Diğer

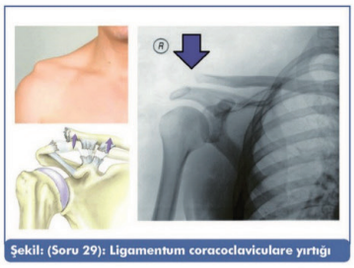
Temel Bilimler 2. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 061

29. Sağ omzunun üzerine düşme sonrası acil servise başvuran 25 yaşındaki bir hastanın radyografisinde, clavicula'nın distal ucunun acromion'a göre belirgin şekilde yukarı yer değiştirdiği saptanıyor. Bu bulgu, "omuz ayrılması" olarak bilinen yaralanma tablosunu düşündürmektedir.

Bu durumda yaralanması en olası ve omuzda vertikal stabiliteyi sağlayan temel bağ aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ligamentum acromioclaviculare
B) Ligamentum coracoacromiale
C) Ligamentum coracoclaviculare
D) Ligamentum transversum scapulae superius
E) Ligamentum glenohumerale

Ligamentum coracoclaviculare,'yi bu sefer klinik bir vaka üzerinden test ediyoruz. lig. coracoclaviculare, processus coracoideus ile clavicula arasında uzanır ve articulatio acromioclavicularis'i en güçlü stabilize eden bağdır. **Ligamentum trapezoideum** ve **ligamentum conoideum** olmak üzere iki parçadan oluşur. Bu bağ, üst ekstremitenin ağırlığını clavicula aracılığıyla aksiyel iskelete aktaran temel askı bağıdır ve eklemin vertikal stabilitesini sağlar. Tam yırtılması durumunda, scapula ve acromion aşağı düşerken, m. trapezius'un çekme etkisiyle clavicula'nın distal ucu yukarı yer değiştirir. Bu tablo, "omuz ayrılması" olarak bilinen klinik durumun tipik görüntüsünü oluşturur ve aşağıdaki direk grafide görülmektedir.



Şekil: (Soru 29): Ligamentum coracoclaviculare yırtığı

Lig. acromioclaviculare'de sıklıkla yırtılır ama vertikal stabiliteyi sağlayan ana yapı değildir **Doğru Cevap: C**

İLGİLİ NOTLAR

Her ne kadar bir spor müsabakası senaryosu ile başlasa da, aslında direkt bir eklem bilgisi sorusudur. Articulatio acromioclavicularis'in stabilizasyonundan sorumlu en önemli bağ olan *lig. coracoclaviculare*'dir. Klinik pratikte omuz ayrılmalarında bu bağın yırtılması ile ilişkilidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

2. Art. acromioclavicularis'in primer bağı
Lig. coracoclaviculare

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Anatomi Soru Kampı

25

64. Aşağıdaki yapılardan hangisi ligamentum flavum'un üst boyun omurlarındaki devamının adıdır?

A) Membrana atlantooccipitalis anterior
B) Membrana tectoria
C) Ligamentum nuchae
D) Membrana atlantooccipitalis posterior
E) Ligamentum supraspinale

Temel Bilimler 2. soru
Tusem Anatomi Soru Kampı Notu Sayfa 025

65. Aşağıda verilen acromioclaviculer eklem ligamentlerinden hangisi, **scapula'yı yukarı asan bağlardan bir tanesidir?**

A) Ligamentum coracoclaviculare
B) Ligamentum acromioclaviculare
C) Ligamentum costoclaviculare
D) Ligamentum coracoacromiale
E) Ligamentum transversum scapula

66. Ellibeş yaşındaki eski tenis oyuncusu, omuz ağrısı ile başvurduğu klinikte, **rotator cuff kası hasarı** nedeniyle ameliyat olması gerektiği bilgisini alıyor. **Hastanın aşağıdaki ligamentlerden hangisi, kademeli olarak altında yer alan supraspinatus kasına bası yaparak hasara neden olmuş olabilir?**

A) Ligamentum glenohumerale superior
B) Ligamentum transversum humeri
C) Ligamentum coracohumerale
D) Ligamentum coracoacromiale
E) Ligamentum glenohumerale inferior

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

İLGİLİ NOTLAR

Her ne kadar bir spor müsabakası senaryosu ile başlasa da, aslında direkt bir eklem bilgisi sorusudur. Articulatio acromioclavicularis'in stabilizasyonundan sorumlu en önemli bağ olan *lig. coracoclaviculare*'dir. Klinik pratikte omuz ayrılmalarında bu bağın yırtılması ile ilişkilidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

2. Art. acromioclavicularis'in primer bağı
Lig. coracoclaviculare

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 2. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 025

ÜST EKSTREMİTE EKLEMLERİ

ARTICULATIO STERNOCLAVICULARIS

- Sellar tiptir. Discus articularis'i vardır.
- Üst ekstremite ile gövde arasındaki **tek** eklemdir.
- **Ligamentleri:** Lig. sternoclaviculare anterius, posterius, lig. interclaviculare ve lig. costoclaviculare

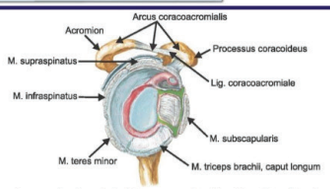
ARTICULATIO ACROMIOCLAVICULARIS

- Plana tiptir. Discus articularis'i vardır (genellikle).
- **Ligamentleri:** Lig. conoideum ve lig. trapezoideum (lig. coracoclaviculare)

- Akromiyoklaviküler eklem, en çok omuz üzerine düşmeler sonucu yaralanır.
- Çıkıklarında, lig. coracoclaviculare yırtılır ve scapula ile clavicula birbirinden ayrılır.

ARTICULATIO HUMERI (GLENOHUMERALIS)

- **Sferoid** tiptir ve **labrum glenoidale**'si vardır.
- **Arcus coracoacromialis** = lig. coracoacromiale (çatı ligamenti) + acromion + processus coracoideus; humerus başını üstten destekler.
- **Bursa subtendinea musculi subscapularis ve bazen infraspinati;** eklem boşluğu ile bağlantılıdır.
- **M. biceps brachii'nin uzun başının tendonu,** omuz ekleminin içinden geçer (intrakapsülerdir).
- **Glenohumeral ligamentler;** eklem kapsülünün kalınlaşmasından oluşan ve başlıca abduksiyon sırasında eklemin sağlamlığında önemlidirler (özellikle lig. glenohumerale inferius).



- Omuz eklemini önden m. subscapularis, üstten m. supraspinatus, arkadan m. teres minor ve m. infraspinatus **destekler**.
- Omuz eklemi kapsülünde desteği en zayıf yer= alt bölümüdür ve **çıkıklar öne (aşağı-öne)** olur.
- N. axillaris omuz çıkıklarında yaralanması en olası sinirdir.

ARTICULATIO CUBITI

Üç eklemden oluşur (**art. composita**)

- Art. humeroulnaris; **ginglymus** tipi eklemdir. Ön kol fleksiyon/ekstansiyon yapar.
- Art. humeroradialis; **sferoid** tip eklemdir. Ancak hareket oluşturmaz. Art. humeroulnaris ile birlikte hareket eder.
- Art. radioulnaris proximalis; **trokoid** tip eklemdir. Ön kol supinasyon/pronasyon yapar.

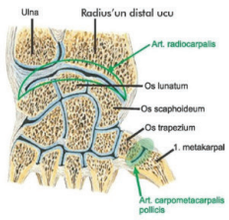
Art. cubiti'nin bağları; lig. collaterale ulnare, lig. collaterale radiale, lig. anulare radii, lig. quadratum ve chorda obliqua.

- **Lig. anulare radii**; radius başını kuşatıp, ulna'daki incisura radialis'in uçlarına tutunur. Çekmeye bağlı çıkıkları özellikle çocuklarda sık görülür (pulled elbow-nursemaid's elbow).

Dirsek eklemi vücutta çıkığı 2. en sık görülen eklemdir. Çıkıklar %80-90 arkaya doğru ve art. humeroulnaris'dedir
Kollateral ligamentlerin gerilmesi sonucu sık olarak **epicondylus medialis kırılır** ve **n. ulnaris** yaralanır.

ARTICULATIO RADIOCARPALIS

- **Radius, skafoid, lunat** ve **triquetrum** arasındadır.
- **Elipsoid** tip eklemdir.
- Çıkıklarında, **n. medianus** zarar görebilir.



ARTICULATIO RADIOULNARIS DISTALIS

- **Trokoid** tip eklemdir.
- **Triangüler fibrokartilaj kompleks** articulatio radioulnaris distalis'e aittir ve discus articularis'i de içerir.

ARTICULATIO CARPOMETACARPALIS POLLICIS

- **1. metakarpal** ile **os trapezium** arasında **sellar** tip eklemdir.
- Başparmak, hareketlerinin büyük bölümünü bu eklemde yapar.
- **Opozisyon** ve **repozisyon** hareketleri de bu eklemde yapılır.

ARTICULATIONES METACARPOPHALANGEAE

- **Ellipsoid** tiptir
- Parmakların fleksiyon-ekstensiyon ve abduksiyon-adduksiyonları.

ARTICULATIO INTERPHALANGEAE MANUS

- Falanksalar arasında **ginglymus** tip eklemlerdir (PIP)(DIP).

İLGİLİ NOTLAR

Her ne kadar bir spor müsabakası senaryosu ile başlasa da, aslında direkt bir eklem bilgisi sorusudur. Articulatio acromioclavicularis'in stabilizasyonundan sorumlu en önemli bağ olan *lig. coracoclaviculare*'dir. Klinik pratikte omuz ayrılmalarında bu bağın yırtılması ile ilişkilidir.

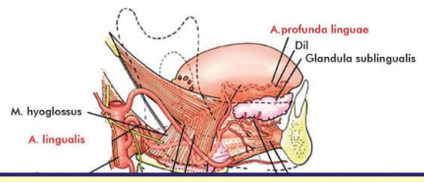
Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. a. facialis ve a. opthalmica'nın anastomoz yapan dalları
Arteria angularis - Arteria dorsalis nasi

Tusem Konu Kitabı

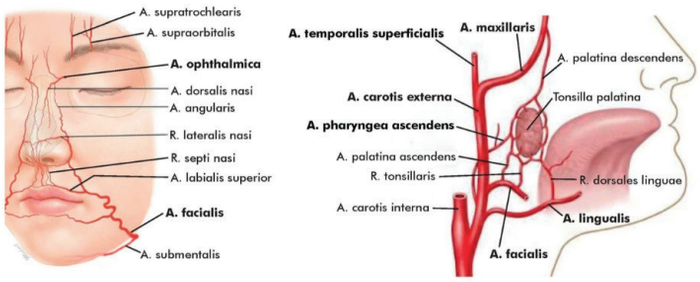
Tusem Konu Kitabı

- **A. lingualis;** a. carotis externa'nın öne verdiği ikinci yan daldır. R. suprahyoideus, a. sublingualis, rr. dorsaslis linguae ve a. profunda linguae dalları vardır. A. profunda linguae dalı n. lingualis ile beraber seyreder.



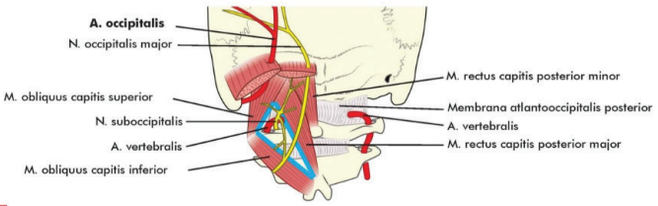
Temel Bilimler 3. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 148

- **A. facialis;** a. carotis externa'nın trigonum caroticum içinde öne verdiği üçüncü yan daldır. Seyri sırasında trigonum submandibulare'de submandibular tükürük bezin arkasından geçecek şekilde derinleşir ve tonsilla palatina'nın dışından geçer. Daha sonra mandibula'nın alt kenarından geçerken pulsasyonu alınır. Yüzde m. buccinator ile m levator anguli oris'in üzerinden geçer. Burun kökünde gözün medial köşesinde a. angularis adını alarak sonlanır.
  - **Boyunda 4 dal verir; a. palatina ascendens**, ramus tonsillaris, a. submentalis, ramus glandularis.
  - **Yüzde 4 dal verir;** a. labialis inferior, a. labialis superior, ramus lateralis nasi, **a. angularis** (terminal dalı).
  - **R. lateralis nasi (a. facialis);** burun sırtını ve burun kanatlarını besler. Bu dal, a. ophthalmica'nın dalı olan **a. dorsalis nasi** ile anastomoz yapar (bu anastomozla, a. carotis externa ile a. carotis interna ağızlaşır)..



- **A. pharyngea ascendens;** a. carotis externa'nın arkaya doğru verdiği ilk yan daldır. Rr. pharyngealis , a. meningea posterior ve a. tympanica inferior adlı dallarıyla pharynx, meninks ve kulak kanlanmasına katılır. Dallarıyla tonsilla palatina kanlanmasınada katılır.

- **A. occipitalis;** a. carotis externa'nın arkaya doğru verdiği ikinci yan daldır. N. occiipitalis major ile birlikte seyreder. Verteks'e kadar SCALP'i besler. Trigonum occipitale'nin apeksinden geçer. SCM kasına ramus sternocleidomastoideus denilen bir dal verir (bu dal bazen tek başına a. carotis externa'dan çıkabilir).



148

İLGİLİ NOTLAR

Son yıllarda yaygınlaşan kozmetik uygulamalar nedeniyle, bu işlemlerin olası komplikasyonlarından biri olan ani görme kaybının (amaurosis fugax) altında yatan anatomik bağlantıların sorgulandığı bir sorudur. Burun sırtına yapılan dolgu enjeksiyonu sonrası gelişen ani görme kaybı, dolgu materyalinin a. angularis ile a. dorsalis nasi arasındaki anastomoz yoluyla a. carotis interna'nın dalı olan a. ophthalmica ve devamında a. centralis retinae'yi tıkamasından kaynaklanmaktadır

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. a. facialis ve a. opthalmica'nın anastomoz yapan dalları
Arteria angularis - Arteria dorsalis nasi

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Crista supraventricularis, **ventriculus dexter** içerisinde yer alır. Tricuspid kapak ile pulmoner kapak arasında yer alır. Bu yapı, sağ ventrikül içindeki kanı, **trabecula septomarginalis** ile birlikte koni şeklindeki infundibulum'un (conus arteriosus) üstündeki pulmoner kapağa yönlendirir. Anatomik olarak trabeküler yani kas kabarıklıklarına sağ ventrikül boşluğunu, düz olan conus arteriosus'tan ayırır. **Doğru Cevap: B**

109. Aşağıdakilerden hangisi arteria ophthalmica'nın bir dalı değildir?

A) Arteria ethmoidalis anterior
B) Arteria ethmoidalis posterior
C) Arteria infraorbitalis
D) Arteria lacrimalis
E) Arteria centralis retinae

Arteria infraorbitalis, **arteria maxillaris**'in bir dalıdır ve orbita altından geçerek yüzün orta kısmını besler. Arteria ophthalmica ile doğrudan bağlantısı yoktur.
Diğer seçeneklerdeki dallar ise a. ophthalmica'nın dallarıdır.
A. ophthalmica, orbita içindeki yapıları, göz küresini, göz kaslarını, konjonktivayı, göz kapaklarını, burun sırtını, alın cildini ve burun boşluğunun üst kısmını besler.
Arteria ophthalmica'nın dalları şunlardır:

- A. centralis retinae
- Aa. ciliares posteriores breves et longae
- A. lacrimalis
- A. supraorbitalis
- A. supratrochlearis
- A. dorsalis nasi
- A. ethmoidalis anterior ve posterior

Temel Bilimler 3. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 207

110. Aşağıdaki arterlerden hangisi arteria facialis'in bir dalı DEĞİLDİR?

A) Arteria palatina ascendens
B) Arteria submentalis
C) Arteria lateralis nasi
D) Arteria dorsalis nasi
E) Arteria angularis

Arteria dorsalis nasi, arteria facialis'in bir dalı değildir. Bu arter, arteria ophthalmica'nın burun sırtındaki cildi besleyen dalıdır. Arteria facialis'in a. angularis dalı ile anastomoz yapar.
A. facialis; a. carotis externa'nın trigonum caroticum içinde öne verdiği üçüncü yan dalıdır. Seyri sırasında trigonum submandibulare'de submandibular tükürük bezinin arkasından geçecek şekilde derinleşir ve tonsilla palatina'nın dışından geçer. Daha sonra mandibula'nın alt kenarından geçerken pulsasyonu alınır. Yüzde m. buccinator ile m. levator anguli oris'in üzerinden geçer. Burun kökünde gözün medial köşesinde **a. angularis** adını alarak sonlanır.

- **Boyunda 4 dal verir;**

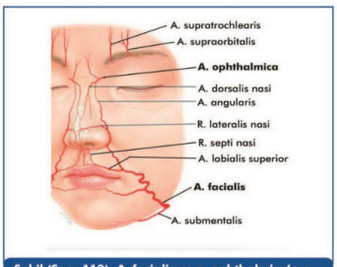
a. palatina ascendens, ramus tonsillaris, a. submentalis, ramus glandularis.

- **Yüzde 4 dal verir;**

a. labialis inferior, a. labialis superior, ramus lateralis nasi, a. angularis (terminal dalı).

Temel Bilimler 3. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 207

- **R. lateralis nasi (a. facialis);** burun sırtını ve burun kanatlarını besler. Bu dal, a. ophthalmica'nın dalı olan **a. dorsalis nasi** ile anastomoz yapar (bu anastomozla, **a. carotis externa ile a. carotis interna ağızlaşır**).



Şekil (Soru 110): A. facialis ve a. ophthalmica'nın yüz beslenmesine katılan dalları

Doğru Cevap: D

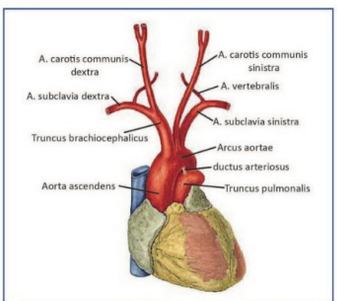
111. Aşağıdaki arterlerden hangisi truncus brachiocephalicus'tan orijin almaktadır?

A) A. carotis communis sinistra
B) A. subclavia sinistra
C) A. subclavia dextra
D) A. coronaria dextra
E) Truncus pulmonalis

Truncus brachiocephalicus, sağ tarafta arcus aortae'den çıkan ilk büyük daldır. Truncus brachiocephalicus, sağ sternoklaviküler eklemin arkasında iki ana dala ayrılır:

- **A. subclavia dextra**
- **A. carotis communis dextra**

Bazen, tiroid bezinin isthmusuna giden **a. thyroidea ima** isimli varyasyonel bir dal verir.



Şekil (Soru 111): Kalpten çıkan büyük damarlar ve dalları

Doğru Cevap: C

İLGİLİ NOTLAR

Son yıllarda yaygınlaşan kozmetik uygulamalar nedeniyle, bu işlemlerin olası komplikasyonlarından biri olan ani görme kaybının (amaurosis fugax) altında yatan anatomik bağlantıların sorgulandığı bir sorudur. Burun sırtına yapılan dolgu enjeksiyonu sonrası gelişen ani görme kaybı, dolgu materyalinin a. angularis ile a. dorsalis nasi arasındaki anastomoz yoluyla a. carotis interna'nın dalı olan a. ophthalmica ve devamında a. centralis retinae'yi tıkamasından kaynaklanmaktadır

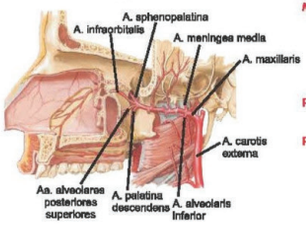
Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. a. facialis ve a. opthalmica'nın anastomoz yapan dalları
Arteria angularis - Arteria dorsalis nasi

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

A. maxillaris; A. carotis externa'nın parotis bezi içinde verdiği daha büyük olan uç dalıdır. **Collum mandibulae** ile **lig. sphenomandibulare** arasından geçip, fossa infratemporalis'e gelir. N. buccalis ile birlikte, genellikle m. pterygoideus lateralis'in iki başı arasından geçer.



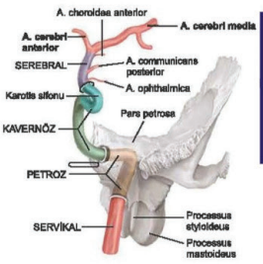
Mandibular bölümü (kemiği delen dallar)
- A. auricularis profunda
- A. tympanica anterior
- A. alveolaris inferior (r. mylohyoideus)
- **A. meningea media** (epidural hemoraji).

Pterigoid bölümü (kasları besleyen dallar)
- A. temporalis profunda, a. masseterica, a. buccalis, rr. pterygoidei

Pterigopalatin bölümü (orbita, burun, damak dalları)
- Aa. alveolares superiores posteriores
- A. infraorbitalis (a. alveolaris superior media ve anterior)
- **A. palatina descendens** (a. palatina major)
- **A. sphenopalatina:** Cavitas nasi'nin ana arteridir.

A. CAROTIS INTERNA

- Temporal kemildeki **canalis caroticus**'a girer, orta kulağın **ön duvarından** geçerek kanalın iç ağzından çıkıp, for. lacerum'un çatısından geçer. Sfenoid kemildeki **sulcus caroticus**'tan geçip, **sinus cavernosus**'a girer. Burada **n. abducens**'le birlikte dir.
- Anatomik olarak 4 bölümü vardır:



Temel Bilimler 3. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 071

- **A. ophthalmica:** Orbitayı, burun ve alın aldını, burun boşluğunu kanlandırır
  A. lacrimalis, a. ethmoidalis anterior ve posterior, a. palpebralis medialis, **a. supraorbitalis**, a. frontalis (**supratrochlearis**), **a. dorsalis nasi** (a. facialis'in dalları ile anastomoz yapar), Aa. ciliares posteriores (longi ve breves), a. ciliaris anterior, **a. centralis retinae**, rami musculares
- **A. hypophysialis superior**
- **A. communicans posterior:** Thalamus, hypothalamus, tractus opticus ve corpus mammillare'yi besler. a. carotis interna'yı, a. basilaris'in dalı olan a. cerebri posterior'a birleştirir
- **A. choroidea anterior**
- **A. cerebri anterior** ve **a. cerebri media**; uç dallarıdır.

A. cerebri anterior:

Hemisferin iç yüzünde arkaya doğru seyreder. Oksipital lob hariç **hemisferlerin iç yüzünü,** bacak ve ayağın motor ve duyu alanları, lobulus paracentralis(miksiyonun merkezi), Frontal lobun alt yüzünü besler.

- **A. communicans anterior:** Her iki tarafın a. cerebri anterior'larını birleştirir (en sık anevrizma görülen arter)
- **A. striata medialis (Heubner'in rekürren arteri);** capsula interna ve nuc. caudatus'un ön bölümünü besler.
- **A. pericallosa;** sulcus corporis callosi'de arkaya gider.
- **A. callosamarginalis;** a. cerebri anterior'un major dalıdır.

A. cerebri anterior oklüzyonunda veya kanamasında; Karşı taraf alt ekstremitelerde duyusal ve motor defisitler, kontralateral frontal lob belirtileri (gait apraxia), bilateral tıkanıklıklarında ise üriner inkontinans ortaya çıkabilir.

A. cerebri media

Sulcus lateralis cerebri'den geçer. **Hemisferlerin dış yüzünü;** bacak ve ayak hariç, geriye kalan vücut bölümünün motor ve duyu alanları ile oditör korteks, motor konuşma alanı (Broca) ve işitmenin assosiasyon alanını (Wernicke), radiatio optica'yı (lasmen) besler. Vizüel korteksle makula'nın temsil alanının beslenmesinden sorumludur.

- **Aa. centrales anterolaterales (aa. striatae laterales, lentikülostriat arterler);** substantia perforata anterior'dan beyin dokusuna girerler. **Capsula interna**'nın büyük bölümü ve **bazal çekirdekleri** beslerler.

A. cerebri media oklüzyonunda veya kanamalarında: Karşı taraf gövde (ACM), üst ekstremite ve yüzde duyu kaybı ve motor defisitler, bazal çekirdekler; capsula interna iskemisine bağlı bozukluklar ortaya çıkabilir. Hasar dominant (genellikle sol) hemisferde ise Broca ve Wernicke tipi afaziler, non-dominant hemisferde (sağ) ise kontralateral ihmal (neglect) sendromu ve anozognozi görülebilir. Geniş ACM tıkanıklıklarında kontralateral homonim hemianopsi (radiatio optica hasarı) görülebilir.

İLGİLİ NOTLAR

Son yıllarda yaygınlaşan kozmetik uygulamalar nedeniyle, bu işlemlerin olası komplikasyonlarından biri olan ani görme kaybının (amaurosis fugax) altında yatan anatomik bağlantıların sorgulandığı bir sorudur. Burun sırtına yapılan dolgu enjeksiyonu sonrası gelişen ani görme kaybı, dolgu materyalinin a. angularis ile a. dorsalis nasi arasındaki anastomoz yoluyla a. carotis interna'nın dalı olan a. ophthalmica ve devamında a. centralis retinae'yi tıkamasından kaynaklanmaktadır

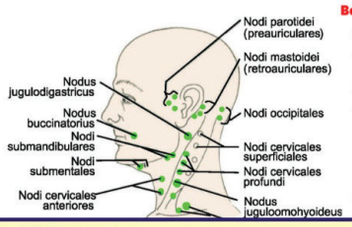
Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

4. Memenin lenfasının gitmediği lenf nodları
Lateral axillar lenf nodları

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

ANATOMİ / DOLAŞIM SİSTEMİ ANATOMİSİ — TUSEM

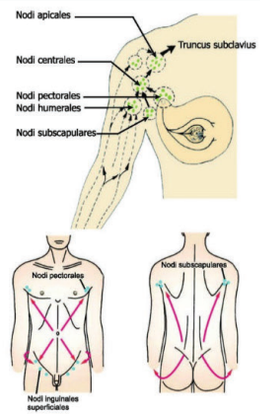


Baş-boyun lenf düğümleri

- Yüz bölgesi → nodi submandibulares
- Alt santral dişler, alt dudağın orta parçası ve dil ucu → nodi submentales
- Tonsilla palatina ve dil → nodus jugulodigastricus
- Dil → nodus juguloomohyoideus

Klinik
GİS veya toraks organlarının tümörlerinde derin boyun lenf düğümü grubuna ait olan **nodi supraclaviculares** tutulur. Bu lenf düğümlerinin **ductus thoracicus'la** bağlantıları vardır. Bunlardan

Temel Bilimler 4. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 173



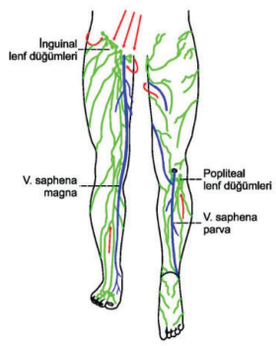
Aksiller lenf düğümleri

- **Nodi humerales (laterales):** Laterali hariç üst ekstremite
- **Nodi subscapulares (posteriores):** Crista iliaca'nın yukarısında kalan bel ve sırt bölgesi, toraks arka duvarı ve skapular bölge.
- **Nodi pectorales (anteriores):** Meme, toraks ön duvarı ve **umbilicus yukarısında kalan karın ön duvarından**

Memenin lenfatikleri: 3/4'ü pektoral geri kalan kısmın büyük bir bölümü de parasternal (internal torasik/mammaryan) lenf düğümlerine gider. Nodi interpectorales (**Rotter** düğümleri) memenin lenfini alır, ancak aksiller lenf düğümü grubuna ait değildir.

- **Nodi centrales (mediales):** Bu 3 grubun efferentlerini toplar.
- **Nodi apicales:** Aksiller lenf düğümlerinin terminal grubudur. Efferentleri truncus subclavius'u yapar.

V. cephalica'ya eşlik eden yüzeyel lenfatikler ile meme bezi üst dışının lenfatikleri **direkt olarak apikal lenf düğümlerine** açılırlar.



Yüzeyel inguinal lenf düğümleri:

- Gluteal bölgeden, **umbilicus altında kalan karın ön duvarından**
- Ligamentum teres uteri aracılığı ile cornu uteri'den,
- Perineum derisinden, perianal bölgeden, vulva, vagina'nın ve anal kanalın alt parçalarından, scrotum ve labium derisinden,
- Alt ekstremite büyük bölümü derisinin yüzeyel lenfini alır.

Alt ekstremitenin yüzeyel lenf damarları, **yüzeyel** inguinal lenf düğümlerine gider. **Sadece ayağın** ve **bacağın lateral bölümünün** lenfini taşıyan **yüzeyel** lenf damarları, v. saphena parva'ya eşlik ederek **popliteal lenf düğümlerine** drene olur.

Derin inguinal lenf düğümleri:

- V. femoralis'in medialinde bulunan 1-3 tane lenf düğümüdür. Düğümlerin bir tanesi, anulus femoralis'tedir ve buna **Rosenmüller (Cloquet)** lenf düğümü adı verilir.
- Glans penis (clitoridis) lenfi,
- Alt ekstremitenin derin lenf damarlarını,
- Popliteal lenf düğümlerinin efferentlerini alır.

173

İLGİLİ NOTLAR

Memenin lenfatik drenajıyla doğrudan ilişkili olmayan *nodi lymphatici axillares laterales*'i sorgulayan bilgi sorusudur. Üst ekstremitenin lenf drenajından sorumlu olan bu düğümler, meme parankimi için primer drenaj yolu değildir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

4. Memenin lenfasının gitmediği lenf nodları
Lateral axillar lenf nodları

Aksiller lenf nodülleri grupları

1	Mammaria eksterna (anterior veya pektoral grup)	Seviye 1
2	Skapular	Seviye 1
3	Aksiller ven	Seviye 1
4	**Santral**	**Seviye 2**
5	**İnterpektoral (Rotter)**	**Seviye 2**
6	Subklaviküler	Seviye 3

- Metastatik yayılımın derecesini belirlemek için aksiller lenf nodları **pektoralis minör kasına göre** üç seviyeye ayrılır;
  - **Seviye 1**: Pektoralis minörün alt kenarının **lateralinde** veya **altındakiler**
  - **Seviye 2**: Pektoralis minörün **arkadasındakiler** ve **önündekiler** (**interpektoral grup** = Rotter lenf nodları)
  - **Seviye 3**: Pektoralis minörün üst kenarının **medialindekiler**.

Temel Bilimler 4. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı
Sayfa 084

- **Aksiller ven grubu** (**lateral**); Üst ekstremitenin lenfatik drenajının çoğunu alır.
- **İnterpektoral grup** (**Rotter lenf nodları**); Pektoralis majör ve minör kasları arasında yerleşmiş lenf nodlarıdır.

MEMENİN ANOMALİLERİ

Memenin anomalileri

Politeli	• **Aksesuvar** meme başı demektir. Memenin en sık görülen konjenital anomalisidir. Bazı konjenital hastalıklarla (Turner sendromu, Fleisher sendromu, renal agenezi ve kardiyovasküler anomaliler) birlikte bulunur.
Ateli	• Meme başı yokluğudur.
Amasti	• Meme yokluğu demektir. Nadir görülür.
Amazi	• Glandüler meme dokusu yok ama **meme başı var** demektir. Nadir görülür.
Simmasti	• Her iki memenin medial kenarlarının birleşik olmasıdır.
Polimasti	• Turner sendromu (over agenezi ve disgenezi) ve Fleischer sendromu (meme uçlarının yer değiştirmesi ve bilateral renal hipoplazi) bileşen olarak polimastiye sahip olabilir.



Şekil: Poland sendromu

Poland sendromu
- + **Aynı taraflı memede** amasti veya hipoplazi
- + **Pektoral kaslarda veya serratus anterior kaslarda, kostalar**da veya kıkırdaklarında çeşitli boyutlarda görülen gelişim bozuklukları
- + **Brakidaktili veya sindaktili** ile karakterize hastalıktır.

Aksesuvar (Aksiller) Meme Dokusu

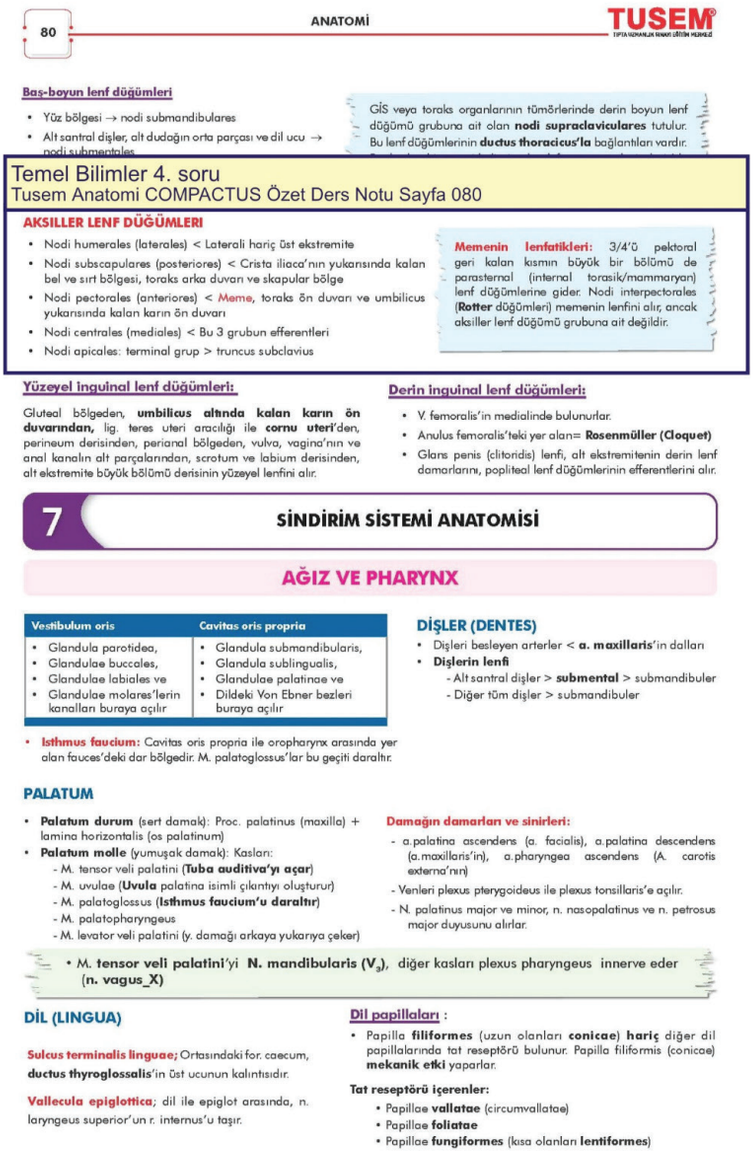
- Sıklıkla **bilateraldir**, **asimetrik** olabilir. **Süt çizgilerinde** yerleşir. En sık **aksilladadır**. Aksesuar meme dokusu, büyükse veya kozmetik olarak **rahatsız edici ise eksize edilir**. İlerde **hamilelikte** karşılaşılabilecek olası büyümeyi engellemek için de **çıkarılması düşünülebilir.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

4. Memenin lenfasının gitmediği lenf nodları
Lateral axillar lenf nodları

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



80 ANATOMİ TUSEM

Baş-boyun lenf düğümleri

- Yüz bölgesi → nodi submandibulares
- Alt santral dişler, alt dudağın orta parçası ve dil ucu → nodi submentales

GİS veya toraks organlarının tümörlerinde derin boyun lenf düğümü grubuna ait olan **nodi supraclaviculares** tutulur. Bu lenf düğümlerinin **ductus thoracicus'la** bağlantıları vardır.

Temel Bilimler 4. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 080

AKSİLLER LENF DÜĞÜMLERİ

- Nodi humerales (laterales) < Laterali hariç üst ekstremite
- Nodi subscapulares (posteriores) < Crista iliaca'nın yukarısında kalan bel ve sırt bölgesi, toraks arka duvarı ve skapular bölge
- Nodi pectorales (anteriores) < Meme, toraks ön duvarı ve umbilicus yukarısında kalan karın ön duvarı
- Nodi centrales (mediales) < Bu 3 grubun efferentleri
- Nodi apicales: terminal grup > truncus subclavius

Memenin lenfatikleri: 3/4'ü pektoral geri kalan kısmın büyük bir bölümü de parasternal (internal torasik/mammaryan) lenf düğümlerine gider. Nodi interpectorales (**Rotter** düğümleri) memenin lenfini alır, ancak aksiller lenf düğümü grubuna ait değildir.

Yüzeyel inguinal lenf düğümleri:

Gluteal bölgeden, **umbilicus altında kalan karın ön duvarından,** lig. teres uteri aracılığı ile **cornu uteri**'den, perineum derisinden, perianal bölgeden, vulva, vagina'nın ve anal kanalın alt parçalarından, scrotum ve labium derisinden, alt ekstremite büyük bölümü derisinin yüzeyel lenfini alır.

Derin inguinal lenf düğümleri:

- V. femoralis'in medialinde bulunurlar.
- Anulus femoralis'teki yer alan= **Rosenmüller (Cloquet)**
- Glans penis (clitoridis) lenfi, alt ekstremitenin derin lenf damarlarını, popliteal lenf düğümlerinin efferentlerini alır.

7 SİNDİRİM SİSTEMİ ANATOMİSİ

AĞIZ VE PHARYNX

Vestibulum oris	Cavitas oris propria
• Glandula parotidea, • Glandulae buccales, • Glandulae labiales ve • Glandulae molares'lerin kanalları buraya açılır	• Glandula submandibularis, • Glandula sublingualis, • Glandulae palatinae ve • Dildeki Von Ebner bezleri buraya açılır

- **Isthmus faucium:** Cavitas oris propria ile oropharynx arasında yer alan fauces'deki dar bölgedir. M. palatoglossus'lar bu geçiti daraltır.

DİŞLER (DENTES)

- Dişleri besleyen arterler < **a. maxillaris**'in dalları
- **Dişlerin lenfi**
  - Alt santral dişler > **submental** > submandibuler
  - Diğer tüm dişler > submandibuler

PALATUM

- **Palatum durum** (sert damak): Proc. palatinus (maxilla) + lamina horizontalis (os palatinum)
- **Palatum molle** (yumuşak damak): Kasları:
  - M. tensor veli palatini (**Tuba auditiva'yı açar**)
  - M. uvulae (**Uvula** palatina isimli çıkıntıyı oluşturur)
  - M. palatoglossus (**Isthmus faucium'u daraltır**)
  - M. palatopharyngeus
  - M. levator veli palatini (y. damağı arkaya yukarıya çeker)

Damağın damarları ve sinirleri:

- a.palatina ascendens (a. facialis), a.palatina descendens (a.maxillaris'in), a.pharyngea ascendens (A. carotis externa'nın)
- Venleri plexus pterygoideus ile plexus tonsillaris'e açılır.
- N. palatinus major ve minor, n. nasopalatinus ve n. petrosus major duyusunu alırlar.

- M. **tensor veli palatini**'yi **N. mandibularis (V_3)**, diğer kasları plexus pharyngeus innerve eder (**n. vagus_X**)

DİL (LINGUA)

Sulcus terminalis linguae; Ortasındaki for. caecum, **ductus thyroglossalis**'in üst ucunun kalıntısıdır.

Vallecula epiglottica; dil ile epiglot arasında, n. laryngeus superior'un r. internus'u taşır.

Dil papillaları :

- Papilla **filiformes** (uzun olanları **conicae**) **hariç** diğer dil papillalarında tat reseptörü bulunur. Papilla filiformis (conicae) **mekanik etki** yaparlar.

Tat reseptörü içerenler:

- Papillae **vallatae** (circumvallatae)
- Papillae **foliatae**
- Papillae **fungiformes** (kısa olanları **lentiformes**)

İLGİLİ NOTLAR

Memenin lenfatik drenajıyla doğrudan ilişkili olmayan *nodi lymphatici axillares laterales*'i sorgulayan bilgi sorusudur. Üst ekstremitenin lenf drenajından sorumlu olan bu düğümler, meme parankimi için primer drenaj yolu değildir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

4. Memenin lenfasının gitmediği lenf nodları
Lateral axillar lenf nodları

10 MEME HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

- **Cooper ligamanları (fibröz bantlar)** dermise dik yapışarak memeye yapısal destek sağlar. Aksilla apeksi **kostoklaviküler ligaman (Halsted ligaman)** ile tanımlanır. Lenfatik kanallar meme başı ve **areola altında** toplanır ve **Sappey pleksusunu** oluşturur.
- **Meme kanlanmasının** büyük kısmını, internal mammarian arter, posterior interkostal arterler ve aksiller arterden gelir. Venler ise arterlere eşlik eder.
- Kafa tabanından sakruma kadar devam eden **perivertebral ven pleksusu (Batson pleksusu)** ile **posterior 3. 4. 5. interkostal venler arasında anastomozlar** vardır. Metastaz yoludur.
- İnsanların **%75'inde** memeden gelen lenfatik akımı esas olarak **aksiller lenf nodlarına** gider. (%5'inde internal mamarian lenf nodlarına kalan %20 insanda hem aksilla hem internal mamarian lenf nodlarına gider)

Aksiller lenf nodülleri grupları

1	Mammaria eksterna (anterior veya pektoral grup)	Seviye 1
2	Skapular	Seviye 1
3	Aksiller ven	Seviye 1
4	**Santral**	**Seviye 2**
5	**İnterpektoral (Rotter)**	**Seviye 2**
6	Subklaviküler	Seviye 3

Temel Bilimler 4. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 022

- **Eksternal mammarian grup** (anterior veya pektoral grup); **ilk metastaz genellikle buraya** olmaktadır.
- **Aksiller ven grubu** (lateral); **Üst ekstremitenin lenfatik drenajının** çoğunu alır.
- İnterpektoral grup (**Rotter lenf nodları**); Pektoralis majör ve minör kasları arasında yerleşmiş lenf nodlarıdır.

Memenin Anomalileri

Politeli	• **Aksesuvar** meme başı demektir. **Memenin en sık görülen konjenital anomalisidir.** Bazı konjenital hastalıklarla (Turner sendromu, Fleisher sendromu, renal agenezi ve kardiyovasküler anomaliler) birlikte bulunur.
Ateli	• **Meme başı yokluğu**
Amasti	• **Meme yokluğu** demektir. Nadir görülür.
Amazi	• **Glandüler meme dokusu** yok ama **meme başı var** demektir. Nadir görülür.
Simmasti	• Her iki memenin medial kenarlarının birleşik olmasıdır.

- **Aksesuvar (Aksiller) Meme Dokusu** → polimastidir, bilateral, asimetrik olabilir. Süt çizgilerinde yerleşir. En sık aksillada dır.

Poland sendromu:
+ Aynı taraflı memede **amasti veya hipoplazi**
+ Pektoral kaslarda veya serratus anterior kaslarda, kostalarda veya kıkırdaklarında çeşitli boyutlarda görülen **gelişim bozuklukları**
+ **Brakidaktili veya sindaktili** ile karakterize hastalıktır.

- Meme şikayeti ile gelen her hastaya; **öykü, fizik muayane ve yaşına uygun görüntüleme** yapılması gerekir.

Ultrasonografi
+ **Ultrasonografi** lezyonların kistik veya solid olduğunu ayırmada önemlidir. Ayrıca meme kanserli hastalarda bölgesel lenf nodlarını göstermek için de kullanılabilir.
+ **Malign lenf nodlarının özellikleri** → Kortikal kalınlaşma göstermesi, Şeklinin daha dairesel bir görünümde olması, 10 mm'den daha büyük olması, Hilusunun yağsız olması, Hipoekoik olması

- Amerikan Kanser Birliği **40 yaşından itibaren yıllık** mamografi taraması önerir. Kadın **sağlığı iyi olduğu** ve **en az 10 yıl daha yaşaması beklendiği sürece** taramaya devam edilmelidir. **BRCA1 pozitif hastalarda ilk mamografi 25 yaşında, BRCA2 pozitif hastalarda 25-30 yaşlarında** çekilebilir.

Mamografide kanser bulguları

Primer kanser bulguları
• Spiküler uzantıları olan lezyon • Saçılmış (serpiştirilmiş) **mikrokalsifikasyonlar** (özellikle sayı > 5 ise ve pleomorfik ise); kanserle ilişkili mikrokalsifikasyonlar, değişik şekil ve yoğunlukta, < 0.5-1mm arasında, ince ve lineerdir.
Diğer patolojik bulgular
• Asimetrik dansite, Duktal asimetri, Normal meme yapısının distorsiyonu

Breast Imaging Reporting and Data System (BI RADS)

0	Yetersiz değerlendirme	Ek görüntüleme ihtiyacı vardır. (USG, MR gibi)
1	Negatif	Yıllık rutin mamografik takip
2	Benign bulgular	Yıllık rutin mamografik takip
3	Olası benign (<%2)	Kısa aralıklı takip (2 yıllık süre için 6 aylık)
4	**Malignite yönünden lezyon şüpheli (%2-95)**	**Biyopsi gerekir**
5	**Lezyon büyük olasılıkla malign (>%95)**	**Biyopsi gerekir**
6	Patolojik olarak kanıtlanmış malignite	Tedaviye devam edilir

22

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

4. Memenin lenfasının gitmediği lenf nodları
Lateral axillar lenf nodları

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Karaciğerin üst yüzeyinden gelen lenf sıvısı **ductus thoracicus** adı verilen ana lenfatik kanala drene olur. Ductus thoracicus; gövdenin sol yarısı, alt ekstremiteler, pelvis ve karın içi organlardan gelen lenfi toplayarak venöz sisteme taşır. Karaciğerin diyafragmatik yüzü de bu drenaj alanına dahildir.

Doğru Cevap: A

100. Ayağın ve topuğun lateral bölümünün lenfini taşıyan yüzeyel lenf damarları hangi lenf düğümlerine açılır?

A) Popliteal lenf düğümlerine
B) Derin inguinal lenf düğümlerine
C) Yüzeyel inguinal lenf düğümlerine
D) Apikal lenf düğümlerine
E) Eksternal iliak lenf düğümlerine

Ayağın ve topuğun lateral yüzeylerinden gelen yüzeyel lenf damarları, **v. saphena parva** eşliğinde yukarı doğru ilerleyerek **popliteal lenf düğümlerine** açılır.

Nodi popliteales; fossa poplitea'da, v. saphena parva'nın terminasyonu yakınında 6-7 tane lenf düğümüdür. Afferentleri, v. saphena parva ve tibial venlere eşlik eder. Efferentleri, derin inguinal lenf düğümlerine gider.

Ayak sırtı, ayak sırtının medial bölümü ve ayak tabanının lenfini taşıyan yüzeyel lenf damarları, v. saphena magna ile birlikte seyrederek yüzeyel inguinal lenf düğümlerinin distal grubuna drene olur.

Doğru Cevap: A

101. Yanaklar, üst dudak ve alt dudağın lateral kısımlarından gelen lenf, aşağıdaki hangi lenf düğümlerine drene olur?

A) Submental lenf düğümleri
B) Submandibular lenf düğümleri
C) Parotideal lenf düğümleri
D) Yüzeyel servikal lenf düğümleri
E) Temporal lenf düğümleri

Yanaklar, üst dudak ve alt dudağın lateral kısımlarından gelen lenfatik drenajın büyük bölümü **nodi lymphoidei submandibulares** (submandibular lenf nodları)'a olur. Bu lenf nodları, ağız boşluğu, dilin kenarları, burun yan duvarı ve diş etlerinden gelen lenfi de alır.

Alt dudağın sadece orta kısmının lenfası, submental lenf nodlarına drene olur.

Doğru Cevap: B

102. Boynun arka üçgeninde, clavicula'nın hemen üzerinde yer alan "Virchow düğümü" olarak da bilinen lenf nodları hangi lenfatik kanala drene olur?

A) Ductus lymphaticus dexter
B) Ductus thoracicus
C) Truncus jugularis
D) Truncus subclavius
E) Cisterna chyli

Sol trigonum supraclaviculare'de bulunan sol supraclavicular lenf nodları (Virchow lenf düğümü) vücudun büyük kısmından lenf toplayan **ductus thoracicus**'un venöz sisteme döküldüğü angulus venosus sinister (sol vena subclavia ve sol vena jugularis interna'nın birleşme açısı) yakınında yer alır. Bu lenf nodlarında ductus thoracicus'a drene olurlar. Ductus thoracicus'la olan yoğun bağlantıları nedeniyle karın içi maligniteleri (örneğin mide kanseri) bu lenf nodlarına metastaz gelişip büyüyebilirler (Troisier belirtisi). Bu büyüme gastrointestinal sistem maligniteleri için lenfatik yayılımında erken belirti olabilir, bu nedenle klinik önemleri çok büyüktür.

Doğru Cevap: B

103. Meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması planlanan bir hastada, metastazın ilk olarak saptanma olasılığının en yüksek olduğu lenf nodu grubu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Nodi lymphatici apicales
B) Nodi lymphatici subscapulares
C) Nodi lymphatici pectorales
D) Nodi lymphatici humerales
E) Nodi lymphatici centrales (intermedii)

Meme parankiminin lenfatik drenajının %75'inden fazlası fossa axillaris'te bulunan lenf nodlarına doğru gerçekleşir. Aksiller lenf nodları içerisinde, m. pectoralis minor'un alt kenarı boyunca uzanan **nodi lymphatici pectorales (anterior grup)**, memenin özellikle lateral kadranlarından gelen lenfin büyük bir bölümünün ilk olarak drene olduğu istasyondur.

Temel Bilimler 4. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 205

Nodi lymphatici humerales (lateral grup), aksillanın lateral duvarın yer alırlar ve üst ekstremitenin tamamına yakınından gelen lenfi drene eder. Meme parankiminin lenfatik drenajıyla doğrudan ve birincil bir ilişkileri yoktur.

Nodi lymphatici subscapulares (posterior grup), aksillanın arka duvarı boyunca yer alırlar ve primer olarak sırtın üst kısmı ile omuzun arka bölgesinden gelen lenfi drene eder. Memenin lenfatik drenajında pektoral grup kadar baskın bir rol oynamaz, bu nedenle ilk metastaz yeri olma olasılığı daha düşüktür.

Nodi lymphatici centrales (intermedii), aksiller yağ dokusu içine gömülüdürler ve pektoral, subskapular ve humeral gruplardan gelen lenfi topladıktan sonra apikal nodlara ileten bir ara istasyon görevi görürler. Dolayısıyla, pektoral (sentinel) gruptan sonra lenfatik akımın ulaştığı bir duraktır ve ilk metastaz yeri olma olasılığı pektoral gruba göre çok daha azdır.

Nodi lymphatici apicales, aksillanın tepesinde (apex) yer alır ve diğer tüm aksiller lenf nodu gruplarından (pektoral, subskapular, humeral, santral) gelen lenfin toplandığı son istasyondur. Buradan lenf, **truncus subclavius** aracılığıyla sistemik dolaşıma katılmak için **sağda ductus lymphaticus dexter**'a **solda ductus thoracicus**'a açılır. Apikal nodların tutulumu, hastalığın daha ileri bir evrede olduğunu gösterir ve bu grup birincil sentinel nod istasyonu değildir.

Doğru Cevap: C

104. Kalpte ventriculus dexter içinde yer alan trabecula septomarginalis, hangi oluşumlar arasında uzanır?

A) Septum interventriculare – M. papillaris anterior
B) Septum interventriculare – M. papillaris posterior
C) Septum interventriculare – M. papillaris septalis
D) Septum interventriculare – T
E) Septum interatriale – M. papillaris septalis

İLGİLİ NOTLAR

Memenin lenfatik drenajıyla doğrudan ilişkili olmayan *nodi lymphatici axillares laterales*'i sorgulayan bilgi sorusudur. Üst ekstremitenin lenf drenajından sorumlu olan bu düğümler, meme parankimi için primer drenaj yolu değildir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Chorda tympani yaralanırsa görülen bulgu
Dilde tad duyusu kaybı

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

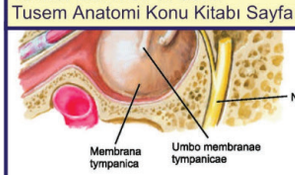
TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

ANATOMİ / SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ

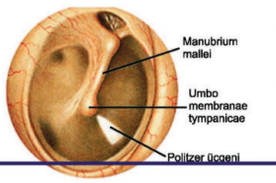
AURIS MEDIA



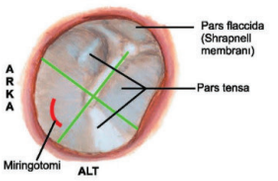
Temel Bilimler 5. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 274



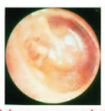
- **Manubrium mallei**, membrana tympanica'nın iç yüzüne yapışır. Zarın dış yüzünde orta noktada yaptığı çöküntüye **umbo membranae tympanicae** denir.
- **Chorda tympani,** zara yaslanarak geçer.



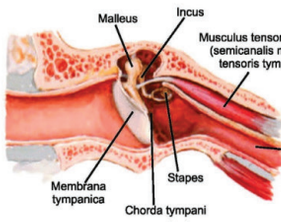
- **Politzer üçgeni;** otoskop ile muayene sırasında ön-alt kadranda otoskop ışığının yansıması ile oluşan koni şeklindeki parlak ışık reflesidir. Seröz otit'te tüp yerleştirilen kadrandır.
- **Miringotomi;** parasentez için en tehlikesiz olan **arka-alt** kadrandan yapılır. Ön-alt kadran tüp takımında kullanılır. Zarın üst yarımı; fazla vasküler olması, kulak kemikçikleri ve chorda tympani ile olan komşuluğu nedeniyle tehlikelidir.



- **Zarın dış yüzünün duyusunu;** n. auriculotemporalis ve n. vagus'un auriküler dalı taşır.
- **Zarın iç yüzünün duyusunu;** n. glossopharyngeus n. tympanicus (Jacobson).



Şekil: Kulak zarının normal görünümü



TUBA AUDITIVA (EUSTACHIAN TÜPÜ)

- Orta kulak boşluğunu nazofarinks'e bağlar.

+ Basınç farklılıklarında tuba auditiva'yı açan kas, m. tensor veli palatini'dir.
+ M. salpingopharyngeus'da yardım eder.
+ Duyusunu n. glossopharyngeus taşır.

Vaka sorusu:

+ Yedi yaşında yüksek ateşi olan bir kız çocuk hastaneye getiriliyor. Fizik muayene sırasında hasta kulağındaki ağrıdan şikâyet ediyor. Boğazının kırmızı ve iltihaplı görünmesi farenjit teşhisini doğruluyor.
+ **Hangi yapı enfeksiyonun cavitas tympani (orta kulak)'ye yayılması için bir yol sağlar?**

Açıklama:

+ **Tuba auditivae (Faringotimpanik "östaki" tüp), orta kulağı** ve **nazofarinksi** birbirine bağlar. Bu nedenle enfeksiyonun yayılmasına neden olmuştur.
+ **Not:** Choanae, burun boşluğu ile nazofarinks arasındaki açıklıktır, ancak enfeksiyonun yayılmasına dahil değildirler.

274

İLGİLİ NOTLAR

İki aşamalı bir sorudur. Bu soruda kulak zarına yapılan cerrahi işlemler sırasında chorda tympani'nin yaralanma olasılığı ve buna bağlı tat duyusu kaybı bulgusuyla bağlantı kurulması beklenmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Chorda tympani yaralanırsa görülen bulgu
Dilde tad duyusu kaybı

İki aşamalı bir sorudur. Bu soruda kulak zarına yapılan cerrahi işlemler sırasında chorda tympani'nin yaralanma olasılığı ve buna bağlı tat duyusu kaybı bulgusuyla bağlantı kurulması beklenmiştir.

ANATOMİ / KEMİKLER — TUSEM

OS TEMPORALE

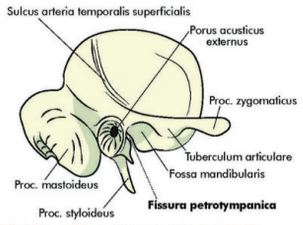
- Pars squamosa, pars tympanica ve pars petrosa(petromastoidea) adlı bölümleri vardır.

Pars Squamosa:

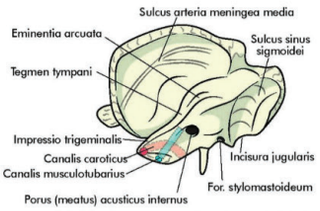
- **Sulcus arteriae temporalis superficialis;** dış yüzdeki bu olukta a. temporalis superficialis vardır.
- **Sulcus arteriae meningea media;** iç yüzdeki bu olukta a. meningea media vardır.
- **Proc. zygomaticus;** öne uzanan bu çıkıntı, os zygomaticum'un proc. temporalis ile arcus zygomaticus'u oluşturur.
- **Fossa mandibularis (glenoidalis);** caput mandibulae'nın girdiği bu çukur çene eklemi oluşumuna katılır.
- **Tuberculum articulare;** Fossa mandibularis'in önündedir ve çene ekleminde caput mandibula'nın öne hareketini sınırlar.

Pars tympanica:

- **Meatus acusticus externus;** dış kulak yolunu yapan geçittir. Dışarıya açılan deliği porus acusticus internus'tur.



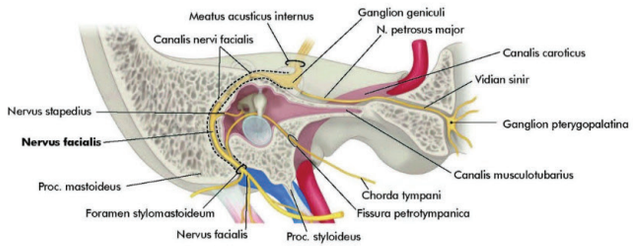
Şekil: Sağ temporal kemik dış yan (lateral) görünüm



Şekil: Sağ temporal kemik iç yan (medial) görünüm

Temel Bilimler 5. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 027

- **Canalis nervi facialis;** içinde n. facialis ve ganglionu (ganglion geniculi) bulunur. N. facialis meatus acusticus internus'dan sonra bu kanala geçer. Kanalın içinde 3 dal verir. Kanalın başlangıcındaki ganglion geniuli'de n. facialis'in verdiği ilk dal n. petrosus major'dur. İkinci dalı n. stapedius, üçüncü dalı ise chorda tympani'dir. Kanalın sonunda foramen stylomastoideum vardır.
- **Foramen stylomastoideum;** n. facialis temporal kemik içindeki dallarını verdikten sonra kafatasını bu delikten terk eder.
- **Fissura petrotympanica (Glaser yarığı);** pars petrosa ve pars tympanica arasındaki bu yanıktan **chorda tympani** orta kulak boşluğunu terk eder.
- **Canalis caroticus;** a. carotis interna, bu kanaldan kafa içerisine girer.
- **Impressio trigeminalis;** petroz apeksin ön yüzünde bulunur. Ganglion trigeminale oturur.
- **Tegmen tympani;** cavitas tympani'nin çatısını yapan ince kemik lameldir.
- **Canalis musculotubarius;** üst yarısında **m. tensor tympani** alt yarısında tuba auditiva yer alır.
- **Eminentia arcuata;** canalis semicircularis anterior'un yaptığı kabarıklıktır.



Şekil: Sağ temporal kemik içinde n. facialis seyri

27

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

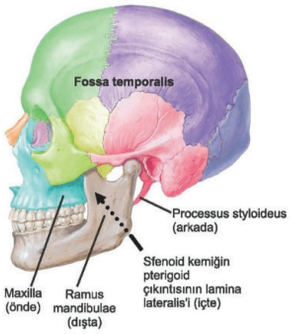
5. Chorda tympani yaralanırsa görülen bulgu
Dilde tad duyusu kaybı

İki aşamalı bir sorudur. Bu soruda kulak zarına yapılan cerrahi işlemler sırasında chorda tympani'nin yaralanma olasılığı ve buna bağlı tat duyusu kaybı bulgusuyla bağlantı kurulması beklenmiştir.

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

ANATOMİ / KEMİKLER

FOSSA TEMPORALIS



Şekil: Fossa infratemporalis'in sınırları

Arcus zygomaticus'un yukarısında kalan çukur alandır.

İçinde bulunan anatomik yapılar

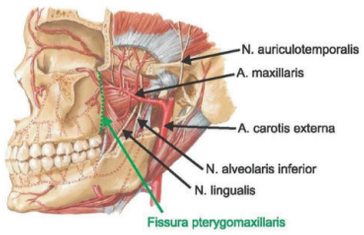
TEMPORALIS sözcüğü içeren yapılar bu çukurdadır.

- **N. facialis'in temporal dalları**
- **A.v. temporalis superficialis**
- **N. auriculotemporalis**
- **M. temporalis**
- A.v. temporalis profunda anterior ve posterior

Pterion; sfenoid'in büyük kanadı ile temporal, frontal ve paryetal kemiklerin bir araya gelerek, "**H**" harfi şeklinde bir görünüm oluşturdukları noktadır. Bu noktanın hemen derininde a. meningea media'nın ön dalı bulunur. Sulcus lateralis cerebri'nin (sylvian oluğu) ön ucu bu nokta ile aynı hizadadır.

- Arcus zygomaticus'un altındaki açıklıkla, fossa infratemporalis'e bağlanır. Bu açıklıktan m. temporalis geçer.

FOSSA INFRATEMPORALIS



- Bu fossa; arcus zygomaticus'un altında kalan açıklık ile fossa temporalis'e, fissura pterygomaxillaris ile de fossa pterygopalatina'ya bağlanır.
- **Fissura pterygomaxillaris**, maksilla'nın arkası ile sfenoid kemiğin processus pterygoideus'u arasında kalan bir yarıktır. **A. maxillaris,** bu yarık aracılığıyla fossa infratemporalis'ten fossa pterygopalatina'ya geçer.
- Fossa infratemporalis'i fossa crani media'ya foramen ovale ve for. spinosum adlı 2 delik bağlar;
  - **foramen ovale**: içinden n. mandibularis dalları ve n. petrosus minor geçer.
  - **foramen spinosum**: a. meningea media geçer.
- **Foramen mandibulae**'de bu fossa'dadır.

İçinde bulunan anatomik yapılar

- **A. maxillaris** (3 bölümü olan bu arter, **birinci** ve **ikinci bölümü**'nün dallarını fossa infratemporalis'da verir)
  - arterin **birinci** bölümünden daha çok kemiklere doğru giden a. auricularis profunda, a. tympanica anterior, a. alveolaris inferior, a. meningea media dalları çıkar. **A. meningea media** bu fossa'da verdiği **en önemli dalıdır**.
  - arterin **ikinci** bölümü çiğneme kasları ve yanağı beslemek için **m. pterygoideus lateralis'in iki başı arasından geçerek** a. temporalis profunda, a. masseterica, rr. pterygoidei ve a. buccalis dallarını verir.
- **Parotis bezinin derin parçası**
- **Ganglion oticum;** for. ovale'nin altındadır. n. glossopharyngeus'tan gelen **n. petrosus minor** adlı parasimpatik liflerin sinaps yaptığı parotis bezinin otonom ganglionudur.

Temel Bilimler 5. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 036

- **Chorda tympani;** n. facialis'in dil ön 2/3'ten tat duyusu alan dalıdır. Bu fossada n. lingualis'e katılır.
- **Plexus pterygoideus;** çiğneme kaslarının venlerinin oluşturduğu pleksustur (vena maxillaris burdan başlar).

+ **N. auriculotemporalis**, hem fossa temporalis'te hem de fossa infratemporalis'te yer tutan yapıdır.

36

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Chorda tympani yaralanırsa görülen bulgu
Dilde tad duyusu kaybı

İki aşamalı bir sorudur. Bu soruda kulak zarına yapılan cerrahi işlemler sırasında chorda tympani'nin yaralanma olasılığı ve buna bağlı tat duyusu kaybı bulgusuyla bağlantı kurulması beklenmiştir.

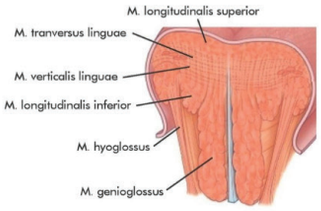
Dilin iç (intrinsik) kasları

M. longitudinalis superior: dilin boyunu kısaltırken, **dilin ucunu yukarı doğru büker**. Dilin üst yüzünü konkavlaştırır.

M. longitudinalis inferior: dilin boyunu kısaltırken, **dilin ucunu aşağı doğru büker**. Dilin üst yüzünü konveksleştirir. Bu kas m. genioglossus ile m. hyoglossus arasındadır.

M. verticalis linguae: dili **genişletir** ve **düzleştirir**. M. transversus linguae ve m. genioglossus'la birlikte çalışarak, ağız açıkken dilin çıkarılmasına yardımadır.

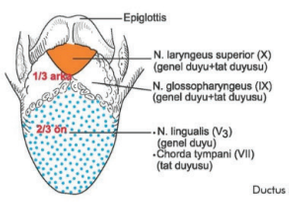
M. transversus linguae: dili **daraltır** ve **yükseltir**.

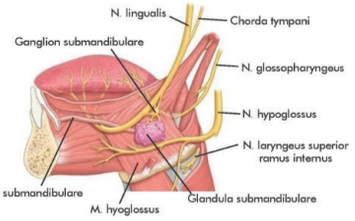


Temel Bilimler 5. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 177

Dilin sinirleri

- Papillae vallatae'ler hariç, dilin 2/3 ön bölümünden genel duyuyu **n. lingualis** (n. trigeminus'un dalı olan n. mandibularis'in dalıdır), tat duyusunu **chorda tympani** (n. facialis'in dalı) taşır.
- 1/3 arka bölümünden ve papillae vallatae'lerden, her iki duyuyu da **n. glossopharyngeus** taşır.
- Epiglottis'in önündeki dil arka bölümünden her iki duyuyu **n. laryngeus superior'un ramus internus'u** (n. vagus) taşır.

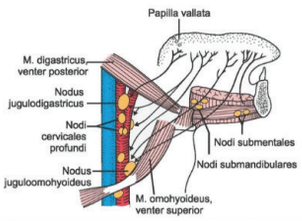


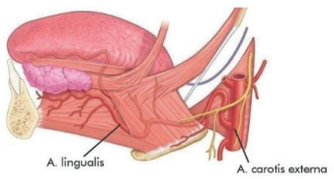


+ **M. hyoglossus'un dış yüzü;** n. hypoglossus, n. lingualis, glandula sublingualis, ganglion submandibulare, glandula submandibularis ve ductus submandibularis ile **komşudur**.

Dilin damarları ve lenfatikleri

- Ana arteri, **a. lingualis**'tir (a. carotis externa). Venöz kanı, v. lingualis aracılığıyla **v. jugularis interna**'ya boşalır.
- Dilin lenf damarları; **submental** (dilin ucu), **submandibüler** (dilin ön 2/3'lük kısmının yan tarafları) ve **derin servikal** lenf düğümlerine **(özellikle nodus juguloomohyoideus** ve kısmen de **nodus jugulodigastricus)** gider.
- Dil kökünün lenf damarları; **bilateral olarak derin servikal lenf düğümlerine** giderler.





Beclard üçgeni: Dil ameliyatlarında a. lingualis'e ulaşılan sahaya verilen isimdir. M. hyoglossus'un arka kenarı, m. digastricus venter posterior ile os hyoideum'un cornu majus'u arasında kalan üçgen sahadır.

177

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Chorda tympani yaralanırsa görülen bulgu
Dilde tad duyusu kaybı

İki aşamalı bir sorudur. Bu soruda kulak zarına yapılan cerrahi işlemler sırasında chorda tympani'nin yaralanma olasılığı ve buna bağlı tat duyusu kaybı bulgusuyla bağlantı kurulması beklenmiştir.

N. FACIALIS (VII)

- Motor, duyu ve parasimpatik lif içeren **miks (karışık)** bir sinirdir. Üç tane çekirdeği vardır.
- **N. intermedius;** n. facialis'in duyu köküdür. İçerisinde parasimpatik lifler de bulunur.

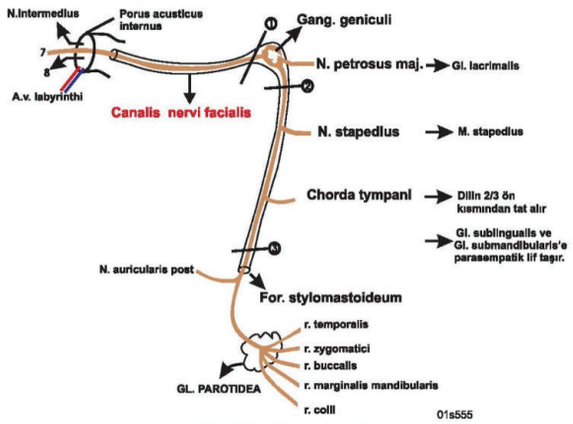
1. **Nuc. nervi facialis;** motor çekirdeğidir. Pons'ta lokalizedir. Çekirdekten çıkan motor liflerin innerve ettiği kaslar;
   - **Mimik kasları, m. stapedius, m. stylohyoideus** ve **m. digastricus venter posterior.**
2. **Nuc. salivatorius superior;** parasimpatik çekirdektir (gl. lacrimalis'e giden bölümüne **nuc. lacrimalis** denilir).
   - Gl. lacrimalis, gll. nasales, gll. pharyngeales, gll. palatinae, gll. buccales, gll. labiales (n. petrosus major ile).
   - Gl. sublingualis ve gl. submandibularis (chorda tympani ile).
3. **Nuclei tractus solitarii;** tat duyusunun **ikinci** nöronlarının bulunduğu çekirdektir.
   - **Ganglion geniculi** fasiyal sinirin duyu ganglionudur. Temporal kemikteki fasiyal kanal içinde ve 1. dirsektedir. Ganglion içinde genel somatik duyuların ve tat duyusunun **birinci** nöronları bulunur.
   - Damak (n. petrosus major) ve dilin 2/3 ön bölümünden (chorda tympani) özel visseral afferent (tat) duyular alır.
   - Nervus facialis'in dış kulak yolu ve kulak kepçesinden genel somatik duyu alan çok az miktardaki lifleri beyin sapındaki ilgili n. trigeminus çekirdeklerinde sonlanırlar.

Temporal kemikteki **canalis nervi facialis (Fallopian kanalı)** içinde seyreder. **Kemik içi en uzun** seyirli kranyal sinirdir. Kanalın iç ağızı meatus acusticus internus, dış ağızı foramen stylomastoideum'dur. Kanal içerisinde verdiği dallar;

- **N. petrosus major;** ganglion geniculi hizasında verdiği daldır. Simpatik bir sinir olan n. petrosus profundus ile birleşip n. canalis pterygoidei'yi (vidian siniri) oluşturur. Canalis pterygoideus'dan geçer ve fossa pterygopalatina'ya gelir.

Temel Bilimler 5. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 264

- **Chorda tympani;** foramen stylomastoideum'un biraz yukarısında verdiği daldır. Orta kulağa arka duvarından girer, kulak zarının iç yüzünden geçer. Fissura petrotympanica'dan (Glaser yarığı) geçerek temporal kemiği terk eder ve fossa infratemporalis'e gelir. Burada n. lingualis'e (n. mandibularis'in dalı) katılır. Parasimpatikleri ganglion submandibulare'de sinaps yaparak **gl. sublingualis** ve **gl. submandibularis**'e salgı yaptırır. Dilin ön 2/3'ünden **tat** duyusunu da taşır.
- **N. auricularis posterior;** foramen stylomastoideum'dan çıkınca verdiği ilk daldır. Kulak kepçesi kaslarını ve m. occipitofrontalis venter occipitalis'i innerve eder. Auricula'da küçük bir alandan deri duyusu taşır.



Şekil: N. facialis'in kanal içi dalları

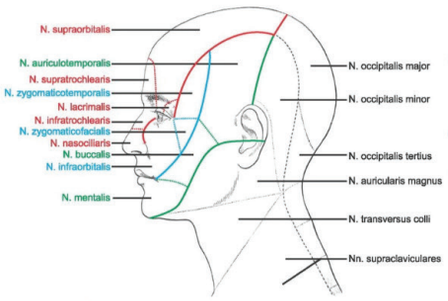
264

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Chorda tympani yaralanırsa görülen bulgu
Dilde tad duyusu kaybı

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



N. trigeminus felcinde: İlgili sinir dalının dağıldığı bölgede **duyu kayıplarına** ek olarak;

- **Kornea** (ophthalmicus) ve **aksırma** (maxillaris) refleksleri kaybı görülür.
- **Çiğneme kasları felci** nedeniyle çene açıldığında lezyon tarafına deviye olur.

N. FACIALIS (VII)

- N. **intermedius**; sinirin **duyu (+PS)** kökü. Temporal kemikteki **canalis nervi facialis** (Fallopian) içinde kemik içi seyri en uzun KS .
- Canalis nervi facialis'in iç ağzı **meatus acusticus internus**'ta, dış ağzı **foramen stylomastoideum**'da dır.

Nuc. nervi facialis (motor, ÖVE): Mimik kasları, m. stapedius, m. stylohyoideus ve m. digastricus venter posterior.

Nuc. salivatorius superior (parasimpatik, GVE): Gl. lacrimalis'e giden bölümü: **nuc. lacrimalis**.

- **Gl. lacrimalis**, gll. nasales, gll. pharyngeales, gll. palatinae, gll. buccales, gll. labiales **(n. petrosus major)**.
- **Gl. sublingualis** ve **gl. submandibularis** (**chorda tympani**).

Nuclei tractus solitarii (tat, ÖVA): Tat duyusunun 2. nöronlarını içerir.

- **Damak** (n. **petrosus major**) ve **dilin 2/3 ön bölümünden** (**chorda tympani**) ile tat duyusu alınır.

- N. facialis'in dış kulak yolu ve kulak kepçesinden duyu alan az miktardaki lifleri (**GSA**) beyin sapındaki ilgili trigeminus çekirdeklerinde (nuc. spinalis nervi trigemini) sonlanır.

Kanal içerisinde verdiği dallar;

Temel Bilimler 5. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 117

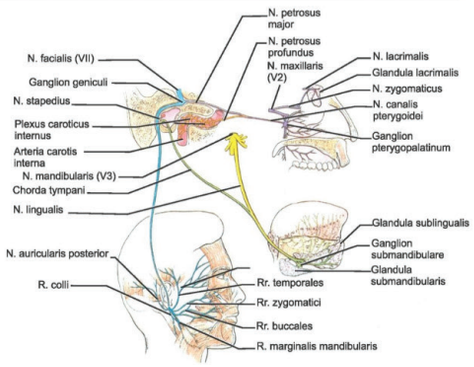
- **Chorda tympani**
  - For. stylomastoideum'un biraz yukarısında verir.
  - Orta kulağa arka duvarından girer, **kulak zarının iç yüzünden** geçer.
  - **Fissura petrotympanica**'dan (**Glaser**) temporal kemiği terk ederek **Fossa infratemporalis'e geçer.**
  - N. lingualis'e (V_3) katılarak dil ön 2/3'e ulaşır.

Kanalı terk edince verdiği dallar;

- **N. auricularis posterior**
  - For. stylomastoideum'dan çıkınca verdiği ilk dal.
  - Kulak kepçesi kaslarını ve m. occipitofrontalis venter occipitalis'i innerve eder.
  - Auricula'da küçük bir alandan deri duyusu taşır.
- R. stylohyoidei ve r. digastrici

Gl. parotidea içinde verdiği dallar

- Rr. temporales,
- Rr. zygomatici,
- Rr. buccales,
- R. marginalis mandibulae,
- R. cervicalis (colli)



İLGİLİ NOTLAR

İki aşamalı bir sorudur. Bu soruda kulak zarına yapılan cerrahi işlemler sırasında chorda tympani'nin yaralanma olasılığı ve buna bağlı tat duyusu kaybı bulgusuyla bağlantı kurulması beklenmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Chorda tympani yaralanırsa görülen bulgu
Dilde tad duyusu kaybı

İki aşamalı bir sorudur. Bu soruda kulak zarına yapılan cerrahi işlemler sırasında chorda tympani'nin yaralanma olasılığı ve buna bağlı tat duyusu kaybı bulgusuyla bağlantı kurulması beklenmiştir.

AURIS MEDIA

Temel Bilimler 5. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 122

- Chorda tympani, zarın iç yüzüne yaslanarak geçer.
- **Politzer** üçgeni; ön-alt kadranda (tüp yerleştirilir)
- Miringotomi; arka-alt kadranda
- **Kulak zarının dış yüzünün duyusu;**
  - N. **auriculotemporalis**
  - N. vagus, **r. auricularis (Arnold)**
- Zarın iç yüzünün duyusu;
  - N. glossopharyngeus, **n. tympanicus (Jacobson)**.

TUBA AUDITIVA (EUSTACHIAN TÜPÜ)

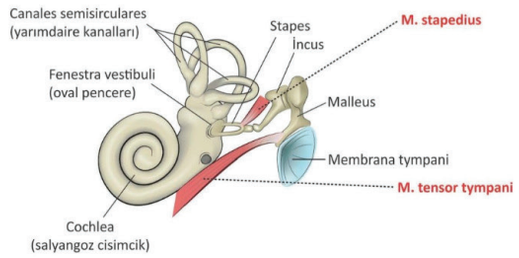
- Orta kulak boşluğunu nazofarinks'e bağlar.
- Basınç farklılıklarında tuba auditiva'yı açan kas, m. tensor veli palatini'dir.
- M. salpingopharyngeus'da yardım eder.
- Duyusunu n. glossopharyngeus taşır.

Kulak kemikçikleri

- Membrana tympanica'dan, fenestra vestibuli'ye doğru; **malleus, incus** ve **stapes (MIS)** olarak sıralanırlar.
- **Malleus; en büyük** kemikçiktir. Şekli çekice benzer. **Manubrium mallei** kulak zarına tutunur. Manubrium'un üst ucuna **m. tensor tympani**'nin tendonu yapışır.
- **Incus;** şekli örs'e benzer. Caput mallei ile **sellar** tip eklem yapar **(articulatio incudomallearis)**. Stapes ile **sferoid** tip eklem kurar **(articulatio incudostapedialis)**.
- **Stapes;** vücudun **en küçük** kemiğidir. Şekli üzengi'ye benzer. Basis stapedis, oval şekilli olup fenestra vestibuli'ye elastik bir bağ aracılığıyla tutunur **(syndesmosis tympanostapedialis)**. Boynunun arka tarafına **m. stapedius**'un tendonu insersiyo yapar.

Kulak kemikçikleri kasları

- Kulak kemikçiklerinin hareketlerini kontrol eden iki kastır. Akustik reflekslerde fonksiyonları vardır.
- **M. tensor tympani;** semicanalis musculi tensoris tympani denilen kanal içindedir. Sonuç tendonu manubrium mallei'nin üst ucuna tutunur. **N. mandibularis** tarafından innerve edilir. Malleus kemiğini mediale çekerek kulak zarını gerer.
- **M. stapedius; eminentia pyramidalis**'teki konik boşluğun duvarından başlar, stapes boynunun arka yüzüne yapışarak sonlanır. Vücudun **en küçük** çizgili kasıdır. Fenestra vestibuli yoluyla iç kulağa geçen ses dalgalarını azaltır. **N. facialis**'in dalı olan **n. stapedius** tarafından innerve edilir. Sinirin lezyonunda kas çalışmadığı için gelen ses dalgaları olduğu gibi iç kulağa geçerek, sese karşı duyarlılığının artmasına **(hiperakuzi)** neden olur.



Cavitas tympani'nin damarları ve sinirleri

- Dış kulak ve orta kulak boşluğunu **a. maxillaris**'in dalları (a. auricularis profunda ve a. tympanica anterior) besler.
- İç kulağı **a. basilaris**'in **a. labyrinthi** dalı besler.
- Orta kulak boşluğunun duyusunu, **n. glossopharyngeus**'un dalı olan **n. tympanicus (Jacobson siniri)** taşır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Burun ve damak salgılarından sorumlu ganglion
Ganglion pteygopalatinum

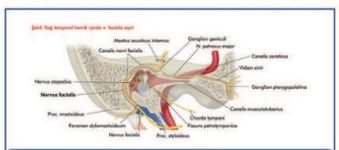
Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Fissura petrotympanica (Glasser yarığı), temporal kemiğin alt yüzünde fossa mandibularis'in hemen arkasında bulunan ve os temporale'de yer alan bir yarıktır. Os temporale'nin fissura petrotympanica'sını içeren bir kırıkta, buradan geçerek kafayı terkeden n. facialis'in dalı olan chorda tympani zedelenir. Bu sinir, dil 2/3 ön kısım tad duyusunu taşıdığı gibi, gl. submandibularis ve gl. sublingualis'e giden parasimpatik lifleri de içerir. Bu yüzden sinirin zedelenmesi, dil 2/3 ön kısım tad duyusunda ve tükürük salgısında azalmaya neden olur.

Çiğneme kaslarında felç, alt dişlerden gelen duyuda azalma ile dil 2/3 ön kısım, genel duyuda azalma n. trigeminus'un n. mandibularis dalının felci ile olur.

Gözyaşı bezi sekresyonunda azalma, n. facialis'in pons'daki çekirdeğindeki bir hasarı; temporal kemik içerisindeki kanalını ilgilendiren bir lezyonu veya fasiyal kanalda vermiş olduğu dallardan **n. petrosus major** dalının felci ile oluşur.



Şekil (Soru 136): Os temporale içinde n. facialis'in seyri

Doğru Cevap: E

137. Kafasının yan tarafına sert bir darbe alan bir hastanın çekilen tomografisinde, os temporale'nin pars petrosa'sında enlemesine (transvers) geçen bir kırık hattı saptanıyor.

Bu tip kafa tabanı kırığında aşağıdaki nörolojik bulgulardan hangisinin görülme olasılığı <u>en yüksektir</u>?

A) Yüz kaslarında tam felç
B) Çiğneme kaslarında güçsüzlük
C) Dilin 1/3 arka bölümünde tat duyusu kaybı
D) Omuz silkme ve başı çevirme hareketlerinde zayıflık
E) Yutkunma güçlüğü ve öğürme refleksinin kaybı

Temporal kemiğin pars petrosa'sının transvers (enlemesine) kırıkları, genellikle kemiğin uzun eksenine dik seyreder ve sıklıkla iç kulak yapılarını (labirent) ve canalis nervi facialis'i hasara uğratır. Nervus facialis, bu kırıklarda %50'ye varan oranlarda zedelenir. Sinirin tam kesisi veya ciddi şekilde sıkışması, innerve ettiği tüm mimik kaslarının felcine yol açar. Bu, temporal kemik kırıklarının en sık görülen ve en önemli kraniyal sinir komplikasyonudur.

Diğer seçeneklerin değerlendirilmesi:
Çiğneme kasları nervus mandibularis tarafından innerve edilir.
Dil arka 1/3'te tat duyusu kaybı, nervus glossopharyngeus'un hasarında görülebilecek olan bir bulgudur.
Omuz silkme ve başı çevirme hareketlerinde zayıflık, n. accessorius hasarında görülebilir.
Yutkunma güçlüğü, nervus glossopharyngeus ve n. vagus hasarlanmalarında gelişebilir.

Doğru Cevap: A

138. Periferik tip fasiyal paralizi gelişen bir hastada, çevredeki seslerin abartılı ve rahatsız edici şekilde algılanması aşağıdaki yapılardan hangisinin işlev kaybına <u>en olası</u> bağlıdır?

A) M. stapedius
B) M. tensor tympani
C) N. tympanicus
D) Chorda tympani
E) Membrana tympani

M. stapedius, n. facialis'in motor dallarından biri olan n. stapedius tarafından innerve edilir ve stapes kemiğine yapışarak bu kemiğin aşırı titreşimini engeller. Periferik tip yüz siniri felcinde bu kas işlevini kaybeder; böylece sesler kontrolsüz şekilde iç kulağa iletilir. Bu da hiperakuzi olarak bilinen, seslerin çok şiddetli algılanmasına yol açar.

M. tensor tympani, n. mandibularis (V3) tarafından innerve edilir ve çiğneme sırasında ses iletimini azaltır; ancak bu klinik tabloyla ilişkili değildir.

Doğru Cevap: A

139. N. facialis'in ganglion geniculi ile chorda tympani dalı arasındaki bölümünün kesilmesi, aşağıdaki etkilerden hangisine <u>neden olmaz</u>?

A) Gözyaşı bezinin parasempatik innervasyonunun kaybı
B) Dilin ön 2/3'lük kısmında tat duyusu kaybı
C) Sublingual ve submandibular bez sekresyonunda azalma
D) Kornea refleksi sırasında göz kapağının kapanmasında bozulma
E) Etkilenen tarafta yüz kaslarında mimik kaybı ve refleks yanıt eksikliği

Ganglion geniculi ile chorda tympani arasında gerçekleşen bir lezyon, n. facialis'in tat duyusu (n. intermedius üzerinden chorda tympani ile), submandibular ve sublingual bezlerin parasempatik innervasyonu ve yüz mimik kaslarının motor innervasyonu gibi fonksiyonlarını etkiler. Ancak gözyaşı bezi innervasyonu bu

Temel Bilimler 6. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 282

140. Burun ve damakta kuruluk şikayeti eden bir hastada aşağıdaki ganglionlardan hangisinde bir lezyon olabilir?

A) Ganglion pterygopalatinum
B) Ganglion ciliare
C) Ganglion oticum
D) Ganglion submandibulare
E) Ganglion jugulare

Ganglion pterygopalatinum, parasempatik sinir sisteminin önemli bir ganglionudur. **N. facialis (VII)**'in temporal kemikte canalis facialis başlangıcında ganglion geniculi hizasında verdiği dal olan **n. petrosus major** aracılığıyla nuc. salivarotius superior'dan gelen **preganglionik parasempatik lifler** alır. Bu gangliondan çıkan **postganglionik lifler**:

- **Gözyaşı bezi,**
- **Burun mukozası,**
- **Damaktaki küçük tükürük bezlerine** gider.

İLGİLİ NOTLAR

Klinik bir senaryo ile başlasada aslında direk bir bilgi sorusudur. Orbita, burun ve damağın parasempatik innervasyonu ganglion pterygopalatinum'dan gelen postgangliyonik liflerle sağlanır. Bu nedenle, kafa travması sonrası burun ve damak salgılarında azalma olan bir hastada ganglion pterygopalatinum hasarı düşünülmelidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Burun ve damak salgılarından sorumlu ganglion
Ganglion pteygopalatinum

Klinik bir senaryo ile başlasada aslında direk bir bilgi sorusudur. Orbita, burun ve damağın parasempatik innervasyonu ganglion pterygopalatinum'dan gelen postgangliyonik liflerle sağlanır. Bu nedenle, kafa travması sonrası burun ve damak salgılarında azalma olan bir hastada ganglion pterygopalatinum hasarı düşünülmelidir.

Temel Bilimler 6. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 283

Dolayısıyla bu ganglionun hasarında:

- **Burun kuruluğu**
- **Damakta kuruluk**
- **Kısmen göz kuruluğu** gibi belirtiler ortaya çıkabilir.

Doğru Cevap: A

141. Fossa pterygopalatina içinde yer alan ganglion pterygopalatinum (Meckel ganglionu) ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Fonksiyonel olarak nervus facialis'e (VII) ait bir parasempatik gangliondur.
B) Topografik olarak nervus maxillaris'in (V2) hemen altında yer alır.
C) İçinde sinaps yapan parasempatik lifler, glandula lacrimalis'e gider.
D) İçinden geçen sempatik lifler sinaps yapmadan ganglionu terk eder.
E) İçinde hem parasempatik hem de motor nöronların gövdeleri bulunur.

Ganlion pterygopalatinum birçok önemli detayına dikkat çeken bu soru vesilesiyle bu ganglion'un önemli özelliklerini hatırlayalım.

Ganglion pterygopalatinum:

- Kranyumda nervus facialis'a ait parasempatik bir gangliondur.
- Parasemptatikler bu gangliona nervus facialis'in n. petrosus major dalıyla gelir.
- Sempatikler ise bu gangliona nervus petrosus profundus ile gelir.
- İçinde sadece parasempatik nöronların hücre gövdeleri bulunur. Yani bu ganlionda sadece parasempatikleri sinaps yapar.
- İçindeki sinapslardan çıkan postganglioner parasempatik lifler glandula lacrimalis'e giderek göz yaşı sekresyonu artışı, nazal mukozada nazal sekresyon artışı ve damaktaki glandlardan sekresyonunu sağlar.
- Bu ganglionda motor veya duyusal nöron gövdeleri bulunmaz.
- Duyusal ve sempatik lifler, ganglionun içinden sinaps yapmadan transit olarak geçerler.
- Topografik olarak nervus maxillaris'in hemen altında yer alır ve bu yakın komşuluk nedeniyle n. maxillaris'in dalları postganglionik lifleri hedef organlara taşır.

Doğru Cevap: E

142. Fossa pterygopalatina'ya arka duvardaki canalis pterygoideus'tan giren nervus canalis pterygoidei (Vidian siniri), hangi iki sinirin birleşmesiyle oluşur?

A) N. maxillaris ve N. mandibularis
B) N. ophthalmicus ve N. nasociliaris
C) Chorda tympani ve N. lingualis
D) N. petrosus major ve N. petrosus profundus
E) N. glossopharyngeus ve N. vagus

Mİ ANATOMİSİ 283

Nervus canalis pterygoidei (Vidian siniri), foramen lacerum'un üzerinde **nervus petrosus major** ve **nervus petrosus profundus** adlı iki farklı otonom sinirin birleşmesiyle oluşan bir yapıdır.

- Nervus petrosus major, n. facialis'ten ayrılan preganglionik parasempatik lifleri taşır.
- Nervus petrosus profundus ise arteria carotis interna etrafındaki sempatik pleksustan ayrılan postganglionik sempatik lifleri taşır.

Bu iki sinir birleşerek **vidian siniri** oluşturur ve bu sinir canalis pterygoideus'tan geçerek ganglion pterygopalatinum'a otonom lifleri ulaştırır.

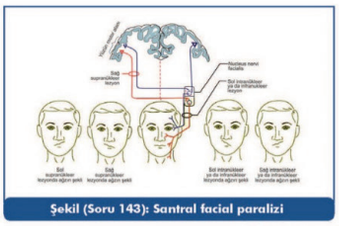
Doğru Cevap: D

143. Beyin kanaması geçiren bir hastanın nörolojik muayenesinde, yüzünün alt kısmında (nazolabial sulkusun altı) belirgin bir felç olduğu, ancak kaşlarını kaldırabildiği ve alnını kırıştırabildiği gözleniyor.

Bu klinik tablo (alın kaslarının korunması), lezyonun aşağıdaki yerlerden hangisinde olduğunu düşündürür?

A) Foramen stylomastoideum
B) Ganglion geniculi
C) Serebellopontin köşe
D) Pons'taki nervus facialis çekirdeği
E) Kortikobulbar yollar (supranükleer lezyon)

Bu, santral ve periferik yüz felci ayrımını sorgulayan klasik bir sorudur. Yüzün üst kısmını (alın ve göz çevresi) kontrol eden motor nöronlar, her iki beyin hemisferinden de kortikobulbar yollar aracılığıyla bilateral (çift taraflı) innervasyon alırlar. Yüzün alt kısmını kontrol eden motor nöronlar ise yalnızca karşı (kontralateral) hemisferden innervasyon alırlar. Bu nedenle, tek taraflı bir supranükleer lezyonda (örneğin inme gibi kortikobulbar yolları etkileyen bir lezyon), yüzün alt kısmında kontralateral bir felç görülürken, alın kaslarının fonksiyonu diğer hemisferden gelen uyarı sayesinde korunur.



Şekil (Soru 143): Santral facial paralizi

Doğru Cevap: E

144. İç kulaktaki işitme reseptörlerinden gelen sinyalleri taşıyan nervus cochlearis lifleri ilk olarak aşağıdaki yapılardan hangisinde sinaps yapar?

A) Nucleus lemnisci lateralis
B) Nuclei vestibulares
C) Ganglion spirale
D) Ganglion vestibulare
E) Nuclei cochleares dorsalis ve ventralis

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Burun ve damak salgılarından sorumlu ganglion
Ganglion pteygopalatinum

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

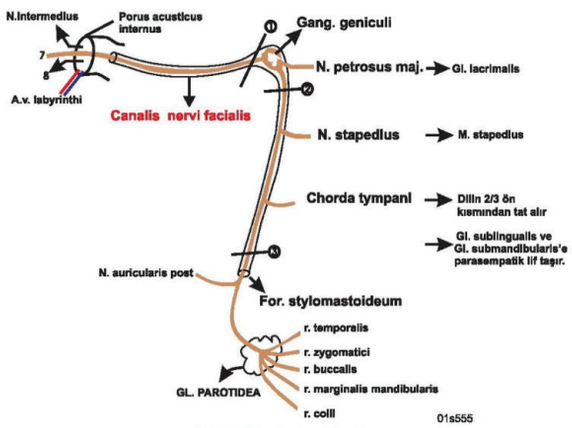
N. FACIALIS (VII)

- Motor, duyu ve parasimpatik lif içeren **miks (karışık)** bir sinirdir. Üç tane çekirdeği vardır.
- **N. intermedius;** n. facialis'in duyu köküdür. İçerisinde parasimpatik lifler de bulunur.

1. **Nuc. nervi facialis;** motor çekirdeğidir. Pons'ta lokalizedir. Çekirdekten çıkan motor liflerin innerve ettiği kaslar;
   - **Mimik kasları, m. stapedius, m. stylohyoideus** ve **m. digastricus venter posterior.**
2. **Nuc. salivatorius superior;** parasimpatik çekirdektir (gl. lacrimalis'e giden bölümüne **nuc. lacrimalis** denilir).
   - Gl. lacrimalis, gll. nasales, gll. pharyngeales, gll. palatinae, gll. buccales, gll. labiales (n. petrosus major ile).
   - Gl. sublingualis ve gl. submandibularis (chorda tympani ile).
3. **Nuclei tractus solitarii;** tat duyusunun **ikinci** nöronlarının bulunduğu çekirdektir.
   - **Ganglion geniculi** fasiyal sinirin duyu ganglionudur. Temporal kemikteki fasiyal kanal içinde ve 1. dirsektedir. Ganglion içinde genel somatik duyuların ve tat duyusunun **birinci** nöronları bulunur.
   - Damak (n. petrosus major) ve dilin 2/3 ön bölümünden (chorda tympani) özel visseral afferent (tat) duyular alır.
   - Nervus facialis'in dış kulak yolu ve kulak kepçesinden genel somatik duyu alan çok az miktardaki lifleri beyin sapındaki

Temel Bilimler 6. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 264

- **N. petrosus major;** ganglion geniculi hizasında verdiği daldır. Simpatik bir sinir olan n. petrosus profundus ile birleşip n. canalis pterygoidei'yi (vidian siniri) oluşturur. Canalis pterygoideus'dan geçer ve fossa pterygopalatina'ya gelir. Parasimpatikleri ganglion pterygopalatinum'da sinaps yapar ve **gözyaşı, burun, yutak** ve **damak bezleri**ne salgı yaptırır. İçinde az miktarda damaktan tat duyusu taşıyan lifler de bulunur.
- **N. stapedius;** m. stapedius'u innerve eder. Kasın felci durumunda **hiperakuzi** gelişir.
- **Chorda tympani;** foramen stylomastoideum'un biraz yukarısında verdiği daldır. Orta kulağa arka duvarından girer, kulak zarının iç yüzünden geçer. Fissura petrotympanica'dan (Glaser yarığı) geçerek temporal kemiği terk eder ve fossa infratemporalis'e gelir. Burada n. lingualis'e (n. mandibularis'in dalı) katılır. Parasimpatikleri ganglion submandibulare'de sinaps yaparak **gl. sublingualis** ve **gl. submandibularis**'e salgı yaptırır. Dilin ön 2/3'ünden **tat** duyusunu da taşır.
- **N. auricularis posterior;** foramen stylomastoideum'dan çıkınca verdiği ilk daldır. Kulak kepçesi kaslarını ve m. occipitofrontalis venter occipitalis'i innerve eder. Auricula'da küçük bir alandan deri duyusu taşır.



Şekil: N. facialis'in kanal içi dalları

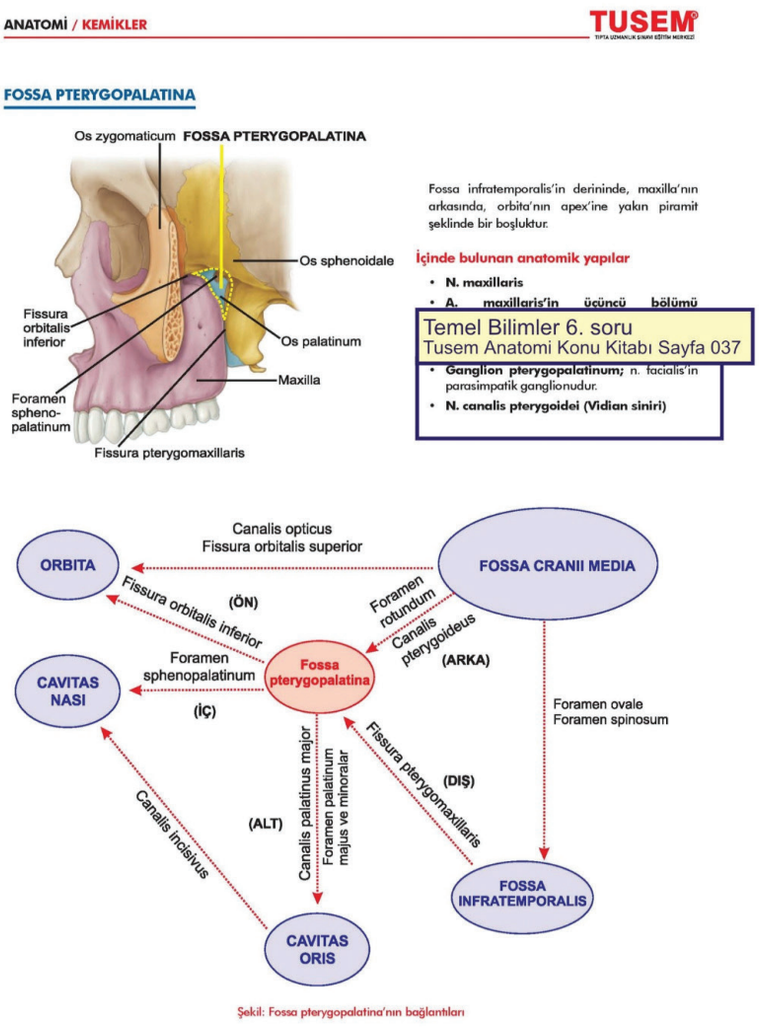
264

İLGİLİ NOTLAR

Klinik bir senaryo ile başlasada aslında direk bir bilgi sorusudur. Orbita, burun ve damağın parasempatik innervasyonu ganglion pterygopalatinum'dan gelen postgangliyonik liflerle sağlanır. Bu nedenle, kafa travması sonrası burun ve damak salgılarında azalma olan bir hastada ganglion pterygopalatinum hasarı düşünülmelidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Burun ve damak salgılarından sorumlu ganglion
Ganglion pteygopalatinum



Klinik bir senaryo ile başlasada aslında direk bir bilgi sorusudur. Orbita, burun ve damağın parasempatik innervasyonu ganglion pterygopalatinum'dan gelen postgangliyonik liflerle sağlanır. Bu nedenle, kafa travması sonrası burun ve damak salgılarında azalma olan bir hastada ganglion pterygopalatinum hasarı düşünülmelidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Burun ve damak salgılarından sorumlu ganglion
Ganglion pteygopalatinum

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

FOSSA TEMPORALIS

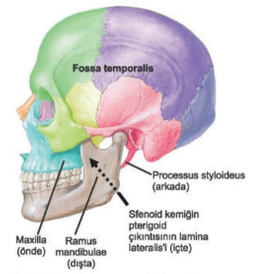
Arcus zygomaticus'un yukarısında kalan çukur alandır.

İçinde bulunan anatomik yapılar

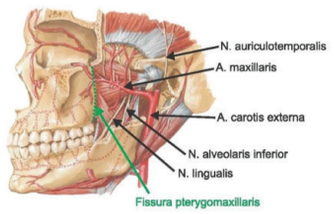
TEMPORALIS sözcüğü içeren yapılar bu çukurdadır.

- **N. facialis'in temporal dalları**
- **A.v. temporalis superficialis**
- **N. auriculotemporalis**
- **M. temporalis**
- A.v. temporalis profunda anterior ve posterior

Pterion; sfenoid (ala major), temporal, frontal ve paryetal kemiklerin arasında **"H"** harfi şeklinde oluşur. İç yüzünde a. meningea media'nın ön dalı bulunur. Sulcus lateralis cerebri'nin (sylvian oluğu) ön ucu ile aynı hizadadır.



Şekil: Fossa infratemporalis'in sınırları



FOSSA INFRATEMPORALIS

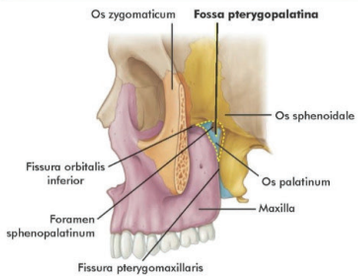
- Fossa temporalis arcus zygomaticus'un altındaki açıklıkla, fossa infratemporalis'e bağlanır. Bu açıklıktan m. temporalis geçer.
- **Fissura pterygomaxillaris**, fossa infratemporalis'ten fossa pterygopalatina'ya bağlar ve içinden **a. maxillaris** geçer.
- Fossa infratemporalis'i fossa crani media'ya foramen ovale ve for. spinosum adlı 2 delik bağlar;
  - **foramen ovale**: içinden n. mandibularis dalları ve n. petrosus minor geçer.
  - **foramen spinosum**: a. meningea media geçer.
- **Foramen mandibulae**'de bu fossa'dadır.

Fossa infratemporalis içindekiler:

- **A. maxillaris'in birinci** ve **ikinci bölümü**'nün dalları
- **Parotis bezinin derin parçası**
- **Ganglion oticum;** for. ovale'nin altındadır. Parotis bezinin PS siniri **n. petrosus minor** (9) bu gangliyonda sinaps yapar.
- M. temporalis'in sonlanma tendonu, m. pterygoideus medialis ve pterygoideus lateralis. (**M. masseter yok!!!**)
- **N. mandibularis ve dalları** (n. lingualis, n. alveolaris inferior, n. buccalis ve n. auriculotemporalis).
- **Chorda tympani;** n. facialis'in dil ön 2/3'ten tat duyusu alan dalıdır. Bu fossada n. lingualis'e katılır.
- **Plexus pterygoideus;** çiğneme kaslarının venlerinin oluşturduğu pleksustur (vena maxillaris burdan başlar).

+ **N. auriculotemporalis**, hem fossa temporalis'te hem de fossa infratemporalis'te yer tutan yapıdır.

FOSSA PTERYGOPALATINA



Fossa infratemporalis'in derininde, maxilla'nın arkasında, orbita'nın apex'ine yakın piramit şeklinde bir boşluktur.

İçinde bulunan anatomik yapılar

Temel Bilimler 6. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 022

- **Ganglion pterygopalatinum;** n. facialis'in parasimpatik ganglionudur.
- **N. canalis pterygoidei (Vidian siniri)**

İLGİLİ NOTLAR

Klinik bir senaryo ile başlasada aslında direk bir bilgi sorusudur. Orbita, burun ve damağın parasempatik innervasyonu ganglion pterygopalatinum'dan gelen postgangliyonik liflerle sağlanır. Bu nedenle, kafa travması sonrası burun ve damak salgılarında azalma olan bir hastada ganglion pterygopalatinum hasarı düşünülmelidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 7

7. her iki akciğerin ortak komşuları
kalp ve özefagus

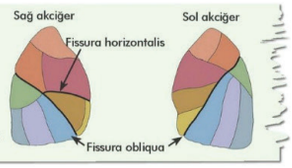
Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

AKCİĞERLER

- Akciğerler pulmo dexter ve sinister olmak üzere iki adettir.
- Sağ akciğer fissura obliqua ve fissura horizontalis adlı iki fissürle üç loba ayrılır (Lobus superior-medius-inferior).
- Sol akciğerde sadece fissura obliqua bulunur ve iki lobludur (Lobus superior-inferior).
- Her iki akciğer 10'ar segmentten oluşur. Sağ akciğerde 3+2+5 segment; Sol akciğerde 5+5 segment vardır.

+ **Fissura obliqua;**
  - **Sağ akciğerde** orta lobu alt lobdan ayırır.
  - **Sol akciğerde** üst lobu alt lobdan ayırır.
+ **Fissura horizontalis;**
  - Sadece **Sağ akciğerdedir** ve orta lobu üst lobdan ayırır.
  - Linea axillaris mediana'da 4. kostadan başlayıp öne ilerler.

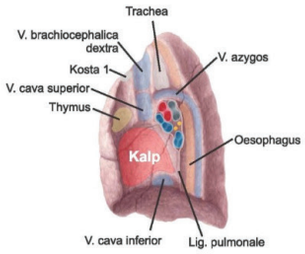


- **Incisura cardiacae pulmonis sinistri;** sol akciğerin lobus superior'unun ön kenarındaki kalbe bakan çentiktir.
- **Lingula pulmonis sinistri;** sol akciğer'in lobus superior'unun alt ucunda, dil şeklinde bir uzantıdır.
- Bronchus lingularis superior ve inferior, bronchus lobaris superior sinister'e ait segmental bronkuslardır ve sağ akciğerdeki **bronchus lobaris medius'a karşılık** gelir.
- **Azigos lobu:** Sağ akciğer lobus superior'unda görülen aksesuar bir lobdur.

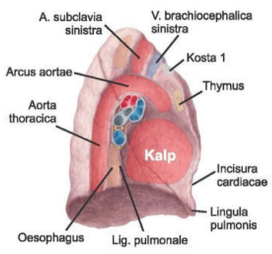
Temel Bilimler 7. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 131

- Akciğerlerin mediastinal yüzünde organların izleri bulunur. **En büyük iz** kalbe aittir ve her iki akciğer'de de vardır.
- **Oesophagus**, tam orta hatta seyrettiği için her iki akciğerde de izi vardır.
- **Trachea**, her iki akciğerle komşudur, ancak izi yoktur.

SAĞ AKCİĞER



SOL AKCİĞER



- **Sağ akciğerin mediastinal yüzünde izi olan yapılar:**
  - **V. cava superior**
  - **V. azygos;** hilum'un yukarısında izi var
  - **V. cava inferior**
  - V. brachiocephalica dextra
- **Sol akciğerin mediastinal yüzünde izi olan organlar:**
  - **A. subclavia sinistra**
  - **Arcus aortae;** hilum'un yukarısında izi var
  - **Aorta thoracica**
  - V. brachiocephalica sinistra

Klinik
Akciğer apekslerinin arka yüzleri, **ganglion cervicothoracicum** ile komşudur (Pancoast sendromu, **Horner sendromu**).

131

İLGİLİ NOTLAR

Her iki akciğerin ortak komşuluk yaptığı organlar olan kalp ve özefagus bilgisini sorgulayan doğrudan bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 7

7. her iki akciğerin ortak komşuları
kalp ve özefagus

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

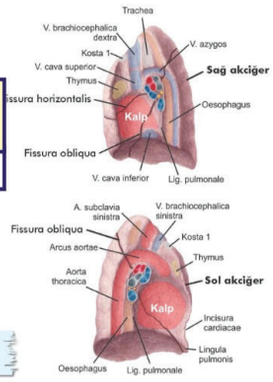
AKCİĞERLER

- Akciğerler pulmo dexter ve sinister olmak üzere iki adettir.
- Sağ akciğer **fissura obliqua** (orta lobu alt lobdan ayırır) ve **fissura horizontalis** (üst lobu orta lobdan ayırır) ile üç lobdan oluşur.

Temel Bilimler 7. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 064

- Her iki akciğerin mediastinal yüzünde izi olanlar; kalp ve oesophagus (trachea her iki akciğerle komşudur, fakat izi yoktur).
- **Incisura cardiacae** ve **lingula pulmonis sinistri**; sol akciğerin üst lobunda bulunur.
- **Lig. pulmonale;** parietal ve visceral plevra'nın geçiş yaptığı yerdedir.
- **Bronchus lingularis superior** ve **inferior**, bronchus lobaris superior sinister'e ait segmental bronkuslardır ve sağ akciğerdeki **bronchus lobaris medius'a karşılık** gelir.
- **Bronchus cardiacus**(Bronchus segmentalis basalis medialis)**:** Kalple komşu segmental bronkus'tur. Her iki akciğerde de vardır.

Akciğer apekslerinin arka yüzleri, **ganglion cervicothoracicum** ile komşudur (Pancoast sendromu, **Horner sendromu**).



Sağ akciğerin mediastinal yüzünde izi olan yapılar:
- **V. cava superior**
- **V. azygos;** hilum'un yukarısında izi var
- **V. cava inferior**
- V. brachiocephalica dextra

Sol akciğerin mediastinal yüzünde izi olan organlar:
- **A. subclavia sinistra**
- **Arcus aortae;** hilum'un yukarısında izi var
- **Aorta thoracica**
- V. brachiocephalica sinistra

HILUM PULMONIS

- Her iki tarafta hilum pulmonis'lerin önünden n. phrenicus geçer.
- Radix pulmonis'teki yapıların önden arkaya dizilimi: V. pulmonalis superior, A. pulmonalis, Bronchus principalis (**VAB**).
- Sağ radix pulmonis'te en üstte olan yapı; bronchus lobaris superior dexter (epiarteryel bronş)'dir.
- Sol radix pulmonis'te en üstte a. pulmonalis bulunur.

AKCİĞERLERİN DAMARLARI VE SİNİRLERİ

Arterleri

Fonksiyonel damarları
- a. pulmonalis(1) - vv. pulmonales(2)

Besleyici damarları: Sağ akciğeri 1, sol akciğeri 2 arter besler
- a. bronchialis dextra (1)(a. intercostalis posterior III'ün dalıdır)
- a. bronchialis sinistra (2)(aorta thoracica'nın dallarıdır)

Venleri:
- Her akciğerde **2** tane v. bronchialis vardır.
- Sağda venler: **v. azygos**'a açılır.
- Solda venler: **v. hemiazygos accessoria**'ya veya **v. intercostalis superior sinistra**'ya açılır.

Sinirleri; Plexus pulmonalis (N. X ve T1-T4 truncus sypmhaticus)

Lenfatikleri Nodi pulmonales (intrapulmonales) > Nodi bronchopulmonales (hilares) > Nodi tracheobronchiales > Truncus bronchomediastinalis sırasıyla **solda ductus thoracicus**'a **sağda ductus lymphaticus dexter**'e dökülür.

Sol akciğer alt lobunun lenfatikleri **ductus lymphaticus dexter**'e dökülür (ductus thoracicus ile taşınmaz).

PLEURA

- **Pleura parietalis;** toraks duvarının iç yüzünü ve diafragma'nın üst yüzünü örten dış yapraktır.
- **Pleura visceralis (pleura pulmonalis);** akciğerleri tamamen saran iç yapraktır.
- **Cavitas pleuralis;** paryetal ve visseral yaprakların arasında bulunan potansiyel boşluğa denir.
- **Ligamentum pulmonale;** parietal ve visseral plevra'nın hilum pulmonis'in altında birbirine geçiş yaptığı yer.

Plevra'nın arterleri:
- Pleura parietalis; aa. intercostales anterior ve posterior, a. thoracica interior ve a. musculophrenica
- Pleura visceralis; a. bronchialis'ler

Plevra'nın sinirleri:
- Pleura costalis, cervicalis ve diaphragmatica'nın periferinden **interkostal sinirler** taşır
- Pleura mediastinalis ile pleura diaphragmatica'nın santral bölümünün duyusunu n. phrenicus taşır.

İLGİLİ NOTLAR

Her iki akciğerin ortak komşuluk yaptığı organlar olan kalp ve özefagus bilgisini sorgulayan doğrudan bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

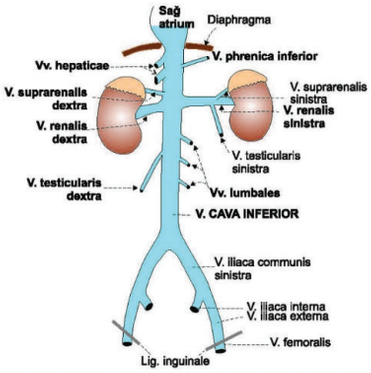
8. sağ böbrek üstü bezine komşu damar
vena cava inferior

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Temel Bilimler 8. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 170

V. CAVA INFERIOR



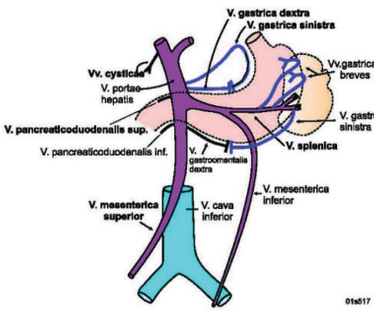
VCI'a açılan venler;

- **Vv. phrenicae inferiores**
- **Vv. lumbales (3 ve 4)**
- **Vv. hepaticae**
- **V. renalis dextra** ve **sinistra**
- **V. testicularis (ovarica) dextra;**
  Solda, v. renalis sinistra'ya açılır.
- **V. suprarenalis dextra;**
  Solda, v. renalis sinistra'ya açılır.
- **(Ductus venosus)**

Nutcracker sendromu
V. testicularis (ovarica) sinistra ve v. suprarenalis sinistra sol renal vene dökülürler. Sol renal ven seyri sırasında a. mesenterica superior'un arkasından geçer ve bu arter ile aorta arasında sıkışabilir.

May Thurner sendromu
Popülasyonun bir kısmında (%25) a. iliaca communis dextra, v. iliaca communis sinistra'nın üstünden geçer ve bazı durumlarda vene bası uygulayarak sol bacakta venöz staza bağlı semptomlar ve bazen pıhtılar oluşabilir.

V. PORTAE HEPATIS



- Vücutta iki organda portal dolaşım vardır; **hipofiz** ve **karaciğer.**
- **V. portae hepatis:**
  V. mesenterica superior + v. splenica
- **Doğrudan açılan venler;**
  - **V. mesenterica superior**
  - **V. splenica (lienalis)**
  - V. gastrica sinistra
  - V. gastrica dextra
  - Vv. cysticae
  - Vv. paraumbilicales
  - V. pancreaticoduodenalis superior posterior

+ **V. gastroomentalis dextra**, v. mesenterica superior'a; **sinistra** ve **v. mesenterica inferior** ise v. splenica'ya açılır.

170

İLGİLİ NOTLAR

Genel organ ve damar topografyasını sorgulayan, seçenekler incelenerek çözülebilecek bir soruydu. Seçeneklerdeki oluşumlardan, sağ glandula suprarenalis'in anteromedialinde komşuluk yapan tek vasküler yapı vena cava inferior'dur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

8. sağ böbrek üstü bezine komşu damar
vena cava inferior

8 ÜROGENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

ÜRİNER SİSTEM ORGANLARI

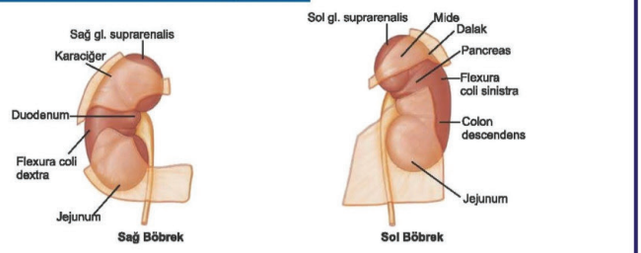
BÖBREK (REN)

- **Retroperitoneal** yerleşimli bir çift organdır.
- Sağ böbreğin üst ucu, T_{12} vertebra seviyesinde alt ucu L_3 seviyesindedir.
- Sol böbreğin üst ucu ise T_{11} vertebra seviyesinde, alt ucu L_3 vertebra seviyesindedir.
- Karaciğer nedeniyle sağ böbrek, sol böbrekten yaklaşık 2 cm daha aşağıdadır.

Klinik

Temel Bilimler 8. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 197

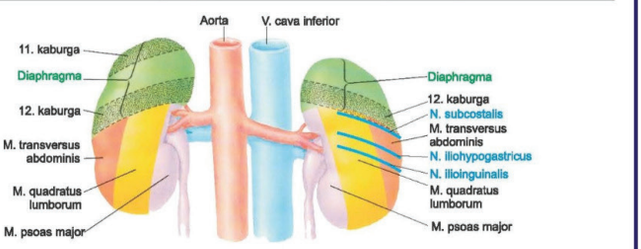
BÖBREKLERİN ÖN YÜZ VE ARKA YÜZ KOMŞULUKLARI



* Böbreklerin ön yüzlerinde zar gibi gösterilen yapı, peritoneum'dur.

Böbreklerin Komşulukları

Sağ böbrek - ön yüz	Sol böbrek - ön yüz	Her iki böbrek - arka yüz
• Gl. suprarenalis dextra • Karaciğerin sağ lobu • Pars descendens duodeni • Flexura coli dextra • Colon ascendens • Jejunum	• Gl. suprarenalis sinistra • Mide • Dalak • Pankreas gövdesi • Flexura coli sinistra • Colon descendens'in başlangıcı • Jejunum	• Diaphragma • M. psoas major • M. quadratus lumborum • M. transversus abdominis • V., a., n. subcostalis • N. iliohypogastricus • N. ilioinguinalis



197

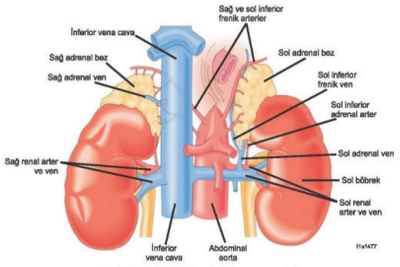
Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

8. sağ böbrek üstü bezine komşu damar
vena cava inferior

13 ADRENAL BEZ HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

Temel Bilimler 8. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 141

ADRENAL BEZLERİN ANATOMİSİ



Şekil: Adrenal bezlerin anatomisi

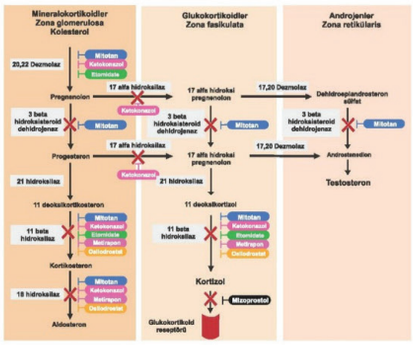
- **Superior adrenal arterler**: tipik olarak 6-8 adettir ve ipsilateral **inferior frenik arterden** çıkar.
- **Middle adrenal arter**: bir veya daha fazla, **abdominal aortun** yan tarafından çıkar.
- **İnferior adrenal arter**: ipsilateral **renal arterden** çıkan bir veya daha fazla
- **Sol adrenal ven** yaklaşık olarak 2 cm uzunluğundadır ve **inferior frenik ven ile birleşip sol renal vene drene olur.**
- **Sağ adrenal ven** genellikle kısadır (0,5 cm) ve **vena kavaya doğrudan drene** olur.

ADRENAL KORTEKS

Adrenal korteks tabakaları

Zona Glomerüloza	**Aldosteron** salgılar
Zona Fasikülata	**Kortizol** salgılar
Zona Retikülaris	**Androjen** salgılar

- Zona fasikülata korteksin %75'ini, zona glomerüloza %15'ini oluşturur. Adrenal bezin merkezinde ise **katekolamin salgılayan hücrelerden oluşan medulla** bulunur. Meduller hücreler kromaffin pozitif hücrelerdir.



ADRENAL KORTEKS HASTALIKLARI

CUSHİNG SENDROMU

- Cushing sendromunun **en yaygın nedeni, inflamatuvar bozuklukların tedavisi için farmakolojik glukokortikoid kullanımıdır. Endojen Cushing sendromu** nadirdir ve milyonda 5-10 kişiyi etkiler. Bunlardan etkilenen bireylerin çoğunda **(%75) Cushing hastalığı**, yani **ACTH aşırı salgılayan hipofiz adenomunun** neden olduğu glukokortikoid fazlalığı söz konusudur. Geri kalanı, **primer adrenal Cushing sendromu** (%15) ve **ektopik ACTH sendromudur** (<%10).

141

Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

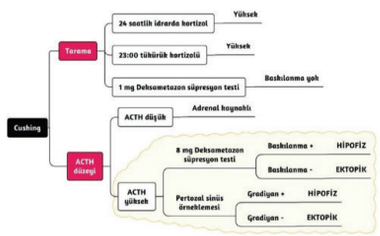
8. sağ böbrek üstü bezine komşu damar
vena cava inferior

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

13 ADRENAL BEZ HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

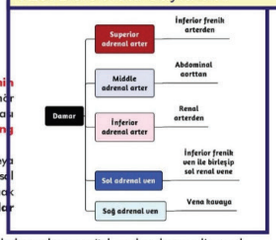


Adrenal korteks tabakaları	
Zona Glomerüloza	• **Aldosteron** salgılar
Zona Fasikülata	• **Kortizol** salgılar
Zona Retikülaris	• **Androjen** salgılar

CUSHİNG SENDROMU

- Cushing sendromunun **en yaygın nedeni, farmakolojik glukokortikoid** kullanımıdır. **ACTH bağımlı (%75) Cushing hastalığı →hipofiz adenomu** en sık nedendir. Geri kalanı, primer adrenal Cushing sendromu (%15) ve ektopik ACTH sendromudur (<%10).
- **Hiperkortizolizmin teşhisi için en iyi tarama testi 24 saatlik idrarda serbest kortizol** ölçülmesidir. Hiperkortizolizmin saptanması için diğer bir test, **tek doz deksametazon süpresyon testidir.** Saat 23:00'de **1 mg deksametazon** verilir. Sabah saat 8'de kortizol bakılır. **Normalde kortizol baskılanır** (Erişkinde <3 pg/dL). (23:00) **tükürük kortizolü** de bakılabilir.
- **ACTH-bağımlı Cushing sendromu şüphesinde, hipofiz görüntülemesi** ve y yapılmalıdır (48 saatlik süre içinde her 6 saatte bir 2 mg deksametazon uygulama yapılır).
- **Primer adrenal tümör**: ACTH çok düşüktür.
- **Hipofiz tümörü**: ACTH orta derecede yüksektir.
- **Ektopik ACTH üreten tümör**: ACTH çok yüksektir.
- **Cushing hastalığında hipofiz tümörünü saptamanın ve lokalize etmenin en kesin yolu, petrozal sinüs örneklemesidir**. Bu, ektopik ACTH üreten tümör ile hipofizer tümörün ayırıcı tanısında da en iyi yöntemdir. CRH uyarısı sonrası **petrozal sinüs ACTH / periferik plazma ACTH >3 ise** %100 duyarlılıkla **Cushing hastalığıdır.**
- **Subklinik Cushing sendromu**, Cushing sendromunun açık belirtileri veya **semptomları olmaksızın, kortizol hipersekresyonu** biyokimyasal biyokimyasal olarak gösterilmiş, tesadüfen keşfedilen adrenal kitleleri olan hastaları tanımlamak için kullanılır. Subklinik Cushing sendromlu hastalardan **büyük tümörü olanlar (>3-4 cm) ve takipte tümörleri büyüyenler** için **ameliyat düşünülür.**

Temel Bilimler 8. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 044



- **Adenomlar** hiperkortizolizm ve hiperaldosteronizme bağlı sendromlara neden olurken adrenogenital sendromlara nadiren yol açar. **Malign adrenal korteks tümörleri** genellikle büyüktür (> 6 cm) ve adrenogenital sendromlara neden olabilirler.
- Adrenokortikal karsinomların %50'den fazlası **fonksiyoneldir**. Bu hasta grubunda **en sık Cushing sendromu** izlenir, ikinci sık bulgu virilizasyondur. Aktif olanların içerisinde en sık salınan hormon **kortizoldür** (%30).
- Karsinom veya adenomda **tek taraflı total adrenalektomidir.** Total adrenalektomi vakalarının %20'sinde hipofizde kromofob adenom gelişir ve buna **Nelson Sendromu** denir.
- Konjenital adrenal hiperplazide en sık görülen enzim eksikliği **21 hidroksilaz eksikliğidir.**
- **Ektopik ACTH üreten tümörler (sıklık sırası ile) Küçük hücreli akciğer kanseri**, Bronşiyal karsinoid, Timus karsinoidi, Pankreas adacık hücre tümörleri, Tiroidin medüller karsinomu, Feokromositoma, Bağırsak karsinoidleri, Over adenokarsinomları, Pankreatik kistadenom, Orijini bilinmeyen adenokarsinomlar

ADRENAL YETMEZLİK (ADDISON HASTALIĞI)

- **Primer adrenal yetmezliğin** en sık nedeni **adrenal korteksin dejenerasyonudur.**
- **Sekonder adrenal yetmezliğin** en sık nedeni uzun süre **glukokortikoid verilmesi** sonucu iyatrojeniktir. Beş günden uzun süredir yüksek suprafizyolojik glukokortikoid dozları (günlük 20 mg prednizona eşdeğerden fazla) alan hastalar ve 3 haftadan uzun süredir düşük suprafizyolojik dozlar alan hastalar **hipotalamus hipofiz adrenal ekseni baskılanması** açısından risk altındadır. Karakteristik laboratuvar bulguları hiponatremi, hiperpotasemi, hipoglisemi, eozinofili ve hafif azotemidir. Adrenal yetmezlik tanısını

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. omentum majus'un bölümleri
lig. gastrosplenicum

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Temel Bilimler 9. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 184

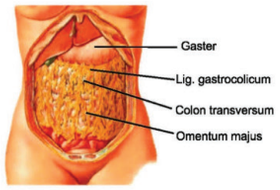
OMENTUM MAJUS

En büyük periton plikasıdır. Karın ön duvarı açıldığında **ilk görülen** yapıdır.

İçi boş organlar perfore olduğunda olay yerine gelip **plastron** geliştirir (abdomenin bekçisi).

Dört yapraklıdır. Ön iki yaprağı, pars superior duodeni ve midenin curvatura major'undan başlar, ince bağırsak kıvrımları üzerinden aşağıya doğru iner. Daha sonra yukarıya dönerek arka iki yaprak olarak yükselir ve colon transversum'daki taenia omentalis'e tutunur.

Ligamentum gastrocolicum (gastrokolik omentum) mide ile colon transversum arasında kalan parçasıdır.



- **Ligamentum gastrophrenicum;**
  içinde a.v. gastrica sinistra'nın özofageal dalları
- **Ligamentum gastrosplenicum (gastrolienale);**
  içinde aa.vv. gastricae breves ile a.v. gastroomentalis sinistra
- **Ligamentum gastrocolicum;**
  içinde a.v. gastroomentalis dextra ve sinistra
- **Ligamentum phrenicocolicum;**
  dalak, bu bağın üzerindedir.
- **Ligamentum splenorenale (lienorenale);**
  içinde cauda pancreatis ve a.v. splenica.

Mesenterium

- Jejunum ile ileum'u saran ve karın arka duvarına asan iki yapraklı periton plikasıdır.
- İçinde mezenterik damarlar, sinirler ve mezenterik lenf düğümleri ile lenf damarları bulunur.
- İnfrakolik kompartmanı sağ ve sol olmak üzere ikiye ayırır.

Mesoappendix

- Appendix vermiformis'in mezosudur. İçinde **a. appendicularis** bulunur.

Mesocolon transversum;

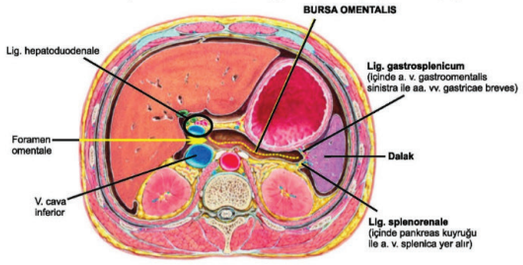
- Colon transversum'un mezosudur. Pancreas'ın ön yüzüne tutunması vardır. Pars descendens duodeni'yi çaprazlar.
- İnfrahepatik kompartmanı alt ve üst olmak üzere ikiye ayırır.

Mesocolon sigmoideum;

- Colon sigmoideum'un mezosudur. **Ters "V"** şeklindedir.
- A. iliaca communis sinistra yakınındaki V'nin apeksinin arkasından sol üreter geçer.
- A.v. rectalis superior'lar ile aa.vv. sigmoideae'ler yaprakları arasındadır.

BURSA OMENTALIS (KÜÇÜK PERİTON BOŞLUĞU)

- Periton boşluğunun **en büyük çıkmazıdır.** Midenin arkasında yer alır.
- **Ön duvarını;** omentum minus, midenin arka yüzü ve duodenum'un ilk 2 cm'lik bölümünün arka yüzü yapar.
- **Arka duvarını;** pankreas, sol suprarenal bez, sol böbrek ve aorta abdominalis'i örten periton yapar.
- **Sol tarafta;** dalak hilum'una uzanan iki ligament ile kapatılır.
- **Sağ tarafta;** foramen omentale (foramen Winslowi, for. epiploicum) ile büyük periton boşluğuna irtibatlanır.



184

İLGİLİ NOTLAR

Lig. gastrosplenicum'un *omentum majus* ile olan ilişkisini sorgulayan klasik bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. omentum majus'un bölümleri
lig. gastrosplenicum

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Retroperitoneal organlar :
- Böbrek ve böbrek üstü bezi
- Üreter
- Aorta abdominalis ve dalları
- Vena cava inferior
- Cisterna chyli
- Truncus sympathicus

Sekonder retroperitoneal organlar:
- Colon ascendens ve colon descendens
- Pancreas
- Duodenum (başlangıç bölümü hariç)

Preperitoneal (ekstraperitoneal) organ:
- Vesica urinaria (mesane)

Paryetal peritoneum'un duyusunu:
- Diaphragma altı; n. phrenicus
- Pelvis'deki peritoneum'dan; n. obturatorius
- Karın ön duvarı; son altı interkostal sinir (sonuncusu n. subcostalis) ve 1. lumbal spinal sinir dalları.

OMENTUM MINUS (Lig. hepatoduodenale + Lig. hepatogastricum)



- Karaciğer ile midenin curvatura minor'u ve duodenum'un birinci parçası (pars superior duodeni) arasındadır. İki ligamenttir.
- **Lig. hepatoduodenale içinde:**
  V. portae hepatis, a. hepatica propria, ductus choledochus, lenf damarları ve plexus hepaticus bulunur.
- **Lig. hepatogastricum içinde:**

Temel Bilimler 9. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 083

OMENTUM MAJUS

En büyük periton plikasıdır. Karın ön duvarı açıldığında **ilk görülen** yapıdır.

İçi boş organlar perfore olduğunda olay yerine gelip **plastron** geliştirir (abdomenin bekçisi).

Dört yapraklıdır. Ön iki yaprağı, pars superior duodeni ve midenin curvatura major'undan başlar, ince bağırsak kıvrımları üzerinden aşağıya doğru iner. Daha sonra yukarıya dönerek arka iki yaprak olarak yükselir ve colon transversum'daki taenia omentalis'e tutunur.

- **Ligamentum gastrophrenicum;** içinde a.v. gastrica sinistra'nın özofageal dalları
- **Ligamentum gastrosplenicum (gastrolienale);** içinde aa.vv. gastricae breves ile a.v. gastroomentalis sinistra
- **Ligamentum gastrocolicum;** mide ile colon transversum arasında: içinde a.v. gastroomentalis dextra ve sinistra
- **Ligamentum phrenicocolicum;** dalak, bu bağın üzerindedir.
- **Ligamentum splenorenale (lienorenale);** içinde cauda pancreatis ve a.v. splenica.

Mesenterium; Jejunum ile ileum'u saran ve karın arka duvarına asan 2 katlı periton bölümüdür.İnfrakolik kompartmanı sağ ve sol olmak üzere ikiye ayırır.

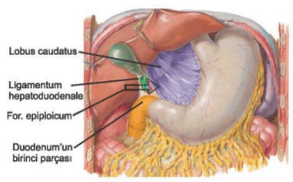
Mesoappendix; içinde a. appendicularis bulunur.

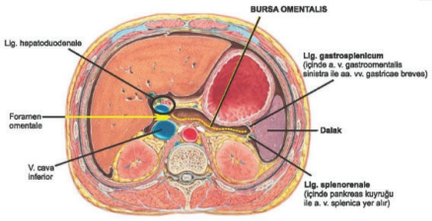
Mesocolon transversum; periton boşluğunu alt ve üst olmak üzere ikiye ayırır.

Mesocolon sigmoideum; apeksinin arkasından sol ureter geçer. yaprakları arasında a.v. rectalis superior'lar ile aa.vv. sigmoideae'ler bulunur.

BURSA OMENTALIS (KÜÇÜK PERİTON BOŞLUĞU)

- **Midenin arkasında,** periton boşluğunun en büyük çıkmazıdır
- Duvarları:
  - Ön; omentum minus, mide ve duodenum'un ilk bölümü
  - Arka; pankreas, sol suprarenal bez, sol böbrek ve aorta abdominalis
  - **Sol; lig. gastrosplenicum** ve **lig. splenorenale**
  - **Sağ; for. omentale** ile büyük periton boşluğuna irtibatlanır.





FORAMEN OMENTALE (FOR. EPIPLOICUM)

Periton boşluğu ile bursa omentalis'i bağlayan açıklıktır.
- Önde; **lig. hepatoduodenale** ve içindekiler
- Arkada; **v. cava inferior**
- Yukarıda; **karaciğer**in lobus caudatus'u
- Aşağıda; **pars superior duodeni**

İLGİLİ NOTLAR

Lig. gastrosplenicum'un *omentum majus* ile olan ilişkisini sorgulayan klasik bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. omentum majus'un bölümleri
lig. gastrosplenicum

Tusem Q-book Soru Kitabı

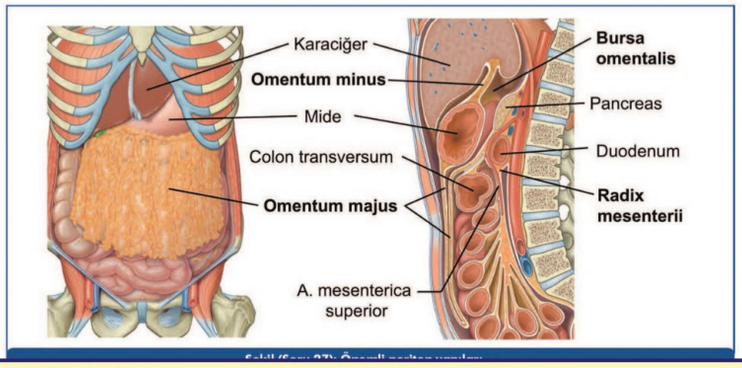
Tusem Q-book Soru Kitabı

Şekilde "X" ile gösterilen damar, **arteria mesenterica superior**dur. Bu damar, **radix mesenterii** (mezenter kökü) olarak adlandırılan anatomik yapının içinde yer alır.

Radix mesenterii, duodenumun ikinci kısmasının sonundan (flexura duodenojejunalis) başlayıp sağ sakroiliak ekleme kadar uzanan 15–20 cm uzunluğundaki peritoneal bir hattır.

İnce bağırsağın mezosunun bu hatta yapıştığı bölgede arteria mesenterica superior, vena mesenterica superior, lenf damarları ve mezenterik sinir pleksusları gibi önemli yapılar bulunur.

Önemli periton yapıları şekline bakınız; Şekilde radix mesenterii içinde ilerleyen arterin seyrini göreceksiniz.



Temel Bilimler 9. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı Sayfa 217

28. Aşağıdaki ligamentlerden hangisi omentum majus ile ilgili değildir?

A) Lig. hepatogastricum
B) Lig. gastrocolicum
C) Lig. phrenicocolicum
D) Lig. gastrophrenicum
E) Lig. gastrosplenicum

Ligamentum hepatogastricum, omentum minus'un parçasıdır.

Bu sorunun açıklamasını okumadan önce önemli periton yapıları şekline bakınız.

Bir organdan başka organa doğru uzanan periton bölümlerine **omentum** adı verilir.

Omentum minus, karaciğer ile mide arasında uzanan periton bölümüdür ve bu organlar arasında iki ligament oluşturur:

- **Ligamentum hepatoduodenale,** omentum minus'un sağ kenarıdır. İçinde a. hepatica propria, ductus choledochus ve vena portae hepatis bulunur.
- **Ligamentum hepatogastricum;** omentum minus'un sol kenarıdır. İçinde a.v. gastrica sinistra yer alır.

Omentum Majus: midenin alt kenarından serbest bir şekilde aşağı barsakların ön yüzüne inip sonra tekrar yukarı çıkıp colon transversum mezosu ile kaynaşıp pancreas ön yüzü ve dalağa uzanan büyük bir periton yapısıdır. Bu yüzden birçok organla ilgili bağın oluşumuna katılır.

Omentum majus'la ilgili bağlar:

- Ligamentum gastrophrenicum; içinde a.v. gastrica sinistra'nın özofageal dalları bulunur.
- **Ligamentum gastrosplenicum (gastrolienale);** yaprakları arasında a.v. gastricae breves ile a.v. gastroomentalis sinistra bulunur.
- **Ligamentum gastrocolicum;** yaprakları arasında a.v. gastroomentalis dextra ve sinistra bulunur.
- **Ligamentum phrenicocolicum; Dalak, bu ligamentin üzerindedir.**
- **Ligamentum splenorenale (lienorenale);** yaprakları arasında cauda pancreatis ve a.v. splenica bulunur.
- Ligamentum phrenicosplenicum
- Ligamentum pancreaticosplenicum
- Ligamentum pancreaticocolicum
- Ligamentum splenocolicum

Doğru Cevap: A

29. Aşağıdakilerden hangisi foramen omentale'yi sınırlayan yapılardan biri değildir?

A) V. cava inferior
B) Lig. hepatoduodenale
C) Lobus caudatus
D) Lobus quadratus
E) Pars superior duodeni

Foramen omentale'nin sınırları daha önce sorulmuştur. Tekrarlanma olasılığına karşı dikkat edilmelidir.

Lobus quadratus, foramen omentale sınırlarına **katılmaz.** Lobus quadratus, karaciğerin visseral yüzünde yer alır ve porta hepatis'in ön-alt tarafındadır. Foramen omentale ise bu yapının **arka-üst** tarafında konumlanmıştır.

Foramen omentale (Winslow açıklığı), omentum minus'un serbest kenarından geçen yapılara geçiş sağlayan anatomik

İLGİLİ NOTLAR

Lig. gastrosplenicum'un *omentum majus* ile olan ilişkisini sorgulayan klasik bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

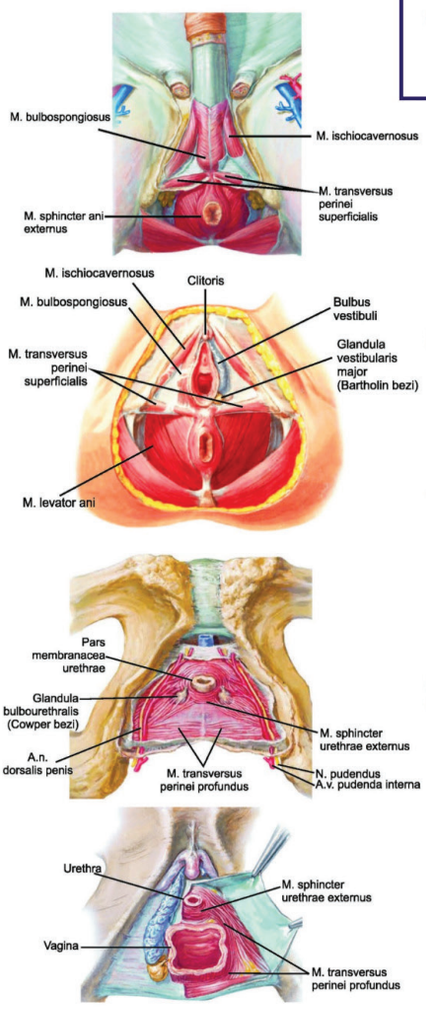
11. crus penis'in yer aldığı fasyal aralık
yüzeyel perine aralığı

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

ANATOMİ / KASLAR

Temel Bilimler 11. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 083



Spatium superficiale perinei'de;

Erkekte;
- Radix penis (bulbus penis ve crus penis'ler)
- Spongioz üretra'nın proksimal bölümü

Kadında;
- Radix (crus) clitoridis ve bulbus vestibuli
- **Glandula vestibularis major (Bartholin)**

Her iki cinste ortak yapılar;
- **M. bulbospongiosus, m. ischiocavernosus** ve **m. transversus perinei superficialis**
- A.v. pudenda interna'nın perineal dalları
- N. pudendus'un ve n. cutaneus femoris posterior'un perineal dalları
- Corpus perineale (centrum perinei)

Median epizyotomide kesilir.

M. bulbospongiosus
- Corpus perineale'den başlayan iki kastır. Erkeklerde; bulbus penis ve corpus spongiosum penis'i, kadınlarda ise; glandula vestibularis major ve bulbus vestibuli'leri örter. Üretra içeriğini dışarı atar. Vaginismus sebebidir. Bartholin bezinin sekresyonuna yardım eder.

M. ischiocavernosus
- Corpus perineale'ye tutunmayan tek kastır. Crus penis'e ve crus clitoridis'e bası yaparak, venöz dönüşü önler ve penis ya da clitoris'in ereksiyonunu devam ettirir.

+ Yüzeyel perine aralığını, derin perine aralığından membrana perinei (fascia inferior diaphragmatis urogenitalis) ayırır.

Spatium profundum perinei (diaphragma urogenitale)'de;

Erkekte;
- Pars membranacea urethrae
- **Glandula bulbourethralis'ler (Cowper)**
- N. dorsalis penis
- A. profunda, dorsalis ve bulbi penis

Kadında;
- Üretra (kısmen) ve vagina (kısmen)
- N. dorsalis clitoridis
- A. profunda clitoridis , a. dorsalis clitoridis ve a. bulbi vestibuli

Her iki cinste ortak yapılar;
- **M. transversus perinei profundus**
- **M. sphincter urethrae externus**
- Arteria urethralis

83

İLGİLİ NOTLAR

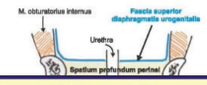
Soruda bir penil fraktür hikayesi verilmiş olsa da, aslında crus penis'in spatium superficiale perinei'de (yüzeyel perine aralığı) bulunduğunu sorgulayan bir doğrudan bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. crus penis'in yer aldığı fasyal aralık
yüzeyel perine aralığı

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



TRIGONUM UROGENITALE

- **Diaphragma urogenitale (spatium profundum perinei);** m. transversus perinei profundus kası ile, kasın yüzeyel ve derininde yer alan fasyalar tarafından oluşturulur. Fossa ischioanalis'in tepesi bu boşluğa uzanır.
- e kadınlarda ek olarak vagina tarafından delinir.
- **superficiale perinei** ve **spatium profundum perinei** bu üçgende
- **na perinei** (Fascia inferior diaphragmatis urogenitalis) ayırır.

Temel Bilimler 11. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 040

Spatium superficiale perinei'de;

Erkekte;
- Radix penis (bulbus penis ve crus penis'ler)
- Spongioz üretra'nın proksimal bölümü

Kadında;
- Radix (crus) clitoridis ve bulbus vestibuli
- **Glandula vestibularis major (Bartholin)**

Her iki cinste ortak yapılar;
- **M. transversus perinei superficialis M. bulbospongiosus** ve **m. ischiocavernosus**
- A.v. pudenda interna'nın perineal dalları
- N. pudendus'un ve n. cutaneus femoris posterior'un perineal dalları
- Corpus perineale (centrum perinei) (Median epizyotomide kesilir)

Spatium profundum perinei (diaphragma urogenitale)'de;

Erkekte;
- Pars membranacea urethrae
- **Glandula bulbourethralis'ler (Cowper)**
- N. dorsalis penis
- A. profunda, dorsalis ve bulbi penis

Kadında;
- Üretra (kısmen) ve vagina (kısmen)
- N. dorsalis clitoridis
- A. profunda clitoridis , a. dorsalis clitoridis ve a. bulbi vestibuli

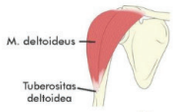
Her iki cinste ortak yapılar;
- **M. transversus perinei profundus**
- **M. sphincter urethrae externus**
- Arteria urethralis

M. bulbospongiosus: Erkeklerde; bulbus penis ve corpus spongiosum penis'i, kadınlarda ise; glandula vestibularis major ve bulbus vestibuli'leri örter. Üretra içeriğini dışarı atar. Vaginismus sebebidir.

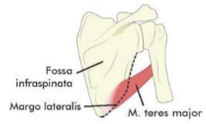
M. ischiocavernosus: Corpus perineale'ye tutunmayan tek kastır. Crus penis'e ve crus clitoridis'e bası yaparak, venöz dönüşü önler ve penis ya da clitoris'teki **ereksiyonu devam ettirir.**

ÜST TARAF KASLARI

OMUZ BÖLGESİ KASLARI



M. deltoideus
- Clavicula'dan başlayan ön bölümü: **kola fleksiyon** ve **iç rotasyon**
- Acromion'dan başlayan orta bölümü: **kola 15°- 90° arası abduksiyon** (Esas abduktor)
- Spina scapulae'dan başlayan arka bölümü: **kola ekstansiyon** ve **dış rotasyon**
- Siniri: **N. axillaris** (Felcinde **omuz kabarıklığı silinir**)



M. teres major
- Humerus'taki **crista tuberculi minoris**'te sonlanır.
- Kola **ekstansiyon, iç rotasyon** ve **adduksiyon** (m. latissimus dorsi sinerjisti)
- Siniri: **N. subscapularis**
- M. latissimus dorsi ile **plica axillaris posterior**'u yapar.

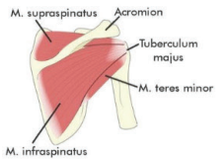
ROTATOR CUFF (MANŞET) KASLARI

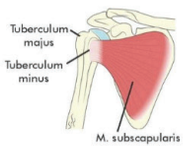
M. supraspinatus
- Tuberculum majus'un tepesinde sonlanır.
- **Kolun abduksiyon hareketini başlatan kastır** (ilk 15°).
- Eklem kapsülünü üstten destekler. Sıkışma sendromları sıktır.
- Siniri: **n. suprascapularis** (incisura/foramen scapulae'den geçen sinir).

M. infraspinatus
- Tuberculum majus'un arkasında sonlanır.
- Kola **dış rotasyon** yaptırır. Siniri, **n. suprascapularis**'tir.

M. teres minor
- Scapula'da margo lateralis'ten başlar, tuberculum majus'un arkasında sonlanır.
- Kola **dış rotasyon** yaptırır. Siniri **n. axillaris**'tir.

M. subscapularis
- **Tuberculum minus**'ta sonlanır. Kola **iç rotasyon** yaptırır.
- Bursa subtendinea m. subscapularis, eklem boşluğu ile bağlantılıdır.
- Siniri, **n. subscapularis**'tir.





İLGİLİ NOTLAR

Soruda bir penil fraktür hikayesi verilmiş olsa da, aslında crus penis'in spatium superficiale perinei'de (yüzeyel perine aralığı) bulunduğunu sorgulayan bir doğrudan bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. crus penis'in yer aldığı fasyal aralık
yüzeyel perine aralığı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

100. Vajinal doğum sırasında, bebeğin başının çıkışını kolaylaştırmak ve kontrolsüz yırtıkları önlemek amacıyla epizyotomi yapılması gerekebilir. Genellikle posterolateral yönde yapılan bu kesi sırasında, corpus perineale'yi oluşturan kaslardan bazıları kesilebilir.

Aşağıdakilerden hangisinin epizyotomi esnasından kesilmesi en az olasıdır?

A) M. bulbospongiosus
B) M. transversus perinei superficialis
C) M. sphincter ani externus
D) M. ischiocavernosus
E) M. levator ani

Corpus perineale, tirgonum urogenitale ve tirgonum anale üçgenlerinin birleşme noktasında bulunan, birçok perine kasının birleştiği merkezi bir fibromüsküler yapıdır. Pelvis tabanının bütünlüğü için hayati öneme sahiptir.

Corpus perineale'nin yapısına: m. sphincter ani externus, m. bulbospongiosus, m. transversus perinei superficialis, m. transversus perinei profundus kasları katılır. Ayrıca m. levator ani'nin bazı lifleri (m. puboperinealis) tutunur.

M. ischiocavernosus ise crus penis (erkekte) veya crus clitoridis'e (kadında) yapışır ve corpus perineale ile doğrudan bir bağlantısı yoktur.

Doğru Cevap: D

101. Aşağıdaki yapılardan hangisi kadında spatium superficiale perinei'nin içinde yer almaz?

A) Musculus ischiocavernosus
B) Musculus bulbospogiosus
C) Glandula vestibularis major
D) Musculus sphincter urethrae externus
E) Corpus perineale

M. sphincter urethrae externus, her iki cinste spatium profundum perinei adlı derin perine boşluğunda yer alır. Bu istemli sfinkter kası, hem erkek hem de kadında üretrayı sarar ve istemli idrar kontrolünü sağlar.

Diğer seçeneklerdeki oluşumlar kadında spatium superficiale perinei adlı yüzeyel perine boşluğunda yer alırlar.

Doğru Cevap: D

102. Musculus levator ani'yi oluşturan kas bölümlerinden hangisi, anorektal bileşkeyi oluşturarak fekal kontinansın sağlanmasında en önemli role sahiptir?

A) M. pubococcygeus
B) M. iliococcygeus
C) M. puborectalis
D) M. coccygeus
E) M. sphincter ani externus

M. puborectalis, m. levator ani'nin en içte ve en kalın olan parçasıdır. Pubis kemiğinin her iki tarafından başlayarak rektumun arkasında bir "U" şeklinde bir askı oluşturur ve tekrar pubise döner. Normalde tonik olarak kasılı durumda olan bu kas, rektumu öne doğru çekerek anorektal bileşkede yaklaşık 80-90 derecelik bir açı (flexura perinealis) oluşturur. Bu açı, dışkının anal kanala geçişini mekanik olarak engelleyerek fekal kontinansın korunmasında en önemli faktördür. Defekasyon (dışkılama) sırasında bu kas gevşer, açı düzleşir ve dışkının geçişine izin verir.

Doğru Cevap: C

103. Kadınlarda, klitorisin erektil dokularından olan crus clitoridis'i saran ve klitoral ereksiyona yardımcı olan kas hangisidir?

A) M. bulbospongiosus
B) M. ischiocavernosus
C) M. transversus perinei superficialis
D) M. sphincter urethrovaginalis
E) M. compressor urethrae

M. ischiocavernosus, yüzeyel perine aralığında bulunan bir çift kastır. Bu kas, ramus ischiopubicus'tan başlar ve crus clitoridis'i sararak corpus cavernosum clitoridis'e yapışır. Kasılması, crus clitoridis'i sıkıştırarak içindeki venöz kanın geri dönüşünü engeller ve bu sayede klitorisin ereksiyonunu sağlar ve sürdürür. Erkekteki homologu, crus penis'i sararak penil ereksiyona yardımcı olur.

M. bulbospongiosus, kadında bulbus vestibuli'yi ve glandula

Temel Bilimler 11. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 107

104. Erkekte, spatium perineale superficiale içerisinde aşağıdakilerden hangisi bulunmaz?

A) Crus penis
B) M. ischiocavernosus
C) Glandula bulbourethralis
D) M. bulbospongiosus
E) Pars spongiosa urethrae'nin proksimali

Erkekte glandula bulbourethralis'ler, spatium perineale superficiale'de değil, **spatium perineale profundum**'da, m. sphincter urethrae externus'un lifleri arasına gömülü olarak bulunurlar. Bu bezlerin kanalları membrana perinealis'i delerek pars spongiosa urethrae'ye açılır.

Erkekte yüzeyel perine boşluğu ise erektil dokuları (crus penis ve bulbus penis), bunları saran yüzeyel perine kaslarını (m. ischiocavernosus ve m. bulbospongiosus) ve üretranın proksimal süngersi bölümünü içerir.

Doğru Cevap: C

105. Aşağıdaki kaslardan hangisi fossa ischioanalis'in medial duvarını oluşturur?

A) M. obturatorius internus
B) M. gluteus maximus
C) M. levator ani
D) M. transversus perinei profundus
E) M. ischiocavernosus

İLGİLİ NOTLAR

Soruda bir penil fraktür hikayesi verilmiş olsa da, aslında crus penis'in spatium superficiale perinei'de (yüzeyel perine aralığı) bulunduğunu sorgulayan bir doğrudan bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. Vertebral kanalda dura mater'in önündeki bağ
lig. longitudinale posterius

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

ANATOMİ / EKLEMLER — TUSEM

ARTICULATIO LUMBOSACRALIS

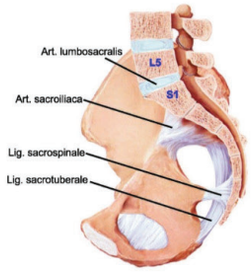
- L_5 vertebra'nın sakrum'la yaptığı **symphysis** tipi eklemdir.
- **Ligamentum iliolumbale** denilen, L_5 vertebra'nın processus transversus'undan crista iliaca'ya uzanan vertebropelvik bir ligamenti vardır.

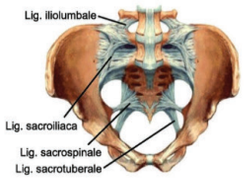
ARTICULATIO SACROILIACA

- Sakrum ile ilyum arasında **plana** tipi eklemdir.
- Her iki kemikteki **facies auricularis**'ler arasında yer alır.
- Esas fonksiyonu, vücut ağırlığını columna vertebralis'ten alt ekstremitelere aktarmaktır.
- Sakroiliyak ligamentleri vardır.

Vertebropelvik ligamentler

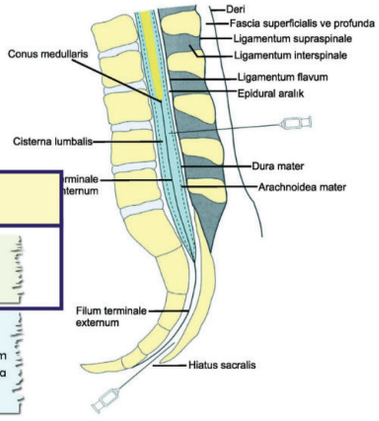
- **Lig. iliolumbale;** beşinci lumbal vertebra'yı ilum'a birleştirir.
- **Lig. sacrotuberale;** M. gluteus maximus'un en alt liflerinin ligamente tutunması vardır. Ligament, a. glutea inferior'un dalları ve deri sinirleri ile delinir.
- **Lig. sacrospinale;** ince, üçgen şeklinde bir ligamenttir. Ligamentin ön yüzü musküler dir ve **m. ischiococcygeus (m. coccygeus)**'u oluşturur.





Lumbal ponksiyon'da sırasıyla geçilen yapılar;

- Deri ve fasya
- Lig. supraspinale
- Lig. interspinale
- **Lig. flavum**
- **EPİDURAL ARALIK**
- **Dura mater**
- Subdural aralık



Temel Bilimler 12. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 053

+ **Epidural aralık,** dura mater ile;
- Arkada; lig. flavum
- Önde; lig. longitudinale posterius arasındadır.

Klinik

Spinal anestezi veya **lumbal ponksiyon** spatium subarachnoideum'dan gerçekleştirilir. İşlem sırasında geçilen en son yapı arachnoidea mater'dir.

53

İLGİLİ NOTLAR

Subaraknoid aralığa servikal bölgede önden girildiğinde en son geçilen omurga bağının *ligamentum longitudinale posterius* olduğunu sorgulayan bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. Vertebral kanalda dura mater'in önündeki bağ
lig. longitudinale posterius

Subaraknoid aralığa servikal bölgede önden girildiğinde en son geçilen omurga bağının *ligamentum longitudinale posterius* olduğunu sorgulayan bilgi sorusudur.

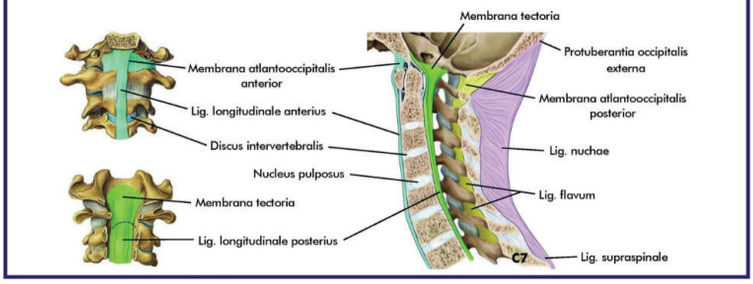
SYMPHYSIS INTERVERTEBRALIS

- Vertebra gövdeleri arasındaki **symphysis** tipi eklemlerdir.
- Gövdeler arasında, **discus intervertebralis** denilen fibröz kıkırdak yapısında oluşumlar bulunur.
- **Discus intervertebralis**; toplam **23** tane olup, sadece, atlas ile axis arasında yoktur.
- Discus intervertebralis'in orta bölümüne **nucleus pulposus**, bunu çevreleyen daha sert yapıdaki periferik bölümüne de **anulus fibrosus** adı verilir. Nucleus pulposus, lig. apicis dentis gibi **notokord'un kalıntısıdır**.

Ligamentleri

Temel Bilimler 12. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 052

- **Ligamentum longitudinale posterius; membrana tectoria**'nın devamı olarak C_2 (axis) gövdesinin arkasından başlar. **Canalis vertebralis içinde** aşağı doğru inerek, canalis sacralis'e uzanır. Başlıca discus intervertebralis'lere tutunur. Vertebra gövdelerinin arka yüzünü örten bu ligament, columna vertebralis'in aşırı **fleksiyonunu** önler. Canalis vertebralis içinde ön duvarında yer alan bağdır.

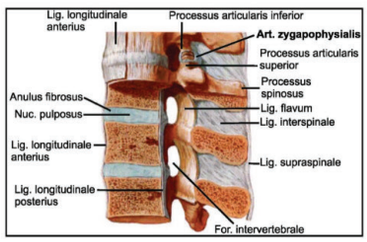


ARTICULATIONES ZYGAPOPHYSIALES (FASET EKLEMLER)

- Komşu vertebraların processus articularis superior'ları ile inferior'ları arasında kurulu **plana** tipi eklemlerdir.
- Foramen intervertebrale'lere yakın olduklarından, hastalıkları ya da yaralanmalarından spinal sinirler etkilenir.

Ligamentleri

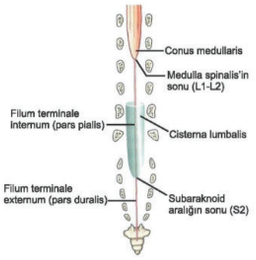
- **Ligg. supraspinalia;** processus spinosus'ların uçlarını bağlar. Omurganın aşırı **fleksiyonunu** ve **rotasyonunu** önler. C_7 seviyesinden sonra yukarı doğru bu ligamentlerin yerini **ligamentum nuchae** alır.
- **Ligamentum nuchae;** C_7 vertebra'nın processus spinosus'u ile protuberentia occipitalis externa arasında uzanır. Supraspinal ligamentlerin devamıdır. **Başın dik tutulması**na yardım eder ve aşırı fleksiyonunu önler.
- **Ligg. interspinalia;** komşu processus spinosus'ların aralarını doldurur.
- **Ligg. flava;** atlas'tan, S_1 vertebra'ya kadar canalis vertebralis'in arka duvarında **lamina arcus vertebrae**'leri bağlayan sarı renkli elastik ligamentlerdir. **Omurganın dik durması**nda ve omurganın normal kavislerinin korunmasında fonksiyonları vardır. Lifleri Atlas ile oksipital kemik arasında membrana atlantooccipitalis posterior olarak devam eder.
- **Ligg. intertransversarii;** omurganın lateral fleksiyonunu kısıtlarlar.



52

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

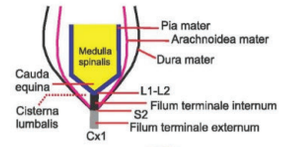
12. Vertebral kanalda dura mater'in önündeki bağ
lig. longitudinale posterius



- **Filum terminale;** conus medullaris'ı en başlayan bu uzantı yaklaşık 20 cm uzunluğundadır.
  S_2 seviyesine kadar uzanan ilk 15 cm lik parçası, **pars pialis (filum terminale internum)** olarak bilinir ve pia mater kalıntısı tarafından oluşturulur.
  Filum terminale'nin son 5 cm lik parçasına **pars duralis (filum terminale externum, lig. coccygeum)** denir ve esas olarak dura mater kalıntısı tarafından oluşturulur.
  Subaraknoid boşluğun dışındadır. Co_1 vertebrada sonlanır.

Klinik
Tethered (Bağlı) kord sendromu; nöral tüpün hatalı kapanmasından kaynaklanan konjenital bir anomalidir. Bu sendrom, düşük conus medullaris ve kalın bir filum terminale ile karakterizedir.

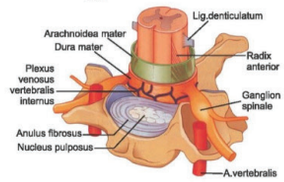
MEDULLA SPINALIS'İN ZARLARI



Dura mater ve arachnoidea mater;

Temel Bilimler 12. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 215

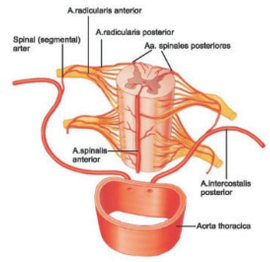
Epidural (ekstradural) aralık; arkada ligg. flava, önde ise lig. longitudinale posterius ile dura mater arasındadır. İçinde, **plexus venosus vertebralis internus** bulunur.



Pia mater; medulla spinalis'in bittiği yerde biter (L_1-L_2 arası).

- **Ligamentum denticulatum,** pia mater'den dura mater'e uzanan diş benzeri fibröz yapılardır. Pia mater altındaki (subpiyal) doku tarafından oluşturulur. Genellikle 21 çifttir. C_1-L_1 vertebralar arası seviyede bulunur. **L_1'den sonra yoktur.**

MEDULLA SPINALIS'İN ARTERLERİ



- **A. vertebralis;**
  - **A. spinalis anterior** (bir tanedir ve transvers kesitte medulla spinalis'in ön 2/3'ünü yani cornu posterius'un önünde kalan alanı besler).
  - **A. spinalis posterior** (iki tanedir ve medulla spinalis'in transvers olarak arka 1/3'ünü yani cornu posterius'u beslerler.
- **A. subclavia;** a. cervicalis ascendens, a. cervicalis profunda, a. intercostalis suprema
- **Aorta thoracica;** aa. intercostales posteriores
- **Aorta abdominalis;** aa. lumbales
- **A. iliaca interna;** aa. sacrales laterales ve a. iliolumbalis.

Klinik
A. radicularis magna (Adamkiewicz arteri): Aorta thoracica'nın dalları olan son 2 ya da 3 a. intercostalis posterior'ların birisinden ya da aorta abdominalis'in dalları olan 1. ya da 2. a. lumbalis'ten çıkar. Tek taraflıdır ve genellikle soldadır. Medulla spinalis'in alt segmentlerini besler. Aort koarktasyonu cerrahisinden sonra gelişen paraplejinin sebebidir.

Subaraknoid aralığa servikal bölgede önden girildiğinde en son geçilen omurga bağının *ligamentum longitudinale posterius* olduğunu sorgulayan bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. Vertebral kanalda dura mater'in önündeki bağ
lig. longitudinale posterius

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

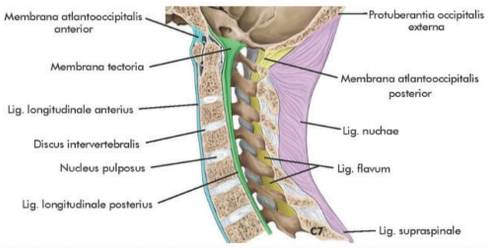
TUSEM ANATOMİ 29

SYMPHYSIS INTERVERTEBRALIS

- **Symphysis** tipidir. Corpuslar arasında 23 tane **discus intervertebralis** vardır (atlas ile axis arasında yoktur).

Temel Bilimler 12. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 029

- **Lig. longitudinale posterius;** C2'den sonra **membrana tectoria**'nın devamıdır. **Canalis vertebralis içinde** vertebra gövdelerinin arka yüzünü örter. Aşırı **fleksiyonunu** önler. Canalis vertebralis içinde en önde yer alan bağdır.



ARTICULATIONES ZYGAPOPHYSIALES (FASET EKLEMLER)

- Proc. articularis'ler arasında **plana** tipi eklemlerdir. Cerrahilerinde önlerindeki for. intervertebrale'deki spinal sinirler yaralanabilir.

Ligamentleri

- **Ligg. supraspinalia;** processus spinosus'ların uçlarını bağlar. Omurganın aşırı **fleksiyonunu** ve **rotasyonunu** önler. C7 yukarısında **ligamentum nuchae**'ya katılır.
- **Ligamentum nuchae;** C7'nin proc. spinosus'u ile protuberentia occipitalis externa arasındadır. Lig. supraspinale'nin devamıdır. **Başın dik tutulması**na yardım eder ve aşırı fleksiyonunu önler.
- **Ligg. interspinalia;** komşu processus spinosus'ların aralarını doldurur.
- **Ligg. flava;** atlas - S1 arasında vertebral kanal arka duvarda **lamina arcus vertebrae**'leri bağlar. **Omurganın dik duruşunu** destekler. Atlas ile oksipital kemik arasında **membrana atlantooccipitalis posterior** olarak devam eder.
- **Ligg. intertransversarii;** omurganın lateral fleksiyonunu kısıtlarlar.

ARTICULATIO LUMBOSACRALIS

- L5 ile sakrum arasındaki **symphysis** tipi eklemdir.

ARTICULATIO SACROILIACA

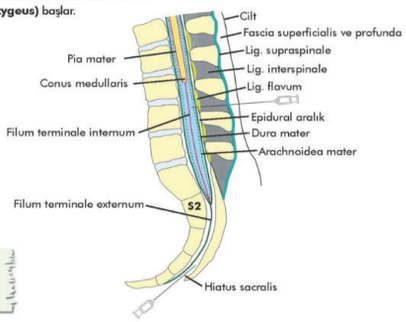
- **Plana**'dır. Sakrum ile os ilium **facies auricularis**'leri arasındadır.

Vertebropelvik ligamentler

- **Lig. iliolumbale;** L5 ile ilum arasında
- **Lig. sacrotuberale;** a. glutea inferior'un deler ve m. gluteus maximus tutunur.
- **Lig. sacrospinale; m. ischiococcygeus (m. coccygeus)** başlar.

Lumbal ponksiyon'da sırasıyla geçilen yapılar;

- Deri ve fasya
- Lig. supraspinale
- Lig. interspinale
- **Lig. flavum**
- **EPİDURAL ARALIK**
- **Dura mater**
- Subdural aralık
- Arachnoidea mater
- Subaraknoid aralık



Epidural aralık, dura mater ile;
+ Arkada; lig. flavum
+ Önde; lig. longitudinale posterius arasındadır.

İLGİLİ NOTLAR

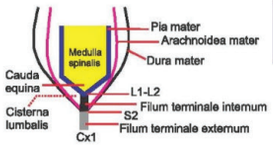
Subaraknoid aralığa servikal bölgede önden girildiğinde en son geçilen omurga bağının *ligamentum longitudinale posterius* olduğunu sorgulayan bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. Vertebral kanalda dura mater'in önündeki bağ
lig. longitudinale posterius

MEDULLA SPINALIS'İN ZARLARI

Temel Bilimler 12. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 096



Epidural (ekstradural) aralık; **plexus venosus vertebralis internus** içindedir.
- önde lig. longitudinale posterius - dura mater arasındadır.
- arkada ligg. flava-dura mater arasındadır

Pia mater;
- Medulla spinalis'in bittiği yerde zar yapısı biter (L1-L2 arası)
- Filum terminale internum iplikçikle devam eder (L2-S2 arası)

- **Ligamentum denticulatum:** C1 - L1 arası pia mater'den arachnoid ve dura mater'e uzanan 21 çifttir bağdır. **L1'den sonra yoktur.**

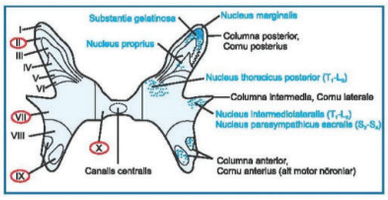
MEDULLA SPINALIS'İN ARTERLERİ

- **A. vertebralis;** A. spinalis anterior, A. spinalis posterior
- **A. subclavia;** a. cervicalis ascendens, a. cervicalis profunda, a. intercostalis suprema
- **Aorta thoracica;** aa. intercostales posteriores
- **Aorta abdominalis;** aa. lumbales
- **A. iliaca interna;** aa. sacrales laterales ve a. iliolumbalis.

A. radicularis magna (Adamkiewicz arteri): arteria intercostalis posterior'ların ya da arteria lumbalis'lerin dalıdır. Tek taraflıdır ve genellikle soldadır. Medulla spinalis'in altını besler. Hasar görürse = **parapleji**

REXED LAMİNALARI

- **Lamina II; Substantia gelatinosa (Rolando),** gövdeyle ilgili ağrı-sıcaklık ve basit temas-basınç duyularının 2. nöronlarını içerir.
- **Lamina III ve IV; Nucleus proprius,** tractus spinothalamicus bu çekirdek grubundan başlar.
- **Lamina VII;** comu laterale'dedir. **Otonom sinir sistemi ile ilgili çekirdekler burda.**
- **Lamina IX;** alt motor nöronlar buradadır.
- **Lamina X;** canalis centralis'in çevresine uyan bölgedir.



SPİNAL SİNİR

- Spinal sinirlerin ön kökleri (radix anterior), **sulcus anterolateralis**'ten medulla spinalis'i terk eder.
- Arka kökleri (radix posterior) ise **sulcus posterolateralis**'ten medulla spinalis'e girer.
- Ganglion spinale'de radix posterior'dadır.
- Spinal sinirlerde postsinaptik parasimpatik lif ve **özel lif yoktur.**

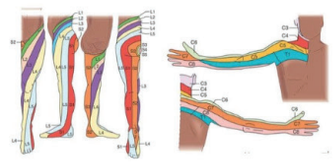
Refleks	Spinal segment seviyesi
Tendon refleksleri	
Biceps	C5-6
Brachioradialis	C5-6
Triceps	C7-8
Patella	L3-4
Achilles	S1-2
Yüzeyel refleksler	
Üst abdominal	T7-8-9-10
Alt abdominal	T10-11-12
Cremaster	L1-2
Plantar	S1-2
Anal	S4-5

Spinal Sinir	Dermatom Alanı
C1	Dermatom alanı yoktur
C4	Omuz bölgesi ve boyun
C6	El başparmağı
C7	İşaret ve orta parmak
C8	Yüzük ve küçük parmak
T1	Kol ve önkol iç yüzü
T4	Erkeklerde ve puberte öncesi kızlarda meme uçları
T7	Processus xiphoideus'un üstü
T10	Umbilikal bölge
L1	İnguinal ligamentin üstü, dış genital organların proksimal bölümleri ve suprapubik bölge
L4	Ayağın ve ayak başparmağının medial kenarı
L5	L_5 ile S_1 arası ayak bölümü
S1	Ayağın ve ayak küçük parmağının lateral kenarı
S3	Dış genital organların distal bölümleri
S4	Perianal bölge
S5 -Co1	Anüs

Subaraknoid aralığa servikal bölgede önden girildiğinde en son geçilen omurga bağının *ligamentum longitudinale posterius* olduğunu sorgulayan bilgi sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. Vertebral kanalda dura mater'in önündeki bağ
lig. longitudinale posterius



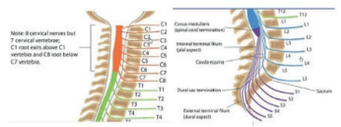
SERVİKAL DİSK HERNİASYONU

Spurling manevrası (Kompresyon testi): servikal radikülopati taramaları,

En sık **C6-C7** disk herniasyonu görülür. En sık **lateral-dorsolaterale** doğru

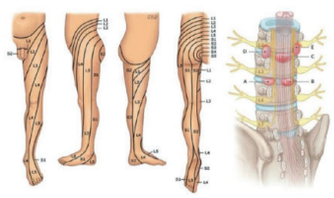
Boyundan başlayan; kol, önkol ve el trasesine inen ağrı

Kas gücünde, tutulan köke göre zayıflama //Aynı doğrultuda atrofi



Etkilenen sinir kökü tipik, disk hernisi **seviyesinin altındaki** sinir kökü**dür** (C4-C5 hernisi **C5 radikülopati**, L4-L5 disk hernisi **L5 radikülopati** yapar)

LOMBER DİSK HERNİASYONU



(A) POSTEROLATERAL disk herniasyonu (vakaların %90'ı):

Anterior longitudinal ligament çok daha kalın ve güçlüdür (posteriora göre)

En sık **herniasyon seviyesinin altı**ndaki sinir kökünü etkiler



Bel Ağrısı

Fleksiyonla (otururken ve bisiklette) **kötüleşmesi** → disk **herniasyonu**

Fleksiyonla ağrının iyileşmesi → lomber **spinal stenozu**

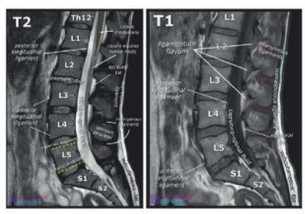
***DÜZ BACAK kaldırma testi**
(**LASEQUE** belirtisi/**20-70°** test (+))
L5-S1 gerilir // (**yüksek sensitivite,** düşük spesifite). **SIRTÜSTÜ** uygulanır.



*TERS düz bacak kaldırma testi
(**FEMORAL germe**)

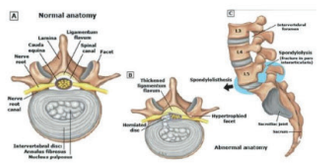


Temel Bilimler 12. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 043



SPONDİLOLİSTEZİS

Bir vertebral cismin diğeri üzerinde **kaymasıdır**. En sık **L5-S1**
En yaygın olanı **istmik** spondilolistezistir.



SPONDİLOLİZİS

Pars interartikülariste **kırık** olmasıdır. En sık **L5-S1**
Ekstansiyonla kötüleşen, dinlenme ile iyileşen bel ağrısı
Lateral oblik grafilerde **İskoç köpeği** görünümü olup boyun kısmı **pars interartikülaris** oluşturur



Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. özefagus'un önündeki kalp boşluğu
sol atrium

Tusem Konu Kitabı

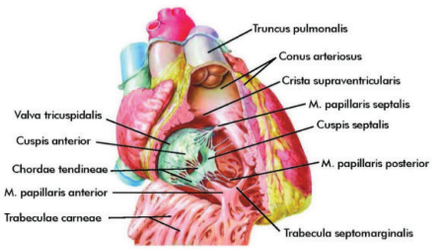
Tusem Konu Kitabı

Ostium atrioventriculare dextrum

- **En büyük** kapak ostium'udur. Corpus sterni'nin arkasındadır. Sağ atriumu sağ ventriküle bağlar.
- **Valva atrioventricularis dextra (valva tricuspidalis);** sistol sırasında bu kapağı kapatır.
- **Cuspis anterior, cuspis posterior** ve **cuspis septalis** denilen üç kapakçığı vardır.
- **Chordae tendineae;** küspislerin ventriküle bakan yüzlerindeki çıkıntılara tutunan fibröz iplikçiklerdir.
- **M. papillaris;** chordae tendineae'lerin diğer uçlarının tutunduğu bu kaslar, kapakları destekler. Triküspit ve biküspit kapaklarda kanın ventrikül sistolünde atriumlara geri kaçmasını engellerler.
- **Anulus fibrosus dexter,** ostium'u kuşatır. Buraya küspislerin bazisleri tutunur.

VENTRICULUS DEXTER

- Facies sternocostalis'in büyük bölümünü ve margo inferior'u oluşturur.
- Sağ atrium'dan triküspit kapak aracılığı ile gelen kanı pulmoner kapak aracılığı ile akciğerlere pompalar.
- **Conus arteriosus (infundibulum):** Truncus pulmonalis'in çıktığı bölgede sağ ventrikül duvarı düzdür. Ventrikül sistolüne direkt olarak katılmaz. Pulmonal kapağın kapakçıklarını destekler.
- **Trabeculae carneae:** Conus arteriosus bölgesi dışında tüm duvarlarda bulunan kas kabartılarıdır.
  Sağ ventrikül'de, **m. papillaris anterior, m. papillaris posterior** ve **m. papillaris septalis (medialis)** denilen üç tane papiller kas bulunur. Papiller kaslar, trabeculae carneae kalınlaşmalarıdır.
- **Trabecula septomarginalis (Moderatör band):** Septum interventriculare'den m. papillaris anterior'un tabanına uzanır. İçinden ileti sistemine ait crus dextrum geçer.
- **Crista supraventricularis:** Kanın giriş ve çıkış yolunun ayrılmasında rolü vardır. Triküspit ve pulmonal kapağı ayırır.
- **Valva trunci pulmonalis:** Valvula semilunaris anterior, valvula semilunaris dextra, valvula semilunaris sinistra isimli üç kapakçıktan oluşur. Semilunar keselerin serbest kenarlarına lunulae valvularum semilunarum denir. Serbest kenarlarının ortasında bulunan nodüllere ise noduli valvularum semilunarum (tam kapanmayı sağlar) denir.



Ostium trunci pulmonalis

Temel Bilimler 13. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 138

ATRIUM SINISTRUM

- Kalbin en arkada bulunan bölümüdür. Arkada aorta descendens ve **oesophagus ile komşudur.**
- Basis cordis'in (facies posterior'un) büyük bölümünü ve **sinus obliquus pericardii'nin ön duvarını** yapar.
- **Valvula foraminis ovalis(falx septi);** septum interatriale'deki kapanmış olan for. ovale'nin döşemesini saran septum primum'un kalıntısı yapıdır.
- Arka duvarına 2 adet soldan 2 adet sağdan 4 adet **vv. pulmonales** açılır.
- Sol atriuma vv. pulmonales dışında tüm kalp boşluklarına açılan kalbin venlerinden **vv. cardiacae minimae**'lar açılır.
- Sağ atriumda olduğu gibi sol auricula kısmında mm. pectinati adlı kas kabarıkları yer alır.
- Kardiyak tümörler çoğunlukla sol atrium'u tutar. Yetişkinlerde en çok görülen miksoma'dır.

Ostium atrioventriculare sinistrum

- Sistol sırasında, **valva atrioventricularis sinistra (valva mitralis = valva bicuspidalis)** denilen bir kapak ile kapatılır. **Cuspis anterior** ve **cuspis posterior** denilen iki tane küspisi vardır.

138

İLGİLİ NOTLAR

Eski bir TUS sorusunun vaka formatında revize edilmiş hali olan bir sorudur. Transözofageal ekokardiyografi senaryosu üzerinden, özefagus'un ön komşusu olan *sol atrium* bilgisini sorgulayan klasik bir komşuluk sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

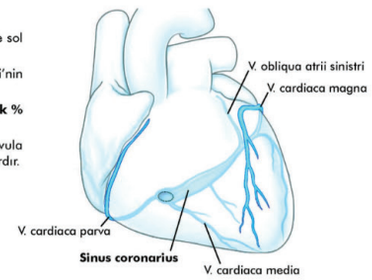
13. özefagus'un önündeki kalp boşluğu
sol atrium

Eski bir TUS sorusunun vaka formatında revize edilmiş hali olan bir sorudur. Transözofageal ekokardiyografi senaryosu üzerinden, özefagus'un ön komşusu olan *sol atrium* bilgisini sorgulayan klasik bir komşuluk sorusudur.

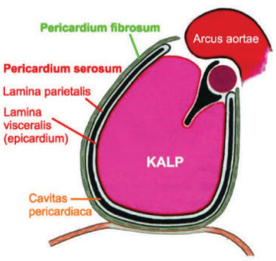
ANATOMİ / DOLAŞIM SİSTEMİ ANATOMİSİ TUSEM

Sinus coronarius:

- Sulcus coronarius'un arka bölümünde, sol atrium ile sol ventrikül arasındadır.
- Vena cardiaca magna ve vena obliqua atrii sinistri'nin birleşmesiyle oluşur.
- **Kalbin venöz kanının büyük bölümünü (yaklaşık % 80-85) taşır.**
- **Ostium sinus coronarii** sağ atrium'a açılır ve valvula sinus coronarii denilen bir semilunar kapakçığı vardır.



PERICARDIUM



Pericardium fibrosum

- Dıştaki ve daha kalın olanıdır. Corpus sterni'nin arkasındadır.
- Altta diafragma'nın centrum tendineum'una yapışır.
- **N. phrenicus**'lar ile **a.v. pericardiacophrenica**'lar, fibröz perikardium üzerindedir (bir başka ifadeyle **pleura mediastinalis** ile **pericardium fibrosum arasındadır**).
- V. cava inferior hariç, kalple ilgili **bütün damarları örter.**

Pericardium serosum

Lamina parietalis, pericardium fibrosum'a içten yapışıktır.

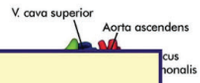
Lamina visceralis (epicardium); miyokardium'u sarar.

- **Cavitas pericardiaca;** iki yaprak arasında kalan boşluktur. Yaklaşık **25 cm³** kadar sıvı **(liquor pericardii)** bulunur.

- Lamina visceralis, miyokardium'u ve büyük damarları örtüp lamina parietalis olur. Lamina parietalis olurken yaptığı atlamalar sonucu büyük damarlarla ilgili iki tane kılıf oluşturur. Aorta ascendens ile truncus pulmonalis'i saranına **vagina serosum arteriosum,** v. cava superior, v. cava inferior ve vv. pulmonales'leri saranına da **vagina serosum venosum** adı verilir.

Sinus transversus pericardii:

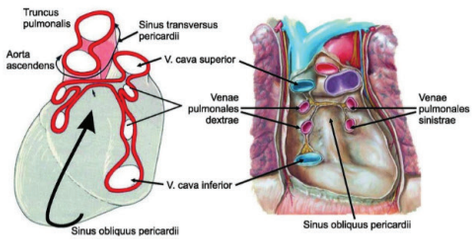
- Vagina serosum arteriosum ve vagina serosum venosum arasında kalan geçittir.



Temel Bilimler 13. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 143

Sinus obliquus pericardii:

- Venleri saran kılıfın şekli **"ters J"** harfine benzer. J'nin kavsinin olduğu yerde bir **çıkmaz** oluşur. Sol atrium arka duvarı (basis cordis), bu sinüsün ön duvarını yapar. Arka duvarını ise özofagus'un ön yüzünü örten fibröz perikardium yapar.



143

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. özefagus'un önündeki kalp boşluğu
sol atrium

Temel Bilimler 13. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 137

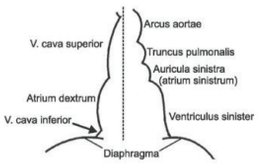
KALBİN KOMŞULUKLARI

Ön yüz komşuları: Sternum, kıkırdak kostalar, perikardium, a.v. thoracicae interna ve çocukta timus erişkinde artıkları (ön mediasten oluşumları ön yüz komşularıdır).
Yan yüz komşuları: Akciğerlerin mediastinal yüzleri, plevra ve n. phrenicus'lar.
Alt komşuluğu: Diaphragma
Üst komşuluğu: Kalbe giren çıkan büyük damarlar (üst mediasten oluşumları)
Arka yüz (basis cordis) komşuları: Özofagus, n. vagus, vv. pulmonales dextrae, aorta thoracica, ductus thoracicus, v. azygos, v. hemiazygos (arka mediasten oluşumları)



Şekil: lateral grafide genişlemiş sol atriumun arkadaki özefagusa basısı

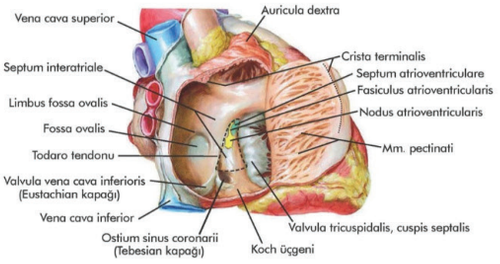
KALP RÖNTGENİNDEKİ KABARTILAR





ATRIUM DEXTRUM

- Margo dexter'i oluşturur. Facies sternocostalis'te ve facies posterior'da yer alır.
- Erişkinde sağ atriuma vena cava superior ve vena cava inferior ile oksijenden fakir kan kalbe döner.
- Fötal dolaşımda vena cava inferior ile oksijenden zengin kan gelir (vena cava superior ile fötal dolaşımda da oksijenden fakir kan sağ atriuma döner).
- **Mm. pectinati:** Atrium'lardaki kas yapılarına denir. Kaslar, ventriküllerde kalınlaşır ve **trabeculae carneae** adını alır.
- **Crista terminalis:** Embriyonal hayattaki sinus venarum (venlerin açıldığı düz arka bölüm) ile atrium proper'in birleşim yerine uyar. Dış yüzde, vena cava superior ile vena cava inferior ostium'larının sağ tarafları arasında uzanan ve **sulcus terminalis** denilen oluğu oluşturur.
- **Fossa ovalis ve limbus fossa ovalis:** Septum interatriale'de, foramen ovale'nin kapanması ile oluşan çukur ve kenarındaki kabartıdır. ASD en çok bu duvar üzerinde görülür. Yetişkinlerde sekundum tip ASD'ye sık rastlanır.
- **Tuberculum intervenosum:** V. cava superior ve v. cava inferior'un açılış delikleri arasındaki tümsektir. Fötal dolaşımda v. cava superior'dan gelen kanı sağ ventriküle doğru yönlendirir.
- **Valvula venae cavae inferioris:** Fötal dolaşımda v. cava inferior'dan gelen kanı foramen ovale'ye yönlendirir. Bu kapağın altında sinus coronarius'un ağzı **(ostium sinus coronarii)** ve valvula sinus coronarii denilen kapak bulunur.



Sağ atrium'a açılanlar:
+ V. cava superior
+ V. cava inferior
+ Sinus coronarius
+ Vv. cardiacae minimae
+ Vv. cardiacae anteriores
+ V. marginalis dextra (genellikle)

Trigonum nodi atrioventricularis (Koch üçgeni): Triküspid kapağın septal küspisi, ostium sinus coronarii'nin ön-iç kenarı ve valvula venae cavae inferioris'ten uzanan tendo valvulae venae cavae inferioris (Todaro tendonu) arasında kalan üçgen alandır. **Nodus atrioventricularis'in yerini belirleyen bu üçgen, cerrahi kılavuz** olarak kullanılır.

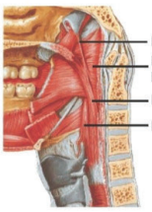
137

Eski bir TUS sorusunun vaka formatında revize edilmiş hali olan bir sorudur. Transözofageal ekokardiyografi senaryosu üzerinden, özefagus'un ön komşusu olan *sol atrium* bilgisini sorgulayan klasik bir komşuluk sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. özefagus'un önündeki kalp boşluğu
sol atrium

Eski bir TUS sorusunun vaka formatında revize edilmiş hali olan bir sorudur. Transözofageal ekokardiyografi senaryosu üzerinden, özefagus'un ön komşusu olan *sol atrium* bilgisini sorgulayan klasik bir komşuluk sorusudur.



Pharynx Kasları ve Sinirleri

- **Sadece** m. stylopharyngeus **n. glossopharyngeus** ile, **diğer kaslar n. vagus** tarafından uyarılır.

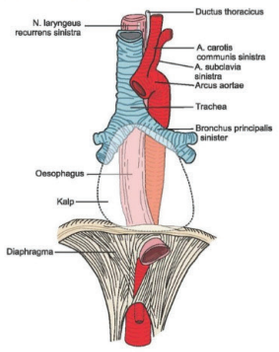
+ **Plexus pharyngeus: IX** ve **X**'un dalları ile simpatikler tarafından yapılır. **XI.** kranyal kökün lifleri, n. vagus'un dalları içinde seyreder.

- **Duyusal innervasyon;**
  - Nasopharynx; n. maxillaris (aksırma refleksi)
  - Oropharynx; n. glossopharyngeus (öğürme refleksi)
  - Laryngopharynx; n. vagus (öksürme refleksi)

KAS GRUBU	İNNERVASYON	İSTİSNA	SİNİRİ
Dil kasları	N. hypoglossus (XII)	M. palatoglossus	Plexus pharyngeus (X)
Yumuşak damak kasları	Plexus pharyngeus (X)	M. tensor veli palatini	N. mandibularis (V3)
Pharynx kasları	Plexus pharyngeus (X)	M. stylopharyngeus	N. glossopharyngeus (IX)
Larynx kasları	N. laryngeus recurrens (X)	M. cricothyroideus	N. laryngeus superior (X), r. externus

GASTROİNTESTİNAL KANAL VE PERİTON

OESOPHAGUS



Cartilago cricoidea (C_6 vertebra) alt kenarı seviyesinde başlar, **T_{10} vertebra** seviyesinde hiatus oesophageus'tan geçer ve **T_{11} vertebra** seviyesinde mide'nin kardiya parçası ile birleşir.

Seyri sırasında, üst ve arka mediastinum'dan geçer.

Özofagus, dört yerde darlık gösterir:

1. Başlangıç yerinde (en dar, kesici dişlerden 15 cm mesafede)

2. Arcus aortae'yi çaprazladığı yerde

Temel Bilimler 13. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 181

Oesophagus komşulukları:

Pars cervicalis: Trachea, n. laryngeus recurrens, a. carotis communis, glandula thyroidea, ductus thoracicus

Pars thoracica: Trachea, n. vagus'lar, bronchus principalis sinister, sol atrium, aorta thoracica, v. azygos ve hemiazygos

Pars abdominalis: Karaciğer, truncus vagalis anterior (sol n. vagus) ve posterior (sağ n. vagus)

Arterleri:	Venleri:	Lenfatikleri:
• Pars cervicalis; a. thyroidea inferior'dan • Pars thoracica; **aorta thoracica** ve **aa. bronchiales**'lerden • Pars abdominalis; **a. gastrica sinistra**'dan beslenir.	• Pars cervicalis; **v. thyroidea inferior** • Pars thoracica; **v. azygos, v. hemiazygos** ve v. hemiazygos accessoria • Pars abdominalis; **v. gastrica sinistra**	• Servikal parçasının lenfi; nodi cervicales profundi'ye, • Torakal parçasının lenfi; mediastinal lenf düğümlerine, • Abdominal parçasının lenfi; nodi gastrici sinistri'ye.

Klinik

- **Oesophagus kanserinde** en belirgin şikayet **disfajidir.** Tümör **n. laryngeus recurrens** üzerinde bası yapıp **ses kısıklığına** neden olabilir.

181

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. özefagus'un önündeki kalp boşluğu
sol atrium

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

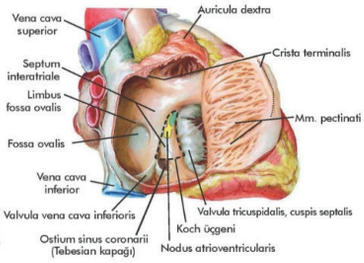
TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

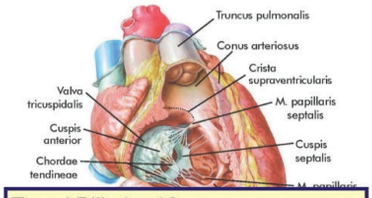
ANATOMİ 67

ATRIUM DEXTRUM

- **Mm. pectinati:** Atrium'lardaki kas yapılarına denir.
- **Crista terminalis:** sinus venarum (venlerin açıldığı düz arka bölüm) ile atrium proper'in birleşim yeri.
- **Fossa ovalis ve limbus fossa ovalis:** for. ovale kalıntısı
- **Tuberculum intervenosum:** Fetusta v. cava superior'dan gelen kanı sağ ventriküle doğru yönlendirir.
- **Valvula venae cavae inferioris:** Fetusta v. cava inferior'dan gelen kanı foramen ovale'ye yönlendirir.
- **Ostium sinus coronarii:** sinus coronarius'un açılış yeri

Sağ atrium'a açılanlar: v. cava superior, v. cava inferior, sinus coronarius, vv. cardiacae minimae, vv. cardiacae anteriores, v. marginalis dextra (genellikle)





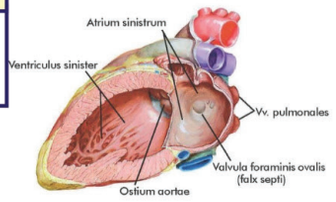
Temel Bilimler 13. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 067

ATRIUM SINISTRUM

- Kalbin en arkada bulunan bölümüdür.
- Arkada aorta descendens ve **oesophagus ile komşu**
- **Sinus obliquus pericardii'nin ön duvarını** yapar.
- **Valvula foraminis ovalis(falx septi):** for. ovale'nin döşemesini saran septum primum'un kalıntısıdır.
- 4 adet **vv. pulmonales** açılır.

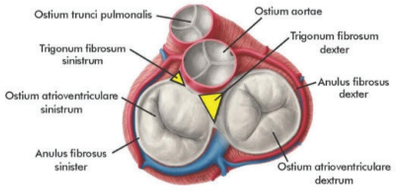
VENTRICULUS DEXTER

- **Trabeculae carneae:** ventrikül duvarındaki kas kabartılarıdır.
  - Conus arteriosus'da bulunmazlar.
  - Kalınlaşarak m. papillaris'leri oluşturur.
- **Conus arteriosus (infundibulum):**
  - Truncus pulmonalis'in başlangıcındaki düzdür alan
  - Ventrikül sistolüne direkt olarak katılmaz
- **Trabecula septomarginalis (Moderatör band):** Septum interventriculare'den m. papillaris anterior'un tabanına uzanır. İçinden ileti sistemine ait crus dextrum geçer.
- **Crista supraventricularis:** Triküspit ve pulmonal kapağı ayırır. Kana yön verir.
- **Valva trunci pulmonalis**



KALBİN FİBRÖZ İSKELETİ

Kalbin iskeletini yapan oluşumlar; **septum membranaceum**, **trigona fibrosa** ve **anuli fibrosi**'dir.



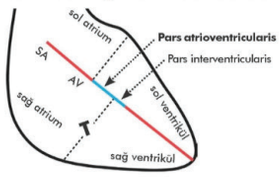
Trigonum fibrosum dextrum;
- ostium atrioventriculare dextrum, sinistrum ve ostium aortae arasındadır. HIS demeti bu yapıyı deler.

Trigonum fibrosum sinistrum;
- ostium aortae ile ostium atrioventriculare sinistrum arasındadır.

SEPTUM INTERVENTRICULARE

Membranöz septum: Triküspid kapağın septal küspisi ile iki bölüme ayrılır.
- **atriyoventriküler parça**: sağ atrium'la sol ventrikül arasında
- **interventriküler parça**: iki ventrikül arasındaki bölüm

Musküler parça: Altta yer alan ve daha büyük olan bölümdür. Sağ ve sol ventriküller arasındadır.



İLGİLİ NOTLAR

Eski bir TUS sorusunun vaka formatında revize edilmiş hali olan bir sorudur. Transözofageal ekokardiyografi senaryosu üzerinden, özefagus'un ön komşusu olan *sol atrium* bilgisini sorgulayan klasik bir komşuluk sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. özefagus'un önündeki kalp boşluğu
sol atrium

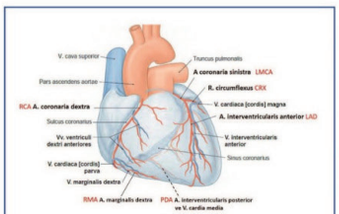
Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

23. Vena cardiaca magna, sulcus interventricularis anterior'dan ayrıldıktan sonra sulcus coronarius içerisinde kalbin sol tarafı boyunca arkaya doğru seyrederken hangi artere eşlik eder?

A) Ramus circumflexus
B) Ramus marginalis dexter
C) Arteria coronaria dextra
D) Ramus interventricularis posterior
E) Ramus diagonalis

Vena cardiaca magna seyri boyunda iki artere eşlik eder. İlk olarak, sulcus interventricularis anterior'da ramus interventricularis anterior'a (LAD) eşlik eder. Daha sonra, kalbin sol kenarını dönüp sulcus coronarius'un sol kısmında arkaya doğru ilerlerken, sol koroner arterin diğer ana dalı olan ramus circumflexus'a (CX) paralel bir seyir izler. Bu seyir, sinus coronarius'u oluşturacağı yere kadar devam eder.



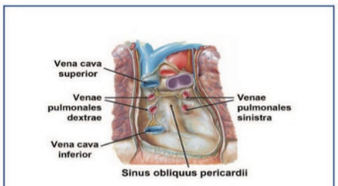
Şekil (Soru 23): Kalbin arterleri ve venleri

Temel Bilimler 13. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 181

24. Transözofageal ekokardiyografi yapılan bir hastada, özofagusun hemen önünde ve sol atriumun arkasında bir miktar perikardiyal sıvı birikimi saptanmıştır.
Bu sıvının toplanmasının <u>en olası</u> olduğu anatomik boşluk aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sinus transversus pericardii
B) Sinus obliquus pericardii
C) Sinus coronarius
D) Auricula sinistra
E) Recessus costodiaphragmaticus

Sinus obliquus pericardii, seröz perikardın vena cava superior, vena cava inferior ve pulmoner venlerin etrafında yansıyarak oluşturduğu J şeklindeki bir çıkmazdır. Anatomik olarak doğrudan sol atriumun arka duvarının arkasında yer alır ve bu konumuyla özofagus ile yakın komşuluk yapar. Bu nedenle, perikardiyal efüzyon durumunda bu kör kesede sıvı birikebilir ve bu durum transözofageal ekokardiyografide kolayca görüntülenebilir.



Şekil (Soru 24): Sinüs obliquus pericardii

Doğru Cevap: B

25. Koroner arter baypas greftleme ameliyatı sırasında, cerrahın kanamayı geçici olarak kontrol altına almak ve kardiyopulmoner baypas devresini kurmak için sinus transversus pericardii içinden parmağını geçirerek büyük damarları kontrol ederken parmağının ön tarafında aşağıdaki yapılardan hangisi yer alır?

A) Aorta ascendens
B) Vena cava superior
C) Auricula sinistra
D) Sinus coronarius
E) Vena pulmonalis inferior

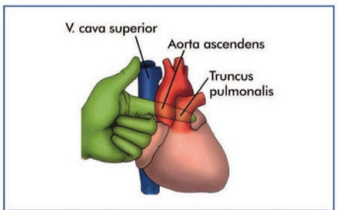
Sinus transversus pericardii kalpte cerrahi girişimler için önemli bir perikardiyal boşluktur. Bu yüzden TUS'ta önünde ve arkasında kalan damarlardan soru gelmesi olasıdır.

Sinus transversus pericardii: Vagina serosum arteriosum ve vagina serosum venosum arasında kalan geçittir.

- **Önünde;** aorta ascendens ile truncus pulmonalis vardır.
- **Arkasında;** v. cava superior, sol atrium ve pulmonal venler vardır.

Kalp operasyonlarında bu **geçit** yoluyla kalp askıya alınır ve büyük damarlar ligate edilir.

Bu nedenle sorudaki cerrahın parmağının **ön tarafında** yer alan yapılar arasında **aorta ascendens** ve **truncus pulmonalis** bulunur ve doğru cevap **aorta ascendens**tir.



Şekil (Soru 25): Sinus transversus pericardii

Diğer Seçeneklerin Değerlendirilmesi:
Vena cava superior: Bu yapı sinus transversus pericardii'nin **arka** tarafında bulunur.

İLGİLİ NOTLAR

Eski bir TUS sorusunun vaka formatında revize edilmiş hali olan bir sorudur. Transözofageal ekokardiyografi senaryosu üzerinden, özefagus'un ön komşusu olan *sol atrium* bilgisini sorgulayan klasik bir komşuluk sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. özefagus'un önündeki kalp boşluğu
sol atrium

Eski bir TUS sorusunun vaka formatında revize edilmiş hali olan bir sorudur. Transözofageal ekokardiyografi senaryosu üzerinden, özefagus'un ön komşusu olan *sol atrium* bilgisini sorgulayan klasik bir komşuluk sorusudur.

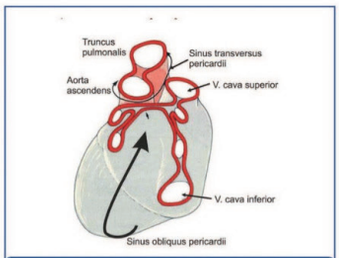
Auricula sinistra: Sol atriumun bir parçasıdır ve sinus transversus pericardii'nin **arka** kısmında yer alır.
Sinus coronarius: Kalbin arka yüzünde, atrioventriküler oluklta yer alır; sinus transversus ile doğrudan ilişkili değildir.

Temel Bilimler 13. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 182

26. Aşağıdaki yapılardan hangisi sinus obliquus pericardii'ye doğrudan komşu değildir?

A) Atrium sinistrum'un arka duvarı
B) Oesophagus
C) Pericardium fibrosum
D) Venae pulmonales
E) Truncus pulmonalis

Sinus obliquus pericardii, kalbin arka yüzünde yer alır. Önünde doğrudan **atrium sinistrum** bulunur. Arkasında **pericardium fibrosum** ve onun arkasında da **oesophagus** yer alır. Sağ ve sol sınırlarını ise perikarda giren **venae pulmonales** oluşturur. **Truncus pulmonalis** ise kalbin ön yüzünde, sinus transversus pericardii'nin önünde yer alır ve sinus obliquus pericardii ile anatomik olarak doğrudan bir komşuluğu yoktur.
Bu komşuluklar, özellikle transözofageal ekokardiyografi gibi tanı yöntemlerinde ve yutma güçlüğü gibi semptomların kardiyak patolojilerle ilişkilendirilmesinde önemlidir.



Şekil (Soru 26): Sinus obliquus pericardii

Doğru Cevap: E

27. Kalbin visseral kontrolü için önemli bir sinir ağı olan plexus cardiacus'un bir parçası olmayan yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Truncus sympathicus'tan gelen kardiyak dallar
B) Nervus vagus'tan gelen parasempatik dallar
C) Ganglion cervicale inferius'tan çıkan dallar
D) Nervus phrenicus'un kardiyak dalı
E) Wrisberg ganglionu

Plexus cardiacus, kalbin ritmini, kasılma gücünü ve iletim sistemini düzenleyen otonom sinir liflerinden oluşan karmaşık bir sinir ağıdır. Bu pleksus, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin kalbe olan etkilerini koordine eder.

Plexus cardiacus'un temel bileşenleri şunlardır:

- **Truncus sympathicus,** omuriliğin her iki yanında uzanan bir ganglion zinciridir. Bu zincirden çıkan kardiyak dallar (rami cardiaci), boyunda **ganlion cervicale superius, medius ve inferius**'a uğrayıp sinaps yaptıktan sonra kalbe ulaşılar. Bu Sempatik lifler kalp hızını artırma ve kasılma gücünü yükseltme görevini üstlenirler.
- **Ganglion cervicale inferius,** truncus sympathicus'un alt servikal bölümünde yer alan bir gangliondur. Buradan çıkan dallar da kalbe sempatik lifler taşıyarak pleksus kardiyakusun bir parçasıdır.
- **Nervus vagus**, parasempatik sinir sisteminin ana siniridir. Bu sinirden çıkan parasempatik dallar, kalp hızını düşürme ve kalbin iletimini yavaşlatma gibi etkiler gösterirler.
- **Wrisberg ganglion'u (Ganglion cardiacum),** pleksus kardiyakus içinde yer alan küçük bir parasempatik gangliondur ve kalbin parasempatik innervasyonunda rol oynar.

N. phrenicus'un kardiyak dalı ise pleksus kardiyakus'un bir parçası değildir. **Nervus phrenicus**, diyaframın motor innervasyonu dışında pleura, perikardium ve peritoneum gibi yapıların duyusal innervasyonundan sorumlu olan bir sinirdir.

Doğru Cevap: D

28. Akut miyokard enfarktüsü gibi durumlarda hastalar çoğunlukla retrosternal bölgede başlayıp sol omuz ve kola yayılan şiddetli göğüs ağrısı şikayetiyle acil servise başvurmaktadırlar. Hastaların yaşadığı bu yansıyan ağrı fenomeninin altında yatan temel nöroanatomik ilke, kalpten gelen visseral afferent liflerin, medulla spinalis'in hangi segmentlerindeki arka boynuz nöronları ile sinaps yapmasına dayanır?

A) C3–C5 B) T1–T5 C) T6–T9
D) T10–L1 E) S2–S4

Kalpten gelen **visseral afferent lifler**, omuriliğin **T1–T5** segmentlerine ulaşarak bu seviyedeki arka boynuzdaki **substantia gelatinosa**'daki nöronlar ile sinaps yapar. Burada, aynı zamanda T1-T5 dermatom bölgeleri olan sol kolun medial yüzü, omuz ve üst göğüs duvarında gelen **somatik afferent lifleride** sinaps yaparlar. Beyin, bu ortak yolağı kullanarak gelen visseral ağrı sinyalini, daha sık uyarı aldığı somatik bölgeden geliyormuş gibi yorumlar; bu duruma vissero-somatik konverjans teorisi denir ve yansıyan ağrının temelini oluşturur.
C3–C5 segmentleri, diyafram gibi yapıların innervasyonunu sağlayan n. phrenicus ile ilişkilidir; Bu seviyedeki yansıyan ağrı genellikle perikardiyal ya da diyafragmatik irritasyonla ilişkilidir, miyokard enfarktüsüyle değil.
T6–T9 segmentleri mide ve karaciğer gibi visseral organlardan gelen afferent duyulara aracılık eder.
T10–L1 segmentleri, alt gastrointestinal sistem ve bazı ürogenital organlardan gelen visseral afferent lifleri alır.
S2–S4 segmentleri, pelvik organların innervasyonunu sağlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. özefagus'un önündeki kalp boşluğu
sol atrium

06 **DOLAŞIM**

1. Aşağıdaki oluşumlardan hangisi kalpte ventriculus dexter'de özgü bir oluşumdur?

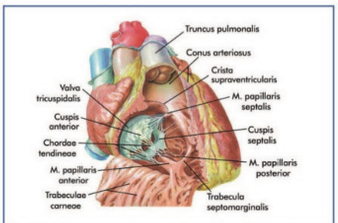
A) Fossa ovalis
B) Ostium vena pulmonalis
C) Nodulus sinoatrialis
D) Trabecula carnea
E) Trabecula septomarginalis

VENTRICULUS DEXTER

- Facies sternocostalis'in büyük bölümünü ve margo inferior'u oluşturur.
- Sağ atrium'dan triküspit kapak aracılığı ile gelen kanı pulmoner kapak aracılığı ile akciğerlere pompar.
- **Conus arteriosus (infundibulum):** Truncus pulmonalis'in çıktığı bölgede sağ ventrikül duvarı düzdür. Ventrikül sistolüne direkt olarak katılmaz. Pulmonal kapağın kapakçıklarını destekler.
- **Trabeculae carneae:** Conus arteriosus bölgesi dışında tüm duvarlarda bulunan kas kabartılarıdır.

Sağ ventrikül'de, **m. papillaris anterior, m. papillaris posterior** ve **m. papillaris septalis (medialis)** denilen üç tane papiller kas bulunur. Papiller kaslar, trabeculae carneae kalınlaşmalarıdır.

- **Trabecula septomarginalis (Moderatör band):** Septum interventriculare'den m. papillaris anterior'un tabanına uzanır. İçinden ileti sistemine ait crus dextrum geçer.
- **Crista supraventricularis:** Kanın giriş ve çıkış yolunun ayrılmasında rolü vardır. Triküspit ve pulmonal kapağı ayırır.
- **Valva trunci pulmonalis:** Valvula semilunaris anterior, valvula semilunaris dextra, valvula semilunaris sinistra isimli üç kapakçıktan oluşur. Semilunar keselerin serbest kenarlarına **lunulae valvularum semilunarium** denir. Serbest kenarlarının ortasında bulunan nodüllere ise **noduli valvularumse Milunarium** (tam kapanmayı sağlar) denir



Şekil (Soru 1): Venticulus dextere ait oluşumlar

Doğru Cevap: E

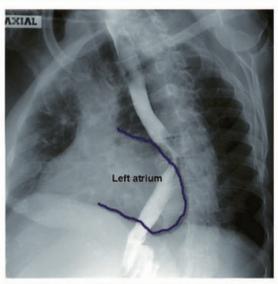
Temel Bilimler 13. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 174

2. Yutma güçlüğü (disfaji) yakınmasıyla başvuran 68 yaşındaki bir hastada yapılan toraks BT incelemesinde, özofagusla komşuluk yapan kalp odacıklarından birinin belirgin şekilde genişlediği ve bu komşuluğun özofagusa bası yaptığı gözlenmiştir.

Bu durum, aşağıdaki kalp bölümlerinden hangisinin büyümesiyle gelişmesi en olasıdır?

A) Sol atrium
B) Sağ atrium
C) Sağ ventrikül
D) Sol ventrikül
E) Truncus pulmonalis

Disfajiye neden olabilecek kalp odacığı **sol atrium**dur. Sol atrium, özofagusun hemen önünde yer alır ve genişlemesi durumunda doğrudan arkasındaki özofagusa bası yapabilir. Bu anatomik ilişki, özellikle mitral kapak stenozu gibi sol atrium basıncını artıran patolojilerde klinik olarak disfajiye yol açabilir.



Şekil (Soru 2): Sol atrium'daki genişlemenin baryum ile dolu özefagusa yaptığı bası görülmekte

Doğru Cevap: A

3. Otuz yaşında erkek hasta, bıçakla göğüs ön duvarından yaralanma nedeniyle acil servise başvuruyor. Anatomik pozisyonda ve ortalama bıçak derinliğinde göğüs ön duvarına ulaşan bir penetran yaralanmada, aşağıdaki kalp boşluklarından hangisinin doğrudan hasar görmesi en olasıdır?

A) Sol atrium
B) Sol ventrikül
C) Sağ ventrikül
D) Sağ atrium
E) Sol auricula

Sağ ventrikül, kalbin anatomik pozisyonda sternum arkasında ve göğüs ön duvarına en yakın yerleşmiş bölümüdür. Kalbin sternokostal yüzünü büyük oranda sağ ventrikül oluşturur. Bu nedenle ön taraftan gelen bıçaklama gibi penetran travmalarda ilk etkilenen yapı çoğunlukla sağ ventriküldür. Travmaya maruz kaldığında hızlı kan kaybı ve kalp tamponadı gelişebilir.

Eski bir TUS sorusunun vaka formatında revize edilmiş hali olan bir sorudur. Transözofageal ekokardiyografi senaryosu üzerinden, özefagus'un ön komşusu olan *sol atrium* bilgisini sorgulayan klasik bir komşuluk sorusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 14

14. Mikrovillus ve silyanın birlikte bulunduğu hücre…
Ependim

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

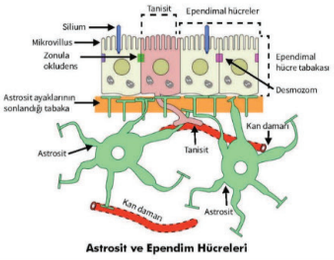
Mikroglia

Mikroglia	
Temel Özellikleri	• **Bulunduğu yer**: **MSS- Gri cevher (daha fazla)** ve beyaz cevher /**Kökeni:** Kemik iliği Monositleri (Mezoderm)
Diğer Özellikleri	• **En küçük** glial hücredir ve fagositiktir **(mononüklear fagositer sistem)** • Mikroorganizma ve hasarlı hücreler için nöropil içerisinde dolaşabilir. • Yıkılan dokuları **fagosite** eder **(oksidatif radikal ve nötral proteazlar ile)** ve çok sayıda **lizozom**

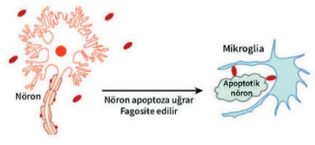
Temel Bilimler 14. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 207

Ependim Hücreleri (Ependimosit)

Ependim Hücreleri (Ependimosit)	
Temel Özellikleri	• **Bulunduğu yer**: MSS / **Kökeni**: Nöral Tüp (nöroektoderm)
Diğer Özellikleri	• **Tanım**: MSS içinde boşlukları (beyin ventrikülleri ve santral kanalın içini) **örten** "tek katlı kübik epitel hücreler" • **Apikal yüzü**: Mikrovillus + Silyum **(BOS hareketi kolaylaşır)** • **Ependim hücrelerinin birbirlerine bağlantıları: Desmozom** • Bazal membranı **yoktur.** • Beyin – ventriküller arası seçici geçirgen işleve sahiptir. • **Özel ependim hücreleri:** – **Koroid pleksus içerisindekiler**: **Modifiye ependim hücreleri → BOS** oluşturur. – **Üçüncü ventriküldeki ependim hücreleri**: **Tanisitler (aralarında desmozom değil zonula okludens bulunur).**



Astrosit ve Ependim Hücreleri



Mikrogilia

Oligodentrosit

Oligodentrosit	
Temel Özellikleri	• **Bulunduğu yer**: MSS - Gri cevher ve **beyaz cevher (daha fazla)** / **Kökeni**: Nöral Tüp (nöroektoderm)
Diğer Özellikleri	• **Ana fonksiyonu**: **Miyelin** üretir **(MSS'te)** • Astrositlerden aldıkları aminoasit + glukoz + su + oksijeni → nöronlara aktarırlar. • Astrositlerden daha küçük, seyrek ve kısa uzantılı • Nöronların yaşaması ve aktivitesi için gerekliler **(oligodendrositleri alınan nöronlar yaşayamaz)** • Uzantılarıyla,sinir liflerinin miyelinini meydana getirirler ve oligodendrositler arasında **Ranvier boğumları** oluşur. • **Schwann hücresi ile ilişkisi:** – **PSS'de karşılığı** = Schwann hücresi – **Schwann Hücresi'nden farkı: Sadece miyelinli bir aksonu** sarar / **Oligodendrosit birçok aksonu** sarar

207

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 14

14. Mikrovillus ve silyanın birlikte bulunduğu hücre…
Ependim

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- MSS'deki nöronların aksonları dejenere olduğunda, tekrar **rejenere olmaz.**
- Oligodendroglialardan salınan Nogo faktör aksonun uzamasını **inhibe eder.**

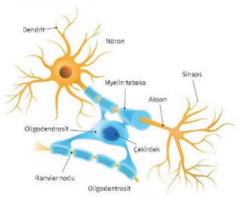
GLİAL HÜCRELER

Glial hücreler
- **Mitozla çoğalırlar**
- **MSS de nöron-Glia arası hücresel uzantı ağı… Nöropil**
- **Temel olarak astrositler, daha az olarak ependimal hücre, Schwann hücresi, enterik glial hücreler, satellit v ve pitüisitler GFAP (+)**
- **Oligodendrositler, mikroglialar GFAP (-)'dır.**

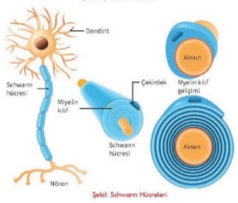
Oligodendroglialar
- MSS'de **myelin yapımı**
- **Schwann** hücresinin analoğu
- **Birden fazla akson myelini** yapar.
- Boyanmış kesitlerde oligodendrositler, **vakuollü sitoplazma halesiyle çevrili santral yerleşimli küçük, koyu, yuvarlak nukleusları** ile **"sahanda yumurta"** görünümü



Astrositler
- **Sayıca en fazla ve en büyük**
- Nöronlara **substrat desteği** sağlarlar
- Glutamattan glutamin sentezi yaparlar
- **Glutamat toksisitesinden korur**
- Anaerobik metabolik yolakları nöronlara göre güçlüdür
- **Potasyum iyonuna geçirgenlikleri yüksektir**
- MSS hasarında yara iyileşme dokusu (**Gliozis**)
- **Kan-beyin bariyerine katılır.**



Şekil: Ependim Hücreleri



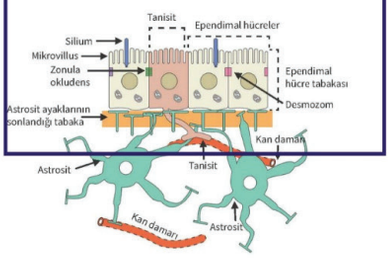
Şekil: Schwann Hücreleri

Sinir Lifleri Bağ Dokusunun Kılıfları

Fibröz Astrosit	Protoplazmik Astrosit
• **Spider hücresi** de denir. • Az sayıda uzun ve ince	• Çok sayıda kısa ve kalın dallanmış uzantıları vardır.

Temel Bilimler 14. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 084

Ependim Hücreleri
- **Beyin ventrikülleri ve omurilik kanalını** döşer.
- Modifiye ependim hücre à **Koroid pleksusları**
- Üçüncü ventrikülde à**Tanisit** (zonula okludens)



Nöroglia Hücreleri

Glia Hücre Tipi	Kökeni	Temel İşlevleri
Oligodendrosit	Nöral tüp	Miyelin yapımı, elektrik yalıtımı
Astrosit	Nöral tüp	Yapısal destek, onarım işlemleri, Kan-beyin engeli,
Ependim hücresi	Nöral tüp	**Mss** boşluklarının döşenmesi ve BOS'un hareketi
Mikroglia	Kemik iliği	Makrofaj aktivitesi, savunma ve bağışıklıkla ilişkili etkinlikler
Schwann hücresi (nörolemmosit)	Nöral krista	Miyelin yapımı, elektrik yalıtımı
Uydu hücresi (satellite hücre)	Nöral krista	Ganglionda Nöron gövdelerine yapısal ve metabolik destek

- Periferik sinir sisteminde, **eksternal lamina** yapısına katılan glia hücresi, **schwanndır**.

ELEKTROFİZYOLOJİ

İstirahat Membran Potansiyeli Nedenleri
- **İmp'nin en önemli nedeni K^+ Sızma Kanallarından potasyumun dışarı sızmasıdır.**
- **Na $^+$ /K $^+$- ATPaz Pompası, İmp oluşumuna katkıda bulunur.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epiteli bazal laminaya bağlayan bağlantı tipi…
Hemidesmozom ve fokal adezyon

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

+ **Zonula Adherens'in klinik korelasyonu:**
  - **E-cadherin mutasyonu & kaybı** → Tümör progresyonu
  - **Birliktelikleri**: Diffüz tip mide karsinomu ve invaziv lobuler meme karsinamunu

Charco Marie Tooth: **Konneksonları** kodlayan genlerde mutasyon sonucu gelişen X'e bağlı geçiş gösteren **periferik nöropati** hastalığı

Büllöz Pemfigoid
+ **Hemidesmozomlara** karşı antikor gelişir
+ **Patolojisi**: Bazal membran boyunca **lineer IgG** depolanması

Pemfigus Vulgaris ve Foliaceus
+ **Desmozomlara IgG yapıda** antikor gelişir + **Patoloji**: Dokuda **bal peteği** tarzı boyanma

Hücreler Arası Bağlantı ve İlişkili Hastalıklar

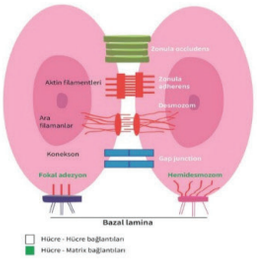
	Tight junction (zonula okludens)	Zonula adherens	Desmozom (macula adherens)	Hemidesmozom	GAP junction (neksus)
Temel transmembran bağlantı proteini	• Okludin, klaudin, ZO proteini	• E-kadherin, katenin	• Kadherin ailesi proteinler (desmoglein, desmokollin)	• İntegrin	• Konneksin
Tıbbi önem ve ilişkili klinik durum	• Kan-beyin bariyeri bozukluğu ve ciddi nörolojik problemler	• Epitelyal hücreli karsinomların invazyonu	• Epidermal hücrelerin bağlanması ile ilişkili cilt hastalıkları, pemfigus vulgaris	• Epidermolizis bülloza gibi büllü hastalıklar	• Sağırlık ve periferal nöropati gibi nöronal hastalıklar

Temel Bilimler 15. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 030

4. EPİTEL DOKUDA HÜCRE-MATRİKS BAĞLANTILARI

Hemidesmozom ve Fokal Adezyonlar

Hemidesmozomlar	• **Mekanizma:** Epitel hücresinin ara **filamanlarını (sitokeratinleri) integrin** transmembran proteinleri aracılığıyla **bazal membrana (laminin ve fibronektine tutunarak)** bağlar • **İntegrin**: Laminin ve tip IV kollajen reseptörü • **Hücre içi iskelete hemidesmozomu (integrini) bağlayanlar** = **B**(P)lektin, er**B**in, **B**P230
Fokal Adezyonlar	• **Mekanizma:** Epitel hücresinin **aktin filamanlarını integrin** transmembran proteinleri ile **bazal membrana** bağlar • **Fonksiyon:** Hücre göçü, yara iyileşmesi • **Hücre içi iskelete fokal adezyonları bağlayanlar** = **T**alin, Vinkülin **(TV)**



30

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epiteli bazal laminaya bağlayan bağlantı tipi…
Hemidesmozom ve fokal adezyon

Hücre membranında bulunan proteinlerin doğru çalışmamaları veya mutasyonları hastalıklara yol açar. Proteinler membranlarda, reseptör, taşıyıcı, iyon kanalı, enzim ve yapısal komponent olarak yer alırlar ve hemen hepsi glikozillenmiştir (glikoprotein şeklindedir). Membran proteinlerinin mutasyonlarıyla ilgili birçok genetik hastalık tanımlanmıştır.

Tablo 1.6: Membran proteinlerini kodlayan genlerde saptanan önemli mutasyonlar ve bunların sebep olduğu hastalıklar

HASTALIK	BOZUKLUK
Akondroplazi	Fibroblast growth faktör reseptör 3'ü kodlayan gende mutasyon
Ailesel hiperkolesterolemi (Tip II)	LDL reseptörünü kodlayan gende mutasyon
Kistik fibroz	Klor transport proteini olan kistik fibroz transmembran regulator (CFTR) geninde mutasyon
Konjenital uzun QT sendromu	Kalpte iyon kanallarını kodlayan gende mutasyon
Wilson hastalığı	Bakır bağımlı ATPaz'ı kodlayan gende mutasyon
I-hücre hastalığı	GlcNAC fosfotransferaz geninin mutasyonu sonucu mannoz-6-fosfat oluşamadığı için lizozomal glikoproteinler lizozoma yönledirilemez.
Herediter sferositoz	Eritrositlerde spektrin veya diğer yapısal proteinleri kodlayan genlerde mutasyon
Metastaz	Membran glikoproteinleri ve glikolipitlerinin oligosakkarit zincirlerinde anormallikler
Paroksismal nokturnal hemoglobinüri	Eritrositlerde bazı proteinlerin GPI kancasının eksik bağlanması ile sonuçlanan mutasyonlar.

Plazma Membran Birleşmeleri:

1. **Gap junction (nexus):** Konneksin isimli proteinin oluşturduğu konnekson denen kanallardır ve komşu hücrenin benzer yapısı ile birleşerek, hücreler arasında transfer kanalları oluştururlar. Hücreler gap junction'lar ve konneksonlar aracılığı ile kendi aralarında küçük moleküllerin ve iyonların alış-verişini yapabilirler. Konneksinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, sağırlık ve X'e bağlı Charcot-Marie-Tooth hastalığı ile ilşkilidir.
2. **Tight junction:** Bunlar sıkı bağlantılardır ve amaçları bazale madde geçişini engellemektir. İki tip tight junction'dan bahsetmek mümkündür:
   a. **Zonula okludens:** En yüzeyel bağlantılardır. Özellikle sekretuar epiteliyal hücrelerde,

Temel Bilimler 15. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 025

bağlantıdır ve bir çok epitelde izlenmektedir.

3. **Desmosom:** Hücreleri birbirine bağlayan sıkı bağlantı noktalarıdır. Amaçları hücreleri bir arada tutmaktır. Noktasal (spot desmosom) veya hücreler etrafında halkasal (ring desmosom) olabilirler. Derinin çok katlı yassı epitelinde sadece bu tip bağlantılar bulunur. Epitelial hücreler ile bazal laminanın temas ettiği bölgelerdeki bağlantı noktaları ise hemidesmosom olarak isimlendirilir.

2- ENDOPLAZMİK RETİKULUM:

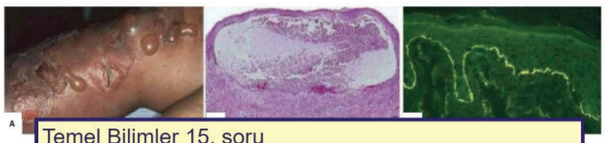
Endoplazmik retikulum, nükleer dış zarın devamı olarak başlar ve kesintisiz, kıvrımlı bir membrandan oluşur. Hücrenin en büyük organelidir ve tüm hücre hacminin yaklaşık %10'unu, hücrenin membran içeriğinin ise yarısını oluşturur. Tam olarak farklılaşmış hücrelerde kaba ve düz olmak üzere 2 tipi bulunur (Düz Endoplazmik Retikulum; **DER** ve Granüllü Endoplazmik Retikulum; **GER**).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

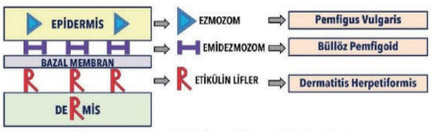
15. Epiteli bazal laminaya bağlayan bağlantı tipi…
Hemidesmozom ve fokal adezyon

BÜLLÖZ PEMFİGOİD

- Genellikle **yaşlı** kişilerde görülen **non akantolitik subepidermal büllerle** karakterize otoimmün hastalıktır.
- **Hemidesmozomlarda bulunan** çeşitli **protein** yapılarına **karşı IgG antikoru** gelişimi ile karakterizedir. Sıklıkla **BPAG1** ve **BPAG2** bazal membran proteinlerine karşı antikor gelişir. Antijen-antikor kompleksi komplemanı aktive eder ve C5b-9 (MAK) aracılığıyla ve bu alanda biriken eozinofiller, nötrofiller ve mast hücreleri ile **dermo-epidermal ayrışma** meydana gelir.
- 5-7. dekatta sıktır.
- Sıklıkla **uyluk iç yüzü** ve **ön kolun fleksör yüzeyi,** aksilla, kasık ve alt karın bölgesinde normal veya eritematöz zeminde **içi sıvı dolu gergin büllerle** karakterizedir. Büllerin çapı genellikle 2 cm'den küçüktür ancak 4-8 cm'ye ulaşabilir.
- Büller gergin olduğu için **kolayca rüptüre olmazlar** ve enfekte olmadıkça skar bırakmadan iyileşirler.
- **Oral mukoza** tutulumu **%10-15**'dir ve **pemfigus vulgarisin** aksine deri lezyonlarından sonra oluşur.
- Mikroskobik incelemede **nonakantolitik subepidermal büller** karakteristik bulgudur. Ayrışma alanlarında erken dönemde eozinofiller, geç dönemde eozinofillerle beraber nötrofiller görülür.
- **Epidermis** tam kat **normaldir.**
- Direkt immünfloresan incelemede bazal membran boyunca **(dermoepidermal) lineer (çizgisel) IgG** ve C3 birikimi izlenir.



Temel Bilimler 15. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 434



Şekil: İnflamatuar büllöz hastalıkları ve ilişkili antikorlar

DERMATİTİS HERPETİFORMİS

- Papül ve veziküllerle karakterize şiddetli **kaşıntılı** bir hastalıktır. Diğer büllöz hastalıklarda yaygın kaşıntı olmaması ile onlardan ayrılır.
- **Erkeklerde** ve 3-4. dekatlarda daha sık görülür.
- **Çölyak** hastalığı ile birliktelik gösterir. **Gliadine** karşı gelişmiş **IgA** antikorları, bazal membranı yüzeyel dermise bağlayan **retikülinle çapraz reaksiyon** verir ve **subepidermal ayrışma** meydana gelir.
- Klasik tutulum ekstremitelerin **ekstansör** yüzleridir. **Diz,** dirsek, boyun, omuz, sakral bölge sık tutulan alanlardır. Mukoza tutulumu nadirdir. Diğer büllöz hastalıklarda fleksör tutulum görülmesi nedeniyle onlardan ayrılır.
- Mikroskobik incelemede **papiller dermis uçlarında nötrofilik mikroabseler** ve ödem izlenir. Zamanla **subepidermal ayrışma (subepidermal bül)** meydana gelir.
- Direkt immünfloresan incelemede **papiller dermisin uç** kısımlarında **granüler IgA birikimleri** gözlenir.

EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA

- Minör travmalarla ortaya çıkan **non inflamatuar subepidermal büllerle** karakterize bir grup hastalıktır.
- Rutin histolojik incelemede iltihap hücresi içeremeyen subepidermal büller izlenir.
- **Herediter formları ayrışma bölgesine göre 3 majör tipe ayrılır:**
  - **Epidermolizis bülloza simpleks (Epidermolitik):** En sık görülen tiptir. Keratin 5 ve/veya 14 gen mutasyonları vardır. Sıklıkla OD geçer.

434

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epiteli bazal laminaya bağlayan bağlantı tipi…
Hemidesmozom ve fokal adezyon

24 DERİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

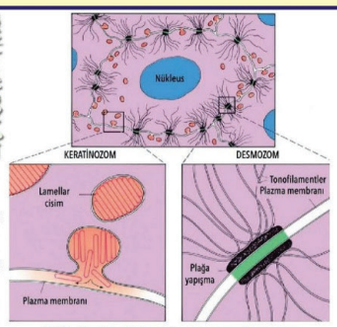
DERİ HİSTOLOJİSİ

- Deri epidermis, dermis ve subkutan doku olmak üzere 3 tabakadan oluşur.
- **Epidermis** ektoderm kökenlidir ve 4 tabakadan meydana gelir:
  - **Stratum bazale:** Bazal membranın hemen üstünde epidermisin en alt tabakasıdır. Dar sitoplazmalı, koyu çekirdekli bazal hücrelerden oluşur.
  - **Stratum spinozum:** Eozinofilik sitoplazmalı, oval çekirdekli, interselüler köprülerle birbirine tutunmuş keratinositlerden oluşan tabakadır.
  - **Stratum granülozum:** Sitoplazmalarında keratohyalin granülleri bulunan yassılaşmış skuamöz hücrelerden oluşan tabakadır.
  - **Stratum korneum:** Epidermisin en yüzeyel tabakasıdır. Bu tabakanın hücreleri tamamıyla keratinize olup yassılaşmış

Temel Bilimler 15. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 419

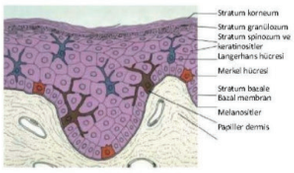
Keratinositleri dermise bağlayan:
+ **Hemidesmozom** (BPAG 1ve 2)
+ BPAG 1ve 2'yekarşı IgG antikorlar; **Büllöz pemfigoid**

Deride keratinositleri birbirine bağlayan:
+ **Desmozom** (DSG 1 ve 3)
+ DSG 1 ve 3'e karşı IgG antikor ⇒ keratinositler ayrışır ⇒ akantolizis ⇒ **Pemfigus**

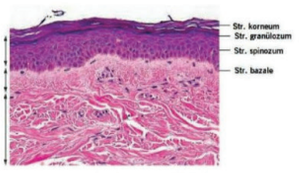


Şekil: Keratinosit, hemidesmozom ve desmozom

  - **Epidermiste epitel hücreleri ile birlikte başka hücreler de bulunur:**
  - **Melanositler:** Bazal tabakada yer alan nöral krest kökenli dendritik hücrelerdir. Melanin pigmenti sentezlerler. Melanositler birleşir => nevüs! Nevüslerin öncül lezyonu; junktional (sınır) - dermis / epidermis sınırında yerleştiği için bu isim verilmiştir (dermoepidermal bileşke).
  - **Langerhans hücreleri:** Stratum spinozum tabakasında bulunan antijen sunan hücrelerdir. Sitoplazmalarında Birbeck granülleri vardır. CD1a eksprese ederler.
  - **Merkel hücreleri:** Epidermiste az miktarda bulunan **nöroendokrin hücrelerdir** ve mekanoresepsiyonda görevlidir. Rutin kesitlerde görülemezler. Derinin merkel hücreli kanseri, bu hücrelerden kaynaklanır.
- Epidermisi dermisten bazal membran ayırır.
- **Dermis** papiller ve retiküler dermis olmak üzere 2 bölümden oluşur:
  - **Papiller dermis:** Dermisin yüzeyel tabakasıdır. Rete ridge'ler (epidermisin aşağı doğru uzantıları) arasında yerleşir. H&E boyalı kesitlerde soluk boyanan ince kollajen demetleri içerir.
  - **Retiküler dermis:** Dermisin derin tabakasıdır. Burada kollajen lifler büyük, kaba ve parlak eozinofiliktir. Adneksiyal yapıların çoğu burada bulunur.
- **Subkutan doku** derinin en alt tabakasıdır. Yağ lobülleri ve kollajen bantlardan oluşur.
- **Deri ekleri** kıl folikülleri, sebaseöz bezler, ekrin bezler ve apokrin bezler içerir.



Şekil: Deri histolojisi



Resim: Deri histolojisi

419

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epiteli bazal laminaya bağlayan bağlantı tipi…
Hemidesmozom ve fokal adezyon

1. evre: diğer lezyonlardan önce yama **madalyon-Herald (haberci)** TEK plak
2. evre: sekonder erüpsiyon (2-21 gün): **bilateral**, oval, **somon renkli** papül/plak (<1.5 cm)

- Papüller, **Noel (çam) ağacının dalları gibi** sırtta hizalanan **Langer** çizgileri boyunca ortaya çıkar.
- Genellikle **gövdede (göğüs, sırt, karın),** boyunda ve üst **ekstremite PROKSİMALde** (El ve ayaklar etkilenmez. Ama yüz ve kafa derisi lezyonları koyu tenlilerde daha yaygındır). Postinflamatuar **hipopigmentasyon** veya **hiperpigmentasyon** (birkaç ay içinde çözülür).

AYIRICI TANI: Tinea korporis, Pitiriyazis versikolor, İlaç erüpsiyonları, Psoriasis, Liken planus, Sekonder sifiliz

Hastalara, spontan iyileşmenin tipik olarak 6–12 hafta içinde gerçekleştiği bilgisi verilir. Topikal nemlendirici (kalamin losyon), Topikal kortikosteroid

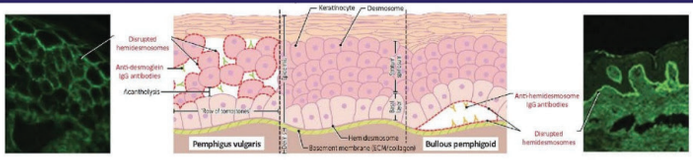
BÜLLÖZ HASTALIKLAR

PEMFİGUS -büllöz PEMFİGOİD -Dermatitis Herpetiformis - EPİDERMOLİZİS bülloza - E.Multiforme -SJS -TEN -Porfiria

Büllöz Hastalıklar

Büllöz PEMFİGOİD (EN SIK)	PEMFİGUS vulgaris	DERMATİTİS HERPETİFORMİS
		
Peak insidans: > 70 yaş	Peak insidans: 40-60 yaş	Peak insidans: 15–40 yaş (E>K)
Tip 2 HS Antihemidesmozom ab (IgG)	Tip 2 HS Desmozomda IgG ab Dg 3 ve Dg 1'e Şiddetlendiren: ilaç, virüs, UV, diyet	Otoimmün yatkınlık (HLA-DR3/DQ2-8) **Çölyak** ve potasyum iyot (kontrast) ilişkili
Şiddetli kaşıntı, büyük, *GERGİN bül Avuç içi, ayak tabanı, alt bacak, kasık Ağız tutulumu nadir (%10-30)	*GEVŞEK, ağrılı, sıklıkla kaşıntısız bül ***İlk AĞIZ MUKOZASINDA (>%50), *Erozyon ve ***ülserler**	Gruplanmış, gergin vezikül, papül, bül dirsek, diz, kalça, omuz, kafa derisi **üzeri** Mukozal tutulum nadir
BPAg1 (BP230)/BPAg2 (BP180)	Desmoglein 3 (vulgaris) Desmoglein 1 (foliaceus, vulgaris)	Doku / Epidermal transglutaminaz Anti-Endomisyum, Anti-Gliadin
NEGATİF TZANCK ve NİKOLSKY	TZANCK ve ****NİKOLSKY (+/+)	NEGATİF TZANCK ve NİKOLSKY
dermiste EOZİNOFİL zengin infiltrat DIF: Dermoepidermal lineer Ig G/C3	****AKANTOLİZ: (mezar taşı paterni) *IgG birikimi (*bal peteği, retiküler, ağsı)	NÖTROFİLİK papiller mikroabseler DIF: Dermal papillalarda granüler Ig A
1) **Yüksek doz** topikal steroidler (klobetazol, betametazon)	Yüksek doz sistemik STEROİD, Rituksimab, IVIg, azotiopürin	DAPSON, Glutensiz diyet Topikal steroidler (şiddetli kaşıntıda)

Temel Bilimler 15. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 076



BÜLLÖZ PEMFİGOİD

- BP, epidermisin bazal membran zonunu, hemidesmozom bileşeni BP180 (kollajen 17) ve BP230'u hedefleyen antikor kaynaklıdır. Bu otoimmün reaksiyon, epidermisin dermisten ayrılmasına yol açar. Üzerindeki epidermis nispeten sağlam olduğundan, gergin subepidermal böller oluşur.
- DIF (Direkt İmmünfloresan): Dermoepidermal bileşkede bazal membran boyunca IgG ve C3'ün lineer birikimi vardır. Sıklıkla >60-70 yaş.
- Parkinson, multipl skleroz, DM, ülseratif kolit, myasthenia gravis, SLE, RA, dermatomiyozit, HLA-DQB1 artmış duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. FUROSEMİD, spironolakton, ACE inhibitörleri, penisilin, penisilamin, sülfonamidler, NSAİD, gliptinler ve florokinolonla tetiklenebilir.
- Şiddetli KAŞINTILI büyük (1-4 cm) *GERGİN Eozinofilik - *SUBepidermal büller ve veziküller oluşur. Nikolsky (-), Tzanck (-). Mukozal tutulum nadirdir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epiteli bazal laminaya bağlayan bağlantı tipi…
Hemidesmozom ve fokal adezyon

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

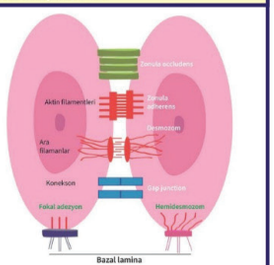
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 15. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 018

EPİTEL DOKUDA HÜCRE-MATRİKS BAĞLANTILARI

Hücre-Matriks Bağlantıları	
Hemidesmozomlar	• Epitel hücresinin ara **filamanlarını (sitokeratinleri) integrin** transmembran proteinleri aracılığıyla **bazal membrana (laminin ve fibronektine tutunarak)** bağlar • **İntegrin**: Laminin ve tip IV kollajen reseptörü • **Hücre içi iskelete hemidesmozomu (integrini) bağlayanlar = B**(P)lektin, er**B**in, **B** P230
Fokal Adezyonlar	• **Mekanizma:** Epitel hücresinin **aktin filamanlarını integrin** transmembran proteinleri ile **bazal membrana** bağlar • **Fonksiyon:** Hücre göçü, yara iyileşmesi

Temel Bilimler 15. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 018



Adezyon Molekülleri

Kadherinler
- Kadherinler **aynı tip hücreleri** bağlarlar **(homofilik)**
- **Zonula adherens** ve **makula adherens** kadherin içeren bağlantı çeşitleridir

Selektinler
- Selektinler **farklı tip hücreleri** bağlarlar **(heterofilik)**
- Endotel hücresi, **lökosit** ve **trombosit**lerde selektin bulunur
- İntegrin ve immünglobülinlerle beraber **inflamasyon endotele tutunmayı** sağlarlar

İntegrinler
- **Hemidesmozom**da bulunan adezyon molekülüdür
- Epitel hücrelerini, altlarındaki bazal membrana bağlarlar
- Bazal membrandaki **laminine** ve matrikste bulunan **kollajen** ve **fibronektine** tutunurlar
- İntegrinler ayrıca lökosit, makrofaj, trombosit üstünde bulunurlar
- Lökosit transmigrasyonuna **(diapedez)** aracılık eder
- Hücre içindeki aktin iskeletini hücrelerarası matrikse bağlarlar

EMBRİYOLOJİ — TUSEM

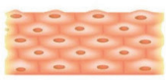
EPİTEL DOKU TİPLERİ (ÖRTÜ EPİTELİ

- **Endotel:** Kan ve lenf damarları, Kalbin atrium ve ventrikülleri
- **Mezotel:** Periton, Plevra, Perikard gibi vücut boşlukları
- **A**lveol tip I hücresi, ince **H**enle kulpu, **B**owman kapsülü parietal yaprağı



Şekil: Tek katlı yassı epitel

- **Keratinleşmeyen:** Kornea, ağız boşluğu, farinks, özofagus, ses telleri, vajina iç yüzü
- **Keratinleşen**: **D**il, **D**iş, Epi**D**ermis



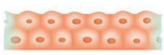
Şekil: Çok katlı yassı epitel

- Dış salgı bezlerinin boşaltma yolları
- Böbrek t**Üb**ü**Ü**llerinde
- Tiroid follik**Ü**llerinde
- Ovary**Ü**mların çevresi
- Respiratuar bronşiol
- Tükürük bezi kanalları



Şekil: Tek katlı kübik epitel

- **T**er ve **T**ükürük bezleri, anorektal bileşke, ovaryumun gelişen folikülleri



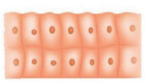
Şekil: Çok Katlı kübik epitel

- **Basit tipi**: Midenin iç yüzü, safra kesesi **(GİS)**
- **Kinosilyalı tipi: UterUs**, t**U**ba **U**terina, d**UktUli** efferentesler
- **Mikrovilluslu tipi:** Bağırsak, böbrek ve terminal bronşiyolde



Şekil: Tek katlı prizmatik
(Kolumnar = Silindirik) epitel

- Bazı **T**ükürük bezlerinde
- Erkek üre**T**rası (membranöz)
- Konjuk**T**iva



Şekil: Çok katlı prizmatik epitel

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epiteli bazal laminaya bağlayan bağlantı tipi…
Hemidesmozom ve fokal adezyon

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

6. I. Visseral düz kas
II. Kalp kası
III. İskelet kası
IV. Visseral düz kas

Neksus tipi bağlantı birimi yukarıdaki hücrelerin hangisi/hangilerinde bulunmaktadır?

A) Yalnız I B) Yalnız II
C) I ve II D) III ve IV
E) I, II ve IV

Kalp kası ve **visseral** (üniter) **düz kas** hücreleri aralarında yoğun şekilde bulunan **gap junction**larla **(neksus)** topyekün kasılabilmektedir.
İskelet kası ve **multiunit düz kas**lar, ayrı ayrı sinir lifleri ile uyarılarak aşamalı olarak (az-orta-çok güçlü) kasılırlar. Bundan dolayı, **neksus içermezler. Visseral düz kaslar (tek birimli) neksus içerir.**

Doğru Cevap: E

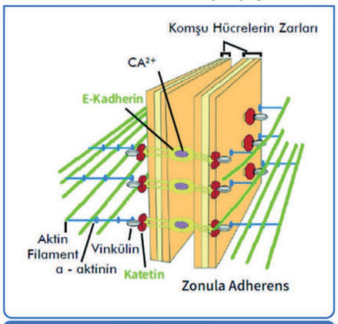
7. I. Zonula okludens
II. Zonula adherens
III. Hemidesmozom
IV. Fokal adezyon

CTSFOCUS

Yukarıdaki bağlantı birimlerinden hangisi/hangileri E-kaderin-katenin kompleksi bulundurmaktadır?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve IV

Zonula adherenste E-Kaderin molekülü sitoplazmik yüzde **katenine** bağlanır.
Kadherin-katenin kompleksi, vinkulin ve a-aktinin'e bağlanır ve kadherinlerin aktin filamentleri ile etkileşimi için gereklidir.



Şekil (Soru 7)

Doğru Cevap: B

8. CTSFOCUS

Yapısında integrin proteinlerinin bol miktarda bulunduğu hücre-yüzey bağlantı tipi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Desmozom
B) Hemidesmozom
C) Zonula adherens
D) Neksus
E) Zonula occludens

İntegrin hemidesmozomda bulunan adezyon molekülü olup

Temel Bilimler 15. soru
Tusem Fizyoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 016

9. CTSFOCUS

Stratum spinosum tabakasında bulunan tonofilamanları ile deriye sağlamlık kazandıran hücre - hücre bağlantı tipi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Desmozom
B) Hemidesmozom
C) Gap junction
D) Zonula occludens
E) Bazal membran

Desmozom iki komşu hücrede özdeş yapılar ile bağlantı kurup, ara flamanları hücre içerisindeki sitoplazmik plağa tutunan ve hücreyi mekanik strese karşı **koruyan en güçlü bağlantı** ünitesidir.
Zonula okludens geçirgen olmayan bağlantı olup hücre-doku bariyerlerini oluşturmaktadır.
Hücreyi altındaki bazal membrana ve ECM'ye bağlayan bağlantı birimi **hemidesmozom'dur**.
Hücreden hücreye **elektriksel iletim** sağlayan bağlantılar **Gap junctionlardır**.

Doğru Cevap: A

10. 60 yaşında bir erkek hasta, yaygın cilt erozyonları ve kabarcıklarla başvuruyor. Yapılan biyopsi sonucunda epidermal hücrelerin birbirinden ayrıldığı ve hücreler arası bağlantılarda bir otoimmün saldırı olduğu tespit ediliyor. Hastaya Pemfigus vulgaris tanısı konuluyor.

Bu hastalığın patogenezinde hedef alınan hücre bağlantı kompleksi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Zonula adherens
B) Fokal adezyonlar
C) Desmozomlar
D) Hemidesmozomlar
E) Gap junctionlar

Pemfigus vulgaris, epidermal hücreleri bir arada tutan **desmozomlara** karşı gelişen otoantikorlarla karakterizedir. Desmozomları oluşturan desmoglein proteinleri hedef alınır ve hücreler arası bağlantılar zayıflar. Bu durum, epidermis içinde kabarcık **(bül)** oluşumuna ve ciltte yaygın erozyonlara neden olur.

Doğru Cevap: C

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epiteli bazal laminaya bağlayan bağlantı tipi…
Hemidesmozom ve fokal adezyon

İnflamatuar büllöz dermatozlar dermatoloji pratiğinin önemli bir grup hastalığını oluşturmakta. Patoloji bölümü olarak biyopsi incelemelerine ek olarak cildin antikor gelişen molekülünü saptamak tanı koymada yönlendirir. Gelin önemli özellikleri ile inflamatuar dermatozları inceleyelim.

Pemfigus: Epidermis ve mukozalarda bulunan intersellüler bağlantı birimlerine karşı antikor oluşumu ile karakterize bir hastalıktır. Bu grubun bir üyesi olan **pemfigus foliaceus,** pemfigus grubu hastalıkların **en benign formunu** oluşturur. Bülleri sıklıkla deridedir ve mukozal tutulumu çok nadirdir. Sadece **desmoglein-1'e** karşı antikor oluşumu ile karakterizedir. Bülleri **intraepidermaldir.**

Büllöz pemfigoid: Pemfigus grubu hastalıkları aksine bülleri **intraepidermal değil,** subepidermaldir. Çünkü antikor gelişen bölge epidermisin bazal tabakasında bulunan **hemidesmozomlardır.** Büllerinde akantoliz b**eklenmez.**

Dermatitis herpetiformis: Bülleri subepidermal yerleşimlidir. Çünkü antikor gelişen yapı hemidesmozomları **bağ dokusuna bağlayan** fibriller yapılardır. (Anchoring filamentler)

Temel Bilimler 15. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 300

34. Aşağıdaki büllöz hastalıklardan hangisi patogenetik olarak epidermal hücrelerarası bağlantılara karşı gelişen otoantikorlarla ilişkilidir?

A) Büllöz pemfigoid
B) Dermatitis herpetiformis
C) Epidermolizis bülloza
D) Eritema multiforme
E) Pemfigus vulgaris

Soruda **bahsedilen "epidermal hücrelerarası bağlantılara karşı gelişen otoantikorlarla ilişkili büllöz hastalık", Pemfigus vulgaris**'i işaret etmektedir.

Pemfigus Vulgaris: Bu otoimmün hastalık, **intraepidermal büllerle** seyreder ve desmozomların yapısında bulunan **desmoglein** moleküllerine (özellikle desmoglein 1 ve 3'E) karşı **IgG otoantikorlarının** gelişimiyle karakterizedir. Bu antikorlar, epidermal hücreler arasındaki bağlantıları (desmozomları) hedef alır ve **akantoliz** (hücrelerarası adezyon kaybı) ile sonuçlanır. Direkt immünfloresan incelemede epidermiste **interselüler** (balık ağı formundA) IgG birikimi görülmesi tipiktir.

Büllöz Pemfigoid: otoantikorlar epidermisin bazal tabakasını dermise bağlayan **hemidesmozomlara** karşı gelişir. Sonuç olarak, büller **subepidermal** (epidermis altındA) oluşur ve akantoliz (hücrelerarası bağlantı kaybı) görülmez. Direkt immünfloresan incelemede dermoepidermal bileşkede lineer IgG birikimi tipiktir.

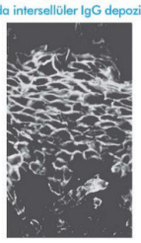
Dermatitis Herpetiformis: IgA antikorları, bazal membranı yüzeyel dermise bağlayan **retikülin lifleriyle** çapraz reaksiyon verir ve **subepidermal** ayrışma meydana gelir. Dermal papillaların uçlarında granüler IgA birikimi izlenir.

Epidermolizis Bülloza: minor travmalarla ortaya çıkan non-inflamatuar **subepidermal** büllerle karakterize bir grup hastalıktır. Edinsel formunda tip VII kollajene karşı otoantikorlar gelişebilir. Tip VII kollajen, bazal membran bölgesindeki ankoraj fibrilleriyle ilişkilidir.

Eritema Multiforme: CD8 T lenfositleri tarafından aracılık edilen bir **interface dermatit** görülür. Patogenezde otoantikorlar değil, hücre aracılı immün yanıt ön plandadır.

Doğru Cevap: E

35. Otuz yaşında kadın hasta son bir aydır ağzında çıkan ve iyileşmeyen çok sayıda yara şikayeti ile hastaneye başvuruyor. Fizik muayenede gingival mukozada fibrinle örtülü, kanamalı çok sayıda erozyon alanı ve birkaç adet böl formasyonu tespit ediliyor. Lezyondan alınan biyopsinin immünfloresan incelemesinde aşağıdaki resimde gösterildiği gibi epidermiste balık ağı formunda intersellüler IgG depozitleri saptanıyor.



Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pemfigus foliaceus
B) Epidermolizis bülloza
C) Dermatitis herpetiformis
D) Pemfigus vulgaris
E) Büllöz pemfigoid

Verilen klinik tablo ve immünofloresan inceleme bulguları ışığında, hastada en olası tanı **Pemfigus vulgaris**'tir.

Pemfigus vulgaris'in sıklıkla **oral mukoza tutulumu** ile başladı ve olguların %60-70'inde ilk lezyonun oral mukoza olduğu bilinmektedir. Primer lezyonlar yüzeyel vezikül veya büllerden oluşur, bunlar kolayca rüptüre olarak erozyonlara ve kabuklanmaya yol açar. **Epidermiste balık ağı formunda intersellüler IgG depozitleri pemfigus vulgaris** için **patognomoniktir (tanı koydurucu).** Direkt immünfloresan incelemede epidermiste **interselüler alanlarda IgG birikimi** saptanır ve bu birikim **"balık ağı görüntüsü"** şeklinde belirtilmektedir.

Pemfigus foliaceus: pemfigus'un daha hafif bir formudur. Büller genellikle **sadece deride** görülür ve **mukozal yüzeyler çok nadiren tutulur**. Histopatolojik olarak **subkorneal büller** ve desmoglein-1'e karşı antikorlar karakteristiktir.

Epidermolizis bülloza: minör travmalarla ortaya çıkan non-inflamatuar subepidermal büllerle karakterizedir. Patogenezinde genetik mutasyonlar veya Tip VII kollajene karşı otoantikorlar yer alabilir.

Dermatitis herpetiformis: şiddetli kaşıntılı papül ve veziküller görülür. Klinik olarak **ekstansör yüzeyleri** (dirsek, diz, sırtın üst kısmı, kalçalar) tutar ve **mukoza tutulumu nadirdir**. İmmünfloresan incelemede **dermal papilla uçlarında granüler IgA birikimi** izlenir.

Büllöz pemfigoid: genellikle **yaşlı kişilerde gergin, içi sıvı dolu subepidermal büller** görülür. Oral mukoza tutulumu Pemfigus vulgaris'e göre daha az sıklıkta (%10-15) ve genellikle deri lezyonlarından sonra ortaya çıkar. İmmünfloresan incelemede **dermoepidermal bileşkede lineer (çizgisel) IgG ve C3 birikimi** saptanır.

Doğru Cevap: D

Sorumuzda epidermal hücreler arası bağlantı irdelenmiş. Açıklamalarda buna ek olarak ise sınavda irdelenen hemidesmozomdan bahsediliyor. Soru açıklamamızdaki bilgi ile sınav sorusunu yapabiliyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 16

16. Çekirdeği yassılaşmış ve bazal kompartmana doğru yer değiştirmiş olan, PAS (+) boyanma gösteren, tek hücreli gobletin salgı içeriği olan salgı çeşidi…

Müköz

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Temel Bilimler 16. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 034

Salgı Ürününü Yapısına Göre Sınıflandırma

Salgı Ürününü Yapısına Göre Sınıflandırma

Seröz Bezler	• Protein içeriği yüksek **(enzimler, kollagen, Ig'ler)** • Mitokondri ve GER iyi gelişmiştir, yoğun bazofililik gösterir. • Akışkandır ve saydam • **Örnekleri:** Parotis bezi, Ekzokrin pankreas bezi, Lakrimal bez
Müköz Bezler	• Glikoprotein yapıda müsin salgılayan bezlerdir ve yapışkandır. • Salgıları karbonhidrat yapıda olduğundan iyi gelişmiş golgi aparatları vardır. • PAS+ • **Örnekleri:** Duodenumdaki **Brunner** bezi, özofagus bezleri, **goblet** (kadeh, kalsiform) hücresi, midenin kardiya ve pilor bölgesindeki bezler müköz salgı yaparlar.
Mikst (Serömüköz) Bezler	• Hem seröz hem müköz salgı yapan bezlerdir. • **Gianuzzi Yarımayları:** Müköz bezler çevresinde bulunan yarım ay şeklideki seröz yapı • **Örnekleri: Submandibüler** bez **(seröz ağırlıklı), sublingual** bez **(müköz ağırlıklı)**

8. ÖZELLEŞMİŞ EPİTEL HÜCRELERİ

Miyoepitel Hücreleri

- Kasılabilme özelliği olan hücrelerdir.
- Aktin ve miyozin filamanları içerirler.
- Ancak **keratin ara filamanlarının bulunması nedeniyle epitel hücresi** olarak kabul görürler **(Basket, sepet hücreleri de denir)**
- Salgının boşalmasına yardım ederler.
- **Lokasyon:** Meme, ter ve tükürük bezlerinin salgı son kısımları ve boşaltım kanalları etrafı

Nöroepitel Hücreleri

- **Duyusal** fonksiyon için özelleşmiş hücrelerdir.
- **Lokasyon:** Dil (tat cisimcikleri), burun (regio olfactoria), iç kulak (corti organı), göz (retina)

Nöroendokrin hücre (DNES-APUD-Argentaffin/Kromaffin Hücre)

- **Kromlama** ve **gümüşleme** teknikleri ile boyandıklarından bu adlar verilmiştir
- Adrenal medulla hücreleri de **aynı boyanma özelliğinden dolayı** aynı adla anılırlar
- Solunum ve sindirim sistemi, tiroid, hipofiz, prostat ve adrenal medullada yer alırlar
- **GİS'teki APUD hücreleri serotonin** salgılar ve **karsinoid tümör** oluşumunda rol oynarlar

34

İLGİLİ NOTLAR

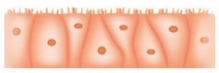
Orijinal Soru: Temel Bilimler 16

16. Çekirdeği yassılaşmış ve bazal kompartmana doğru yer değiştirmiş olan, PAS (+) boyanma gösteren, tek hücreli gobletin salgı içeriği olan salgı çeşidi…
Müköz

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

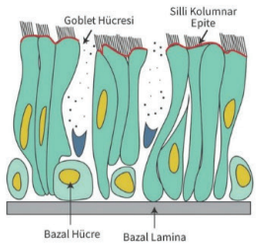
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- **Kinosilyalı tipi:** Solunum epiteli (trakea, primer bronşlar, kulak yolu, timpan boşluğu, nazal boşluk, lakrimal kese paranazal sinüsler), ductuli efferentes
- **StErosilyumlu:** Epididimis, vas dEfErEns

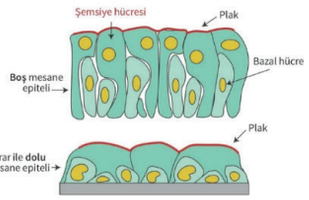


Şekil: Yalancı çok katlı epitel (Psödostratifiye)

Psödostratifiye silyalı kolumnar epitel (trakea)
- **Bu epitel üç majör hücre tipini içerir:**
  1. Apikalde **silyalı kolumnar hücreler**
  2. Bazal laminaya bağlanmış **bazal hücreler**
  3. **Gobet hücreleri**
- **Goblet hücreleri** ve **silyalı kolumnar hücreler bazal laminaya** yapışır ve lümen ile ilişkilidirler ancak bazal hücreler lümene **ulaşmaz**



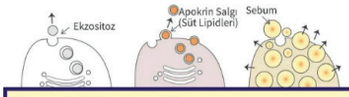
Değişici (ürotelyum/transisyonel) epitel (mesane)
- **Üriner pasaj yollarını döşeyen epitek iki major hücreyi içerir:**
  1. Bazal laminadan lümene uzanan **kolumnar/yüzeyel hücreler**
  2. Bazal laminaya bağlı **bazal hücreler**
- Çok katlı yassı epitel görünümünde olmasına rağmen bu epitel; biriken idrarın oluşturduğu gerilim kuvvetlerine göre konfigürasyon değiştirebildiği için **tranzisyonel (değişici)** epitel adını alır
- Yüzeyel hücrelerin **apikal membranlarında** protein agregatlarından oluşan **plaklar** görülür



Epitel Doku Tipleri (Bez Epiteli)

Salgı Verme Şekillerine Göre Sınıflandırma

Merokrin (ekrin) salgı	• Salgının, salgı granülleri içerisinde ekzositoz ile dışarıya verildiği salgı şeklidir • Diğerlerinden farklı olarak sitoplazma kaybı olmaz • **Örnekleri:** Bezlerin çoğu bu tiptir (ter bezleri, pankreas ekzokrin, tükürük bezi)
Apokrin salgı bezleri	• Hücrenin apikal bir kısım sitoplazmasıyla beraber yapıldığı salgılama şeklidir • Süt salgısı hem apokrin (süt lipidleri) hem merokrin (süt protein kazein) • **Örnekleri:** Meme bezleri, dış kulak yolu (seruman) bezleri, Moll bezleri
Holokrin salgı bezleri	• Salgı hücrenin bütünü olarak • Salgı hücrede biriktirilir sonra hücre ölür ve dışarı salınır • **Örnekleri:** Yağ bezleri, tarsal (mibomian) bezler, seminifer tübüllerden germ hücrelerinin salgılanması



Şekil: Merokrin salgı Şekil: Apokrin salgı Şekil: Holokrin salgı

Salgı Ürününü Yapısına Göre Sınıflandırma

Seröz Bezler	• Protein içeriği yüksek **(enzimler, kollagen, Ig'ler)** • Mitokondri ve GER iyi gelişmiştir, yoğun bazofililik gösterir • Akışkandır ve saydam • **Örnekleri:** Parotis bezi, Ekzokrin pankreas bezi, Lakrimal bez
Müköz Bezler	• Glikoprotein yapıda müsin salgılayan bezlerdir ve yapışkandır • Salgıları karbonhidrat yapıda olduğundan iyi gelişmiş golgi aparatları vardır • PAS+ • **Örnekleri:** Duodenumdaki **Brunner** bezi, özofagus bezleri, **goblet** (kadeh, kalsiform) hücresi, midenin kardiya ve pilor bölgesindeki bezler müköz salgı yaparlar
Mikst (Serömüköz) Bezler	• Hem seröz hem müköz salgı yapan bezlerdir • **Gianuzzi Yarımayları:** Müköz bezler çevresinde bulunan yarım ay şeklideki seröz yapı • **Örnekleri: Submandibüler** bez **(seröz ağırlıklı), sublingual** bez **(müköz ağırlıklı)**

Temel Bilimler 16. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 019

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Korpus luteumun ana görevi…
Östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlamak

Tusem Konu Kitabı

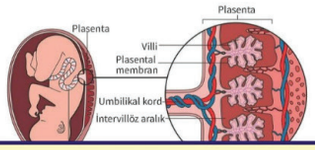
Tusem Konu Kitabı

2. PLASENTAL HORMONLAR

+ **Kimler tarafından oluşturulur: Plasenta**, blastokistin dış tabakasını yapan **trofoblastlar**
+ **Plasenta hormonları:** Östrojenler, progesteron, **β-HCG (human koryonik gonadotropin)** ve **HPL (human plasental laktojen)**
+ **Ek olarak sentezlenenler:** İnhibin, aktivin vb. birçok hormon

hCG (Human Koryonik Gonadotropin)

- İnsanlardaki **en büyük aktif peptid hormon**dur.
- Yapı ve fonksiyon olarak **LH**'a benzer.
- **Sentezi:** Plasentada **sinsityotrofoblastlarda**
- **Süreci:**
  - Fertilizasyondan **6-8 gün sonra** anne kanında görülmeye başlar.



Temel Bilimler 17. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 178

- Menstruasyon korpus luteumunu, gebelik korpus luteumuna dönüştürür.
- Fetusta testisten testosteron salınımını uyarır.
- En önemli işlevi → **Korpus luteumun bozulmasını engellemek**tir.
- Plasenta büyük miktarlarda hCG, östrojen, progesteron ve insan koryonik somatomamotropin salgılar.
- Korpus luteumdan normalin üstünde progesteron ve östrojen salgılanmasına neden olur.
- **Östrojen ve progesteronun fonksiyonları:**
  - Menstruasyonu **engeller.**
  - Endometriyumun sürekli büyümesine yol açar.
  - Büyük miktarda besin depolamasına yol açar.
- **Sonuç:** Normal kadın cinsel döngüsü sırasında endometriyumda gelişen desiduaya benzer hücreler, zigot implante olduktan sonra ön plana geçerek, genişlemiş besleyici desidual hücrelere dönüşürler.
- **Gebelik başladıktan 1 ay veya biraz daha sonra korpus luteum: hCG'nin etkisi altında,** başlangıç büyüklüğünün yaklaşık iki katı büyüme gösterir.
- Korpus luteumun **östrojen ve progesteron** salgısı devam eder.
- Böylece, uterus endometriyumu, erken dönemde fetal dokuların gelişimi için gerekli olan **desidual niteliğini** devam ettirir.
- Korpus luteum gebeliğin 13. ile 17. haftasından sonra **küçülmeye** başlar.
- hCG, erkek fetusun testislerinde de interstisyel hücre uyarıcı etkisi gösterir.

Temel Bilimler 17. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 178

- Eğer, korpus luteum yaklaşık gebeliğin **7. haftasından önce uzaklaştırılacak olursa, spontan düşük** meydana gelir ve bazı durumlarda, 12. haftadan sonra da düşük görülebilir.
- Bu sürenin sonunda, plasentanın kendisi yeterli miktarlarda östrojen ve progesteron salgılayarak gebelik döneminin geri kalan sürecinde gebeliği sürdürür.

HPL (Human Plasental Laktojen)

- **Sentezi:** Plasenta
- Yapı ve fonksiyon olarak **prolaktine** benzer.
- **Süreci:**
  - Gebeliğin yaklaşık 5. haftasında başlar.
  - Gebelik süresince salınımı **giderek artar (plasanta ağırlığının artışıyla orantılı)**
  - Plasenta kitlesiyle **en orantılı** hormon → HPL
- **Etkiler:**
  - Dokularda **protein depolanmasına** neden olur **(GH gibi)**
  - Gebede **insülin rezistansından** sorumlu hormondur.
  - Annenin yağ depolarından serbest yağ asidlerini harekete geçirir (alternatif enerji kaynağı)
  - Özetle → Anne ve fetus beslenmesinde önemli bir **metabolik hormon**dur.

178

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Korpus luteumun ana görevi…
Östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlamak

sunulan çok yüksek estradiol seviyeleri, pozitif bir uyarı etkisi yaratır. Bu estradiol artışı, hem hipotalamustan GnRH salınımını arttırır hem de hipofizin GnRH'ya duyarlılığını arttırır. Gelişen LH piki, granüloza plazminojen aktivatörünün üretimini uyararak plazmin üretimi artt-

Temel Bilimler 17. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 443

Luteal Fonksiyonun Hormonal Kontrolü:

Preovulatuar dönemde LH artışına yanıt olarak çoğalan granüloza hücreleri, teka interna hücreleri ve perifoliküler kan damarları, ovulasyon sonrasında kollabe olan folikülün boşluğunu işgal eder. LH'nin etkisi altında, granüloza ve invazif teka hücreleri, yüksek lipit içeriği ile karakterize edilen luteal hücrelere farklılaşır. Bu luteal hücreler steroidojeniktir ve büyük miktarlarda progesteron ve orta miktarda estradiol üretir. Yırtılmış folikül böylece korpus luteum şekline döner. Korpus luteum oluşumu ovulasyondan sonraki 1-4 içinde tamamlanır, bu sayede ovulasyondan yaklaşık 6 ila 7 gün sonra kademeli olarak luteal progesteron ve östradiol üretimi maksimuma çıkar. Bu nedenle, yumurtlamadan sonra dolaşımdaki östradiol düzeylerinin azaldığı yaklaşık 3 günlük bir aralık vardır ve bu aralık, yumurtanın fallop tüpünden uterusa uygun şekilde taşınması için gereklidir.

Luteal fazın ilk haftasında progesteron ve östradiol düzeylerindeki artış, endometriumun implantasyon ve gebelik için hazırlık olarak salgılayıcı hale gelmesi için gereklidir. Korpus luteumun yaklaşık 12 günlük bir ömrü vardır; ekstra yumurtalık hormonal stimülasyonu olmadan steroidleri otonom olarak sentezleyebilir. Korpus luteumun ürettiği yüksek progesteron ve östradiolün yarattığı negatif feedback ile hipofizden LH ve FSH salgısı baskılanır. Döllenme ve implantasyon gerçekleşmezse, korpus luteum dejenere olur (luteoliz) ve progesteron ve östradiol üretimi hızla azalır. Luteoliz sırasında progesteron ve östradiolün geri çekilmesi, endometriumun bozulmasına ve dökülmesine (menstrüasyon) neden olur. Döllenme ve implantasyon meydana gelirse, implante blastosist tarafından koryonik gonadotropin (hCG) salgılanması korpus luteumu progesteron üretmeye devam etmesi için uyarır ve luteoliz önlenir.

İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG):

Fallop tüpündeki ootidin döllenmesinden sonra, zigot uterus boşluğuna girdiğinde (ovulasyondan yaklaşık 4 gün sonra) bir blastosiste dönüşür. Ovulasyon sonrası yedinci günde, blastosist endometriyuma tamamen gömülür; mitotik aktif sitotrofoblast ve mitotik olmayan sinsityotrofoblast olarak farklılaşmıştır. Sinsitiyotrofoblast, ovulasyon sonrası yaklaşık sekizinci günden itibaren hCG üretmeye başlar ve yaklaşık 6-8 haftalık hamilelikte maksimum seviyelere ulaşılana kadar artan miktarlarda hCG üretmeye devam eder. hCG, korpus luteumu ovulasyondan sonraki sekizinci günden itibaren progesteron üretmeye devam etmesi için uyarır ve böylece korpus luteumu luteolizden korur. Daha önce bahsedildiği gibi, hCG, hamileliğin yaklaşık sekizinci haftasından itibaren fetal Leydig hücreleri tarafından testosteron üretimini uyararak fetüste erkek genotipinin ekspresyonunu destekler. Son olarak ve belki de en önemlisi hCG, CYP11A, 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz ve CYP19'u (aromataz) indükleyerek sinsityotrofoblastlarda 4-5 gebelik haftasından itibaren steroidogenezi uyarır. Bu enzimler, hamileliğin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir, çünkü plasenta, hamileliğin altıncı haftasından sonra ana progesteron ve östrojen üreticisi olarak overlerin rolünü üstlenir.

Döllenmiş yumurtanın endometrium dışında bir yere implantasyonu ektopik gebelik olarak bilinir. Ektopik gebeliği olan hastalar sıklıkla amenore ile birlikte karın ağrısı sergilerler. Şimdiye kadar en yaygın neden, bozulmuş fallop tüpü işlevidir. Ektopik gebelikte, serum β-hCG seviyeleri, normal bir gebelikte aynı gestasyonel yaşta gözlenenden daha düşüktür.

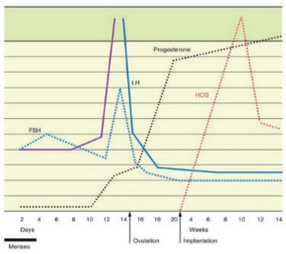
Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

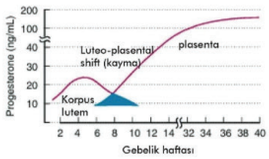
17. Korpus luteumun ana görevi…
Östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlamak

Temel Bilimler 17. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 216

- Luteal fazda korpus luteum granüloza hücresinde salınan yüksek progesteron (**P**), estrojen (**E**) ve **inhibin- A** FSH'yı baskı altına alarak yeni folikül gelişimini önler. **Korpus luteum** (özellikle luteinize granüloza)postovulator overden salgılanan seks steroidlerinin (E ve P) ve inhibin A'nın majör kaynağıdır

- Progesteron (**P**) **termojenik** bir hormondur ve ovülasyonu takiben yükselen progesteron bazal vücut ısısını 0.2-0.5 C yükseltir.
- Korpus **luteum** 22. günde **dejenerasyon uğrar** ve progesteron sentezi sona erer. Atreziye uğrayan korpus luteum beyaz renk aldığı için korpus **albikans (luteolizis)** ismini alır. Korpus luteum oluşmasını sağlayan LH iken regresyonunu (luteolizisi)önleyen hCG'dir. Bu Gebe kalınması halinde korpus luteum varlığını devam ettirir. Bu devamlılık plasentanın progesteron sentez görevini devralana kadar sürer (luteo-plasental shift) **Luteolizisten** PGF2α, TNFα ve endotelin-1 sorumludur. **PGF2**α siklusta **en yüksek** seviyeye **mens** sırasında ulaşır. Progesteron desteğinden yoksun kalan (Progesteron çekilme)endometrium dejenere (istemi)olarak atılmaya başlar (menstrüasyon).





+ Ovulasyon öncesi E ve P reseptorleri maximum yoğunlukta izlenir.

ENDOMETRİAL SİKLUS

- Endometriyumda iki tabakadan oluşmaktadır.
- Zona **fonksiyonalis** her menstrüasyonda **dökülen** endometriumdur. **Spiral** arteriolle beslenir. Spiral arteriol **hormon** duyarlıdır. Aralarında **anastomoz yok**tur. Proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyonun olduğu tabakadır. Fonksiyonalis iki tabakadan oluşur; kompakta (yüzeyel)ve spongioza (intermediate).
- Zona **bazalis** endometriumun en derin tabakasıdır. Menstrüasyonda **dökülmez**. **Baziller** arteriolle beslenir.**Baziller** arteriol hormon duyarlı değildir.Dökülen endometriumun **rejenerasyon**undan sorumludur

Proliferatif Faz

- Estrojenin etkisi ile endometrial gland prolifere olur (**reperasyon=mitoz**). 17β estradiol (**E2**) gland proliferasyonu ve progesteron (**P**)**res**eptör sentez sorumludur. Proliferasyon, **psödostratifikasyon** (tek katlı prizmatik epitelden dönüşür), düz ve kısa endometrial **bez**lerin **uzun** ve **kıvrımlı** hale dönüşmesi, mikrovillus ve silier aktivitede gelişme, stromada kompaktlaşma, spiral arteriolde uzama **proliferatif** faza özgü sayılabilir. Mens bitiminde 1-2 mm olan endometrium proliferatif fazın sonunda **5-8 mm**'e olur.

Sekretuar Faz

- Progesteron (**P**) ile **endometrial gland**da **glikojen** sekresyonu ve **stromal ödem** (> postovulatuar 7. = SAT 21) izlenir. **Spiral** arter **kıvrımlı** hal alır. Ovülasyonun olduğunun **ilk histolojik** belirtisi **PAS + subnükleer intrastoplazmik glikojen vakualizasyon**udur. İmplante olan blastokistin ilk besin kaynağı glikojendir.
- Testere dişi görünüm izlenir
- Postovulatuar 21. günde sekresyon en üst seviyededir. Aynı dönemde progesteron pik yapar. Endometrium reseptivitesi implantasyona uygundur (8-10 mm = en kalın dönem).
- Progesteronun (**P**) etkisi ile **mitoz** ve DNA sentezi **azalır**, 17 β hidroksisteroid dehidrojenaz (**17β OHSD**) ve **sülfataz**ları uyararak estrojen (**E**)**met**abolizmasını artırır. Vaskularizasyonu artırır.
- Endometriumda 24. günde **eozinofilik** boyanma paterni izlenir (**cuffing**). Siklusun 26. gününde **psödodesidualizasyon** yaygınlaşır ve 28. günde **PMN** lökosit infiltrasyonu, fokal hemoraji ve nekroz belirginleşir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Korpus luteumun ana görevi…
Östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlamak

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 17. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 073

- Menstruasyon korpus luteumunu, gebelik korpus luteumuna dönüştürür
- Korpus luteumun **östrojen** ve **progesteron** salgısı devam eder
- Böylece, uterus endometriyumu, erken dönemde fetal dokuların gelişimi için gerekli olan **desidual niteliğini** devam ettirir.
- hCG, erkek fetusun testislerinde de interstisyel hücre uyarıcı etkisi gösterir.

- Bu nedenle, doğuma kadar ya da biraz daha uzun süre **testosteron yapımı** görülür.
- Gebelikte bu az miktardaki testosteron salgısı, fetusta kadın organları yerine erkek cinsel organlarının gelişmesini sağlar.
- Gebeliğin sonuna doğru, fetus testislerinden salgılanan testosteron, **testislerin skrotuma inmesini** sağlar.

Östrojen ve progesteronun fonksiyonları:

- Menstruasyonu **engeller.**
- Endometriyumun sürekli büyümesine yol açar.
- Büyük miktarda besin depolamasına yol açar.

Sonuç: Normal kadın cinsel döngüsü sırasında endometriyumda gelişen desiduaya benzer hücreler, zigot

Temel Bilimler 17. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 073

yaklaşık iki katı büyüme gösterir.

- Eğer, korpus luteum yaklaşık gebeliğin **7. haftasından önce uzaklaştırılacak olursa, spontan düşük** meydana gelir ve bazı durumlarda, 12. haftadan sonra da düşük görülebilir.
- Bu sürenin sonunda, plasentanın kendisi yeterli miktarlarda östrojen ve progesteron salgılayarak gebelik döneminin geri kalan sürecinde gebeliği sürdürür.

HPL (Human Plasental Laktojen)

- Sentezi: Plasenta
- Yapı ve fonksiyon olarak **prolaktine** benzer.
- Süreci:
  - Gebeliğin yaklaşık 5. haftasında başlar.
  - Gebelik süresince salınımı **giderek artar (plasanta ağırlığının artışıyla orantılı)**
  - Plasenta kitlesiyle **en orantılı** hormon → HPL
- Etkiler:
  - Dokularda **protein depolanmasına** neden olur **(GH gibi)**
  - Gebede **insülin rezistansından** sorumlu hormondur.
  - Annenin yağ depolarından serbest yağ asidlerini harekete geçirir (alternatif enerji kaynağı)
  - Özetle → Anne ve fetus beslenmesinde önemli bir **metabolik hormon**dur.

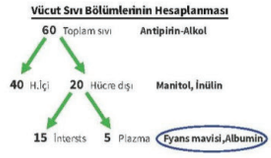
9 ÜRİNER SİSTEM HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

VÜCUT SIVI HACİMLERİ VE BÖLÜMLERİ

VÜCUT SIVI HACİMLERİ VE BÖLMELERİ

- Tüm canlı organizmalarda su, vücut ağırlığının büyük bir kısmını, yaklaşık % 62'ini oluşturur
- **Vücut sıvı bölmeleri (2'ye ayrılır):** İntrasellüler ve ekstrasellüler sıvı
- **İntrasellüler sıvı (ICF):** Nükleoplazma ve sitozol
- Ekstrasellüler sıvı (ECF): Hücre dışında kalan sıvı **(3'e ayrılır)**
  1. **İntersisyel sıvı (IF):** Hücreler arası (doku) sıvı
  2. **Plazma:** Kanın sıvı kısmı
  3. **Transselüler sıvı:** Periton, perikard, göz içi, beyin, omurilik sıvısı

Vücut Sıvı Bölümlerinin Hesaplanması



VÜCUT SIVISININ BİLEŞENLERİ

Hücre Dışındaki İyonlar	
Sodyum	• Hücre dışında en fazla bulunan katyon
Klor	• Hücre dışında en fazla bulunan anyon
Bikarbonat	• Hücre dışında fazla
Kalsiyum	• Hücre dışı / Hücre içi oranı en fazla olan iyon
Glikoz	• Bir çok hücre tipinde hücre dışında daha fazla bulunur
Magnezyum	• Hücre dışında en az bulunan element

Hücre İçindeki İyonlar	
Potasyum	• Hücre içinde en fazla bulunan katyon
Magnezyum	• Hücre içinde en fazla bulunan ikinci katyon
Protein	• Hücre içinde en fazla bulunan negatif yüklü organik madde
Organik fosfor	• Hücre içinde en fazla bulunan anyon
Kalsiyum	• Hücre içinde en az bulunan iyon (Biyokimya'da kalsiyum en az olarak belirtir. Ancak Genel Cerrahi hücre içinde en az sodyum olarak bahseder)

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Korpus luteumun ana görevi...
Östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlamak

olan monoamin oksidazdır (MAO). COMT yine S-adenozil metionin kullanarak metil transferi yapar ve katekolaminlerin inaktivasyonunu gerçekleştirir. Katekolaminlerin yıkım ürünlerinden idrarda en yüksek konsantrasyonda bulunan metabolit (%70) 3-metoksi-4-hidroksimandelik asittir (**vanililmandelik asit**, VMA).

ADRENAL MEDÜLLER FONKSİYONDAKİ BOZUKLUKLAR

Adrenal medüller hormonların aşırı üretimi yıkıcı olacaktır. Bu tür katekolamin fazlalıkları, adrenal medüller kromaffin hücrelerinin tümörleri ve/veya adrenal bezin dışında yer alan kromaffin dokusu tümörleri olan hastalarda **feokromositoma** görülür. Feokromositomaların sıklıkla geliştiği bir bölge, aortun çatallanma bölgesindeki bir feokromosit topluluğu olan **Zuckerkandl organıdır**. Feokromositoma, genellikle potansiyel olarak yaşamı tehdit eden sonuçları olan **hipertansiyon** ile karakterizedir. Feokromasitoma şüphesi olan hastalarda biyokimyasal tanı, 24 saatlik idrar örneğinde epinefrin, norepinefrin ve metabolitlerinin (metanefrin, normetanefrin, dihidroksifenilglikol ve vanililmandelik asidin) ölçülmesinden oluşur.

GONAD HORMONLARI

Genotipik cinsiyet ya homogametik (XX) ya da heterogametiktir (XY). İnsanlarda ve diğer memelilerde, homogametik (XX) eşleştirme programları yumurtalık gelişimini ve oosit oluşumunu (oogenez), heterogametik (XY) eşleştirme ise testis gelişimine ve spermatogeneze yol açar. Bir Y kromozomunun varlığında SRY geni, DAX-1'in geninin etkisini antagonize eder. SRY geni, Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesidir, DAX-1 geni ise X kromozomu üzerinde doza duyarlı cinsiyet değişim bölgesi veya adrenal hipoplazi kritik bölgesidir. Fetal gonadlar SRY tarafından testislere dönüştürüldükten sonra, testosteron ve **Müllerian-inhibitör madde (MIS)** müteakip cinsel farklılaşmayı kontrol eder. MIS, kadın genital yollarına dönüşecek olan Müllerian kanalının gerilemesine neden olur. Testosteron ise epididim, vas deferens ve vezika seminalis gibi erkek iç genital organlarına dönüşecek olan **Wolffian kanalının** gelişimini destekler.

Gonadın birbiriyle ilişkili iki işlevi vardır: gametogenez ve hormon üretimi. Her iki süreç de hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon **(GnRH)** tarafından kontrol edilen ve hipofizden salınan iki hormon tarafından; **luteinize edici hormon (LH)** ve **folikül uyarıcı hormon (FSH)** tarafından kontrol edilir. Gametogenezde cinsiyetler arasındaki bariz fark, dişide yumurta (ootid) ve erkekte sperm (spermatozoa) oluşumudur. Over ve testisler aynı steroid hormonlarını üretir, ancak bunların salgılanma şekilleri ve miktarları farklıdır. Testosteron hem erkeklerde hem de kadınlarda bulunmasına rağmen, erkekteki seviyesi dişidekinin yaklaşık 18 katıdır; tersine, dişideki dolaşımdaki östradiol seviyeleri, erkektekinin yaklaşık 3-15 katıdır.

TESTİSLER

Spermatogenezin Düzenlenmesi ve Sertoli Nöroendokrin Ekseni: Sertoli hücreleri, testislerin seminifer tübüllerini kaplayan epitel hücreleridir. İşlevleri, spermatojenik dönüşüm geçiren hücrelere (yani spermatositler ve spermatitler) besinsel ve hormonal destek sağlamaktır. Sertoli hücreleri, androjen bağlayıcı protein (ABP) üretimi için FSH stimülasyonuna ihtiyaç duyar. Testosteron için yüksek bir afiniteye sahip olan ABP, seminifer tübüllerde yüksek testosteron seviyelerini korur ve böylece spermatogenezin desteklenmesini sağlar.

Testiküler Steroidogenezin Düzenlenmesi ve Leydig Nöroendokrin Ekseni: Leydig hücreleri, LH tarafından düzenlenen kolesterolden pregnenolon sentezleyen steroidojenik hücrelerdir. Sentezde hız sınırlayıcı basamak, adrenalde olduğu gibi **taşıma proteini StAR** aracılığıyla kolesterolün mitokondri iç zarından matrikse geçmesidir. Kolesterolden pregnenolon oluşumu basamakları ve enzimleri; adrenal, testis ve overde aynıdır. Yetişkin testislerin steroid çıktısının en büyük kısmı olan testosteron sentezler.

Ön hipofiz 5α-redüktaz aktivitesi, testosteronu **DHT**'ye (**dihidrotestosteron**) dönüştürür, oluşan DHT hipofizden LH çıkışını azaltır. Testoteron aynı zamanda GnRH salınımını da baskılar bu da LH salınımını üzerine ikinci bir inhibisyon yaratır. **5α-redüktaz** içeren hedef dokularda testosteron, DHT'ye çevrilir DHT oluşumu daima testisler dışında 5α-redüktaz içeren dokularda gerçekleşir ve DHT testosterondan çok daha güçlüdür.

OVERLER

Adet döngüsü, her biri yaklaşık 2 hafta süren foliküler faz ve

Temel Bilimler 17. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 120

progesteron için sitozolik reseptörlerin sentezlemesi için uyarılır. Foliküler östrojen üretimi FSH ve LH'ye bağlıdır.

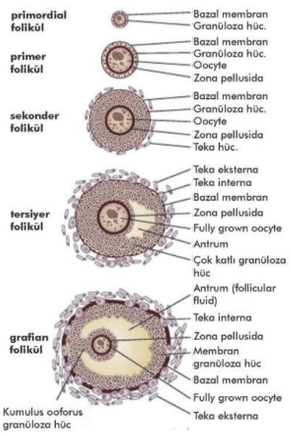
Luteal faz, progesteronun baskın olduğu fazdır. Yumurtlama sırasında rüptüre olan folikül, progesteron ve östradiol üreten **korpus luteuma** dönüşür. Bu dönemde uterus endometriumu progesteronun etkisi altında sekretuar hale gelir. Luteal faza yaklaşık 5 gün kala, endometrium implantasyon için bir blastosisti kabul etmeye hazırdır, ancak döllenme olmadığında korpus luteum yaklaşık 12 gün sonra dejenere olur, steroid üretimi sona erer ve endometrium yapısı bozulur (menstrüasyon). Adetin ilk günü adet döngüsünün ilk günüdür.

İNSAN KORYONİK GONADOTROPİN (HCG)

Fallop tüpündeki ootidin döllenmesinden sonra, zigot uterus boşluğuna girdiğinde bir blastosiste dönüşür. Ovulasyon sonrası yedinci günde, blastosist endometriyuma tamamen gömülür; mitotik aktif sitotrofoblast ve mitotik olmayan sinsityotrofoblast olarak farklılaşmıştır. Sinsitiyotrofoblast, ovulasyon sonrası yaklaşık sekizinci günden itibaren hCG üretmeye başlar ve yaklaşık 6-8 haftalık hamilelikte maksimum seviyelere ulaşılana kadar artan miktarlarda hCG üretmeye devam eder. hCG, korpus luteumu ovulasyondan sonraki sekizinci günden itibaren progesteron üretmeye devam etmesi için uyarır ve böylece korpus luteumu luteolizden korur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Korpus luteumun ana görevi…
Östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlamak



Primordial folikül = **Primer** oosit (**I.m**ayoz **p**rofaz **di**pl**o**ten) + tek sıra yassı **granüloza.** Primordial fol'de granüloza'da **FSH res yok**tur = latent fazdaki primordial follikül seçilimi ve gelişiminde FSH bağımsızdır. Primordial fol oosit nükleusu **>20 µm** + yassı granüloza hücre **kübikleşmesi** = aktifleşme = **tek katlı primer follikül** (70 gün).

- Kadında, erkekten farklı olarak folikülogenez **IU başlar. IU**'de ve **doğum**da **kortekste primordial** fol bulunur.

Preantral folikül (Çok katlı primer) granülozası **FSH** reseptörlerin **ilk** görüldüğü evredir. Granülozadan glikoprotein **zona pellucida** yapılır. FSH ile **teka** farklılaşır. Granülozalar arası **call exner** görülür. Follikülün gelişim devamı için **FSH** ile androjenler estrojene **aromatize** edilir. Estrojenik mikroçevre FSH res'i artırır (sinerji)

Antral Folikül (Sekonder) genelde 2-10 mm boyutundadır. Oosit kumulus oophorus ile folikül duvarına bağlıdır. Sıvı birikimi USG'de görülür. Dışta **teka eksterna** içte **teka interna** (hormon) netleşir. Adetin 3. günü antral folikül sayısı over rezervi için kullanılır (spesifitesi yüksek; sensitivitesi düşük). Luteofoliküler geçişin en yüksek FSH seviyesi 3. gündür.

- Artan FSH daha fazla estrojen **(E)** ve **inhibin B** salgılar. Her ikisi de FSH baskılar. Azalan FSH'ya rağmen yeterli **FSH res** bulunan folikül az orandaki FSH'ı bağlar ve estrojenik mikroçevre (**aromataz aktivite**) ile atreziden kurtulur (**siklusun 5-7. günü= folikül dominans**). Dominant fol seçilince 7. günden sonra estrojen **hızla artar**. FSH ile **granüloza**da **LH res**eptörü yaklaşık 9. gün oluşur.

> + Dominant folikül seçiliminde inhibin B artışı ile FSH azalması önemli rol oynar.

- **AMH** (TGF beta) en fazla bu folikülde granüloza'dan salınır. Over rezerv hakkında bilgi verir.

Preovulatuvar folikül (Grafian) follikül 16-20 mm'ye ilerler. Oosit follikülün bir kutbuna polarize olmuş **kumulus ooforus** içindedir. İçten dışa; zona pellucida, granüloza, teka interna var.

- LH tetiği ile artan **androjen libidoyu** da artırır. **Preovulatuar LH** ile progesteron (**P**) sentezlenir; (10. gün) preovulatuar **FSH** piki yapar.Ovulasyondan **48-72** saat **önce** artan FSH ve LH preovulatuar folikülün **son matür**asyonunu sağlar.



Ovulasyon LH pikinden **10-12 saat**, estrojen pikinden **24-36** saat sonra gerçekleşir.

- Artan progesteron kollajenaz ve **Pg E** artar; rüptür izlenir. LH piki **PgF2α** artar; düz kas **kontraksiyon**u izlenir. Oositle birlikte kumulus oophorus da atılır.

LH tetiği ile **1. mayoz tamam**lanır (1.M.P.dip:2.M.M) ve primer oosit **sekonder** oosit dönüşür; diğer hücre **1. polar cisim** olur. Sekonder oosit **2. mayoza girer** ve **metafaz**da durur. 2. mayoz sperm füzyonu ile **tamam**lanır ve **zigot** gelişir. Gözlenen diğer hücre **2. polar cisim**dir. 2.polar cisim **fertilizasyon**dan **önce** perivitellin aralığa atılır.

- Tubal aktivite en üst düzeydedir.
- Estrojen ovulasyondan hemen önce azalmaya başlar ve midluteale kadar azalır. Korpus luteumun sekresyonu ile midlutealde tekrar yükselmeye başlar.

Ovulasyonun Göstergeleri:

1. Bazal vücut ısı (BBT) artışı
2. Servikal mukus kalınlaşması olması
3. **Spinnbarkeit** ve **Ferning (-)** olması
4. **LH artışı**nın
5. Biyopside **sekretuvar** endometriyum
6. **Midluteal progesteron >3 ng/mL**
7. USG'de follikülün kaybolması
8. **Gebelik**

OVERYAN SİKLUS (LUTEAL FAZI)

- Ovulasyon sonrası kalan foliküler yapı **granüloza** ve **teka**sı **luteiniz**asyonu ile **korpus luteuma** (**CL**) oluşur. Ovulasyondan sonraki 8-9. gün (midluteal = SAT: 21-22.gün)

Temel Bilimler 17. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 097

- Luteal CL granülozadan yüksek progesteron (**P**), estrojen (**E**) ve **inhibin- A** FSH'yı baskılayarak yeni folikül gelişimini önler.
- Progesteron **termojenik**tir.
- **CL** 22. gün **dejenerasyon**a uğrar (korpus **albikans (luteolizis)**) ve progesteron sentezi biter. CL yapan LH; regresyonunu (luteolizisi) önleyen hCG'dir (gebe ise CL devam). **Luteolizis**ten PGF2α, TNFα ve endotelin-1 sorumludur. **PGF2α en yüksek mens**tedir. Progesterondan yoksun kalan (progesteron çekilme) endometrium dejenere (iskemi) olarak atılır (mens).

Luteofoliküler geçişte önceki siklus **luteal** fazının **sonuna** doğru, korpus luteumun, korpus **albikans**a dönüşür ve granülozada estrojen, progesteron ve inhibin A düzeyi **azalır**. Bu sayede **FSH (-)** feedback etkiden **kurtulur** ve geç luteal dönemde ya da mensten birkaç gün önce **FSH** yükselir. Gelişimi süregelen primer folikül atreziye uğramaktan kurtulur (recruitment) ve büyüme devam eder.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Retinada bulunan, yerel doku makrofajı olan, kan-retina bariyerine katılan tek katlı kübik hücre…
Retina pigment epiteli

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Tunika Nervoza (Retina)

Retinanın Tabakaları

1. **Pigment epiteli**
2. Çubuk ve koni hücre tabakası
3. Dış sınırlayıcı membran
6. İç nükleeer tabaka
7. İç pleksus tabakası
8. Gangliyon hücresi tabakası
9. Optik sinir uzantıları tabakası
10. İç sınırlayıcı membran

Temel Bilimler 18. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 234

Pigment Epiteli

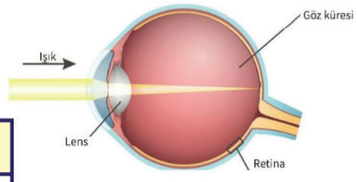
- **Kan-retina** bariyerini oluşturur.
- Gelen ışığı absorbe eder → Fotoreseptörleri stimüle ederler.
- **A vitamininin** transportu ve esterleşmesini sağlarlar
- **Ayırt edici özelliği**: Fazla miktrada **melanin** granülleri içerirler **(melanini sentezler ve depolarlar)**

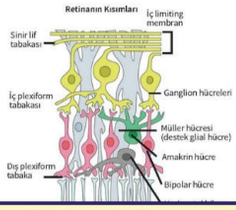
Hücreleri

- **Basil (Çomak) Hücreleri:**
  - **Fotoreseptör** hücredir
  - Görüntüyü **siyah-beyaz** oluştururlar.
  - **Boya maddesi: Rodopsin**
- **Koni Hücreleri:**
  - **Fotoreseptör** hücredir.
  - Görüntüyü **renkli** oluştururlar.
  - **Boya maddesi: İodopsin**
- **Horizontal hücreler:**
  - **Fotoreseptörlerle** sinaps yaparlar.
  - **Lokasyon**: **Dış** pleksiform tabaka
- **Amakrin hücreler:**
  - **Gangliyon** hücreleriyle sinaps yaparlar.
  - **Lokasyon**: **İç** pleksiform tabaka
- **Müller hücreleri:**

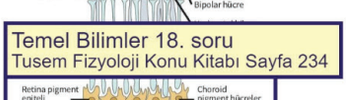
Temel Bilimler 18. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 234

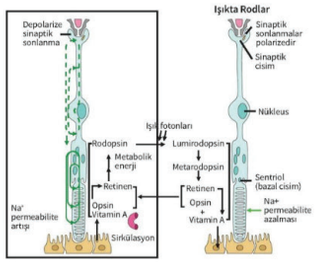
- **Pigment hücreleri: Fagositoz** yaparlar.
- **Gangliyon hücreleri**: **Optik sinir**i oluştururlar.
- **Gangliyon hücreleri** elektrotonik ileti **yapmaz.**
- **İnterpleksiform hücreler:** Görüntünün **kontrast** derecesini oluştururlar.





Temel Bilimler 18. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 234

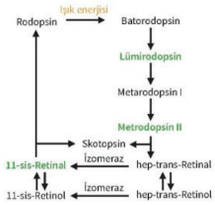




3. GÖRME DUYUSU

Görmenin Moleküler Mekanizması

- Basillerin dış segmentinde ışığa hassas pigment olan **rodopsin (görme boyası)** bulunur.
- **Rodopsin:**
  - Bu madde skotopsin ile karotenoid pigment retinalin (retinen) kombinasyonudur.
  - Retinalin **11-sis retinal** adını alan özel bir tipi bulunur.
  - Retinalin bu sis formu rodopsin sentezlemek üzere **skotopsine** bağlanabilir.
  - **Rodopsin yapısı: Retinal** (A vitamin aldehiti) ve **opsin** adlı proteinden oluşur.
- **Mekanizma (1):**
  1. Karanlıkta rodopsindeki retinal 11-sis (11-cis) konumundadır.
  2. I şık rodopsine ulaştığında, retinalin sis şekli hep-trans (all-trans) şekline dönüşür.
  3. Bu olay opsinin konfigürasyonunu değiştirir .
  4. Opsindeki bu değişiklikle **transdusin** denilen heterotrimerik G protein etkinleşir.



234

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

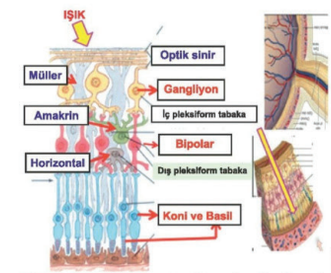
18. Retinada bulunan, yerel doku makrofajı olan, kan-retina bariyerine katılan tek katlı kübik hücre…
Retina pigment epiteli

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tunika Nervoza (Retina)

Retinanın Tabakaları



Şekil: Retinanın genel yapısı ve nöronal katmanların düzenlenmesi

Pigment Epiteli

- **Kan-retina** bariyerini oluşturur

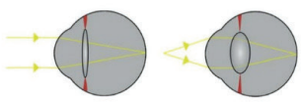
Temel Bilimler 18. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 092

- Retinada Pigment Epiteli
  - Tek katlı kübik epitel
  - Sıkı bağlantılar
  - Kan-Retina bariyeri
  - **Melanin granülleri**
  - Işığın yansımasını önler
  - **Fagositoz**



Akomodasyon

- **Yakına bakılınca silyer kas kasılır.**
- Silyer kas kasılınca **Zinn lifleri gevşer.**
- Lifler gevşeyince **lens küreselleşir ve kırıcılığı artar.**
- Böylece yakına uyum sağlanmış olur.
- **Hipermetroplar silyer kası çok kullanırlar.**



Akomodasyonun Mekanizması — Uyum triadı

1. **Lens kırıcılığını artırır**
2. **Konverjans** (Gözlerin içe bakar)
3. **Miyozis** (Pupillalar küçülür)

Retina Hücreleri

- Basil (Çomak) Hücreleri:
  - **Fotoreseptör** hücredir
  - Görüntüyü **siyah-beyaz** oluştururlar
  - **Boya maddesi**: **Rodopsin**
- Koni Hücreleri:
  - **Fotoreseptör** hücredir
  - Görüntüyü **renkli** oluştururlar
  - Boya maddesi: **İodopsin**
- Horizontal hücreler:
  - **Fotoreseptörlerle** sinaps yaparlar
  - Lokasyon: **Dış** pleksiform tabaka
- Amakrin hücreler:

Temel Bilimler 18. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 092

  - Lokasyon: **İç** nükleer tabaka
- Pigment hücreleri: **Fagositoz** yaparlar
- ~~Ganglyon hücreleri: Optik sinirl oluştururlar~~
- Gangliyon hücreleri elektrotonik ileti **yapmaz**
- İnterpleksiform hücreler: Görüntünün **kontrast** derecesini oluştururlar

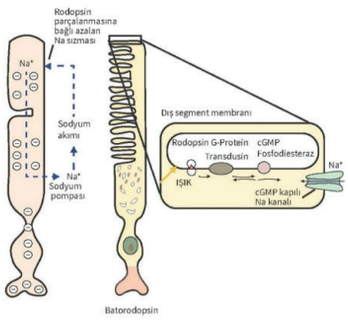
GÖRME DUYUSU

Görmenin Moleküler Mekanizması

- **Karanlıkta**:
  1. Dış segmentteki cGMP-kapılı kanaldan içeri Na sızar
  2. İç segmentten de dışarı pompa ile devamlı Na atılır ve hücrede bir denge oluşur
  3. Bu durumda istirahat membran potansiyeli -40 mV'dir

Aydınlıkta:

1. Işık rodopsine ulaşır ve **metarodopsin II** oluşur
2. Metarodopsin II, **transdusini** aktive eder
3. Transdusinc, GMP-fosfodiesterazı **aktive** eder
4. cGMP, 5'-cGMP'ye yıkılır ve cGMP miktarı ↓
5. cGMP-kapılı Na kanalları **kapanır** ve içeri Na girişi ↓
6. Ama iç segmentten Na'nın dışarı pompalanması devam eder
7. Hücre içinde Na iyonu azalır
8. Hücre **hiperpolarize** olur **(yani depolarizasyonla uyarılmaz)**



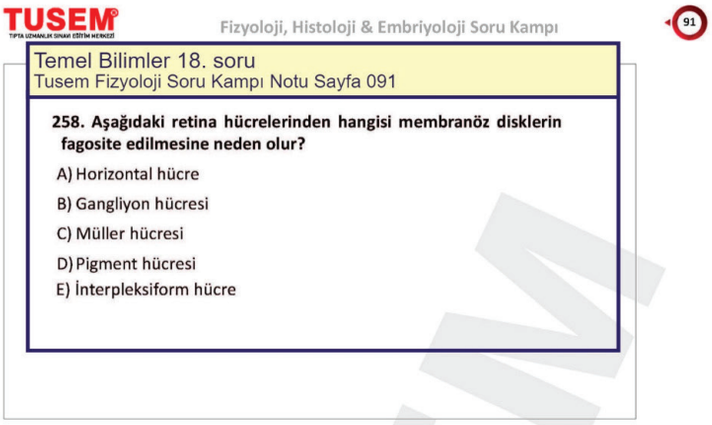
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Retinada bulunan, yerel doku makrofajı olan, kan-retina bariyerine katılan tek katlı kübik hücre…
Retina pigment epiteli

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu



TUSEM Fizyoloji, Histoloji & Embriyoloji Soru Kampı 91

Temel Bilimler 18. soru
Tusem Fizyoloji Soru Kampı Notu Sayfa 091

258. Aşağıdaki retina hücrelerinden hangisi membranöz disklerin fagosite edilmesine neden olur?

A) Horizontal hücre
B) Gangliyon hücresi
C) Müller hücresi
D) Pigment hücresi
E) İnterpleksiform hücre

259.

I. Miyozis
II. Siliyer kasta kasılma
III. Lens ön arka çapında azalma
IV. Bulbus okulide dış rotasyon

Akomodasyon refleksinde yukarıda verilenlerden hangisi/hangileri gerçekleşir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) II, III ve IV
E) I, II, III ve IV

260. Fotonlar rodopsine ulaştıktan sonra aşağıdakilerden hangisi gerçekleşmez?

A) Rodopsinden, metarodopsin II oluşur.
B) Transdusin, cGMP-fosfodiesterazı aktive eder.
C) Basilin dış segmentinden içeri Na^+ girişi azalır.
D) Basil, hiperpolarize olur.
E) Basilin iç segmentinden Na^+ iyonlarının dışarı pompalanması azalır.

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Retinada bulunan, yerel doku makrofajı olan, kan-retina bariyerine katılan tek katlı kübik hücre…
Retina pigment epiteli

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tablo (Soru 98) Gözün Gelişimi

Embriyonik Yapı	Yetişkindeki Türevi
Optik kadeh (nöroektoderm)	• Retina, iris epiteli, dilatatör ve irisin sfinkter pupillası, silyer cisim epiteli
Optik sap (nöro-ektoderm)	• Optik sinir (CNII), optik kiasma, optik traktus
Yüzey ektodermi	• Lens, kornea anterior epiteli, bulbar ve palpebral konjonktiva
Mezoderm	• Mezoderm, sklera, koroid, iris stroması, silyer cisim stroması • Korneanın lamina propriası, kornea endoteli (mezoderm+n.crest) • Vitroz cisim, Central arter ve retina veni, ekstraoküler kaslar

Doğru Cevap: C

99.



CTSFOCUS

Yukarıdaki anomali oküler kolobom ile uyumlu olup, aşağıdakilerden hangisi oluşumunda rol alır?

A) Koroid fissürde kapanma defekti
B) Lens vezikülünün hatalı oluşumu
C) Hiyaloid arterde gerileme defekti
D) Persistant irido-pupiller membran
E) Lens plakodunun invajinasyonu

Sorunun ana kurgusu gözde rölatif olarak sık izlenen bir anomali olan kolobom'un koroid fissür kapanma defekti sonucu oluştuğunun bilinmesidir…
Oküler koloboma embriyolojik hayatta koroidal fissür kapanma defekti sonucu oluşmakta olup **en sık oküler kolobom iris anterior segment kaybı** izlenmektedir.
İridopapiller membran anterior kamaranın oluşumu esnasında rezorbe olması gerekirken bazen persiste edebilir.
Hyaloid arterin fizyolojik şartlarda distal porsiyonu gerileyip, proksimal kısmı ise santral arteri oluşturması gerekirken bazı olgularda kord ya da kist oluşturmak üzere persiste edebilir.

Doğru Cevap: A

100. I. Tip I kollajen
II. Tip V kollajen
III. Keratositler (yassı fibroblast benzeri hücreler)
IV. Kan damarları

Yukarıdakilerden hangisi/hangileri korneada stromanın yapısında bulunur?

A) Yalnız I B) Yalnız IV
C) I ve III D) II ve IV
E) I, II ve III

Korneada **Tip I ve V kollajen ile keratositler** yer alır.
Kolajen lameller arasında yassı fibroblast benzeri sitoplazmik uzantılar yerleşir ve bunlara **keratositler** adı verilir.
Bu hücrelerin etrafındaki zemin maddesinde **lumikan** gibi proteoglikanlar, keratan sülfat ve kondroitin sülfat bulunur ve bu maddeler kolajen fibrillerin organizasyonunun ve aralıklarının korunmasına yardımcı olur. **Doğru Cevap: E**

101. Gözün posteriorundan alınan kesit, ışık mikroskobunda inceleniyor. Çift uçlu okla gösterilen bölgede **yoğun pigmentli** bir tabaka tespit ediliyor.



Çift uçlu ok ile gösterilen tabaka, aşağıdakilerden hangisinde doğru tanımlanmıştır?

A) Koroid B) İris
C) Nöral retina D) Pigment retina
E) Sklera

Koroid, göz duvarının **orta tabakası uvea**nın büyük **arka** kısmıdır. **Vasküler gevşek bağ doku**sundan oluşur ve gözün **arka üçte ikilik** kısmını örter. Bu tabakada **bol melanosit** bulunur ve karakteristik **siyah renk** verir.
Koroid pupil aracılığıyla göze giren **ışıkları bloke** eder ve **melanin**, kafa karıştırıcı görsellerin algılanmasını önlemek için **kontrolsüz ışık yansıma**larını **sınırlandırır.** **Doğru Cevap: A**

102. **Retinada glia kökenli olan bağ ve destek hücre öncelikle aşağıdakilerden hangisidir?**

CTSFOCUS

A) Pigment hücresi
B) Horizantal hücre
C) Gangliyon hücresi
D) Müller hücresi
E) İnterpleksiform hücresi

Müller hücresi: Glia kökenli destek ve bağ destek hücresidir.

Temel Bilimler 18. soru
Tusem Fizyoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 176

103. Rod ve koniler ekstraselüler sıvıdan metabolik ihtiyaçlarını kan retina bariyerinden geçtikten sonra absorbe etmektedir.

CTSFOCUS

Aşağıdaki hücrelerden hangisi kan retina bariyerini oluşturmakta ve rod ile koni hücrelerinden oluşan diskleri fagosite etmektedir?

A) Bipolar nöron B) Horizontal hücre
C) Müller hücresi D) Retina pigment epitel hücresi
E) Gangliyon hücresi

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 19

19. Safra kesesinde histolojik olarak hangi yapılar bulunmaz…
Submukoza ve muskularis mukoza

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Temel Bilimler 19. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 109

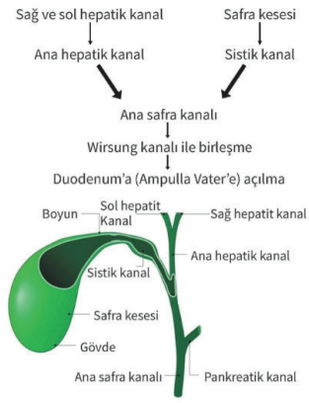
1. SAFRA KESESİNİN HİSTOLOJİSİ

- **Mukozal tabakası:** (Safra**LAR**)
  - Derin mukozal katlantıları vardır (**Rokitansky-Aschoff sinüsleri**)
  - Lamina propria tabakası; pencereli kapillerden zengindir, lenf damarları **yoktur**
  - Basit prizmatik epitel ile döşelidir
  - Mikrovilluslar bulunur
  - Apikal ve bazal kompartmanda yoğun mitokondriler bulunur
- **Musküler tabakası:**
  - **Oblik**, sirküler ve longitudinal kas tabakası vardır
- **Seroza:**
  - En dışta bağ dokusu kılıf **KC'e yapıştığı kısımda = Adventisya** denir
  - Serbest kısımlarda = **Seroza** denir
  - **Luschka kanalcıkları:** Karaciğere bakan yüzde bulunan kanalcıklar

• Safra kesesinde; **Submukoza ve muskularis mukoza** katmanları **yoktur.**

KESESİ

2. SAFRA KESESİ VE KANAL SİSTEMİ



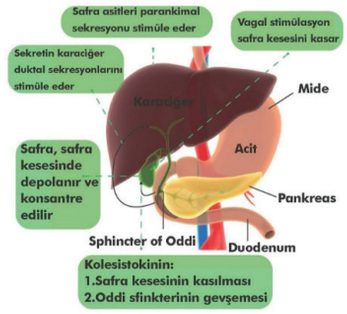
- Safra hepatositlerde oluşur
- **Hepatositlerin birleştiği aralık:** Safra kanalikülü
- **Hering kanalı :**
  - Safra kanalikülleri tarafından oluşturur
  - Kolanjiositin **ilk** görüldüğü yerdir
  - Safra için **kontraksiyon** sağlar
  - Hepatositler için **kök hücre** görevi vardır

3. SAFRA

- **Üretim yeri: Karaciğer (Hepatositler)**
- **Depolanması:** Safra kesesi
- **Fonksiyonları:**
  - **Boşaltım** (kolesterol, fosfolipid, safra tuzları, bağlı bilirubin ve elektrolitlerin atılımı)
  - **Yağ emilimi (lipazların işini kolaylaştırır)**
  - **Enterohepatik dolaşım (IgA'nın bağırsak mukozasına taşınımı)**
  - Konjuge yağ asitlerinin ince bağırsaktaki **bakteri kolonizasyonunu engellemesi**

+ **Kolelitiazis: Safra kesesinde taş** bulunması
+ **Koledokolitiazis: Safra kanalında taş** bulunması
+ **Kolesistit: Safra kesesinin inflamasyonu**
+ **Kolanjit: Safra kanallarının inflamasyonu**

4. SAFRANIN SALGILANMASI



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 19

19. Safra kesesinde histolojik olarak hangi yapılar bulunmaz…
Submukoza ve muskularis mukoza

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

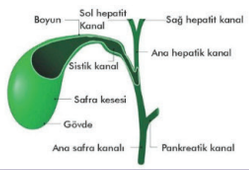
Temel Bilimler 19. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 051

SAFRA KESESİ

SAFRA KESESİNİN HİSTOLOJİSİ

- **Mukozal tabakası**: (Safra**LAR**)
  - Derin mukozal katlantıları vardır (**Rokitansky-Aschoff sinüsleri**)
  - **Lamina propria tabakası**; pencereli kapillerden zengindir, lenf damarları **yoktur.**
  - Basit prizmatik epitel ile döşelidir.
  - Mikrovilluslar bulunur.
  - Apikal ve bazal kompartmanda yoğun mitokondriler bulunur.
- **Musküler tabakası:**
  - **Oblik**, sirküler ve longitudinal kas tabakası vardır.
- **Seroza**:
  - En dışta bağ dokusu kılıf **KC'e yapıştığı kısımda = Adventisya** denir.
  - Serbest kısımlarda = **Seroza** denir
  - **Luschka kanalcıkları**: Karaciğere bakan yüzde bulunan kanalıklar.

- **Safra kesesinde; Submukoza ve muskularis mukoza** katmanları **yoktur**



- Safra hepatositlerde oluşur.
- **Hepatositlerin birleştiği aralık**: Safra kanalikülü
- **Hering kanalı :**
  - Safra kanalikülleri tarafından oluşturur.
  - Kolanjiositin **ilk** görüldüğü yerdir.
  - Safra için **kontraksiyon** sağlar.
  - Hepatositler için **kök hücre** görevi vardır.

PANKREAS (EKZOKRİN)

PANKREASIN GENEL ÖZELLİKLERİ

- **Ekzokrin salgıları**: Pankreasın duktusu'ndan ince bağırsağa gelir ve besinleri sindirir.
- **Endokrin salgıları**: Kana verilir ve insülin, glukagon gibi hormonlarla metabolizmayı regüle eder **(detayları endokrin pankreas kısmında anlatılmıştır)**

PANKREASIN ÖNEMLİ YAPILARI

…inus

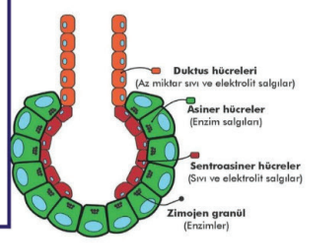
20-40 asiner hücre bir asinüsü oluşturur.

Asiner hücrelerin fonksiyonu: **Sindirim enzimlerini** salgılamak.

- **Zimojen granülleri:** Enzim öncüsü maddeyi içeren küçük, yoğun granüller **(proenzim)**
- **Sentroasiner hücrelerin fonksiyonu**: **Sıvı ve elektrolit** salgılar **(bikarbonat transferi için karbonik anhidraz içerirler)**

Asiner Hücrelerin Salgıları

- **Proteolitik endopeptidazları (Tripsinojen, Kimotripsinojen)**
  - **Enterokinaz** aracılığıyla aktifleştirilirler → **Tripsin, kimotripsin**
  - **Proteinleri** parçalarlar.
- **Proteolitik ekzopeptidazları**: Karboksipeptidaz
- **Amilolitik enzimler (Amilaz)**
  - **Aktif formda** salgılanan **tek** enzim
  - Nişasta ve glikojeni parçalar.
- **Lipazlar (Pankreatik lipaz, Kolesterol esteraz, Fosfolipaz)**
  - Yağları **serbest yağ asitlerine** parçalar
  - **Safra tuzları** ile aktive olur
- **Nükleolitik enzimler:** Deoksiribonükleaz, Ribonükleaz



Salgılarının Regülasyonu

- **Sekretin** → Sentroasiner hücreler → **Bikarbonat** salgılatır
- **Asetilkolin + Kolesistokinin** → Asiner hücreler → **Sindirim enzimleri** salgılatır

Kimus bağırsak mukozasına temas edince, bağırsak mukozasından Enterokinaz salgılanır.

Tripsinojen → **Tripsin**

Proenzimleri ve diğer Tripsinojenleri aktifler.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 19

19. Safra kesesinde histolojik olarak hangi yapılar bulunmaz…
Submukoza ve muskularis mukoza

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 19. soru
Tusem Fizyoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 062

63. Aşağıda verilen yapı/hücre ve bulunduğu organ hangi seçenekte yanlış eşleştirilmiştir?

A) Billroth kordonu-Dalak
B) Remark kordonu-Karaciğer
C) Rokitansky-Aschoff sinüs-Pankreas
D) Hassal korpüsülleri-Timus
E) Tanisit hücresi-III. Ventrikül

Safra kesesinin duvarı, genişçe ve oldukça **katlanmış mukoza**nın üzerini kaplayan **tek katlı prizmatik epitel ile** birlikte tipik bir **lamina propria bulunur.**
Musküloris mukoza ya da **submukoza bulunmaz.**
Safra Kesesinin boşaltım özellikleri için her yönde organize olmuş kas lifleri demeti olan muskularis eksterna**, musküloris eksternaya uzanan mukozal katlantı**lar olan **rokitansky-Aschoff sinüs**leri izlenmektedir.
Billroth kordonu **dalak**ta, **Remark** kordonu **karaciğer**de, **Hassal** korpüskülü timusta, **Tanisit hücresi III. Ventrikül' de** lokalize olur.
Doğru Cevap: C

64. I. Hassal korpüskülü – Timus medullası
II. Billroth kordonları – Dalak kırmızı pulpa
III. PALS – Dalak beyaz pulpa
IV. Yüksek endotelyal venül (HEV) – Lenf nodu parakorteks

Yukarıda lenfoid organlarla ilişkili verilen eşleştirmelerden hangileri doğrudur?

A) I ve III
B) II ve IV
C) I, II ve III
D) II, III ve IV
E) I, II, III ve IV

Hassal korpüskülü – Timus medullasında yer alır.
Billroth kordonları – Dalak kırmızı pulpada yer alır.
PALS – Dalak beyaz pulpada yer alır.
Yüksek endotelyal venül (HEV) – Lenf nodu parakortekste yer alır.
Doğru Cevap: E

65. I. Plazmanın hidrostatik basıncında artma
II. İnterstisyel sıvının hidrostatik basıncında azalma
III. Plazma kolloid ozmotik basıncında azalma
IV. İnterstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncında artma

Yukarıdaki durumlardan hangisi/hangilerinde ödem ortaya çıkabilir?

A) I ve II
B) II ve III
C) I, II ve III
D) II, III ve IV
E) I, II, III ve IV

Aşağıdaki durumlar **ödem sebebi** olabilir;

- Plazmanın hidrostatik basıncında artma
- İnterstisyel sıvının hidrostatik basıncında azalma
- Plazma kolloid ozmotik basıncında azalma
- İnterstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncında artma

Doğru Cevap: E

66. Plazma hidrostatik basıncı: 65 mmHg, Plazma onkotik basıncı: 28 mmHg

Filtrat hidrostatik basıncı: 15 mmHg olan bir kişide net filtrasyon basıncı kaç mmHg'dır?

A) 10
B) 22
C) 52
D) 78
E) 100

Klasik bir formül sorusu sorulmuş…
Plazma hidrostatik basıncı: +65 mmHg….dışarı Plazma onkotik basıncı: -28 mmHg içeri
Filtrat hidrostatik basıncı: -15 mmH…… içeri
Net Filtrasyon Basıncı: +22 mmHg dışarı

Doğru Cevap: B

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. Boyunda hiyoid kemik hizasında yer alan, ağrısız şişlik hangisi olabilir…
Tiroglossal kist

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

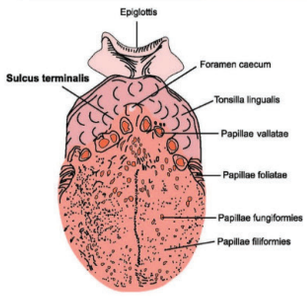
DİL (LINGUA)

Ağız boşluğunun döşemesine yerleşmiş, çizgili kaslardan yapılı özellikle tat alma ve konuşmada büyük rol alan organımızdır.

- **Dorsum linguae:** Dilin sırt kısmıdır. Arkasında tonsilla lingualis lenfatik dokusu bulunur.
- **Frenulum lingulae:** Dilin alt yüzünü ağız döşemesine bağlayan mukoza plikasıdır.

Ankiloglossi, frenilum lingua'nın kısa ve kalın

Temel Bilimler 20. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 176



Sulcus terminalis linguae; üst yüzde görülen ters "V" şeklindeki oluktur. Arka bölümüne radix, ön bölümüne corpus linguae adı verilir. Ortasındaki **foramen caecum**, **ductus thyroglossalis**'in üst ucunun kalıntısıdır. Glandula thyroidea bu kanaldan geçerek boyuna iner.

Vallecula epiglottica; dil ile epiglot arasında iki tane sığ çukurdur. Bu bölgenin duyusunu n. laryngeus superior'un r. internus'u taşır.

Dilin tutunduğu yapılar:

- M. hyoglossus'lar ile **hyoid** kemiğe,
- M. genioglossus'lar ile **mandibula**'ya,
- M. styloglossus'lar ile **temporal** kemiğe,
- Plica glossoepiglottica mediana ve lateralis'ler ile **epiglottis**'e,
- Arcus palatoglossus'lar ile **yumuşak damağa**,
- M. constrictor pharyngis superior'lar ile farinks'e tutunur.

Dil papillaları (Papilla filiformes (conicae) hariç diğer dil papillalarında tat reseptörü bulunur.)

- **Papillae vallatae (circumvallatae)**
- **Papillae foliatae**
- **Papillae fungiformes** mantar şeklindedirler. Kısa olanlarına **papillae lentiformes** denir.
- **Papillae filiformes;** dil sırtının 2/3 ön bölümünde bulunan iplik şeklindeki papillalardır. Uzun olanlarına **papillae conicae** denir. En fazla sayıda olan dil papillalarıdır. **Tat reseptörü içermezler.** Ağızdaki gıdaya mekanik etki yaparlar.

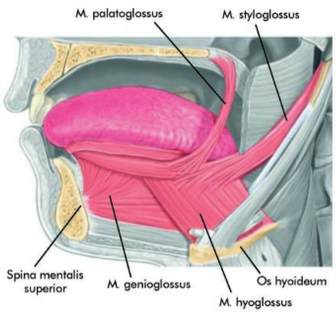
Dilin dış kasları

M. genioglossus: Mandibula'daki spina mentalis superior'lardan başlar. Dili ağızdan dışarıya çıkarır **(protraksiyon)** ve dilin arkaya kaçmasını önler. Tek taraflı çalıştığında dili karşı tarafa iter.

M. styloglossus: Dili arkaya ve yukarı kaldırır.

M. hyoglossus: Dil kenarını aşağı bastırır.

M. palatoglossus: Dil kökünü yukarı kaldırır. Bilateral çalıştığında arcus palatoglossus'ları birbirine yaklaştırarak isthmus faucium'u daraltan kastır.

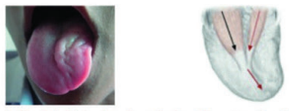




Şekil: M. genioglossus bilateral çalışınca dil ağız içinde öne gelip dışarıya çıkıyor.



Şekil: m. genioglossus tek taraflı çalışınca dil ağız içinde öne ve karşı tarafa itiliyor.



Şekil: Dil felci olan hastalarda dilin ağız dışında felçli tarafa dönmesinin sebebi sağlam taraftaki m. genioglossus tarafından itilmesidir.

176

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. Boyunda hiyoid kemik hizasında yer alan, ağrısız şişlik hangisi olabilir…
Tiroglossal kist

TUSEM — TİROİD HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ — GENEL CERRAHİ

Ultrasonografi

- **Nodüllerin kistik/solid ayırımında** faydalıdır. **Nodüllerin boyutu, multisentrisitesi hakkında bilgi verir. Nodüllerin şekli, sınırları, vaskülaritesini, kalsifikasyon varlığını** gösterir.
- **Servikal lenf düğümlerinin değerlendirilmesinde** değerlidir.
- **Biyopsi sırasında aspirasyon iğnesinin yönlendirilmesini sağlar.**

Nodüle malignite yönünden şüpheli bulgular
- Mikrokalsifikasyon, **Hipoekojenite**, Düzensiz sınırlar veya halo yokluğu, **Solid nodül**, Nodül içi damarlanma, Uzunluğunun genişliğinden fazla olması

BT / MRI

- Büyük, fikse substernal guatrların değerlendirilmesi, **havayolu ve damarsal yapılarla ilişkisinin ortaya konması** (USG'nin yetersiz kaldığı) gibi yararları vardır. BT veya MR görüntülemelerinde insidental tiroid nodülleri %9 oranında görülebilir.

PET

- **18-florodeoksiglukoz (FDG) PET-CT:** klasik görüntülemelerin negatif olduğu tiroid kanseri metastazlarını görüntüleyebilir.

Temel Bilimler 20. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 111

TİROİD BEZİ GELİŞİM ANORMALLİKLERİ

Tiroglossal Kanal Kisti

- **En sık tiroid anomalisidir. En sık konjenital servikal anomalidir.** Tiroglossal kanal embriyonik yaşamın erken dönemlerinde oblitere olur. Bazen kapanmaz ve kist veya sinus traktı olarak kalır. Genellikle **hiyoid kemik ile tiroidin isthmusu arasında tam orta hattadır.**
- Genellikle **asemptomatiktir.** Ara sıra enfekte olur. **Cerrahi drenaj** yapılır. **Dil çıkarıldığında tiroglossal kanal kisti yukarı doğru** hareket eder. Vakaların %20'sinde ektopik tiroid dokusu bulunur. Kistin çıkarılması için genellikle **hiyoid kemiğin orta bölümünün de çıkarılması gerekmektedir.** (**Sistrunk ameliyatı**)
- Yaklaşık %1 oranında içinde kanser barındırır (**en sık papiller tiroid kanseri**). Nadiren skuamöz, Hürthle hücreli ve anaplastik kanserler görülebilir. **Medüller kanser hiç bildirilmemiştir.**

Lingual Tiroid

- **Tiroid dokusunun dil kökünde** bulunmasıdır. Nadir görülür. **Fonksiyon gören ektopik tiroid dokusunun en sık görülen formudur.** Asemptomatik hastalarda dil kökünde tesadüfen saptanan bir kitle ile teşhis edilir. Lingual tiroidi olan hastalarda **hipotiroidi sıklıkla gelişebilir.** Buna karşın **hipertiroidi nadir** bir bulgudur. Tedavisinde kitleyi küçültmek için **tiroksin ile süpresyon** uygulanır.

Piramidal Lob

- **Normalde tiroglossal kanal atrofiye** uğrar. İnsanların %50'sinde **piramidal lob** olarak kalır.

HİPOTİROİDİZM

- **Genel olarak en yaygın neden, diyette iyot eksikliğidir.** (Gelişmekte olan ülkelerde de) **Gelişmiş ülkelerde en yaygın nedenler; otoimmün tiroidit, tiroidektomi, yetersiz tiroid hormonu replasmanı veya RAI tedavisinin bir sonucu** olarak **iyatrojenik hipotiroidizmdir. Otoimmün tiroiditin en yaygın nedeni, Hashimoto tiroiditi** olarak bilinen kronik lenfositik tiroiditir.
- İyot eksikliğinden kaynaklanan **fetal / neonatal hipotiroidizm, ciddi büyüme ve bilişsel eksiklikler, sağırlık ve cinsel gelişim yetersizliği** ile ortaya çıkan bir sendrom olan **kretinizme** yol açar.
- **Azalmış serbest T4 ve T3 seviyeleri ile yükselmiş TSH seviyeleri, primer hipotiroidizmin tanısıdır.**
- **Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) tiroid hormonlarıdır. Kanda salınan tiroksin T4'ün triiyodotironin T3'e oranı yaklaşık 10:1'dir. Periferik olarak tiroksin T4, tiroksin T4'ten üç ila dört kat daha güçlü olan aktif triiyodotironin T3'e dönüştürülür. Tiroksin T4'ün yarı ömrü 7 gündür ve triiyodotironin T3'ün yarı ömrü yaklaşık 1 gündür.**
- Nispeten **normal tiroid hormon seviyelerine eşlik eden yüksek TSH seviyeleri, subklinik veya hafif hipotiroidizm** olarak kabul edilir. Otoantikor titreleri yüksek olan ötiroid ve subklinik hipotiroid hastaları, aşikar hipotiroidizme ilerleme konusunda daha büyük risk altındadır. **Normal tiroid hormon seviyelerine eşlik eden düşük TSH seviyeleri** ise **subklinik veya hafif hipertiroidizm** olarak kabul edilir.

111

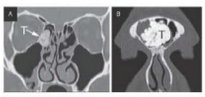
Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. Boyunda hiyoid kemik hizasında yer alan, ağrısız şişlik hangisi olabilir…
Tiroglossal kist

- Artan kanıtlar, juvenil anjiyofibromun kalıcı olabileceğini (örneğin, eksik rezeksiyon sonrası kalan lezyon) desteklemektedir, ancak asla tekrar etmez. Dolayısıyla, erken postoperatif MRG ile gadolinyum kullanılması, rezeksiyonun doğruluğunu değerlendirebilir.
- **Adelosan** dönemde **spontan regrese** olma özelliği vardır. Kadın ve ileri yaşta gelişmez. Boyna metastaz yapmaz. Primitif kan damarları içerdiğinden **kanamaya eğilimlidir.** İnsizyonel **biyopsi yapılmaz.**

OSTEOM

- Osteoma, benign, yavaş büyüyen bir osteoblastik lezyon olup, sinonasal bölgenin en sık benign tümörüdür. 2-5.dekatlarda sıklıkla tanınır.
- **Osteomlar** en sık **frontal (%80)** (EN SIK), sonra ethmoid ve maksiller sinüsü etkiler. Osteomalar neredeyse tamamen de novo'dur.
- Multiple olduklarında APC mutant **Gardner sendromu** ilişkili olabilir.



- Makroskopik, çoğu osteoma sert, beyaz, multilobüle kitleler olarak görünür. Çoğu asemptomatiktir ve insidental teşhis edilir.
- Nasal kavitenin endoskopik muayenesi genellikle normaldir.

+ En sık malign **sinonazal tm. skuamoz hücre** tipindedir **ve en sık maksiller sinüse lokalizedir**. İkinci sıklıkta ise adenokanserler görülmektedir. İleri yaşta unilateral, kanlı ve pis kokulu **burun** akıntısı ile karekterizedir.

Temel Bilimler 20. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 282

Konjenital Boyun Kitleleri ve Kistleri

Durum	Lokasyon (boyunda)	Klinik özellikler
Tiroglossal duktus kisti (EN SIK)	Orta hat, hyoid yakını	• Dil kökündeki Foramen çekum ile ön boyun arasında • **Yutkunma veya dil çıkarma ile hareket** eder • ÜSYE sonrası sekonder enfekte olabilir
Brankial yarık kisti	Lateral, SKM önünde	• Sinüs traktı veya fistül ile ilişkili • ÜSYE sonrası sekonder enfekte olabilir
Kistik higroma	Posterior üçgen	• Anöploidi ile ilişkili • Kompresif semptomlara neden olabilir
Ektopik timik kist	Lateral, SKM derininde	• Kompresif semptomlara neden olabilir

- Konjenital boyun kitleleri, genellikle embriyolojik kalıntılardan kaynaklanan ve bebeklik, çocukluk veya yetişkinlikte teşhis edilebilen gelişimsel anomalilerdir. Bu kitleler asemptomatik olabileceği gibi enfeksiyon, büyüme veya kozmetik kaygılar nedeniyle de ortaya çıkabilir.
- Çoğu konjenital boyun kitlesi benign olmakla birlikte, diğer patolojileri dışlamak ve cerrahi müdahale için değerlendirme gerektirir.

DERMOİD KİST (MATÜR KİSTİK TERATOM)

- Dermoid kistler sıklıkla baş veya boyunda görülür, ancak intraabdominal, intraspinal veya **intrakraniyal** bir kitle olarak da ortaya çıkabilirler. Sıklıkla asemptomatiktir.
- Tüm germ hücreli tümörlerin en yaygını (%90'ı), <30 yaş kadınlarda en sık over tümörü
- Üç embriyonik germ tabakasının (Endoderm, Mezoderm, Ektoderm) herhangi birinden somatik doku (örneğin saç, dişler, yağ bezleri) içerir.

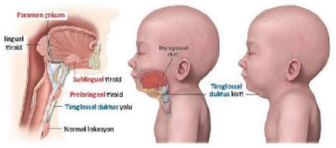


- Dermoid kist, cilt altı dokusunda bansolmuş cilt yapılarını (kıl folikülleri, yağ bezleri) içerir. Dermoid kistler embriyonik füzyon hatları

Temel Bilimler 20. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 282

TİROGLOSSAL KANAL KİSTİ

- Anne karnında tiroid bezi, dil kökündeki foramen cecum'daki faringeal epitelin bir çıkıntısından kaynaklanır. Daha sonra tiroglossal kanal yoluyla ön boynun tabanına doğru iner. Normalde, tiroglossal kanal gebeliğin 10. haftasına kadar involüsyon gösterir, ancak kanalın yolu üzerindeki eksik atrofi, kanal içindeki epitel kalıntılarından bir TDK oluşturabilir.
- Lenfadenopatiden sonra en sık 2. boyun anomalisi.



282

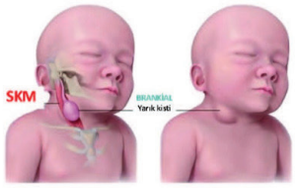
Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. Boyunda hiyoid kemik hizasında yer alan, ağrısız şişlik hangisi olabilir…
Tiroglossal kist

- **EN SIK** konjenital boyun kitleleridir. Kanalın herhangi bir yerindeki ektopik tiroid dokusu ile ilişkilidirler.
- Tipik olarak orta hat üzerinde (veya hyoid kemiğinin altında) bir boyun kitlesi olarak ortaya çıkar. Traktus dile bağlı olduğundan, kitle **hareketlidir** ve yutkunma veya dilin dışarı çıkarılmasıyla yukarı hareket eder. Genellikle asemptomatiktir. **USG** ile tanınır.
- Tekrarlayan enfeksiyon riski nedeniyle, kistin tamamen cerrahi çıkarılması gerekebilir. Tiroglossal kanal hyoid kemiğinin hemen posteriorundan geçtiğinden, nüksü önlemek için **hyoid kemiğin** merkezi segmenti, kist ve herhangi bir fibröz traktus kalıntısı ile birlikte rezeke edilir. Nadiren, TDK fonksiyon gören tek tiroid dokusu kaynağını içerir. Bu nedenle, rezeksiyondan önce tiroid USG gerekir.
- **SİSTRUNK operasyonu** yapılır (**Traktusu da içeren en blok kistektomi + santral hyoid kemik eksizyonu**).

BRANKİAL YARIK KİSTLERİ

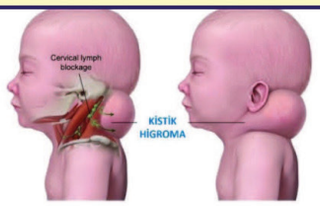
- Brankiyal (veya faringeal) yarık kisti, **en sık 2.** konjenital boyun kitlesidir. Brankiyal yarık kistleri, erken embriyolojik bir yapı olan faringeal aparatın eksik obliterasyonundan kaynaklanır ve şunlardan oluşur: Faringeal arklar (Bu 6 çift ark, yüz, boyun ve farinksin kemiklerinin, kaslarının ve damarlarının öncülleridir), Faringeal keseler (Her bir ark çifti arasındaki iç boşluklara kese denir. Keseler **endoderm** ile kaplıdır ve farklı fetal yapılara (örneğin, timus 3. kesenin bir türevidir) farklılaşır), Faringeal yarıklar (Her bir ark çifti arasındaki dış boşluklara yarık denir. Yarıklar **ektoderm** ile kaplıdır. Dış kulak yolu 1. yarık türevidir; 2., 3.,4. yarıklar birleşerek servikal sinüsü oluşturur ve bu da embriyogenezde kaybolur.



- Faringeal yarıklardan herhangi birinin eksik obliterasyonu, fibröz kalıntıya neden olur. Ancak, **2.** brankiyal yarık kistleri **en sık** görülendir.
- **En sık 2.** faringeal yarıktan kaynaklanır. Bunlar sıklıkla **SKM kasının ön kenarı** boyunca, mandibula açısına yakın **lateral boyun kitlesi** olarak çıkar. Hastalar enfekte olana kadar asemptomatiktir, bu da hassas, pürülan akıntılı (sinüs, fistül) fluktuasyonlu kitleye yol açar. **USG** yapılır.

Temel Bilimler 20. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 283

sisteme, lenfatik drenajın tıkanması sonucu oluşan ve lenfin juguler lenfatik keselerde birikmesine neden olan konjenital lenfatik malformasyonlardır. Kistik higromalar, boynun **posterior üçgeninde** bulunan ve ince bir endotel ile kaplı dilate lenfatik kanallardan oluşur. Sıklıkla kromozomal **anöploidi** ile ilişkilidirler (Turner, Down sendromu).



- Bir kistik higroma tipik olarak doğumda boynun posterior üçgeninde bulunan **LATERAL bir boyun** kitlesi olarak ortaya çıkar.
- Kitle ağrısız, yumuşak, kompresibl ve translüminedir (ışığı geçirir). Kademeli büyüme meydana gelebilir ve bu da boyundaki komşu yapıların (örn. trakea, yemek borusu) kompresyonuna yol açabilir. **USG** yapılmalıdır.
- Şiddetli vakalarda, kistik higroma prenatal USG'de tespit edilebilir ve artmış ense kalınlığı saptanır. Kistik higroma olan hastaların çoğunluğunda altta yatan bir kromozom anormalliği olduğundan, genetik testler (**karyotip, mikroarray**) yapılmalıdır. Küçük, asemptomatik kitleler gözlenir. **Skleroterapi** (kitleyi boşaltmak ve ardından skarlaşmaya neden olan inflamatuar yanıtı tetikleyen madde enjekte etmek), nüks riski nedeniyle büyük kitleler için tam cerrahi eksizyona tercih edilir.

EKTOPİK TİMUS KİST

- Timus, fetal gelişim sırasında mandibula açısı ve ön mediastenumdan inen 3. faringeal kesenin bir türevidir. Ektopik bir timus kisti, iniş yolu boyunca herhangi bir yerdeki epitel kalıntılarından gelişebilir.
- Ektopik bir timus kisti tipik olarak **sternokleidomastoid kasının derininde LATERAL** bir boyun kitlesi olarak ortaya çıkar, ancak orta hat kitleleri de tanımlanmıştır. Kitle genellikle yumuşak, hareketli ve komşu boyun yapılarında kompresyon olmadığı sürece asemptomatiktir.
- **USG** yapılmalıdır. Nadiren, cerrahi planlama, ayrıntılı anatomik değerlendirme için BT / MRI gerekli olabilir (diğer patolojiler gibi).



283

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. Boyunda hiyoid kemik hizasında yer alan, ağrısız şişlik hangisi olabilir…
Tiroglossal kist

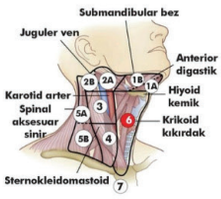
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

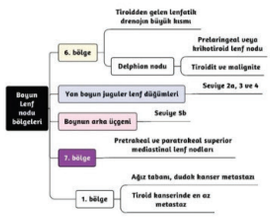
11 TİROİD HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

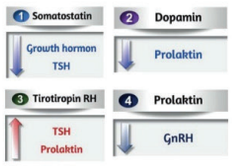
- Tiroid bezi dil kökünde **foramen çekum** denilen köken alır.
- Lateral olarak **Zuckerkandl tüberkülü** ve posterolateral tarafında **Berry'nin asıcı bağ** bulunur.
- **İnferior tiroid arterler hem superior hem de inferior paratiroid bezlerini besler.**
- **Delphian nodu trakea önü ve isthmusun üzerinde** palpe edilebilir.





Düzey	Açıklaması
1.	Submental ve submandibuler
2.	**Üst** juguler
3.	**Orta** juguler
4.	**Alt** juguler
5.	**Posterior** boyun üçgeni
6.	Boyun **ön** kompartmanı
7	Superior mediastinal





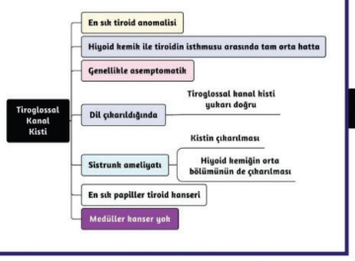
- Tiroid nodülleri bulunan ve klinik olarak ötiroid gibi görünen hastaların birçoğunda gerekli olan **tek test TSH' dır.**

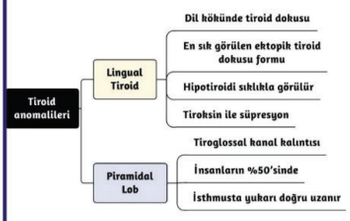
Radyoaktif iyotlar

İyot123	İyot 131
• Yarı ömrü 12 - 14 saat • Düşük doz radyasyon verir • Lingual tiroid ve guatrları görüntüleme	• Yarı ömrü 8-10 gün • Yüksek doz radyasyon • Diferansiye tiroid kanserlerinin taranması ve tedavisi

Temel Bilimler 20. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 032

…nden şüpheli bulgular
…veya halo yokluğu, **Solid** nodül, Nodül içi damarlanma,





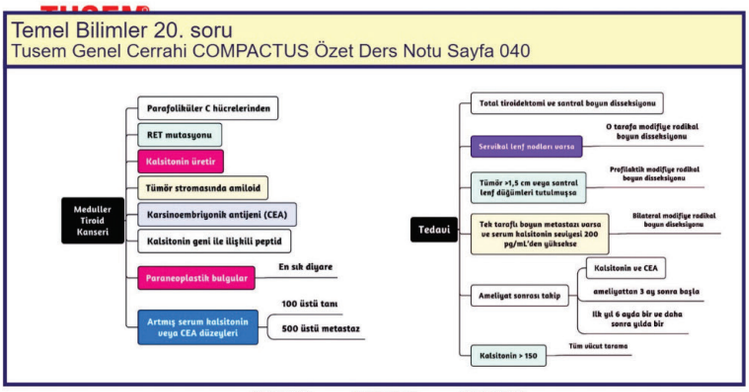
32

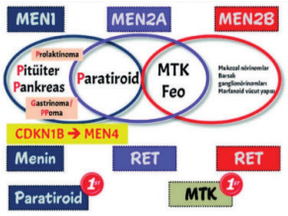
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. Boyunda hiyoid kemik hizasında yer alan, ağrısız şişlik hangisi olabilir…
Tiroglossal kist

Temel Bilimler 20. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 040





- **Tiroidektominin en sık komplikasyonu hipoparatiroidi**
- **Rekürren Laringeal Sinir Yaralanması** → Bu sinirin en sık travmaya maruz kaldığı yer sinirin, boyundaki seyrinin son 2-3 santimetresidir (**Berry ligamanı**).
- **Süperior Laringeal Sinir Yaralanması** → **Eksternal dal** yaralanması tiz seslerin çıkarılması zorlaşır. **İnternal dalının** yaralanması ameliyat sonrası sulu gıdaların aspirasyonuna neden olabilir.
- **Kanama ve Hematom** → **Risk faktörleri;** özellikle erkek cinsiyet, ileri yaş, iki taraflı operasyon, Graves hastalığı ve antikoagülan kullanımı olarak tanımlamıştır. Postoperatif kanama boyunda kitle ve bası semptomlarına (solunum sıkıntısı) yol açar. Ciddi solunum sıkıntısı olursa acil drenaj gerekir.
- **Tiroid Fırtınası** → **Ateş, merkezi sinir sistemi ajitasyon veya depresyon ve karaciğer yetmezliği** de dahil olmak üzere kardiyovasküler ve gastrointestinal fonksiyon bozukluğu ile birlikte **hipertiroidinin** varlığı ile görülür. Tiroid hormon sentezi inhibisyonu ve periferik T3 oluşumunun inhibisyonu için **propiltiourasil** kullanılır. Hormon salınımı inhibisyonu için sodyum iyodür, doymuş potasyum iyodür solüsyonu, glukokortikoidler, tiroid hormonlarının adrenerjik etkilerini bloke etmek için beta blokör propranolol, destek tedavisi için IV sıvı verilmelidir. Vücut ısısı düşürülmeli, kalp yetersizliği gelişiyorsa dijitalize edilmelidir. **Salisilat kesinlikle verilmemelidir.**
- **Trakeomalazi** → Uzun süredir mevcut olan büyük bir tiroid bezinin basısıyla trakeanın kıkırdak halkalarında yumuşama oluşabilir. Bu durumda **acil trakeostomi** yapılabilir.
- **Servikal Sempatik Zincir Yaralanması** → **Horner sendromu** gelişebilir.
- **Spinal Aksesuvar Sinir Yaralanması** → Trapezius kasının denervasyonuna bağlı omzunu kaldıramama ve omuz hareketlerinde güçsüzlük ortaya çıkar.

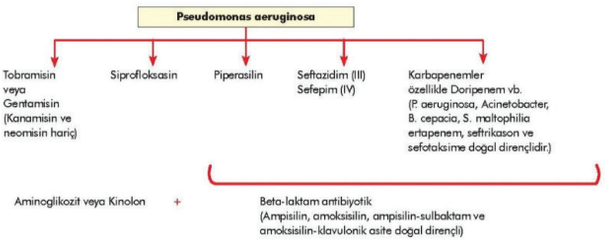
www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 23

23. Bağırsak epitel hücrelerinin sitoplazmasında cAMP düzeyinin artmasını sağlayarak, ishal oluşumuna neden olan…
Kolera

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı



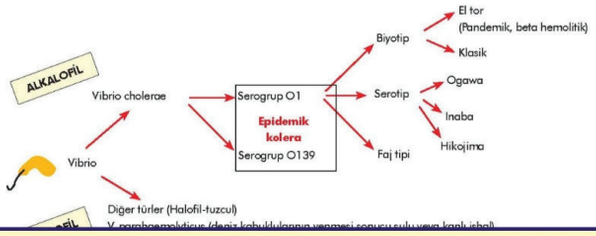
Şekil: Pseudomonasta tedavi

VİBRİO CHOLERAE

Aerob, virgül şeklinde, tek polar flagellasıyla oldukça hareketli gram negatif basildir.

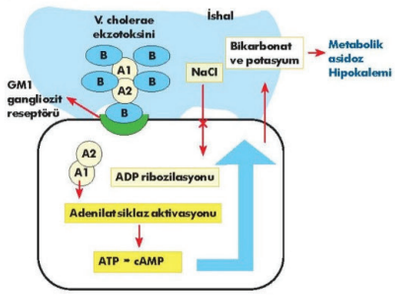
V. cholerae'nin iki biyotipi vardır;

1. Klasik tip ve
2. El tor



Temel Bilimler 23. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 130

Patogenez



Kolera toksiniyle hastalık oluşturan bir etkendir.

Koleranın ekzotoksini lizojenik bir bakteriyofaj (CTX faj) ile kodlanır.

V. cholerae toksini AB toksindir ve B (bağlanma) alt birimi ile barsak hücrelerinin GM1 gangliozit resptörlerine bağlanarak hücre içine girer.

Toksinin A (aktif) parçası aynı ETEC'nin labil toksininde olduğu gibi ADP ribozilasyonu aracılığıyla adenilat siklazı aktive ederek ATP'den siklik AMP (cAMP) oluşmasını sağlar. cAMP klorun hücre dışına çıkışını sağladığı gibi barsak lümeninden NaCl emilimini azalttığından **yüksek oranda sıvı barsak lümenine geçer. Ayrıca büyük miktarda bikarbonat ve potasyumda hücre dışına atılır.**

Ayrıca zonula occludens toksini (ZOT) adı verilen endotoksini ile intestinal permiabilitenin artmasını sağlar.

Pilus bakterinin barsak epiteline tutunmasını sağlar.

130

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 23

23. Bağırsak epitel hücrelerinin sitoplazmasında cAMP düzeyinin artmasını sağlayarak, ishal oluşumuna neden olan…
Kolera

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Nonfermentler Gram Negatif Basillerde Ayırıcı Tanı

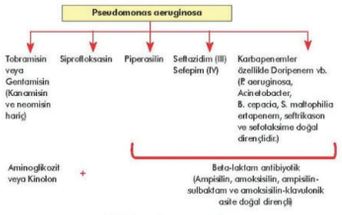
Nonfermenter gram negatif basiller	Oksidaz	Hareket	Not
Pseudomonas aeruginosa	+	+	Mavi-yeşil cerahat, nötropeni, kistik fibrozis, ektima gangrenosum ve yanık yarası enfeksiyonu.
Acinetobacter baumannii	−	−	(Akinetos) Asakkarolitiktir. Direkt klinik örneklerden ve kan kültüründen yapılan preparatta gram pozitif kokobasil şeklinde boyanabilir. Fırsatçı patojen. En sık neden olduğu enfeksiyon pnömonidir ve özellikle yoğun bakım hastalarında ventilatörle ilişkili pnömoni yapar. Post operatif menenjitlerin en sık etkenlerinden biridir. Panrezistan diyebilmek için kolistine dirençli olmalıdır. Kolistin direnci özellikle A. junii'de görülür. Sulbaktam antibakteriyel etkiye sahiptir. Acinetobacter tetrasikline doğal dirençli olmasına rağmen tigesiklin ve minosiklinde böyle bir durum yoktur. Pseudomonas tetrasiklin ve tigesikline doğal dirençlidir.
Stenotrophomonas maltophilia	−	+	Antibiyotik tedavisi alan immünyetmezliklilerde pulmoner ve üriner enfeksiyon yapar. Besiyerinde amonyak kokulu lavanta yeşili şeklinde koloniler. Karbapenem ve aminoglikozitlere doğal dirençli, kotrimoksazol duyarlıdır.
Burkholderia cepacia	+	+	Kistik fibrozis ve kronik granülomatöz hastalığı olanlarda bronkopnömoni Kateterize hastalarda üriner enfeksiyon ve septisemi. Kolistin (Polimiksin) v B. pseudomallei, ma B. mallei ruam etken tularemi vb).

Temel Bilimler 23. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 054

Tedavi

Tedavide tercih edilen kombinasyon Aminoglikozit (veya kinolon) + beta laktam antibiyotik'tir. İndüklenebilir beta-laktamaz salınımına en fazla neden olan bakteridir ve bu durumda tedavide tercih edilecek antibiyotik imipenem (karbapenemler)'dir.

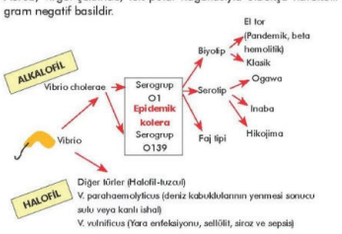
Bir pseudomonas suşuna panrezistan (tüm antibiyotiklere dirençli) diyebilmek için mutlaka kolistine (polimiksin E) dirençli olması gerekir.



Şekil: Pseudomonasta tedavi

VİBRİO CHOLERAE

Aerob, virgül şeklinde, tek polar flagellasıyla oldukça hareketli gram negatif basildir.



Şekil: V. cholera ve diğer vibriyolar

Patogenez

Kolera toksiniyle hastalık oluşturan bir etkendir.

Koleranın ekzotoksini lizojenik bir bakteriyofaj (CTX faj) ile kodlanır.

V. cholerae toksini AB toksindir ve B (bağlanma) alt birimi ile barsak hücrelerinin GM1 gangliozit resptörlerine bağlanarak hücre içine girer.

Toksinin A (aktif) parçası aynı ETEC'nin labil toksininde olduğu gibi ADP ribozilasyonu aracılığıyla adenilat siklazı aktive ederek ATP'den siklik AMP (cAMP) oluşmasını sağlar. cAMP klorun hücre dışına çıkışını sağladığı gibi barsak lümeninden NaCl emilimini azalttığından **yüksek oranda sıvı barsak lümenine geçer. Ayrıca büyük miktarda bikarbonat ve potasyumda hücre dışına atılır.**

Ayrıca zonula occludens toksini (ZOT) adı verilen endotoksini ile intestinal permiabilitenin artmasını sağlar.

Klinik

Kuluçka süresi 1-4 gündür. Aniden ortaya çıkan bulantı-kusma, bol sıvı içeren ağrısız (tenezim olmaz) **pirinç yıkantı suyu görünümünde gaitayla birlikte kişi saatte 1 lt sıvı kaybeder.**

Kolera'da ateş olmaz (tifoid kolera hariç) ve invazif bir bakteri olmadığından kolera gaitasında lökosit ve eritrosit bulunmaz.

Hipoperfüzyona bağlı böbrek yetmezliği (akut tubuler nekroz) gelişmesine rağmen gaitayla atılıma bağlı olarak hipokalemi (hipopotasemi) vardır ve bikarbonat atılımına bağlı olarak metabolik asidoz ortaya çıkar (mortalite %40).

Hastalığı geçirenlerde salmonellada olduğu gibi safra kesesi taşıyıcılığı gelişebilir (genellikle El-tor tipi). Fakat bu taşıyıcılık genellikle 3-4 ayı geçmez. Kolera gravis koleranın en ağır formudur.

Tanı

V. cholera alkali (pH: 8.5-9.5) ortamda iyi ürer. **Bu nedenle gaita örneklerinin transportu için Cary-Blair ve akalen peptonlu su kullanılır.** V. cholera oksidaz pozitif olmasıyla enterobacteriacea ailesinde bulunan bakterilerden ayırt edilir. **Otoklavlanmadan hazırlanan TCBS (Thiosülfat-sitrat-bile salt-sükroz agar) besiyerinde sükrozu fermente eden V.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 24

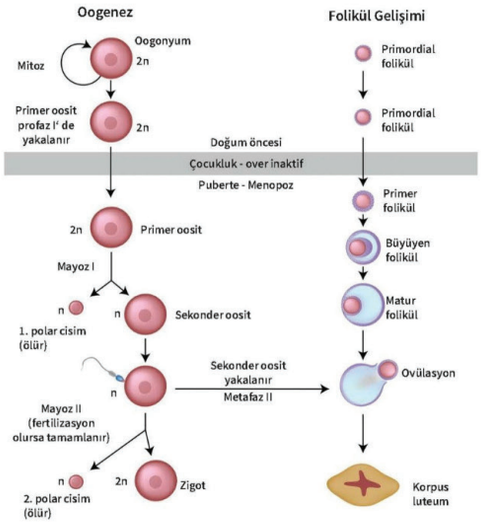
24. Progesteron seviyesi menstrüel siklusun hangi döneminde en düşük seviyededir…
Foliküler faz

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

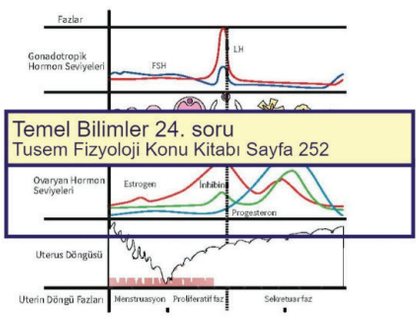
İLGİLİ NOTLAR

2. OOGENEZ



3. MENSTRUAL SİKLUS

Ovaryum Siklusu
1. Menstrüasyon fazı (1-4.gün)
2. Foliküler faz (5-14.gün)
3. Luteal faz (15-28.gün)
Uterin Siklusu
1. Proliferatif faz (foliküler faz orta & geç dönemi)
2. Sekretuvar faz (luteal faz erken & orta dönemi)
3. İskemik faz (menstrüasyon öncesi)
4. Menstrüasyon fazı



Temel Bilimler 24. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 252

252

Orijinal Soru: Temel Bilimler 24

24. Progesteron seviyesi menstrüel siklusun hangi döneminde en düşük seviyededir…
Foliküler faz

Menstrüasyon Fazı (1-4. Gün)

Mekanizma

1. Gebelik **yok** → Korpus luteum dejenerasyonu
2. Östrojen ve **progesteron (daha çok)** salınımı ↓
3. Uterin spiral arterlerinde **vazospazm (prostoglandinlere bağlı)**
4. **Kanama (fibrinolizin sayesinde pıhtılaşmaz)**

Histolojik Değişiklikler

1. Uterin spiral arterlerinde **vazospazm**

Temel Bilimler 24. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 253

Foliküler Faz (5-14. Gün)

Mekanizma

1. **FSH** salgısı ↑ **(LH da ileride artar)**
2. Primordial folikülden → Graaf folikülü (dominant folikül)
3. Folikül büyür → FSH ve LH reseptörleri **stimüle** olur
4. **Teka hücreleri androjen** üretir
5. **Granüloza hücreleri androjeni östrojene** çevirir
6. **Östrojen artmasına bağlı;**
   - Uterus endometriyumu proliferasyonu ↑
   - Miyometriyumun uyarılabilirliği ↑
   - Serviks salgısı ↑
   - **Pozitif feedback** gelişir
- **Pozitif feedback:** Östrojen ↑ → FSH ↑ → **LH piki** → **Ovülasyon (sekonder oosit atılır)**

Foliküler Faz (5-14. Gün)

Mekanizma

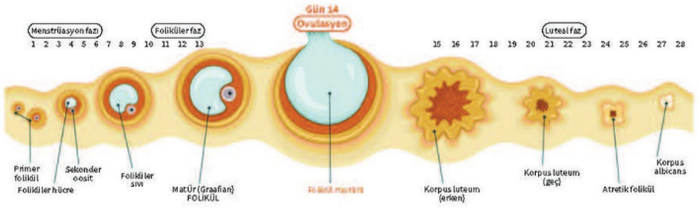
1. Ovülasyonda Graaf folikülü sekonder oositi atar.
2. Ovülasyonu takiben **LH etkisi artar.**
3. **Teka** ve **granülosa** hücrelerinde **lutein** birikir → **Korpus luteum**

Korpus Luteum

- Korpus hemorajikumdan geriye kalan granüloza ve teka hücrelerinin LH kontrolünde değişime uğraması ile oluşur.
- **Progesteron** salgılar.
- **2 hücre içerir;**
  - Granüloza lutein hücreleri
  - Teka lutein hücreleri

Fertilizasyon

- **Fertilizasyon gerçekleşmezse:**
  - **Korpus luteum (10-12 gün sonra) dejenere** olur.
  - **Korpus albikans:** Dejenere yapı
- **Fertilizasyon gerçekleşirse:**
  1. **Sinsityotrofoblastlardan HCG** salınır.
  2. Korpus luteum varlığı devam eder.
  3. **Gebelik korpus luteumu** 4-5 ay kadar progesteron salgısına yardım eder.



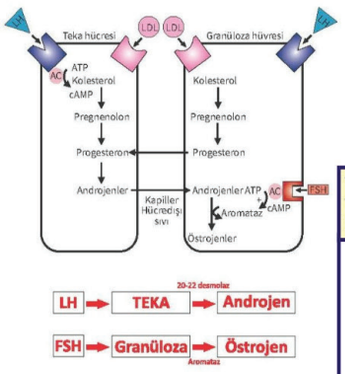
Orijinal Soru: Temel Bilimler 24

24. Progesteron seviyesi menstrüel siklusun hangi döneminde en düşük seviyededir…
Foliküler faz

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

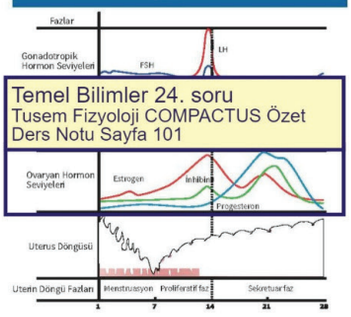
HORMONLAR



MENSTRUAL SİKLUS

Menstrual Siklus

Ovaryum Siklusu	Uterin Siklusu
1. Menstrüasyon fazı (1-4. gün)	1. Proliferatif faz (foliküler faz orta & geç dönemi)
2. Foliküler faz (5-14. gün)	2. Sekretuvar faz (luteal faz erken & orta dönemi)
3. Luteal faz (15-28. gün)	3. İskemik faz (menstrüasyon öncesi)
	4. Menstrüasyon fazı



Temel Bilimler 24. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 101

Menstrüasyon Fazı (1-4. Gün)

Mekanizma

- Gebelik **yok** → Korpus luteum dejenerasyonu
- Östrojen ve **progesteron (daha çok)** salınımı ↓
- Uterin spiral arterlerinde **vazospazm (prostoglandinlere bağlı)**
- **Kanama (fibrinolizin sayesinde pıhtılaşmaz)**

Histolojik Değişiklikler

- Uterin spiral arterlerinde **vazospazm**

Temel Bilimler 24. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 101

Mekanizma

- **FSH** salgısı ↑ **(LH da ileride artar)**
- Primordial folikülden → Graaf folikülü (dominant folikül)
- Folikül büyür → FSH ve LH reseptörleri **stimüle** olur
- **Teka hücreleri androjen** üretir
- **Granüloza hücreleri androjeni östrojene** çevirir
- **Östrojen artmasına bağlı:**
  - Uterus endometriyumu proliferasyonu ↑
  - Miyometriyumun uyarılabilirliği ↑
  - Serviks salgısı ↑
  - **Pozitif feedback** gelişir
- **Pozitif feedback:** Östrojen ↑ → FSH ↑ → **LH piki** → **Ovülasyon (sekonder oosit atılır)**

Luteal Faz (5-28. Gün)

Mekanizma

- Ovülasyonda Graaf folikülü sekonder oositi atar
- Ovülasyonu takiben **LH etkisi artar**
- **Teka** ve **granülosa** hücrelerinde **lutein** birikir → **Korpus luteum**

Korpus Luteum

- Korpus hemorajikumdan geriye kalan granüloza ve teka hücrelerinin LH kontrolünde değişime uğraması ile oluşur
- **Progesteron** salgılar
  - **2 hücre içerir:**
  - Granüloza lutein hücreleri
  - Teka lutein hücreleri

Fertilizasyon

- **Fertilizasyon gerçekleşmezse:**
  - **Korpus luteum (10-12 gün sonra) dejenere** olur
  - **Korpus albikans:** Dejenere yapı
- **Fertilizasyon gerçekleşirse:**
  - **Sinsityotofoblastlardan HCG** salınır
  - Korpus luteum varlığı devam eder
  - **Gebelik korpus luteumu** 4-5 ay kadar progesteron salgısına yardım eder

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 25

25. Sırasıyla hızlı ve yavaş (künt) ağrı iletilmesinde görevli sinir lifi tipleri…
A-delta ve C lifleri

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Periferik Sinir Kılıfları

- **Dıştan içe**: Epinöryum → Perinöryum → Endonöryum

Epinöryum

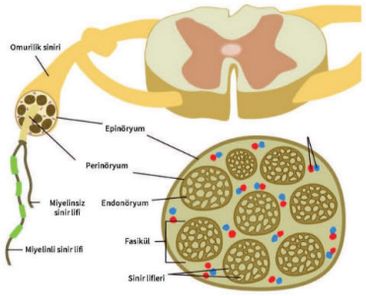
- **Doku:** Düzensiz sıkı bağdokusu
- **Görev: Tüm siniri** kuşatır

Perinöryum

- **Doku:** Düzensiz sıkı bağ dokusu
- **Görev: Sinir demetini**/bir grup aksonu sarar

Endonöryum

- **Doku:** Gevşek bağ dokusu
- **Görev: Tek bir aksonu** miyelin kılıfın dışından sarar



Sinir Liflerinin Sınıflandırılması

Sinir Liflerinin Sınıflandırılması

Sinir Tipi	Özellikleri	Çapı	İleti Hızı
A - Alfa	• **İskelet kası** motor sinir • Ia ve Ib liflerini kapsar. • Proprioseptif duyu	12-20 μm	**60-120 m/s**
A – Alfa (Grup Ia)	• **Kas iğciğinin** afferent lifi		
A – Alfa (Grup Ib)	• **Golgi tendon organı** afferent lifi		
A - Beta (Grup II)	• Basınç ve dokunma duyusunu alır. • Presinaptik inhibisyon	5-12 μm	30-60 m/s
A – Gama	• **Kas iğciğinin** motor siniri	1-6 μm	2-30 m/s
A – Delta (Grup III)	• Hızlı ağrıları (batıcı) ve kaba dokunma duyusunu taşır. • **Soğuk** ve sıcaklık duyusunu taşır.	2-5 μm	2-30 m/s
		m	3-15 m/s
C - (Grup IV) (Miyelinsiz)	• Yavaş ağrı, kaşınma, gıdıklama duyularını taşır. • **Salınan Transmitter: P maddesi** • Otonom sinir sisteminde bulunan postganglionik lifler. • **Sıcaklık** ve soğuk duyusunu taşır.	0,5-1 μm	**0,25-1,5 m/s**

Temel Bilimler 25. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 204

- C lifleri, küçük çapları ve miyelin eksikliği nedeniyle yavaş iletim hızına sahiptir.

Basınç, Hipoksi, Lokal Anestezik Duyarlığına Göre Sinir Lifleri

Uyaran	En duyarlı	Orta duyarlı	En az duyarlı
Basınç	A	B	C
Hipoksi	B	A	C
Lokal anestezik	C	B	A

www.tusemportal.com

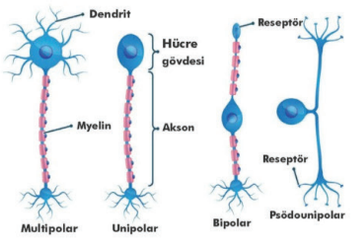
www.tusem.com.tr
tusemegitim

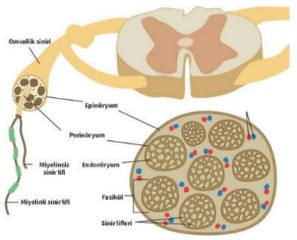
Orijinal Soru: Temel Bilimler 25

25. Sırasıyla hızlı ve yavaş (künt) ağrı iletilmesinde görevli sinir lifi tipleri…
A-delta ve C lifleri

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

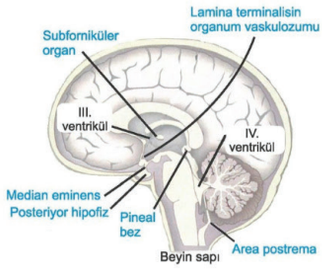
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu





Nöronların Tipleri

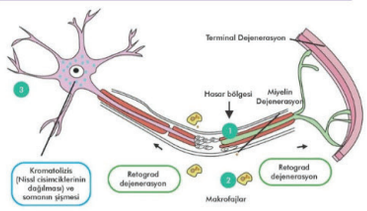
Sirkümventriküler Organlar
• Kan beyin bariyeri olmayan bölgelerdir • Pencereli kapillerler içerirler 1. Nörohipofi 2. Median eminensinin ventral parçası 3. Area postrema 4. Subfornikal organ (SFO) 5. Organum vaskülozum lamina terminalis (OVLT) 6. Pineal bez



Sinir Liflerinin Sınıflandırılması

Sinir Liflerinin Sınıflandırılması	
Sinir Tipi	**Fonksiyon**
A	
- Alfa	**İskelet kasının motor siniri (Efferent)** **Proprioseptif duyu**
- Gr Ia	**Kas iğciğinden bilgi alır (Afferent)**
- Gr Ib	**Golgi tendon organından bilgi alır (Afferent)**
- Beta (Gr II)	**Dokunma, basınç**
C (Gr IV)	**Yavaş ağrı, sıcak-soğuk duyusu ve kaşınma** postganglionik OSS lifleri **Miyelinsiz** **En ince**

Temel Bilimler 25. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 083



Periferik Sinir kılıfları

- **Dıştan içe**: Epinöryum -> Perinöryum -> Endonöryum

Epinöryum
- **Doku:** Düzensiz sıkı bağdokusu
- **Görev**: **Tüm siniri** kuşatır

Perinöryum
- **Doku:** Düzensiz sıkı bağ dokusu
- **Görev: Sinir demetini**/bir grup aksonu sarar
- Kan-sinir bariyerine katılır.

Endonöryum
- **Doku:** Gevşek bağ dokusu
- **Görev: Tek bir aksonu** miyelin kılıfın dışından sarar

Akson Yaralanmaları



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 25

25. Sırasıyla hızlı ve yavaş (künt) ağrı iletilmesinde görevli sinir lifi tipleri…
A-delta ve C lifleri

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

219.
I. Hızlı ağrı
II. Kaşınma
III. Propriosepsiyon
Yukarıda verilen duyuların sinir sistemine iletilmesine göre "en hızlıdan en yavaşa" doğru sıralanması hangi seçenekte doğru olarak verilmiştir?
A) I, II, III
B) III, I, II
C) I, III, II
D) III, II, I
E) II, III, I

220. Aşağıdaki reseptörlerden hangisinin sinyali, bağlantıyı sağlayan sinir lifinin ileti özelliğine bağlı olarak, diğerlerine göre en yavaş hızda iletilir?

A) Kas iğciği reseptörü
B) Golgi tendon organı reseptörü
C) Proprioseptif duyu reseptörü
D) Kaşınma duyu reseptörü
E) Meissner cisimciği

Temel Bilimler 25. soru
Tusem Fizyoloji Soru Kampı Notu Sayfa 078

221. Sinir sistemi ile ilgili duyular ve bu duyunun iletimi ile en fazla ilişkili sinir lifi tipi eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

	Dokunma ve basınç	Hızlı ağrı	Yavaş ağrı
A)	A-alfa	A- delta	C
B)	A-beta	A-delta	C
C)	C	C	C
D)	A-beta	C	A-delta
E)	A-beta	A- delta	A-delta

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 25

25. Sırasıyla hızlı ve yavaş (künt) ağrı iletilmesinde görevli sinir lifi tipleri…
A-delta ve C lifleri

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

SİNİR LİFLERİ

29. I. Hızlı ağrı
II. Kaşınma
III. Proprioseptsiyon

Yukarıda verilen duyuların sinir sistemine iletilmesine göre "en hızlıdan en yavaşa" doğru sıralanması hangi seçenekte doğru olarak verilmiştir?

A) I, II, III B) III, I, II
C) I, III, II D) III, II, I
E) II, III, I

Proprioseptif duyu A-alfa ile taşındığı için en hızlı, **kaşınma** duyusu, C lifi ile taşındığı için en yavaş iletilecektir.

Doğru Cevap: B

30. Sinir lifi ve fonksiyonları açısından eşleştirmede aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) C lifi - Postganglioner otonomik iletim
B) B lifi - Preganglioner otonomik iletim
C) A delta - Presinaptik inhibisyon
D) A alfa - İskelet kası motor
E) A gama - Kas iğciği motor

Presinaptik inhibisyon, A-Beta lifleri ile oluşturulur. Kapı kontrol teorisinde görev almaktadır. A beta lifleri aynı zamanda dokunma ve basınç duyularını almaktadır. Dokunma ve basınç duyusunu iletirken ağrı liflerini taşıyan sinirler üzerinde presinaptik inhibisyon oluşturmaktadır. Masajla ağrının giderilmesindeki mekanizma budur.
Otonom sinirlerde preganglionik lifler **B tipi lifler** iken, postganglionik lifler **C tipi liflerdir**.
İskelet kasında ekstrafuzal kas liflerine giden sinirler **Aalfa tipinde** iken, intrafuzal kas iğciğine giden sinirler **A-gamma** tipindedir.

Doğru Cevap: C

31. Aşağıdaki reseptörlerden hangisinin sinyali, bağlantıyı sağlayan sinir lifinin ileti özelliğine bağlı olarak, diğerlerine göre en yavaş hızda iletilir?

A) Kas iğciği reseptörü
B) Golgi tendon organı reseptörü
C) Proprioseptif duyu reseptörü
D) Kaşınma duyu reseptörü
E) Meissner cisimciği

Sinir lifi tablosuna göre kim yukardaysa en hızlı, kim aşağıda ise en yavaş olacaktır…
Sıcak duyusu ve kaşınma duyusu sinir lifi tablosunda en altta olduğu için ve C lifleri ile taşındığı için verilen duyular arasında en yavaş iletilir.
Seçeneklerde verilen, **kas iğciği ve golgi tendon organı** ile ilgili bilgiler **en hızlı** iletilir. **Kas iğciği ve golgi tendon organı, proprioseptif duyuda (konum ve durum) görevlidir. Meissner** ve **kıl dibi reseptörü**, dokunma duyusunu taşırlar.

Dolayısı ile A-beta ile taşınır.

Tablo (Soru 31): Sinir Liflerinin Sınıflandırılması

Sinir Tipi	fonksiyon
A	
- Alfa	İskelet kasının motor siniri (Efferent) Proprioseptif duyu
- Gr Ia	Kas iğciğinden bilgi alır (Afferent)
- Gr Ib	Golgi tendon organından bilgi alır (Afferent)
C (Gr IV)	Yavaş ağrı, sıCak-soğuk duyusu ve kaşınma postganglionik OSS lifleri Miyel insiz En ince

Temel Bilimler 25. soru
Tusem Fizyoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 161

Doğru Cevap: D

32. Presinaptik inhibisyonda görev yapan sinir lifi aşağıdakilerden hangisidir?

A) A alfa B) A beta
C) A gama D) A delta
E) B

Presinaptik inhibisyonda (masajla ağrının giderilmesindeki mekanizma) görev yapan lif A beta lifidir. A beta lifi ayrıca dokunma ve basınç duyusunu alır.
A alfa lifi: İskelet kasının motor siniridir. **Propriyosepsiyon**dan da sorumludur.
A gama lifi: Kas iğciğinin motor siniridir.
A delta lifi: **Hızlı ağrı, soğuk-sıcak** ve **kaba dokunma** duyularını alır.
B lifi: Otonom sinir sistemindeki **preganglİyonik lif**lerdir.

Doğru Cevap: B

33. Sinir sistemi ile ilgili duyular ve bu duyunun iletimi ile en fazla ilişkili sinir lifi tipi eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

	Dokunma ve basınç	Hızlı ağrı	Yavaş ağrı
A)	A-alfa	A- delta	C
B)	A-beta	A-delta	C
C)	C	C	C
D)	A-beta	C	A-delta
E)	A-beta	A- delta	A-delta

Dokunma ve **basınç** duyusunu **A beta tipi** lifler taşırken, **hızlı ağrıyı A delta, yavaş ağrıyı** ise **C tipi myelinsiz** lifler taşımaktadır.

Doğru Cevap: B

34. BOS değeri plazma değerinden önemli ölçüde düşük olan aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sodyum B) Ozmolarite
C) Glukoz D) Magnezyum
E) Klor

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Hangi kraniyal sinir lezyonunda hasta tarafta direkt ve indirekt refleks alınamaz ama sağlam tarafta, her iki ışık refleksi de alınır…
N. Oculomotorius

Tusem Konu Kitabı

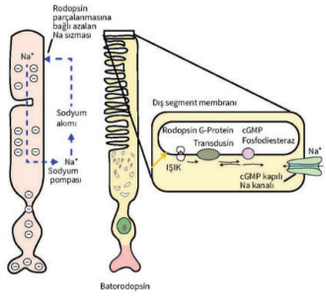
Tusem Konu Kitabı

- **Mekanizma (2):**
  1. Işık rodopsine geldiğinde ilk oluşan ürün → **Batorodopsin**
  2. Batorodopsin nanosaniyeler içinde **lümirodopsin**e bozuşur.
  3. Bu daha sonra **metarodopsin I**'e, sonra da **metarodopsin II**'ye dönüşür.
  4. Basillerdeki elektriksel değişiklikleri uyaran **metarodopsin II**'dir **(aktif rodopsin)**
  5. Sonra da saniyeler içinde skotopsin ve **hep-trans retinale (A vitamini)** dönüşür.

+ A vitamini eksik olursa **rodopsin sentezlenemez, gece körlüğü** oluşur

Karanlık ve Aydınlıktaki Mekanizma

- **Karanlıkta:**
  1. Dış segmentteki cGMP-kapılı kanaldan içeri Na sızar
  2. İç segmentten de dışarı pompa ile devamlı Na atılır ve hücrede bir denge oluşur
  3. Bu durumda istirahat membran potansiyeli -40 mV'dir
- **Aydınlıkta:**
  1. Işık rodopsine ulaşır ve **metarodopsin II** oluşur
  2. Metarodopsin II, **transdusini** aktive eder
  3. Transdusinc, GMP-fosfodiesterazı **aktive** eder
  4. cGMP, 5'-cGMP'ye yıkılır ve cGMP miktarı ↓
  5. cGMP-kapılı Na kanalları **kapanır** ve içeri Na girişi ↓
  6. Ama iç segmentten Na'nın dışarı pompalanması devam eder
  7. Hücre içinde Na iyonu azalır
  8. Hücre **hiperpolarize** olur **(yani depolarizasyonla uyarılmaz)**

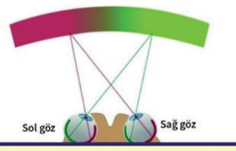


Renk Körlüğü

+ Görme kortesinin **V8 alanı** hasarlandığında da görülür.
+ Bu bölge insanda renkli görmeyle ilgili tek bölgedir.
+ Bu duruma **akromatopsi** denir.
+ **Renk körlüğünün tanısı: İshihara kartları** kullanılır.

Görme Yolları

1. Retina **(1. nöronlar bipolar nöronlar, 2. nöronlar ganglion hücreleri)**
2. N. opticus → Optik kiazm → Optik traktus
3. Lateral genikulat cisim **(3. nöronlar)**
4. Radiatio optica **(tractus geniculocalcarinus)**
5. **Vizüel korteks (17 numaralı Brodmann alanı)**

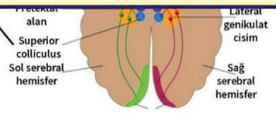


Akomodasyon

Temel Bilimler 26. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 235

Pupilla Işık Refleksi

1. Işık uyarısı → Sağ retina (sağ örnek için verilmiştir)
2. **Sağ n. opticus (afferent)** → Sağ optik traktus → Pretektal alan
4. Sağ ve sol **Edinger-Westphal çekirdekleri** → Sağ ve sol **N. oculomotorius (efferent)**
5. Sağ ve sol siliyer gangliyon → Sağ (direkt) ve sol (indirekt) M. sphincter pupillae → **Miyozis**



Not: Işık refleksini akomodasyondan ayıran en önemli özellik kortekse **gitmemesidir (akomodasyon kortekse gider)**

Kornea, Pupilla ve Akomodasyon Refleksleri

	Afferent Lif (Getiren)	Efferent Lif (Götüren)
Kornea Refleksi	5	7
Pupilla Işık Refleksi	2	3
Akomodasyon Refleksi	2	3

235

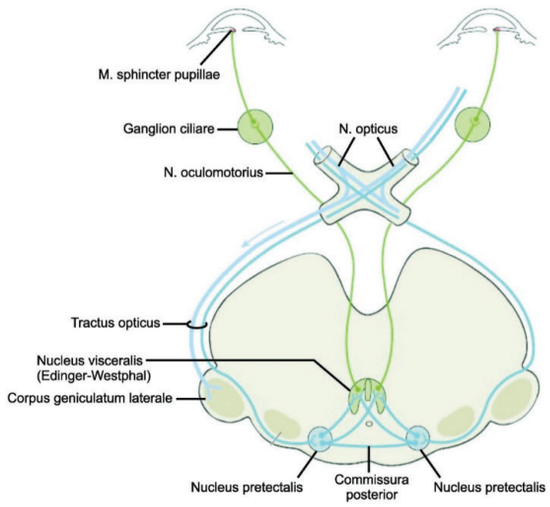
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Hangi kraniyal sinir lezyonunda hasta tarafta direkt ve indirekt refleks alınamaz ama sağlam tarafta, her iki ışık refleksi de alınır...
N. Oculomotorius

Temel Bilimler 26. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 259

Pupilla ışık refleksi



IŞIK UYARISI
⬇
RETİNA
⬇
N. OPTICUS **(Afferent)**
⬇
TRACTUS OPTICUS **(Afferent)**
⬇
AREA PRETECTALIS (nuc. pretectalis)
(commissura posterior'dan karşı tarafa da geçer)

EDINGER-WESTPHAL		EDINGER-WESTPHAL
⬇		⬇
N. OCULOMOTORIUS	**(Efferent)**	N. OCULOMOTORIUS
⬇		⬇
GANGLION CILIARE		GANGLION CILIARE
⬇		⬇
M. SPHINCTER PUPILLAE		M. SPHINCTER PUPILLAE
⬇		⬇
(DİREKT) MİYOZİS		(İNDİREKT) MİYOZİS

Klinik

- **Okulomotor sinir lezyonunda;** Hasta taraf gözde direkt ve indirekt pupilla ışık refleksi alınamaz. Sağlam taraf gözde her iki refleks de alınır.
- **Optik sinir lezyonunda;** Hasta taraf gözde direkt, sağlam taraf gözde indirekt pupilla ışık refleksi alınamaz. Hasta taraf gözde indirekt pupilla ışık refleksi, sağlam taraf gözde de direkt pupilla ışık refleksi alınır.
- **Tractus opticus'tan sonraki** görme yollarının ve chiasma opticum lezyonlarında ışık refleksi **sağlam kalır.**

259

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Hangi kraniyal sinir lezyonunda hasta tarafta direkt ve indirekt refleks alınamaz ama sağlam tarafta, her iki ışık refleksi de alınır…
N. Oculomotorius

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

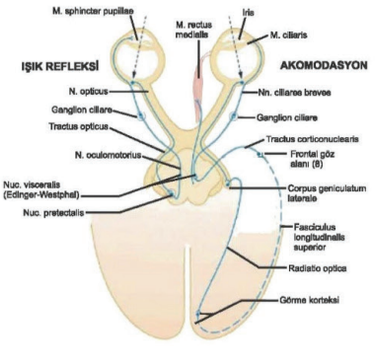
N. OCULOMOTORIUS (III)

- Fossa interpeduncularis ve sulcus pontocruralis'ten beyin sapını terk eder.
- **A. cerebri post. ile a. sup. cerebelli arasında**n geçer. Öne doğru seyrinde **a. communicans posterior** ile komşudur.
- **Sinus cavernosus'un dış duvarında**n geçerek Fissura orbitalis superior'dan orbitaya geçer. Orbita'da Zinn halkasından geçer.

Nuc. nervi oculomotorii (GSE)
- Colliculus superior seviyesinde.
- M. rectus lateralis ve m. obliquus superior hariç, ekstraoküler göz kaslarını ve m. **levator palpebra superioris**'i uyarır.
- Bu kaslar aracılığıyla **göz; yukarı ve içe bakar**

Nuc. nervi oculomotorii'nin innerve ettiği kaslar:
- N. oculomotorius, R. superior:
  - **m. rectus superior**
  - **m. levator palpebrae superioris**
- N. oculomotorius, R. inferior:
  - **m. rectus inferior**
  - **m. rectus medialis**
  - **m. obliquus inferior**

Nuc. accessorius nervi oculomotorii (GVE)
- Nuc. visceralis, nuc. autonomicus, **Edinger-Westphal**.
- Colliculus superior seviyesinde.
- > g. ciliare (m. rectus lateralis'in medialinde) > nn. ciliares breves > m. ciliaris (lens'i kalınlaştırarak akomodasyonu sağlar) ve m. sphincter pupillae'ye (miyozis).



Lezyonunda ipsilateral gözde:
- **Gerçek pitoz** (en önemli belirtisidir)
- **Eksternal strabismus**
- **Vertikal diplopi**
- **Midriyazis**
- **Pupilla refleksi kaybı** ile **akomodasyon boz.**

- III basısının ilk belirtisi; ipsilateral gözdeki ışık refleksindeki yavaşlama ve midriyazis'dir.
- En sık a. **comm. post.'un anevrizması**ndan etkilenir.

Temel Bilimler 26. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 114

Pupilla Işık Refleksi

IŞIK UYARISI
↓
RETİNA
↓
N. OPTICUS **(Afferent)**
↓
TRACTUS OPTICUS **(Afferent)**
↓
AREA PRETECTALIS (nuc. pretectalis)
(commissura posterior'dan karşı tarafa da geçer)

EDINGER-WESTPHAL	EDINGER-WESTPHAL
N. OCULOMOTORIUS **(Efferent)**	N. OCULOMOTORIUS
GANGLION CILIARE	GANGLION CILIARE
M. SPHINCTER PUPILLAE	M. SPHINCTER PUPILLAE
(DİREKT) MİYOZİS	(İNDİREKT) MİYOZİS

Akomodasyon cevabı

YAKINDAKİ BİR OBJEYE BAKILINCA
↓
N. OPTICUS'LAR ve görme yolları (AFFERENT)
↓
VİZÜEL KORTEKS
↓
FASCICULUS LONGITUDINALIS SUPERIOR
↓
FRONTAL GÖZ ALANI (BA 8)
↓
TRACTUS CORTICONUCLEARIS
↓
HER İKİ TARAF OKULOMOTOR ÇEKİRDEKLERE (MESENCEPHALON)
↓

N. OCULOMOTORIUS	(EFFERENT)	N. OCULOMOTORIUS
M. RECTUS MEDIALIS	Konverjans	M. RECTUS MEDIALIS
M. SPHINCTER PUPILLAE	Miyozis	M. SPHINCTER PUPILLAE
M. CILIARIS	Lens kalınlaşır	M. CILIARIS

- **Tractus opticus'tan sonraki** görme yollarının ve **chiasma opticum lezyonları**nda ışık refleksi sağlam kalır.

Akomodasyonun ışık refleksinden **farkı, uyarının vizüel kortekse gitmesi** ve **pretektal alana uğramamasıdır.** Akomodasyonda tüm görme yolları, assosiasyon yolları, kortikonükleer yollar ve n. oculomotorius görev alır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Hangi kraniyal sinir lezyonunda hasta tarafta direkt ve indirekt refleks alınamaz ama sağlam tarafta, her iki ışık refleksi de alınır...
N. Oculomotorius

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

110. Altmış sekiz yaşında, bilinen hipertansiyon öyküsü olan erkek hasta, acil servise ani başlayan görme bozukluğu ile getiriliyor. Nöro-oftalmolojik muayenesinde, her iki gözüyle de sağ üst görme alanını göremediği tespit ediliyor. Yapılan beyin görüntülemesinde sol temporal lobun medial kısmını etkileyen iskemik bir lezyon saptanıyor.

Bu hastada saptanan "sağ üst kuadrantanopsi" tablosuna, aşağıdaki anatomik yollardan hangisinin hasarının neden olması beklenir?

A) Sol parietal lobdaki radiatio optica lifleri
B) Sağ temporal lobdaki radiatio optica lifleri (Meyer halkası)
C) Sol temporal lobdaki radiatio optica lifleri (Meyer halkası)
D) Sağ parietal lobdaki radiatio optica lifleri
E) Corpus callosum'un splenium bölümü

Radiatio optica'nın corpus geniculatum laterale'den çıkan alt grup lifleri, primer görme korteksine ulaşmadan önce temporal lobun içine doğru bir kavis yapar; bu yapıya **Meyer halkası (Meyer's loop)** denir. Bu lifler, görme alanının üst yarısından gelen bilgiyi taşır. Lezyon sol tarafta olduğundan, sağ görme alanı etkilenecektir. Bu nedenle, sol Meyer halkasını (temporal lob) etkileyen bir lezyon, spesifik olarak **sağ üst kuadrantanopsi**'ye yol açar.

Sorunun diğer seçeneklerindeki lezyonlarda değerlendirmemiz gerekirse:

- A. Sol parietal lobdaki radiatio optica lifleri: Radiatio optica'nın üst grup lifleri, parietal lobdan daha direkt bir yolla arkaya uzanır. Bu lifler, görme alanının alt yarısından gelen bilgiyi taşır. Sol parietal lobdaki bu liflerin hasarı, sağ alt kuadrantanopsi ile sonuçlanır.
- B. Sağ temporal lobdaki radiatio optica lifleri (Meyer halkası): Bu yapıdaki bir lezyon, sol taraftaki görme alanını etkiler ve sol üst kuadrantanopsi'ye neden olur.
- D. Sağ parietal lobdaki radiatio optica lifleri: Bu yapıdaki bir lezyon, sol taraftaki görme alanını etkiler ve sol alt kuadrantanopsi'ye neden olur.
- E. Corpus callosum'un splenium bölümü: Bu yapı, iki beyin hemisferindeki görme korteklerini birbirine bağlar. Tek başına lezyonu, genellikle görme alanı defektinden ziyade vizüel bilginin işlenmesiyle ilgili aleksi (okuyamama) gibi daha kompleks kortikal bozukluklara yol açar.

Doğru Cevap: C

111. Sol taraftaki arteria cerebri posterior'un sulcus calcarinus'u besleyen dallarında meydana gelen bir enfarktüs sonucu acil servise getirilen 65 yaşındaki bir hastanın nörolojik muayenesinde sağ üst kadranda çeyrek körlük şeklinde görme alanında kayıp (sağ üst kuadrantanopsi) saptanmıştır.

Bu klinik tabloya yol açan hasarın aşağıdaki beyin yapılarından hangisinde meydana gelmesi en olasıdır?

A) Gyrus frontalis medialis
B) Gyrus parahippocampalis
C) Gyrus rectus
D) Gyrus lingualis
E) Gyrus precentralis

Quadranopsiler yani çeyrek körlükler TUS'ta görme yolları bölümünde en seçici soruların geleceği konu başlığıdır. Bir önceki soruda çeyrek körlüğü radiatio optica'nın temporal yada parietal kesilerinde görebildiğimizi öğrendik. Bu soruda ise bir adım öteye geçiyoruz ve hangi korteks bölümünün veya beyin kıvrımının hasarının çeyrek körlüğe sebep olabileceğini görüyoruz.

Gyrus lingualis, sulcus calcarinus'un inferiorunda yer alan ve görme korteksinin alt yarısını oluşturan beyin kıvrımıdır. Görsel alanın üst yarısı, bu alt kortikal bölgede temsil edilir. Sol posterior serebral arterin sulcus calcarinus'u besleyen dallarındaki bir lezyon, kontrlateral üst kadranda (sağ üst görme alanında) görme kaybına neden olur. Bu durum, gyrus lingualis'in hasar görmesiyle açıklanır.

Bu soruda diğer seçeneklerden de doğru cevaba ulaşabiliriz:

Gyrus frontalis medialis: Prefrontal alana aittir; görsel alanla doğrudan ilişkili değildir.

Gyrus parahippocampalis: Limbik sistemle ilişkilidir, hafıza işlevleriyle bağlantılıdır; görme alanıyla ilişkili değildir.

Gyrus rectus: frontal lobun alt kısmında orbitofrontal korteksin bir parçasıdır; koku ve prefrontal işlevlerle ilgilidir.

Gyrus precentralis ise frontal lobtaki primer motor alandır.

Doğru Cevap: D

112. Aşağıdaki hangi kas göz kapaklarını açar?

A) m. levator labii superioris
B) m. levator palpebrae superioris
C) m. orbicularis oculi
D) m. orbicularis oris
E) m. zygomaticus major

M. levator palpebrae superioris göz kapağını açan kas olup mimik kaslardan m. orbicularis oculi gözün esas kapatıcı kasıdır.

Temel Bilimler 26. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 276

113. Aşağıdaki fonksiyonlardan hangisi n. oculomotorius'un görevleri arasında yer almaz?

A) Lensin akomodasyonu (kalınlaşması)
B) Üst göz kapağının kaldırılması
C) Pupillanın parasempatik daraltılması
D) Gözyaşı bezinin parasempatik uyarılması
E) Göz küresinin yukarı, aşağı ve içe hareketi

N. oculomotorius, hem somatik motor hem de parasempatik lifler taşıyan bir kranial sinirdir. Göz kaslarından m. rectus superior, m. rectus inferior, m. rectus medialis, m. obliquus inferior ve m. levator palpebrae superioris'i innerve ederek göz küresinin hareketlerini ve göz kapağının açılmasını sağlar. Parasempatik lifleri ganglion ciliare'de sinaps yapar; buradan çıkan kısa silier sinirlerle m. ciliaris ve m. sphincter pupillae'ye ulaşır. Bu sayede lensin kalınlaşmasını ve pupillanın daralmasını sağlar.

Gözyaşı salgılanması ise **n. facialis** üzerinden gelen parasempatik liflerle (**n. petrosus major → ganglion pterygopalatinum**) sağlanır; n. oculomotorius ile ilgisi yoktur.

Doğru Cevap: D

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Hangi kraniyal sinir lezyonunda hasta tarafta direkt ve indirekt refleks alınamaz ama sağlam tarafta, her iki ışık refleksi de alınır…
N. Oculomotorius

Temel Bilimler 26. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 277

114. Kafa travması sonrası yapılan muayenesinde sağ gözünde görme tamamen kaybolan hastanın, direkt ışık refleksinin o gözde alınamadığı ancak sol göze ışık tutulduğunda sağ gözde konsensüel (indirekt) ışık refleksinin korunduğu görülüyor.

Bu bulgular, os sphenoidale'nin hangi yapısının hasar gördüğünü düşündürür?

A) Fissura orbitalis superior
B) Processus clinoideus posterior
C) Foramen rotundum
D) Canalis opticus
E) Lamina pterygoideus lateralis

Bu klinik tablo, direk ışık refleksi açısından sağ tarafta afferent refleks yolunun, yani nervus opticus'un hasarlandığını, ancak efferent refleks yolunun yani nervus oculomotorius'un sağlam olduğunu gösterir. Nervus opticus, görme duyusunu ve ışık refleksinin afferent yolunu oluşturur ve os sphenoidale'nin ala minor'ü içindeki canalis opticus'tan geçer. Bu dar kanalı içeren bir kırık, optik sinirin zedelenmesine yol açarak o gözde körlüğe ve direkt ışık refleksinin kaybına neden olur.

Fissura orbitalis superior hasarı, göz hareketlerini ve

Temel Bilimler 26. soru
Tusem Anatomi Q-book Soru Kitabı
Sayfa 277

115. Travma sonrası sol gözünde görme kaybı gelişen bir hastanın pupilla refleksleri muayene ediliyor.

Sol nervus opticus'ta tam hasar olduğu düşünülürse, aşağıdaki sonuçlardan hangisi bu tabloya uymaz?

A) Sağ gözde indirekt ışık refleksi görülmez
B) Sol gözde körlük meydana gelir
C) Sağ gözde direkt ışık refleksi görülmez
D) Sol gözde direkt ışık refleksi görülmez
E) Sol gözde indirekt ışık refleksi görülür

Bu soruyu çözmek için pupilla ışık refleksinin afferent ve efferent yollarını ve lezyonun bu yolları nasıl etkilediğini anlamak gerekir.

- Işık refleksinin afferent yolu: ışık bilgisini retina'dan beyin sapına taşıyan nervus opticus'tur.
- Işık refleksinin efferent yolu: Beyin sapından gelen motor emri pupilla'yı kasan m. sphincter pupillae'ya taşıyan nervus oculomotorius'tur.

Soruda **sol nervus opticus**'ta tam hasar olduğu belirtilmiştir. Bu, sol gözden gelen ışık bilgisinin beyne ulaşamadığı anlamına gelir. Ancak sağ afferent yol olan sağ n. opticus ve her iki efferent yol olan sağ ve sol n. oculomotorius **sağlamdır**.

Bu tabloya uymayan, yani **yanlış olan ifade** "Sağ gözde direkt ışık refleksi görülmez" seçeneğidir. Çünkü;

- Sağ göze ışık tutulduğunda (direkt ışık refleksi için), ışık bilgisi sağlam olan sağ n. opticus ile beyne ulaşır.
- Beyin sapında işlenen sinyal, yine sağlam olan sağ n. oculomotorius ile sağ göze geri döner ve pupilla'da kasılmaya (miyozis) neden olur.
- Bu yol tamamen sağlam olduğu için, sağ gözde direkt ışık refleksi kesinlikle görülür. Bu nedenle bu ifade, mevcut tabloya uymaz.

Diğer seçeneklerdeki bulgular sorudaki klinik tabloya Uyan, doğru ifadelerdir.

Sol gözde körlük meydana gelir: N. opticus, görme ile ilgili tüm bilgiyi taşıdığı için, tam hasarı o gözde tam görme kaybına (körlük) neden olur. Klinik tabloyla uyumludur.

Sol gözde direkt ışık refleksi görülmez: Sol göze ışık tutulduğunda, hasarlı olan sol n. opticus (afferent yol) bu bilgiyi beyne iletemez. Sinyal beyne ulaşmadığı için refleks cevap oluşmaz ve sol pupilla kasılmaz. Klinik tabloyla uyumludur.

Sağ gözde indirekt ışık refleksi görülmez: Bu refleks, sol göze ışık tutulduğunda sağ gözün verdiği cevaptır. Sol göze ışık tutulduğunda afferent yol bozuk olduğu için beyne sinyal gitmez, dolayısıyla sağ göze de bir cevap gitmez ve sağ pupilla kasılmaz. Klinik tabloyla uyumludur.

Sol gözde indirekt ışık refleksi görülür: Bu refleks, sağ göze ışık tutulduğunda sol gözün verdiği cevaptır. Sağ göze ışık tutulduğunda, sağlam olan sağ afferent yol çalışır, sinyal beyin sapına ulaşır. Beyin sapındaki bağlantılar sayesinde sinyal, sağlam olan **sol n. oculomotorius**'a (sol efferent yol) da iletilir ve sol pupilla'nın kasılması sağlanır. Klinik tabloyla uyumludur.

Doğru Cevap: C

116. Aşağıdaki kraniyal sinirlerden hangisinin sinir kılıfı içinde diğer kraniyal sinirlere göre en az sayıda akson bulunmaktadır?

A) Nervus opticus
B) Nervus olfactorius
C) Nervus glossopharyngeus
D) Nervus trochlearis
E) Nervus abducens

Bu soru, kraniyal sinirlerin göreceli büyüklükleri ve sahip oldukları akson sayıları hakkındaki temel anatomik bilgiyi test etmektedir.

En az sayıda akson içeren kraniyal sinir, **nervus trochlearis**'tir. Bu sinir, sadece tek bir küçük ekstraoküler kası, **musculus obliquus superior**'u innerve ettiği için oldukça incedir ve güncel çalışmalarda yaklaşık 1700-3500 arasında akson içerdiği belirtilmektedir.

N. trochlearis (CN IV):

- Sadece bir tek kası innerve eder → m. obliquus superior
- Motor (genel somatik efferent) fonksiyona sahiptir.
- En ince çaplı ve en az sayıda akson içeren kranial sinirdir.
- Beyin sapının dorsalinden çıkan tek kranial sinirdir.
- Çekirdeğinden sonra çapraz yaparak karşı tarafa gider.

Doğru Cevap: D

117. Aşağıdaki kranial sinirlerden hangisinde oluşan bir lezyon, m. rectus lateralis'in felcine bağlı olarak gözde içe kayma (medial strabismus) ile sonuçlanır?

A) N. opticus
B) N. oculomotorius
C) N. trochlearis
D) N. trigeminus
E) N. abducens

M. rectus lateralis kası, gözü laterale (dışa) doğru hareket ettirir ve bu kas yalnızca n. abducens (VI. kranial sinir) tarafından innerve edilir. N. abducens lezyonlarında bu kas çalışamayacağı için, göz dışa bakamaz ve n. oculomotorius'un innerve ettiği medial rectus kası baskın hale gelerek gözün içe kaymasına neden olur. Bu tabloya medial strabismus adı verilir.

Doğru Cevap: E

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır…
SOLa

Tusem Konu Kitabı

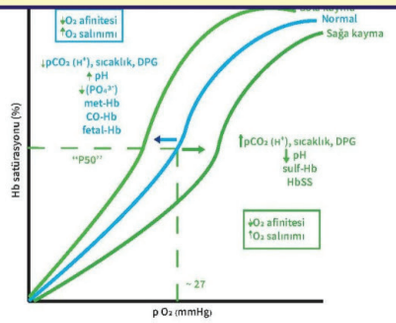
Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 150

Hb–O_2 Dissosiasyon Eğrisininin Sola Kayması

- **Mekanizma:** ↑O_2 'ye olan Hb afinitesi → ↓ O_2 'nin Hb'den disosiasyonu → ↓ **dokunun oksijenlenmesi** → ↓ P_{50}
- **Sebepleri:**
  - ↓PCO_2
  - ↓Vücut sıcaklığı (ateş)
  - ↓H^+ (↑ pH)
  - ↓2,3-BPG
  - ↑CO
  - ↑Methemoglobin, karboksihemoglobin
  - ↑Fetal hemoglobin (HbF)



Hipoksi Tipleri

	Hipoksiler	
Anemik hipoksi	• **Arter kanında O_2 basına normaldir ama O_2'yi taşıyacak hemoglobin azdır** • **Örnek: CO zehirlenmesi**	
İskemik (Stagnan) Hipoksi	• **Oksijen basıncı ve hemoglobin normaldir ama kan akımı yetersizdir**	
Histotoksik Hipoksi	• **Hemoglobin, oksijen ve kan akımı normaldir, ama toksik nedenlerle hücreler O_2'yi kullanamaz**	
Hipoksik Hipoksi (Anoksik Anoksi)	• Akciğerlere alınan O_2 **azalmıştır** • **Temel mekanizma: Ventilasyonun bozulduğu** durumlar	• **Örnekler:** – Akciğer kaynaklı problemler, dolaşım sistemi kaynaklı tablolar – O_2 basıncının düşük olduğu durumlar – Hipoventilasyonla sonuçlanan nörolojik tablolar

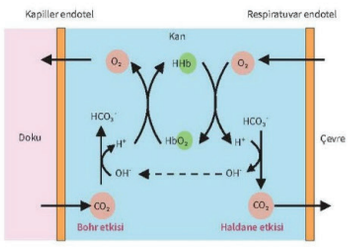
4. BOHR VE HALDENE ETKİSİ

Bohr Etkisi

- **Tanım:** pCO_2 basıncının Hb-O_2 disosiasyon eğrisi üzerine olan etkisi (bu durumun spesifik adı = Bohr etkisi)
- ↑ pCO_2 → ↓O_2 'ye olan Hb afinitesi → ↑ O_2'nin Hb'den disosiasyonu → ↑ **Dokunun oksijenlenmesi**
- **Meydana geldiği yer: Doku**
- **Düşük pH** değerinde daha efektiftir

Haldene Etkisi

- **Tanım:** Akciğerde oksijenin Hb'e bağlanması CO_2'in kandan alveole geçmesini kolaylaştırır
- **Meydana geldiği yer: Akciğer**
- **Yüksek pH** değerinde daha efektiftir.



150

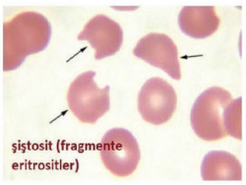
Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır…
SOLa

Periferik Yayma Anormallikleri ve İlişkili Oldukları Klinik Durumlar

Periferik yayma bulgusu	Eşlik edebilecek hastalıklar
Sferosit	Herediter sferositoz, **otoimmün hemolitik anemiler**, Clostridium perfringens sepsisi
Orak hücreler	Orak hücreli anemi
Hedef hücreler	Hemoglobinopatiler (Talasemi), demir eksikliği anemisi, kronik karaciğer hastalığı, splenektomi
Akantosit (Spur cell)	**Abetalipoproteinemi**, kronik KC hastalığı
Ekinosit (Burr cell)	KBH, pürivat kinaz enzim eksikliği
Bazofilik noktalanma	Sideroblastik anemi, kurşun intoksikasyonu, 5'nükleotidaz eksikliği, talasemi
Şiştosit (Fragmente eritrosit)	**MAHA (TTP, HÜS, DİK)** ve mekanik hemolitik anemi (kapak hemolizi)
Howell-jolly cisimcikleri	**Megaloblastik anemi**, splenektomi, aspleni
Polikromazi	**Retikülositoz** yapan durumlar (hemoliz)
Heinz body	**G6PD eksikliği**, HbH hastalığı
Pappenheimer cisimcikleri	**Sideroblastik anemi**, splenektomi
Hipersegmente nötrofiller	Megaloblastik anemi
Lökoeritroblastik kan tablosu	**Miyelofibroz**, kemik iliği infiltrasyonu

+ **Hemolitik anemi + trombositopenisi** olan bir hastada PY'da **şiştosit** (fragmente/parçalanmış eritrosit) görülmesi halinde aksi ispat edilene kadar **mikroanjiopatik hemolitik anemi (TTP, HÜS, aHÜS, DİK)** olarak kabul edilmelidir.



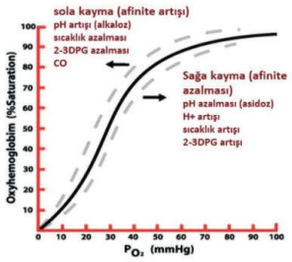
ANEMİLER

- **Erkeklerde** hemoglobin **<13.5 g/dL**, **kadınlarda** ise **<12 g/dL** ise anemi olduğu söylenebilir.

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 109

PATOFİZYOLOJİ

- **Kan akımı:**
  - Deri ve mukozal membranlarda kan akımı azalırken vital organlara olan kan akımı artar. Bu yüzden anemik insanlar soluk görünümdedir.
  - Ciddi anemilerde dinlenimde de kardiyak output belirgin yükselir ve yüksek döngülü kalp yetmezliği gelişebilir.
- **Hemoglobin-oksijen bağlanması:**
  - Hemoglobinin oksijene afinitesi anemik insanlarda azalır. Bu etkiyi sağlayan temel olay eritrositlerde **2,3 difosfogliserat (DPG) miktarındaki artıştır.**
  - Bununla beraber **sıcaklık artışı ya da asidoz** durumlarında da **oksijen afinitesi azalır** ve **eğri sağa doğru kayar.**
  - Tam tersi durumlar eğriyi sola kaydırıp oksijen afinitesini arttırır.



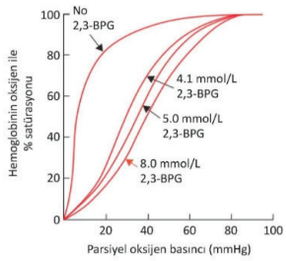
Şekil: Hb-oksijen disosiyasyon eğrisi

109

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır…
SOLa

Şekil 2.17: 2,3-bisfosfogliseratın hemoglobin dissosiasyon eğrisi üzerine etkisi

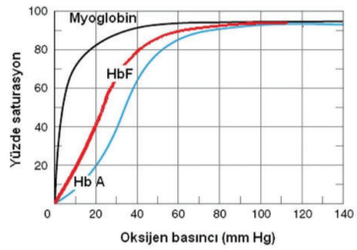


Eritrosit içi 2,3-BPG artışı hemoglobin oksijen dissosiasyon eğrisini sağa kaydırıp

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 059

Hemoglobin F'nin gamma (γ) zincirinde 2,3-BPG'nin bağlanacağı yerde histidin yerine ***serin amino asidi*** *vardır (valin ve lizin yine aynı pozisyonda yer alır). 2,3-BPG, yapısındaki fosfatlar sayesinde üzerinde iki adet negatif yük içerir, normalde Hemoglobin A'nın β-zincirlerinde* ***lizin*** *ve* ***histidin*** *gibi pozitif yüklü amino asitlere iyonik etkileşimle bağlanır. Hemoglobin F'ye bağlantı bölgesinde ise* ***lizin*** *yine aynı yerde olmakla birlikte,* ***histidin*** *yerine* ***serin*** *vardır. Serin amino asiti 2,3-BPG ile bağ kuramaz, böylece bağlantı sadece lizin amino asiti üzerinden gerçekleştiği için; 2,3-BPG hemoglobin F'ye* ***daha zayıf bağlanır.*** *Dolayısı ile 2,3-BPG'in hemoglobin F'nin T formunu kararlı hale getirmesi üzerine etkisi daha azdır. Hemoglobin F'nin Hemoglobin A'ya göre oksijene daha yüksek bir afinite göstermesinin (Hb F'nin dissosiasyon eğrisi bu yüzden Hb A'nın solundadır) ve plasenta düzeyinde anne hemoglobininden oksijeni çalabilmesinin sebebi, hemoglobin F'deki bu bağlantı farkıdır.*

Şekil 2.18: Myoglobin, hemoglobin A ve hemoglobin F'in oksijen diddosiasyon eğrileri



KOAH, yüksek irtifa ve **hipoksi** gibi hemoglobinin yeterli oksijenlenemediği durumlarda ve **kronik anemide**, 2,3-BPG'nin eritrosit içindeki miktarı artar. *Doku oksijenlenmesinin azaldığı her durumda 2,3-BPG miktarı eritrosit içinde artar.* Artan 2,3-BPG düzeyleri hemoglobinin oksijene olan ilgisini azaltarak kapillerde daha çok oksijen serbestleşmesine izin verir. **2,3-BPG'yi arttıran en önemli fizyolojik sebep irtifa yükselmesidir.** İrtifa yükseldikçe atmosferik oksijen basıncı azalır, dolayısıyla solunan havada oksijen miktarı düşer, eritrositler de 2,3-BPG konsantrasyonlarını arttırarak doku oksijenasyonunu sağlarlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır…
SOLa

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

KANDA OKSİJEN TAŞINMASI

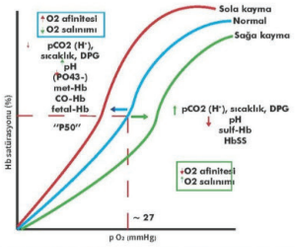
Hb- O_2 Dissosiasyon Eğrisininin Sağa Kayması

- $\downarrow O_2$ 'ye olan Hb afinitesi
- Sebepleri:
  - $\uparrow PCO_2$
  - ↑ Vücut sıcaklığı (ateş)
  - $\uparrow H^+$ (↓ pH)
  - ↑ 2,3-BPG (2,3-BPG mutaz tarafından glikolizde oluşur)

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 065

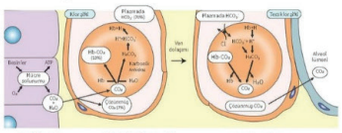
Hb- O_2 Dissosiasyon Eğrisininin Sola Kayması

- $\uparrow O_2$ 'ye olan Hb afinitesi
- Sebepleri:
  - $\downarrow PCO_2$
  - ↓ Vücut sıcaklığı (ateş)
  - $\downarrow H^+$ (↑ pH)
  - ↓ 2,3-BPG
  - ↑ CO (karboksihemoglobin)
  - ↑ Methemoglobin, karboksihemoglobin
  - ↑ Fetal hemoglobin (HbF)
  - ↓ P_{50}



KARBONDİOKSİTİN KANDA TAŞINMASI

- Bikarbonat (HCO3-) iyonu halinde (% 60): Eritrositlerde bulunan karbonik anhidraz enzimi aracılığıyla
- CO2 ve H2O eritrosit içinde karbonik anhidraz aracılığıyla H2CO3 oluşturur.
- Bu molekül ise HCO3 ve H'e ayrışır, tamponlanma esnasında HCO3 eritrosit membranındaki AE1 (anyon değiştirici 1) aracığılıyla Cl- ile yer değiştirir buna klor kayması denir.
- Venöz plazmadaki Cl- miktarı arteryal kan plazmasındakinden daha düşüktür.



Şekil: Çevre dokular | Şekil: Sistemik kılcallar | Şekil: Akciğer kılcallar

8 ENDOKRİN SİSTEM HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

HORMONLARIN SINIFLANDIRILMASI VE GENEL ÖZELLİKLERİ

ÇÖZÜNÜRLÜKLERİNE GÖRE SINIFLANDIRMA

Çözünürlüklerine Göre Sınıflandırma

	Lipofilik Hormonlar	Hidrofilik Hormonlar
Reseptörler	Hücre **içinde**, genellikle nükleusda	Hücre zarı **dış** kısma
Hücre içi etkisi	**Yeni protein sentezi** uyarır	İkincil haberci ürettir **Membrana bağlı tirozin kinazı** uyarır
Depo	**Gerekli olunca** sentezlenir **(tiroid hormone istisnadır)**	**Vezikülde** depolanır
Plazmada taşınma	**Plazma proteinleri** ile taşınır	Plazmada **çözünür**
Yarı-ömür	**Uzun** (saatler, günler)	**Kısa** (dakikalar)

Peptid yapılı hormon → DEPOLANIR | SUDA çözünür
AMİN yapılı hormon → DEPOLANIR | SUDA çözünür
STEROİD yapılı hormon → DEPOLANMAZ | YAĞDA çözünür

Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırma

Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırma

	Özellikleri
Steroid Hormonar	• **Kökeni**: **KO**lesterol • **Çözünme**: Yağda (lip**O**filik) • **Sentezi**: **KO**lesterol kökenli • **Hız kısıtlayıcı basamak = Kolesterol → Prenonolon** • **Depolanma**: YOk **(sentezden sonra hemen dolaşıma katılırlar)** • **Taşınma**: Plazma pr**O**teinleri ile • **Etkisi**: Hücre **içine**
Protein ve Polipeptid Hormonlar	• Birden çok aminoasidin birleşmesi ile oluşur • **Sentezi ve salınımı**: Prehormon (**G**ER) → Prohormon (**G**ER) → Modifiye (Golgi kompleksi) → Ekzositoz → Kan dolaşımı • **Etkisi**: Hücre dışı reseptöre bağlanma → İkincil haberci → Enzim aktivitisinde değişiklik **(sentezinde değil)** • **Yıkımı**: **G**araciğer (daha sık) ve böbrek
Amin Hormonlar (Katekolaminler ve Tiroid hormonları)	• Aminoasit türevleridir (fenilalanin, tirozin, triptofan vb.) • **Katekolaminler** • **Çözünme**: **SU** • **Sentezi**: Adrenal med**U**lla ve sinir hücreleri • **Depolanma**: Vezik**Ül (Kromogranin ve ATP ile)** • **Reseptörü**: H**Ü**cre y**Ü**zeyi (ikincil haberci) • **Tiroid hormonları (T3 ve T4) (İ)** • **Çözünme**: **İ**pid • **Sentezi**: T**İ**roid bezi (folİküler hücre) • **Depolanma**: Folİkül lümeni (tİroglobulin olarak) • **Reseptörü**: Çekİrdek

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır…
SOLa

doku seviyesinde eritrosit içinde reaksiyon bikarbonat oluşumu yönündedir (sağa doğru). Akciğere gelen eritrositlerde ise bu olay tersine döner ve kandan alınan bikarbonat ve H^+ birleştirilir ve reaksiyon karbondioksit oluşum yönüne (sola doğru) döner. **Bu taşınım karbondioksitin periferden akciğere %80 ile ana taşınım yoludur.**

$$CO_2 + H_2O \underset{\text{anhidraz}}{\overset{\text{Karbonik}}{\rightleftharpoons}} H_2CO_3 \overset{\text{Spontan olarak}}{\rightleftharpoons} H^+ + HCO_3^-$$

Son olarak periferden akciğere taşınan karbondiokisitin %15-20 kadarı doğrudan hemoglobinin polipeptit zincirlerine bağlanır ve taşınır (**karbaminohemoglobin** şeklinde). **CO_2, hemoglobin molekülünün globin zincirlerinin amino gruplarına (N-terminal veya amino terminal ucuna) bağlanır** ve bir karbamat oluşturur (COO^-).

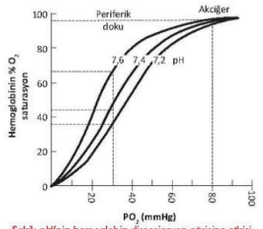
$$CO_2 + Hb\text{-}NH_3^+ \rightleftharpoons 2H^+ + Hb\text{-}HN\text{-}COO^-$$

Bu sayede zincirlerin amino terminal ucunda yük (+) dan (-) ye döner, bu yük değişimi, dört farklı zincirden oluşan hemoglobin molekülünün α ve β zincirleri arasındaki tuz köprü oluşumunu teşvik eder, bu tuz köprüleri hemoglobin molek T forma gidişe zorlar ve **oksijene ilginin azalmasını s (eğri sağa kayar)**. Böylece karbondioksit hemogl **negatif allosterik efektörü** olur. Bu tuz köprüleri zamanda hemoglobinin **T formunu da kararlı hale getir**ler (**stabilize ederler**).

Proton (H^+) konsantrasyonu veya pH'ın hemoglobin üzerine etkisi:

Bir hücrenin metabolik aktivitesinin ilk göstergesi artmış PCO_2 ikinci göstergesi ise azalan pH'tır (artan H^+ konsantrasyonu). Protonlar, hemoglobin içindeki birkaç amino asitten birine (özellikle zincirler üzerinde farklı yerlerdeki **histidin** amino asitlerine) bağlanır. **Bu sayede hemoglobinin ve histidin amino asitinin tampon etkisi ortaya çıkar.**

Hemoglobin molekülüne H^+ ve O_2'nin ters ilgiyle bağlanmasına "**Bohr etkisi/Bohr effect**" denir. pH düştüğünde (yüksek proton konsantrasyonu) hemoglobin O_2'yi kolayca bırakı yani hemoglobinin oksijene olan **ilgisi azalır** ve oksijen disosiasyon eğrisi **sağa kayar**. Histidin amino asitlerinin üzerine bağlanan protonlar yeni pozitif yükler oluşturmaya başlar. Bu yük değişimi yeni **tuz köprülerinin** oluşmasını sağlayarak, hemoglobini R durumundan **T durumuna geçişi** için zorlar. Bu durum hemoglobinin **oksijene ilgisini azaltır (eğri sağa kayar)** ve hemoglobin geri kalan oksijenlerini daha kolay çaldırır. Bu tuz köprüleri aynı zamanda hemoglobinin **T formunu da kararlı hale getirir**ler (**stabilize ederler**). Akciğerde ise yüksek PO_2 altında, hemoglobinin oksijenlenmeye başlamasıyla (T'den R'ye geçiş) protonlar bağlı oldukları histidinlerden ayrılır ve tuz köprüleri kopmaya başlar.



Şekil: pH'nin hemoglobin dissosiasyon eğrisine etkisi

Eritrosit içi 2,3-bisfosfogliserat (2,3-BPG) konsantrasyonunun hemoglobin üzerine etkisi:

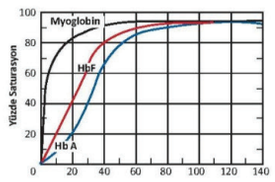
2,3-bisfosfogliserat (2,3-BPG, 2,3-difosfogliserat), hemoglobinin oksijene olan ilgisini azaltır. Hemoglobine oksijen ve 2,3-BPG bağlanması arasında **ters bir ilişki** (aynı CO_2 ve H^+'de olduğu gibi) vardır. 2,3-BPG gereği halinde glikolitik yolakta ara bir ürün olan **1,3-bisfosfogliserat**tan **eritrosit içinde** sentezlenir (rapoport-luebering döngüsü). Her bir hemoglobin tetrameri zincirleri arasınaki boşluğa bir tane 2,3-BPG bağlayabilir. Bu sayede hemoglobine bağlanan 2,3-BPG, her iki β-zincirinin amino terminal grupları arasında yeni tuz köprüleri oluşturur, böylece hemoglobinin oksijen ilgisini azaltır ve dissosiasyon eğrisini sağa kaydırır. Aynı zamanda bu bağlantı hemoglobinin **T formunu da yine kararlı hale getirir** (stabilize eder).

Akciğerde hemoglobin oksijenlenirken (T'den R'ye gidiş) 2,3-BPG'nin bağlandığı cep daralmaya başlar ve 2,3-BPG fiziksel bir itimle yapıdan ayrılır **(sadece T forma bağlanabilir)**. Bu sayede tuz köprüleri kopunca, hemoglobin R forma geçiş

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 021

yüklü amino asitleri olan **lizin** ve **histidin** sayesinde bağlanır.

Hemoglobin F'nin gamma (γ) zincirinde 2,3-BPG'nin bağlanacağı yerde histidin yerine **serin amino asidi** vardır (valin ve lizin yine aynı pozisyonda yer alır). 2,3-BPG, yapısındaki fosfatlar sayesinde üzerinde iki adet negatif yük içerir, normalde Hemoglobin A'nın β-zincirlerinde **lizin** ve **histidin** gibi pozitif yüklü amino asitlere iyonik etkileşimle bağlanır. Hemoglobin F'ye bağlantı bölgesinde ise **lizin** yine aynı yerde olmakla birlikte, **histidin** yerine **serin** vardır. Serin amino asiti 2,3-BPG ile bağ kuramaz, böylece bağlantı sadece lizin amino asiti üzerinden gerçekleştiği için; 2,3-BPG hemoglobin F'ye **daha zayıf bağlanır**. Dolayısı ile 2,3-BPG'ın hemoglobin F'nin T formunu kararlı hale getirmesi üzerine etkisi daha azdır. Hemoglobin F'nin Hemoglobin A'ya göre oksijene daha yüksek bir afinite göstermesinin (Hb F'nin dissosiasyon eğrisi bu yüzden Hb A'nın solundadır) ve plasenta düzeyinde anne hemoglobininden oksijeni çalabilmesinin sebebi, hemoglobin F'deki bu bağlantı farkıdır.



Şekil: Myoglobin, hemoglobin A ve hemoglobin F'in oksijen diddosiasyon eğrileri

KOAH, yüksek irtifa ve **hipoksi** gibi hemoglobinin yeterli oksijenlenemediği durumlarda ve **kronik anemide**, 2,3-BPG'nin eritrosit içindeki miktarı artar. Doku oksijenlenmesinin azaldığı her durumda 2,3-BPG miktarı eritrosit içinde artar. **2,3-BPG'yi arttıran en önemli fizyolojik sebep irtifa yükselmesidir.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır…
SOLa

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

162. Solunumun ritmini esas olarak medullada bulunan nöronlar düzenler. İnspirasyonun süresini sınırlayan ve solunum hızını artıran alan aşağıdakilerden hangisidir?

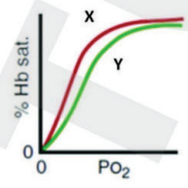
A) Apnöstik merkez
B) Dorsal solunum grubu nöronları
C) Traktus solitarius
D) Pnömotaksik merkez
E) Ventral solunum grubu nöronları

163. Aşağıdaki seçeneklerden hangisinde "solunumun rampa sinyallerini oluşturan merkez" ile "rampa sinyallerini erken kapatarak yüzeyel ve hızlı solunum oluşturan merkez" sırasıyla verilmiştir?

Rampa oluşturan	Rampayı erken kapatan
A) Dorsal nöron grubu	Ventral nöron grubu
B) Pnömotaksik merkez	Dorsal nöron grubu
C) Dorsal nöron grubu	Apnostik merkez
D) Ventral nöron grubu	Pnömotaksik merkez
E) Dorsal nöron grubu	Pnömotaksik merkez

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Fizyoloji Soru Kampı Notu Sayfa 058

164. Aşağıdaki şekilde O_2-Hb disosiasyon eğrisi verilmiştir.



Sol tarafta "X" ile gösterilen eğri normal sigmoidal eğri olarak düşünüldüğünde sağ tarafta "Y" ile gösterilen eğri aşağıdakilerden hangisine ait olabilir?

A) Karboksihemoglobin (COHb)
B) Karbaminohemoglobin (CO_2Hb)
C) Fetal Hemoglobin
D) Miyoglobin
E) Methemoglobin

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır…
SOLa

61. Karbondioksit bağlamış hemoglobin (karbamino-hemoglobin) için verilen ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) CO_2'nin bağlanması zincirler arası tuz köprülerinde artışa yol açar
B) CO_2'nin bağlanması düşük ilgi konumunu stabilize eder
C) CO_2, hemoglobinin protein zincirlerinin N-terminal ucuna bağlanır
D) CO_2'nin en büyük kısmı periferden akciğere hemoglobine bağlanarak taşınır
E) CO_2 hemoglobinin eğrisini sağa kaydırır

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 024

62. Eritrositlerin üretimi olan 2,3-bisfosfogliserat için aşağıdaki önermelerden hangisi yanlıştır?

A) Hemoglobinin beta zincirinde lizin ve histidin amino asitlerine bağlanır
B) Eritrosit sitozolünde glikolitik yolakta bir ara ürün olan 1,3-bisfosfogliserattan sentezlenir
C) Anemilerde eritrosit içindeki miktarı azalır
D) HbF, HbA'ya göre 2,3-BPG'a daha zayıf bağlandığı için HbF'nin oksijene ilgisi daha fazladır
E) Deoksihemoglobine bağlanır ve oksijene ilgiyi azaltır

63. Aşağıdaki ifadelerden hangisi hemoglobin 2,3-Bisfosfogliserat ilişkisi için yanlıştır?

A) 2,3-Bisfosfogliserat, hemoglobinin R formunu stabilize eder
B) 2,3-Bisfosfogliserat, deniz seviyesinden yükseldikçe eritrosit sitozolünde artar
C) 2,3-Bisfosfogliserat, hemoglobin A'nın lizin ve histidin amino asitlerine bağlanır
D) 2,3-Bisfosfogliserat, hemoglobin oksijen dissosiasyon eğrisini sağa kaydırır
E) 2,3-Bisfosfogliserat, hemoglobin F'e hemoglobin A'ya kıyasla daha zayıf bağlanır

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır…
SOLa

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

- HCO_3^- eritrositte, H+ ile birleşir.
- Bu olaya da **Ters klor şifti** denir.
- Klor şifti ve ters klor şifti olaylarında **enerji harcanmaz**.



Şekil (Soru 47): A: Çevre dokular, B: Sistemik kılcallar, C: Akciğer kılcalar

Doğru Cevap: A

48. I. Bikarbonatın eritrosit sitoplazmasına difüzyonu
II. Karbonik anhidrazın bikarbonat ve hidrojeni birleştirmesi
III. CO_2'in oluşumu
IV. CO_2'in alveoler lümene difüzyonu

Aşağıdaki seçeneklerin hangisinde karbondioksitin taşınması sırasında "ters klor shifti" mekanizması sırası ile doğru olarak verilmiştir?

A) I-II-III-IV
B) II-IV-III-I
C) III-IV-I-II
D) IV-I-II-III
E) IV-III-II-I

Karbondioksitin periferal kanda **bikarbonat** şeklinde taşınması:

- Karbondioksitin **% 70'i** bu şekilde taşınır.
- **CO_2, su** ile **birleş**ince **karbonik asit** oluşur.
- Bu reaksiyonda katalitik enzim **karbonik anhidraz**'dır.
- Eritrositlerde H_2O ve CO_2'den karbonik asit (**H_2CO_3**) oluşur. Yine eritrositte **H_2CO_3**, hidrojen ve bikarbonat iyonlarına (**H^+ ve HCO_3^-**) ayrılır.
- Daha sonra hidrojen iyonlarının çoğunluğu eritrositlerdeki **hemoglobin**le **birleş**ir.
- Çünkü hemoglobin proteini kuvvetli bir **asit-baz tamponu**dur.
- Bikarbonat iyonlarının çoğu alyuvarlardan plazmaya geçerken, klorür iyonları da alyuvarlara girer (**bikarbonat-klorür taşıyıcı protein**) Bu olaya **Klor kayması (Klor şifti)** adı verilir.

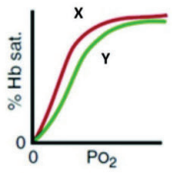
Akciğer kapillerlerinde de bu olayın **tam tersi** gerçekleşir.

- **HCO_3^- eritrosit**e **girer**ken, **klorür** eritrositten **dışarı** çıkar.
- Bu olaya da **Ters klor şifti** denir.
- Klor şifti ve ters klor şifti olaylarında **enerji harcanmaz**.

Doğru Cevap: A

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Fizyoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 118

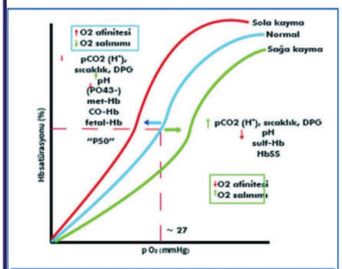
49. Aşağıdaki şekilde O_2-Hb disosiasyon eğrisi verilmiştir.



Sol tarafta "X" ile gösterilen eğri normal sigmoidal eğri olarak düşünüldüğünde sağ tarafta "Y" ile gösterilen eğri aşağıdakilerden hangisine ait olabilir?

A) Karboksihemoglobin (COHb)
B) Karbaminohemoglobin (CO2Hb)
C) Fetal Hemoglobin
D) Miyoglobin
E) Methemoglobin

Karbaminohemoglobin (CO_2Hb), O_2-Hb disosiasyon eğrisini sağa kaydırır.
Karboksihemoglobin (COHb), Fetal Hemoglobin, Miyoglobin, Methemoglobin O_2-Hb disosiasyon **eğrisini** sola kaydırır.



Şekil (Soru 49)

Doğru Cevap: B

50. Aşağıdakilerden hangisi sistemik dolaşımda oksijenin hemoglobinden ayrılmasını kolaylaştırır?

A) pCO_2'nin artması
B) pH'nın artması
C) Alkaloz
D) Sıcaklığın azalması
E) 2,3 difosfogliseratın azalması

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır…
SOLa

Retikülositozun periferik yayma bulgusu **polikromazidir.**
İlk soruda artmış yıkım ile seyreden tek anemi sebebi **atipik HÜS'dür.**
Folik asit eksikliğinde yapım azalmasına anemi görülür. Dolayısıyla retikülositoz (polikromazi) beklenmez.

Tablo (Soru 4): Patofizyolojik Anemi Sınıflaması

Azalmış eritrosit üretimi
- **Hb sentez defektleri**: DEA, Talasemiler, kronik hastalık anemisi ve EPO düşüklüğü
- **DNA sentez defektleri**: Megaloblastik anemi (folat ve b12 eksikliği), DNA sentez inhibitörleri
- **Kök hücre defektleri**: Aplastik anemi, Lösemiler, MDS
- **Kemik iliği infiltrasyonu**: Karsinom, lenfomalar, fibrozis, sarkoidoz, gaucher hastalığı
- **İmmün disregülasyon**: Aplastik anemi, Saf eritroid aplazi

Artmış eritrosit yıkımı
- **Akut kan kaybı**
- **Hemoliz (intrensek / intrakorpuskuler)**
  1. Membran defekti: sferositoz, elipsositoz
  2. Hb defekti: orak hücreli anemi
  3. Glikoliz defekti: piruvat kinaz eksikliği
  4. Oksidasyon defekti: glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
- **Hemoliz (ekstrensek / ekstrakorpuskuler)**
  1. İmmün: sıcak antikorlu, soğuk antikorlu
  2. Mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA): TTP, HÜS, Mekanik kapak hemolizi
- **İnfeksiyonlar**: clostridium
- **Hipersplenizm**

Doğru Cevap: B

5. Splenektomili bir hastada aşağıdaki hematolojik bulgulardan hangisinin görülmesi daha az olasıdır?

A) Pappenheimer cisimciği
B) Howell-Jolly cisimcikleri
C) Trombositopeni
D) Şistositler
E) Hedef hücre

Splenektomi sonrası periferik yaymada Pappenheimer cisimciği, **Howell-Jolly cisimcikleri**, şistositler, normoblastlar, hedef hücreler görülebilir. Bu bulgular splenektomiye özgü bulgular değildir.
Örneğin Pappenheimer cisimciği **sideroblastik anemilerde**; Howell-jolly cisimcikleri ise **megaloblastik anemilerde** de

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 055

6. Aşağıdakilerden hangisi oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisini sağa kaydırmaz?

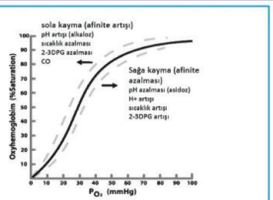
A) Asidoz B) Hiperkapni C) Hipotermi
D) 2,3-DPG artışı E) HbS artışı

Hemoglobinin oksijene afinitesi anemik insanlarda azalır. Bu etkiyi sağlayan temel olay eritrositlerde **2,3 difosfogliserat**

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 055

HbS artışı eğriyi sağa kaydırır; HbF artışı ise sola kaydırır.

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 055



Şekil (Soru 5): Hb-oksijen disosiyasyon eğrisi

Doğru Cevap: C

7. Aşağıdakilerden hangisinin asplenizm veya postsplenektomide görülmesi en az olasıdır?

A) Lenfositoz
B) Howell-Jolly cisimcikleri
C) Trombositoz
D) Lökoeritroblastik kan tablosu
E) Akantosit

Aspleni veya postsplenektomi durumunda dalak fonksiyonlarının kaybına bağlı:
Trombositoz, lökositoz, eritrosit şekil bozuklukları (anizositoz, poikilositoz), **Howell-Jolly cisimcikleri, Heinz body, bazofilik noktalanma, çekirdekli eritrositler ve akantositler** görülebilir.
Lökoeritroblastik kan tablosu ise; kemik iliği infiltrasyonuna bağlı hem **eritrosit öncüllerinin** hem de **myeloid seri öncüllerinin** (promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit vb) **periferik kana** çıkmak zorunda kaldığı durumları ifade eder. **Aspleni** veya **post-splenektomi** ile ilişkisizdir.

Doğru Cevap: D

8. Altmış beş yaşında kadın hasta aşırı halsizlik, efor dispnesi ve kilo kaybı nedeniyle araştırılıyor. Hb=7 g/dl, MCV, MCH düşük; retikülosit %1.8, PY'de anizositoz, hipokromi, mikrositoz saptanıyor. İleri incelemelerde ise gaitada gizli kan (+) saptanıyor.

Aşağıdakilerden hangisinin bu hastada görülmesi daha az olasıdır?

A) Ferritin düşüklüğü
B) Serum transferin reseptörü düzeyinde artış
C) RDW artışı
D) Serbest eritrosit protoporfirininde azalma
E) Reaktif trombositoz

Vaka hipokrom-mikrositer anemi varlığı, anizositoz ve gaitada gizli kan pozitifliği ile tipik bir **demir eksikliği anemisi**dir.
DEA'de serum demiri **azalmış**, serum demir bağlama kapasitesi **(SDBK) artmıştır. Transferrin satürasyonu** (TS) (demir/SDBK) **azalmıştır** (TS normali %20-50 arasındadır).
Ferritin azalmıştır (<15-20 mikrogram/L) **Hipokrom, mikrositer** anemi görülür. **Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz** (boyut farklılığı) ve **poikilositoz** (şekil farklılığı) görülür (**RDW artışı**).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

34 Temel Bilimler 28. soru
Tusem Fizyoloji Soru Kampı Notu Sayfa 034

90.
I. Plazmanın hidrostatik basıncında artma
II. İnterstisyel sıvının hidrostatik basıncında azalma
III. Plazma kolloid ozmotik basıncında azalma
IV. İnterstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncında artma

Yukarıdaki durumlardan hangisi/hangilerinde ödem ortaya çıkabilir?

A) I ve II
B) II ve III
C) I, II ve III
D) II, III ve IV
E) I, II, III ve IV

91. Aşağıda verilen yapı/hücre ve bulunduğu organ hangi seçenekte yanlış eşleştirilmiştir?

A) Billroth kordonu-Dalak
B) Remark kordonu-Karaciğer
C) Rokitansky-Aschoff sinüs-Pankreas
D) Hassal korpüsülleri-Timus
E) Tanisit hücresi-III. Ventrikül

92.
I. Hassal korpüskülü – Timus medullası
II. Billroth kordonları – Dalak kırmızı pulpa
III. PALS – Dalak beyaz pulpa
IV. Yüksek endotelyal venül (HEV) – Lenf nodu parakorteks

Yukarıda lenfoid organlarla ilişkili verilen eşleştirmelerden hangileri doğrudur?

A) I ve III
B) II ve IV
C) I, II ve III
D) II, III ve IV
E) I, II, III ve IV

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)

16

Temel Bilimler 28. soru
Tusem Patoloji Soru Kampı Notu Sayfa 016

36.

I. Isı
II. Konstriktif perikardit
III. Nörohümoral disregülasyon
IV. Konjestif kalp yetmezliği
V. Siroz

Yukarıda verilen durumlardan hangisi ya da hangileri arteriyoler dilatasyon sonucu hidrostatik basınç artışına yol açarak ödem gelişiminden sorumludur?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve III
E) II ve V

37. Pulmoner tromboemboli tanısıyla hospitalize edilen yirmi üç yaşında kadın hastanın öyküsünden tekrarlayan derin ven trombozları geçirdiği anlaşılıyor.

Hastada gelişen bu koagulopatinin en olası nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sigara içimi
B) Hiperhomosisteinemi
C) Protein S eksikliği
D) Faktör V (Leiden) gen mutasyonu
E) Oral kontraseptif kullanımı

38. Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan 52 yaşında hastanın, bir hafta sonra sol ayağında şişme ve kızarıklık gelişiyor. Ultrasonografik incelemede femoral ven trombozu düşünülüyor.

Aşağıdaki durumlardan hangisi bu tablonun gelişimine katkıda bulunması en olasıdır?

A) Protein C eksikliği
B) Trousseau sendromu
C) Antifosfolipid antikor sendromu
D) Uzamış immobilizasyon
E) Hipertansiyon

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

63. Aşağıda verilen yapı/hücre ve bulunduğu organ hangi seçenekte yanlış eşleştirilmiştir?

A) Billroth kordonu-Dalak
B) Remark kordonu-Karaciğer
C) Rokitansky-Aschoff sinüs-Pankreas
D) Hassal korpüsülleri-Timus
E) Tanisit hücresi-III. Ventrikül

Safra kesesinin duvarı, genişçe ve oldukça **katlanmış mukoza**nın üzerini kaplayan **tek katlı prizmatik epitel ile** birlikte tipik bir **lamina propria bulunur.**
Musküloris mukoza ya da **submukoza bulunmaz.**
Safra Kesesinin boşaltım özellikleri için her yönde organize olmuş kas lifleri demeti olan muskularis eksterna**, musküloris eksternaya uzanan mukozal katlantı**lar olan **rokitansky-Aschoff sinüs**leri izlenmektedir.
Billroth kordonu **dalak**ta, **Remark** kordonu **karaciğer**de, **Hassal** korpüskülü timusta, **Tanisit hücresi III. Ventrikül' de** lokalize olur.
Doğru Cevap: C

64. I. Hassal korpüskülü – Timus medullası
II. Billroth kordonları – Dalak kırmızı pulpa
III. PALS – Dalak beyaz pulpa
IV. Yüksek endotelyal venül (HEV) – Lenf nodu parakorteks

Yukarıda lenfoid organlarla ilişkili verilen eşleştirmelerden hangileri doğrudur?

A) I ve III
B) II ve IV
C) I, II ve III
D) II, III ve IV
E) I, II, III ve IV

Hassal korpüskülü – Timus medullasında yer alır.
Billroth kordonları – Dalak kırmızı pulpada yer alır.
PALS – Dalak beyaz pulpada yer alır.

Temel Bilimler 28. soru
Tusem Fizyoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 062

65. I. Plazmanın hidrostatik basıncında artma
II. İnterstisyel sıvının hidrostatik basıncında azalma
III. Plazma kolloid ozmotik basıncında azalma
IV. İnterstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncında artma

Yukarıdaki durumlardan hangisi/hangilerinde ödem ortaya çıkabilir?

A) I ve II
B) II ve III
C) I, II ve III
D) II, III ve IV
E) I, II, III ve IV

Aşağıdaki durumlar **ödem sebebi** olabilir;

- Plazmanın hidrostatik basıncında artma
- İnterstisyel sıvının hidrostatik basıncında azalma
- Plazma kolloid ozmotik basıncında azalma
- İnterstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncında artma

Doğru Cevap: E

66. Plazma hidrostatik basıncı: 65 mmHg, Plazma onkotik basıncı: 28 mmHg

Filtrat hidrostatik basıncı: 15 mmHg olan bir kişide net filtrasyon basıncı kaç mmHg'dır?

A) 10
B) 22
C) 52
D) 78
E) 100

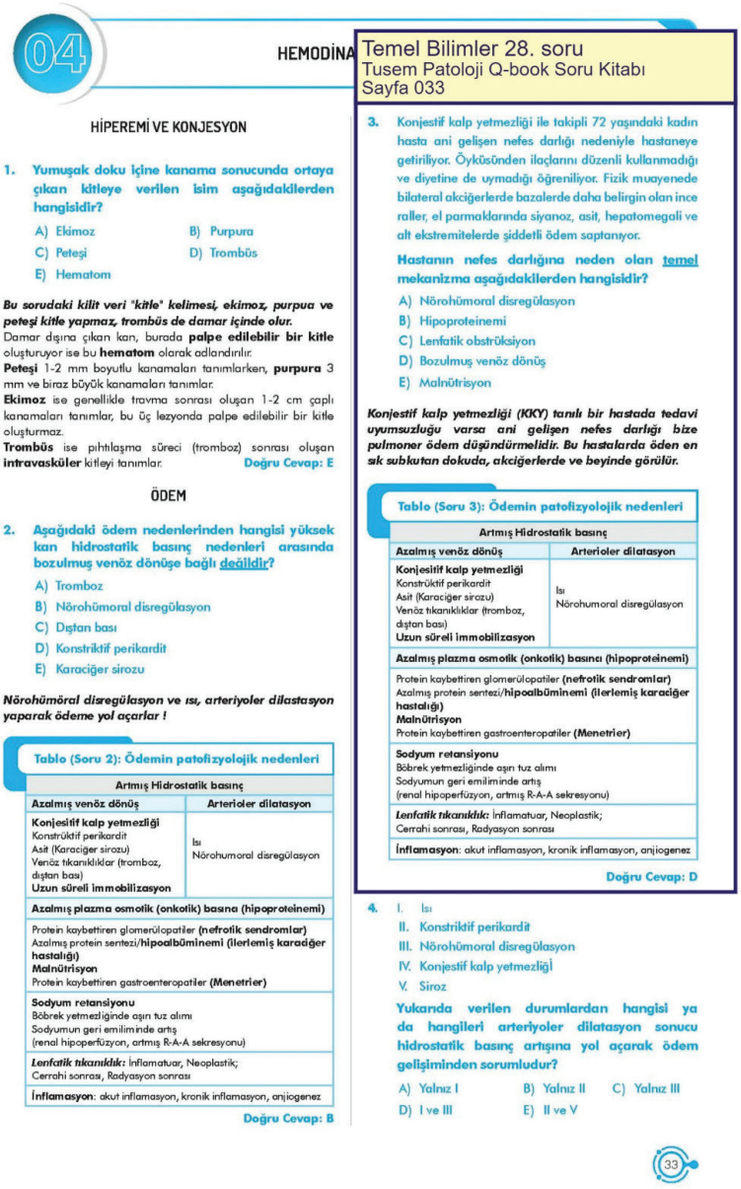
Klasik bir formül sorusu sorulmuş...
Plazma hidrostatik basıncı: +65 mmHg....dışarı Plazma onkotik basıncı: -28 mmHg içeri
Filtrat hidrostatik basıncı: -15 mmH..... içeri
Net Filtrasyon Basıncı: +22 mmHg dışarı

Doğru Cevap: B

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)



04 HEMODİNA

Temel Bilimler 28. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 033

HİPEREMİ VE KONJESYON

1. **Yumuşak doku içine kanama sonucunda ortaya çıkan kitleye verilen isim aşağıdakilerden hangisidir?**
A) Ekimoz B) Purpura
C) Peteşi D) Trombüs
E) Hematom

Bu sorudaki kilit veri "kitle" kelimesi, ekimoz, purpua ve peteşi kitle yapmaz, trombüs de damar içinde olur.
Damar dışına çıkan kan, burada **palpe edilebilir bir kitle** oluşturuyor ise bu **hematom** olarak adlandırılır.
Peteşi 1-2 mm boyutlu kanamaları tanımlarken, **purpura** 3 mm ve biraz büyük kanamaları tanımlar.
Ekimoz ise genellikle travma sonrası oluşan 1-2 cm çaplı kanamaları tanımlar, bu üç lezyonda palpe edilebilir bir kitle oluşturmaz.
Trombüs ise pıhtılaşma süreci (tromboz) sonrası oluşan **intravasküler** kitleyi tanımlar. **Doğru Cevap: E**

ÖDEM

2. **Aşağıdaki ödem nedenlerinden hangisi yüksek kan hidrostatik basınç nedenleri arasında bozulmuş venöz dönüşe bağlı değildir?**
A) Tromboz
B) Nörohümoral disregülasyon
C) Dıştan bası
D) Konstriktif perikardit
E) Karaciğer sirozu

Nörohümöral disregülasyon ve ısı, arteriyoler dilastasyon yaparak ödeme yol açarlar !

Tablo (Soru 2): Ödemin patofizyolojik nedenleri

Artmış Hidrostatik basınç	
Azalmış venöz dönüş	**Arterioler dilatasyon**
Konjesitif kalp yetmezliği Konstrüktif perikardit Asit (Karaciğer sirozu) Venöz tıkanıklıklar (tromboz, dıştan bası) **Uzun süreli immobilizasyon**	Isı Nörohumoral disregülasyon
Azalmış plazma osmotik (onkotik) basıncı (hipoproteinemi)	
Protein kaybettiren glomerülopatiler **(nefrotik sendromlar)** Azalmış protein sentezi/**hipoalbüminemi (ileriemiş karaciğer hastalığı)** **Malnütrisyon** Protein kaybettiren gastroenteropatiler **(Menetrier)**	
Sodyum retansiyonu Böbrek yetmezliğinde aşırı tuz alımı Sodyumun geri emiliminde artış (renal hipoperfüzyon, artmış R-A-A sekresyonu)	
Lenfatik tıkanıklık: İnflamatuar, Neoplastik; Cerrahi sonrası, Radyasyon sonrası	
İnflamasyon: akut inflamasyon, kronik inflamasyon, anjiogenez	

Doğru Cevap: B

3. Konjestif kalp yetmezliği ile takipli 72 yaşındaki kadın hasta ani gelişen nefes darlığı nedeniyle hastaneye getiriliyor. Öyküsünden ilaçlarını düzenli kullanmadığı ve diyetine de uymadığı öğreniliyor. Fizik muayenede bilateral akciğerlerde bazalerde daha belirgin olan ince raller, el parmaklarında siyanoz, asit, hepatomegali ve alt ekstremitelerde şiddetli ödem saptanıyor.
Hastanın nefes darlığına neden olan temel mekanizma aşağıdakilerden hangisidir?
A) Nörohümoral disregülasyon
B) Hipoproteinemi
C) Lenfatik obstrüksiyon
D) Bozulmuş venöz dönüş
E) Malnütrisyon

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) tanılı bir hastada tedavi uyumsuzluğu varsa ani gelişen nefes darlığı bize pulmoner ödem düşündürmelidir. Bu hastalarda öden en sık subkutan dokuda, akciğerlerde ve beyinde görülür.

Tablo (Soru 3): Ödemin patofizyolojik nedenleri

Artmış Hidrostatik basınç	
Azalmış venöz dönüş	**Arterioler dilatasyon**
Konjesitif kalp yetmezliği Konstrüktif perikardit Asit (Karaciğer sirozu) Venöz tıkanıklıklar (tromboz, dıştan bası) **Uzun süreli immobilizasyon**	Isı Nörohumoral disregülasyon
Azalmış plazma osmotik (onkotik) basıncı (hipoproteinemi)	
Protein kaybettiren glomerülopatiler **(nefrotik sendromlar)** Azalmış protein sentezi/**hipoalbüminemi (ileriemiş karaciğer hastalığı)** **Malnütrisyon** Protein kaybettiren gastroenteropatiler **(Menetrier)**	
Sodyum retansiyonu Böbrek yetmezliğinde aşırı tuz alımı Sodyumun geri emiliminde artış (renal hipoperfüzyon, artmış R-A-A sekresyonu)	
Lenfatik tıkanıklık: İnflamatuar, Neoplastik; Cerrahi sonrası, Radyasyon sonrası	
İnflamasyon: akut inflamasyon, kronik inflamasyon, anjiogenez	

Doğru Cevap: D

4. I. Isı
II. Konstriktif perikardit
III. Nörohümoral disregülasyon
IV. Konjestif kalp yetmezliği
V. Siroz
Yukarıda verilen durumlardan hangisi ya da hangileri arteriyoler dilatasyon sonucu hidrostatik basınç artışına yol açarak ödem gelişiminden sorumludur?
A) Yalnız I B) Yalnız II C) Yalnız III
D) I ve III E) II ve V

33

Soru açıklama tablomuzdaki bilgiler sınavdaki soruyu çözmemiz için bize yetiyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

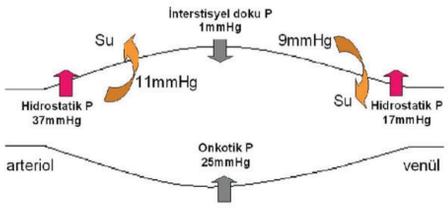
Temel Bilimler 28. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 079

Arteriollerde hidrostatik basınç yaklaşık 37 mmHg kadardır. Buna karşı koyan interstisyel basınç (doku basıncı) 1 mmHg, plazma proteinlerinin oluşturduğu osmotik basınç (onkotik basınç) ise yaklaşık 25 mmHg'dır. Böylece arteriollerden sıvıyı interstisyel aralığa doğru iten 11 mmHg'lık net bir basınç vardır. Venüllerde ise hidrostatik basınç 17 mmHg'ya düşerken, onkotik ve doku basınçları ise çok değişmeden kalır (25 mmHg, 1 mmHg). Dolayısı ile suyu tekrar dolaşıma çeken 9 mmHg'lık net bir güç oluşmaktadır. Bu kuvvetlere "Starling Kuvvetleri" denir. Starling kuvvetleri birbirine zıt ve rakam olarak da güçlü iki basıncın (hidrostatik basınç ve onkotik basınç) farklarıyla kapiller bileşkede su giriş-çıkışlarını açıklar.

Hidrostatik basınç kandaki suyun oluşturduğu basınçtır ve dışa doğru bir itim gücü oluştururken, onkotik basınç kandaki proteinlerin oluşturduğu basınçtır ve suyu vasküler yatakta tutabilmek için bir çekim gücü oluşturur. Plazma proteinlerinin oluşturduğu onkotik basınç değişikliklerinin Starling kuvvetleri üzerine ve su dağılımı üzerine etkisi yorumsal açıdan önemlidir.

Plazma onkotik basıncı arttığında (plazma proteinlerinin konsantrasyonu arttığında), arterioler uçtan su yeteri kadar dışarı çıkamaz, venüler uçtan olması gerekenden fazla su emilir, sonuç olarak ekstravasküler alanlarda kalması gereken su damar içine çekilir. Plazma onkotik basıncı azaldığında (plazma proteinlerinin konsantrasyonu azaldığında), arterioler uçtan olması gerekenden fazla su dışarı çıkar, venüler uçtan olması gerekenden az su damar içine geri çekilir, sonuç vasküler yatakta olması gereken su ekstravasküler alanlarda bırakılır. Bu durumda hastada klinik olarak hastada ***ödem*** *gelişir.* Dolayısı ile plazma proteinlerinin konsantrasyonu her bireyde sabit tutulmaya çalışılır. Bu anlamda organizma her koşulda plazma onkotik basıncını yani plazma proteinlerinin konsantrasyonunu sabit tutmak için çaba gösterir.

Şekil 2.28: Starling kuvvetleri



Onkotik basınç her zaman aynı seviyelerde tutulmalıdır. Onkotik basınçtaki değişiklikler vücut sıvılarının oranlarını değiştirir.

Plazma proteinlerinin çoğunun sentez yeri karaciğerdir. İmmünoglobulinlerin sentez yeri plazma hücreleridir. *Klinik olarak plazma protein elektroforezi yorumlamak için immunglobulinler dışında tüm plazma proteinleri karaciğer çıkışlıdır diyebiliriz.* Çoğu glikoprotein yapıdadır (**albümin** şeker kalıntısı içermez, saf proteindir). *Yine plazma proteinlerinin çoğu GER-Golgi-Salgı vezikülleri sırasını izleyen yolla karaciğer hücresinden amino ucu işaretli preproproteinler olarak çıkarlar ve bu yol sırasında proteoliz, glikozillenme ve fosforlanma gibi değişikliklere uğrarlar.*

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)

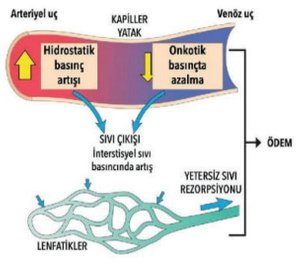
4 HEMODİNAMİK HASTALIKLAR

HİPEREMİ VE KONJESYON

- **Hiperemi: Arterioler dilatasyona** bağlı olarak **oksijenden zengin** kanın birikmesi ile **dokunun kırmızı** görünmesidir. **Aktif** bir süreçtir. İnflamasyon yerinde veya egzersiz sırasında iskelet kaslarında görülür.
- **Konjesyon: Venöz kan akımının bozulması sonucu anoksijenize** kanın birikmesine bağlı **dokunun mavi-kırmızı** görünmesine denir. **Pasif** bir olaydır. Kalp yetmezliğine bağlı sistemik veya izole venöz tıkanıklarda lokal gelişebilir. Uzun süreli kronik konjesyonda dokuda hipoksiye bağlı hücre ölümü ve fibrozis görülebilir.

ÖDEM

- **İnterstisyel** mesafede **sıvı** birikimine ödem denir.
- Sıvı birikimi plevra (hidrotoraks), periton (hidroperiton veya asit), perikard (hidroperikardiyum) gibi vücut boşluklarında olursa efüzyon olarak isimlendirilir.
- **Anazarka,** subkutan dokuların ve vücut boşlukların **şiddetli** ödemine denir.
- Damar ve interstisyel boşluklar arasındaki sıvı hareketi, hidrostatik basınç ve plazma kolloid osmotik (onkotik) basınç olmak üzere birbirine zıt iki basınç ile kontrol edilir.
- Damar içindeki sıvının yaptığı basınca hidrostatik basınç, albümin gibi plazma proteinlerinin yaptığı basınca kolloid osmotik veya onkotik basınç denir.
- Hidrostatik basınç sıvıyı damar dışına doğru iterken; osmotik basınç sıvıyı damar içinde tutan bir basınçtır.
- **Mikrovasküler dolaşımda;**
  - Arteryal uçta hidrostatik basınç osmotik basınçtan daha yüksek olduğu için bir miktar sıvı damar dışına çıkar.
  - Venöz uçta osmotik basınç daha yüksek olduğundan dışarı çıkan sıvının büyük kısmı geri emilir.
  - Ancak bir miktar sıvı interstisyel mesafede kalır, bu sıvı da lenfatik kanallarla emilerek tekrar dolaşıma kazandırılır.
  - Basınç farkları dışında inflamasyonda olduğu gibi vasküler permeabilite artışlarında da intertisyel aralıkta sıvı birikimi görülür.



Şekil: Ödem patogenez

Temel Bilimler 28. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 033

Ödemin Patofizyolojik Nedenleri

Artmış Hidrostatik basınç	
Azalmış venöz dönüş	**Arterioler dilatasyon**
Konjestif kalp yetmezliği Konstrüktif perikardit Asit (Karaciğer sirozu) Venöz tıkanıklıklar (tromboz, dıştan bası) **Uzun süreli immobilizasyon**	İsı Nörohumoral disregülasyon
Azalmış plazma osmotik (onkotik) basına (hipoproteinemi)	
Protein kaybettiren glomerülopatiler **(nefrotik sendromlar)** Azalmış protein sentezi/**hipoalbüminemi (ilerlemiş karaciğer hastalığı)** **Malnütrisyon** Protein kaybettiren gastroenteropatiler **(Menetrier)**	
Sodyum retansiyonu Böbrek yetmezliğinde aşırı tuz alımı Sodyumun geri emiliminde artış (renal hipoperfüzyon, artmış R-A-A sekresyonu)	
Lenfatik tıkanıklık: İnflamatuar, Neoplastik; Cerrahi sonrası, Radyasyon sonrası	
İnflamasyon: akut inflamasyon, kronik inflamasyon, anjiogenez	

33

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)

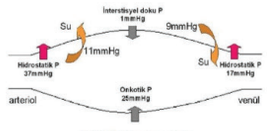
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 28. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 027

Plazma protein elektroforezinin doğru yorumlanması için kapiller bileşkede ki Starling kuvvetlerinin iyi algılanması gerekir. Arteriollerde hidrostatik basınç yaklaşık 37 mmHg kadardır. Buna karşı koyan interstisyel basınç (doku basıncı) 1 mmHg, plazma proteinlerinin oluşturduğu osmotik basınç (onkotik basınç) ise yaklaşık 25 mmHg'dır. Böylece arteriollerden sıvıyı interstisyel aralığa doğru iten 11 mmHg'lık net bir basınç vardır. Venüllerde ise hidrostatik basınç 17 mmHg'ya düşerken, onkotik ve doku basınçları ise çok değişmeden kalır (25 mmHg, 1 mmHg). Dolayısı ile suyu tekrar dolaşıma çeken 9 mmHg'lık net bir güç oluşmaktadır. Bu kuvvetlere "Starling Kuvvetleri" denir. Starling kuvvetleri birbirine zıt ve rakam olarak da güçlü iki basıncın (hidrostatik basınç ve onkotik basınç) farklarıyla kapiller bileşkede su giriş-çıkışlarını açıklar.



Şekil: Starling kuvvetleri

Hidrostatik basınç kandaki suyun oluşturduğu basınçtır ve dışa doğru bir itim gücü oluştururken, onkotik basınç kandaki proteinlerin oluşturduğu basınçtır ve suyu vasküler yatakta tutabilmek için bir çekim gücü oluşturur. Plazma proteinlerinin oluşturduğu onkotik basınç değişikliklerinin Starling kuvvetleri üzerine ve su dağılımı üzerine etkisi yorumsal açıdan önemlidir.

Plazma onkotik basıncı arttığında (plazma proteinlerinin konsantrasyonu arttığında), arterioler uçtan su yeteri kadar dışarı çıkamaz, venüler uçtan olması gerekenden fazla su emilir, sonuç olarak ekstravasküler alanlarda kalması gereken **su damar içine çekilir. Plazma onkotik basıncı azaldığında** (plazma proteinlerinin konsantrasyonu azaldığında), arterioler uçtan olması gerekenden fazla su dışarı çıkar, venüler uçtan olması gerekenden az su damar içine geri çekilir, sonuç vasküler yatakta olması gereken **su ekstravasküler alanlarda bırakılır.** Bu durumda hastada klinik olarak **ödem** gelişir. Dolayısı ile plazma proteinlerinin konsantrasyonu her bireyde sabit tutulmaya çalışılır.

Plazma proteinlerinin çoğunun sentez yeri karaciğerdir. İmmunoglobulinlerin sentez yeri plazma hücreleridir. Klinik olarak plazma protein elektroforezi yorumlamak için immunglobulinler dışında tüm plazma proteinleri karaciğer çıkışlıdır diyebiliriz. Çoğu glikoprotein yapıdadır (**albümin, prealbumin ve RBP** şeker kalıntısı içermez, saf proteindir).

Plazma proteinleri agaroz jel elektroforezi ile ayrıştırılırsa beş ayrı bant görülür ve bu bantlarda yer alan proteinler aşağıdaki gibidir.

SPE bölgesi	Protein	Fonksiyonu	Klinik özellikleri
Prealbumin	Prealbumin (-)	Transport proteini (T3, T4)	Nutrisyonel durumu ve karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: karaciğer sirozu, inflamasyon, malnutrisyon. Arttığı durumlar: Kronik renal hastalık ve Hodgkin Hastalığıdır.
	Retinol bağlayıcı protein (RBP) (-)	Transport proteini (Vitamin A-retinol)	
Albumin	Albumin (-)	Transport proteini, onkotik basıncın sürdürülmesi, amino asitlerin endojen kaynağı.	Nutrisyonel durumu, karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: Malnutrisyon, nefrotik sendrom, inflamasyon, karaciğer sirozu ve diğer birçok hastalık.
α_1	α_1-antitripsin (+)	Antiproteaz.	α_1 bantının %90'nını oluşturur. Konjenital eksikliğinde erken dönemde amfizem ve sirozla sonuçlanan infantil hepatit oluşur.
	α_1-asit glikoprotein (+)	Akut faz reaktanı.	Enflamasyon, kanser ve ağır travmalarda artar.
	α_1-lipoprotein (HDL)	Transport proteini.	
	α_1-fetoprotein	Temel fetal protein.	Artmış fetal düzeyleri nöral tüp defektini gösterir, yetişkinde artmış düzeyleri hepatosellüler tümörleri gösterebilir.
α_2	Haptoglobin (+)	Serbest Hb'ni bağlar ve transport eder.	İntravasküler hemolizde azalır, akut inflamasyonda artar.
	α_2-makroglobulin	Antiproteaz.	Nefrotik sendromda dramatik olarak ↑, pankreatit ve prostat Ca'da ↓.
	Serüloplazmin (+)	Bakır metabolizmasında rol alır.	Wilson hastalığında azalır, Cu toksisitesinde artar.
β	Transferin (-)	Demir transportu.	Demir eksikliğinde ↑, inflamasyonda ↓
	Hemopeksin	Dolaşımdaki hem molekülünü bağlar.	Hemolitik olaylarda ↓.
	β-lipoprotein (LDL)	Lipitleri taşır.	
	C3 (+), C4 (+)	İmmün sistem faktörü.	
	Fibrinojen (+)	Koagülasyon faktörü	β ile γ bölgesi arasında bulunur.
	β_2 mikroglobulin (+)	Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde yer alır.	Renal tübüler fonksiyonun göstergesidir. Özellikle renal transplant rejeksiyonunun ve B hücreli tm'lerin izlenmesinde yararlıdır.
γ	CRP (+)(+)	İmmün fonksiyon.	β-γ bölgesine göç eder. Nonspesifik fakat en hassas akut faz reaktanıdır.
	IgG (+)	İmmün fonksiyon (en yüksek konsantrasyonlu Ig'dir).	Monoklonal artışı myeloma gibi B hücreli tümörlerde görülür.
	IgA (+)	İmmün fonksiyon.	Monoklonal artışı karaciğer sirozunda izlenir.
	IgM (+)	İmmün fonksiyon, (erken cevap).	Monoklonal artışı Waldenström's makroglobulinemisinde izlenir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)

- **1. ayın** sonunda **normal epidermisle örtülü, deri eklerinin kaybolduğu skar dokusu** izlenir. Yara matürasyonu devam eder.
- **3. ayda, yara direnci maksimum (normal derinin %70-80'i) izlenir.**

SEKONDER YARA İYİLEŞMESİ

Zedelenen doku miktarı fazla ise, apse, ülser, nekroz gibi büyük miktarda doku kaybı varsa, sütüre edilmemiş deri yaraları ve permenant dokulardaki zedelenmeler ağırlıklı olarak **skar dokusu ile onarılır.**

Sekonder İyileşmenin Primer Yara İyileşmesinden Farkları;

- İnflamatuar reaksiyon daha yoğundur.
- Granülasyon dokusu daha fazladır.
- ESM birikimi ve skar dokusu daha belirgindir.
- Yara kontraksiyonu daha belirgindir.

4 HEMODİNAMİK BOZUKLUKLAR

Temel Bilimler 28. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 018

Ödemin patofizyolojik nedenleri

Ödemin Patofizyolojik Nedenleri	
Artmış Hidrostatik basınç	
Azalmış venöz dönüş	**Arterioler dilatasyon**
Konjestif kalp yetmezliği Konstrüktif perikardit Asit (Karaciğer sirozu) Venöz tıkanıklıklar (tromboz, dıştan bası) **Uzun süreli immobilizasyon**	Isı Nörohumoral disregülasyon
Azalmış plazma osmotik (onkotik) basına (hipoproteinemi)	
Protein kaybettiren glomerülopatiler **(nefrotik sendromlar)** Azalmış protein sentezi/**hipoalbüminemi (ilerlemiş karaciğer hastalığı)** **Malnütrisyon** Protein kaybettiren gastroenteropatiler **(Menetrier)**	
Sodyum retansiyonu Böbrek yetmezliğinde aşırı tuz alımı Sodyumun geri emiliminde artış (renal hipoperfüzyon, artmış R-A-A sekresyonu)	
Lenfatik tıkanıklık: İnflamatuar, Neoplastik; Cerrahi sonrası, Radyasyon sonrası	
İnflamasyon: akut inflamasyon, kronik inflamasyon, anjiogenez	

HEMOSTAZ SÜRECİ

1. **Arterioler vazokonstrüksiyon: nörojenik mekanizma** ve **endotelin** gelişir.
2. **Primer hemostaz: trombositler, subendotelyal vWF** ve **kollajene** yapışırlar.
   - Trombositler; **vWF'e gp1b/9, kollajene ise gp1a/2a ile** yapışırlar.
   - Gp2b/3a reseptörlerinin fibrinojeni bağlaması, **ADP** ve **TXA_2** ile **trombosit aggregasyonu** gözlenir.
   - **Böylece primer hemostatik tıkaç** oluşur.

> **Gp1b/9 eksikliği** ⇒ Bernard-Soulier sendromu
> **Gp2b/3a eksikliği** ⇒ Glanzmann trombastenisi

3. **Sekonder hemostaz:** Subendotelyal düz kas hücreleri ve fibroblastlardan **doku faktörü (TF)** ekspere olur.
   - **TF,** faktör 7'yi bağlar **ve trombin aktivasyonuna (koagülasyon aktivasyonu)** neden olur.
   - Trombin aktive olmasıyla **fibrinojen fibrine dönüşür → fibrin ağı → pıhtı stabilize edilir.**
   - Böylece **sekonder hemostatik tıkaç** oluşur.
4. **Pıhtı rezorpsiyonu: endotelyal** hücrelerden **t-PA** ve **trombomodülin** salınır → pıhtılaşma sınırlandırılır, **pıhtı rezorpsiyonu** başlar.

TROMBOZ

- **Damar içinde** anormal **pıhtı oluşmasına** denir.
- **Virchow triadına** göre 3 nedene bağlı meydana gelir:
  - **Endotel hasarı ⇒ arteriyel trombüs**
  - **Anormal kan akımı (staz ⇒ venöz trombüs; türbülan akım ⇒ arteryal trombüs)**
  - **Hiperkoagülabilite ⇒ arteriyel ve venöz trombüs**

ENDOTEL HASARI

- **Kalpte ve arteriyel sistemde** trombüs oluşumunun en önemli nedenidir. En önemli nedenleri **MI ve ateroskleroz dur.**

ANORMAL KAN AKIMI (TÜRBÜLAN KAN AKIMI VEYA STAZ)

- **Türbülan akım** sonucu **endotelyal disfonksiyon** gelişir. **Bu** da **arteriyel** ve **kardiyak trombüs gelişimine** katkıda bulunur. **Venöz** tromboz gelişiminde **en önemli faktör stazdır.**

HİPERKOAGÜLABİLİTE

- Özellikle venöz tromboz gelişiminde rol oynar. **Primer (genetik)** veya **sekonder (edinsel)** olabilir

HİPERKOAGÜLASYON NEDENLERİ

Primer (Genetik)		
Yaygın	**Nadir**	**Çok Nadir**
• **Faktör V (Leiden) gen mutasyonu** • Protrombin gen mutasyonu • Faktör VIII, IX veya XI veya fibrinojen düzeylerinde artış	• Antitrombin III eksikliği • **Protein C eksikliği** • Protein S eksikliği	• Fibrinoliz defektleri • Homozigot homosistinüri

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Eritrositlerin oksidan ajanlara korunmasında etkili metabolik yolak?
pentoz fosfat yolu

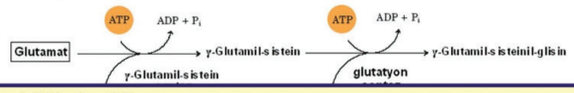
Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

2. H_2O_2 (hidrojen peroksit) indirgenmesi: H_2O_2 aerobik metabolizmanın bir ürünüdür ve ilaçlar, çevresel toksinler gibi etkenlerle ile devamlı oluşur. H_2O_2 ileri derecede **reaktif**tir ve DNA, proteinler ve doymamış yağ asitlerinde ciddi kimyasal değişikliklere yol açar. Bu reaktif oksijen radikalleri reperfüzyon hasarı, kanser, inflamatuar hastalıklar ve yaşlanma gibi birçok olayda sorumlu tutulmaktadır. H_2O_2 hücrelerden uzaklaştırılmak zorundadır ve bunun için iki enzim görev alır: ***glutatyon peroksidaz*** ve ***katalaz***.

Glutatyon **(γ-glutamil sisteinil glisin)**; **glutamat**, ***sistein*** ve **glisin** amino asitlerinin birleşmesiyle oluşur.

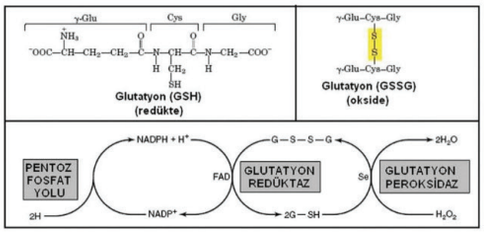
Şekil 5.43: Glutatyonun içinde üç amino asit bulunur: Glutamat, sistein ve glisin (γ-glutamil sisteinil glisin).



Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 215

Hücrelerde bulunan **redükte glutatyon** H_2O_2'i detoksifiye edebilir. Bu reaksiyon **selenyum** (selenosistein şeklinde) içeren bir enzim olan **glutatyon peroksidaz** ile katalizlenir ve koruyucu etkisi olmayan **okside glutatyon** oluşur. NADPH kullanan ve yapısında FAD içeren bir flavoenzim olan **glutatyon redüktaz** ise bu okside glutatyonu tekrar redükte glutatyona çevirir.

Şekil 5.44: Glutatyonun okside ve redükte hali



Antioksidan özelliğin sistein amino asitinden kaynaklandığına dikkat ediniz. Bu sayede sistein glutatyona antioksidan özellik kazandırır.

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim eksikliğinde HMY yeteri kadar kullanılamaz, dolayısı ile NADPH üretimi azalır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği insanlarda hastalığa neden olan enzim eksikliklerinin **en sık** nedenidir. Birçok dokuda alternatif NADPH üretim yolları bulunurken (NADPH bağımlı malat dehidrojenaz, **malik enzim**) eritrositlerde tek yol HMY'dur. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, NADPH üretiminin sadece HMY'na bağlı olduğu eritrositlerde, intrasellüler olarak oluşan serbest oksijen radikallerinin ve peroksidlerin uzaklaştırılması azalır. Çünkü redükte glutatyon eritrositleri oksidatif hasardan korumaktadır. Birçok ilaçlar (antimalarial ilaç olan primakin ve sülfonamidler gibi) ve enfeksiyonlar yatkın bireylerde oksidan stres oluşturarak hemolitik krizlere yol açar. Ayrıca hastalığın bazı formlarında bakla yenmesi de hemolitik krizleri tetikler (favizm).

İLGİLİ NOTLAR

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Eritrositlerin oksidan ajanlara korunmasında etkili metabolik yolak?
pentoz fosfat yolu

Sonuçta glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, eritrosit HMY'nu kullanamaz, NADPH üretemez, eritrosit membranında glutatyon redükte halde tutulamaz ve oksidan stereslerle başa çıkamaz. ***Oksidan stres glukoz-6-fosfatı eksik hastalarda hemolitik kriz ile sonlanır.***

Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 216

4. Lökositler ve fagositoz: Nötrofil ve monositler fagosite ettikleri mikroorganizmaları yok etmek için oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız mekanizmalar olmak üzere iki sistem kullanırlar. Oksijen bağımlı mekanizmalar myeloperoksidaz ve serbest radikal sistemini içerirken, oksijen bağımsız mekanizmalar lizozomları ve bunların neden oldukları pH değişimlerini içerirler.

Myeloperoksidaz sisteminde fagositik hücreler, hücre membranlarına yerleşmiş **NADPH oksidaz** sistemi ile moleküler oksijeni **süperoksite** (O_2^-) çevirirler. Oluşan süperoksit, **süperoksit dismutaz** enzimi ile H_2O_2'e indirgenir. Fagolizozomlarda bulunan bir enzim olan **myeloperoksidaz** sayesinde H_2O_2 klorür iyonları ile **hipokloröz asite** (HOCl) dönüştürülür ki bu bakterisidal etkili bir ajandır. Oluşan fazla hidrojen peroksitte **katalaz** veya **glutatyon peroksidaz**la nötralize edilir. NADPH oksidazın konjenital eksikliğinde tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karekterize **"Kronik Granülomatöz Hastalık"** görülür.

Süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, selenyum, A-E-C vitaminleri, β-karoten, seruloplazmin, sistein ve katalaz vücutta bulunan başlıca antioksidanlardır.

5. Deoksiriboz oluşumu: Pürin ve pirimidin nükleotitlerinin DNA replikasyonuna prekursor olabilmesi için, şekerinin deoksi yapılması gerekir. Bunu yapan enzim **tioredoksin redüktaz** enzimidir ve koenzim olarak NADPH kullanır.

6. Aldoz redüktaz: Glukozun sorbitole dönüşümünü yapan enzimdir ve NADPH kullanır. İlgili konu fruktoz metabolizmasında yer almaktadır.

7. **NO sentaz enzimi**: Arjininden nitrik oksit oluşumunu yapan enzim kompleksi çok sayıda koenzime ihtiyaç duyar. NADPH, FAD, FMN, hem halkası ve tetrahidrobiopterin.

6.1. KSENOBİYOTİK METABOLİZMASI

Ksenobiyotikler (Xenos=yabancı); ilaçlar, besin koruyucular, kimyasal karsinojenler, petrol ürünleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve böcek ilaçlarını da içeren milyonlarca maddeyi içerir. Bu maddeler, herhangi bir yolla vücuda girerler, herhangi bir metabolik yararları yoktur, çoğu zaman da maruziyetleri zararlıdır. Bu maddelerin bir şekilde vücuttan atılmaları gereklidir. Ksenobiyotiklerin metabolizasyonunda ana organ **karaciğer**dir ve 30 kadar enzim görev alır.

Kesenobiyotiklerin organizmaya zaraları üç ana başlık altında toplanabilir:

1. DNA, RNA ve proteinlerle kovalent bağlanarak yarattıkları sitotoksisite hücre ölümü ile sonuçlanabilir,
2. Bir proteine bağlanarak antijenitesini değiştirerek hapten gibi davranmasını sağlayabilir. Potansiyel olarak otoimmün hastalığa yol açabilirler,
3. Bazı moleküller karsinojen etkilerini gösterebilmek için sitokrom P450 ile aktive olmaları gerekir (indirek karsinojenler). Örneğin benzopirenler P450 ile aktive olduktan sonra karsinojen haline gelir.

Ksenobiyotiklerin metabolizasyonu (detoksifikasyon terimi de kullanılır) iki faz içerir. **Faz I**, ana reaksiyon olarak hidroksilasyonu içerir ve **monooksijenaz** sistem (**sitokrom P450**, 150'den fazla izoformu vardır) enzimleri tarafından katalizlenir. Monooksijenaz sistem enzimleri karaciğer başta olmak üzere, enterositlerinde dahil olduğu pek çok hücrenin **düz endoplazmik retikulumunda (mikrozom)** bulunur. Bu enzimler hidroksilasyon dışında, deaminasyon, dehalojenizasyon, desülfirasyon, epoksidasyon, peroksijenasyon ve redüksiyon gibi geniş kapsamlı reaksiyonları da katalizleyebilirler.

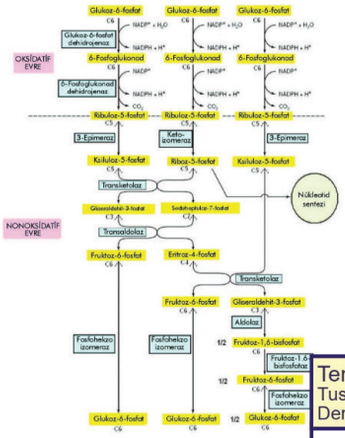
Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Eritrositlerin oksidan ajanlara korunmasında etkili metabolik yolak?
pentoz fosfat yolu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Nonoksidatif evre: Ribuloz-5-fosfat iki farklı enzim için substrattır. Ribuloz-5-fosfat epimeraz ile ksilüloz-5-fosfata, ribuloz-5-fosfat ketoizomeraz ile **riboz-5-fosfata** çevrilir. Daha sonra **transaldolaz** ve **transketolaz enzimleriyle** 3, 4 ve 7 karbonlu şekerler oluşur. Ayrıca nonoksidatif yoldaki gerekli tek koenzim, transketolaz reaksiyonundaki **tiamin pirofosfattır (TPP)**'tır ve ayrıca transketolaz enzimi **Mg^{+2}**'a ihtiyaç duyar. **Tiamin (B1) eksikliği düşünülen bir hastada eritrosit transketolaz aktivitesi** ölçülür. Riboflavin (B2) FAD ve FMN'nin öncülüdür ve **riboflavin eksikliğinde eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesi ölçülür.**



Şekil: Pentoz fosfat yolu

Nonoksidatif evrenin reaksiyonlarının hepsi geri dönüşlüdür. Riboz-5-fosfat kanda taşınan bir molekül değildir. HMY'nun çok aktif olmadığı hücreler riboz-5-fosfatlarını nonoksidatif yolla geri çevirerek **fruktoz-6-fosfat**tan sentezlerler.

Yolun düzenlenmesi NADPH konsantrasyonu ile olur. HMY'nun ilk iki enzimi olan **glukoz-6-fosfat dehidrojena:** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz** enzimleri allosteriktir ve hücre sitozolünde **NADPH** miktarının yükselmesiyle allosterik olarak inhibe olurlar. **İnsülin** ise bu yolun oksidatif evresinin iki enzimini defosforile ederek **aktive** ederken, **glukagon** enzimleri fosforilasyonla **inhibe** eder.

Pentoz fosfat yolu daima çok **soru** çıkaran **yolaktır** ve şu **spotların daima bilinmesi** önerilir:

Allosterik enzimler **glukoz-6-fosfat dehirdrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenazdır**; bu reaksiyonlara oksidatif ve geri dönüşsüz reaksiyonlar denir. Enzimler NADPH artışı ile allosterik olarak inhibe edilirken; insülin enzimleri defosforile aktive, glukagon enzimleri fosforile inhibe eder.

Yolağın giriş substratı ve son ürünü glukoz-6-fosfattır, substratı ve son ürünü aynı olan başka metabolik yolak yoktur.

Yolağın amacı **NADPH** üretmek ve **riboz-5-fosfat** üretmektir.

Non-oksidatif evrede ortaya çıkan **4, 5 ve 7 karbonlu şekerler** önemlidir, insanda 4 karbonlu şekerler kullanılmaz, ama 5 ve 7 karbonlu şekerlere ihtiyaç vardır, transaldolaz ve transketolaz enzimleri sayesinde bu şekerler üretilir. Ayrıca diyetle gelen 4, 5 ve 7 karbonlu şekerlerin glukoz-6-fosfat ara elemanı üzerinden genel şeker metabolizmasına ve glikolize dahil olması sağlanır.

Yolakta altı glukoz-6-fosfat için düşünülürse, 6 CO_2 (ikinci allosterik enzim 6-fosfoglukonat dehidrojenazın CO_2 çıkardığına dikkat ediniz) çıkışı olur, bu aslında bir glukozun tam oksidasyonudur. Buna rağmen yolak **ATP** üretmez, hatta yolakta **ATP tüketimi** de yoktur.

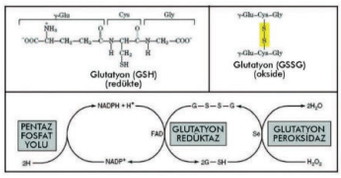
Transketolazın koenzimi **tiamin pirofosfattır**.

Pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'nın kullanıldığı başlıca yedi farklı tip reaksiyon vardır. 1.İndirgeyici biyosentez reaksiyonları, 2.H_2O_2'in suya indirgenmesi, 3.Sitokrom P450 sistemi, 4.Lökositlerde bakterisidal etki için kullanılır, 5.Deoksiriboz oluşumu, 6.Aldoz redüktaz enzimi, 7.NO sentaz enzimi

1. **İndirgeyici biyosentez:** NADPH, **yağ asiti ve kolesterol biyosentezi** gibi **indirgen biyosentezlerde** elektron kaynağı olarak kullanılır.
2. **H_2O_2 (hidrojen peroksit) indirgenmesi:** H_2O_2 aerobik metabolizmanın bir ürünüdür ve ilaçlar, çevresel toksinler gibi etkenlerle ile devamlı oluşur. H_2O_2 ileri derecede **reaktiftir** ve DNA, proteinler ve doymamış yağ asitlerinde ciddi kimyasal değişikliklere yol açar. H_2O_2 hücrelerden uzaklaştırılmak zorundadır ve bunun için iki enzim görev alır: **glutatyon peroksidaz** ve **katalaz**.

Glutatyon (**γ-glutamil sisteinil glisin**); **glutamat**, **sistein** ve **glisin** amino asitlerinin birleşmesiyle oluşur. Hücrelerde bulunan **redükte glutatyon** H_2O_2'i detoksifiye edebilir. Bu reaksiyon

Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 060



Şekil: Glutatyonun redükte ve okside durumları ve oksidan streslerin suya indirgenmesi

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim eksikliğinde HMY yeteri kadar kullanılamaz, dolayısı ile NADPH üretimi azalır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği insanlarda hastalığa neden olan enzim eksikliklerinin **en sık** nedenidir. Birçok dokuda alternatif NADPH üretim yolları bulunurken (**malik enzim**) eritrositlerde tek yol HMY'dur. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, NADPH üretiminin sadece HMY'na bağlı olduğu eritrositlerde, intrasellüler olarak oluşan serbest oksijen radikallerinin ve peroksidlerin uzaklaştırılması azalır. Çünkü redükte glutatyon eritrositleri oksidatif hasardan korumaktadır. İlaçlar ve enfeksiyonlar yatkın bireylerde oksidan stres oluşturarak hemolitik krizlere yol açar. Ayrıca hastalığın bazı formlarında bakla yenmesi de hemolitik krizleri tetikler (favizm). Sonuçta glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, eritrosit HMY'nu kullanamaz, NADPH üretemez, eritrosit membranında glutatyon redükte halde tutulamaz ve

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Eritrositlerin oksidan ajanlara korunmasında etkili metabolik yolak?
pentoz fosfat yolu

oksidan stereslerle başa çıkamaz. **Oksidan stres glukoz-6-fosfat eksik hastalarda hemolitik kriz ile sonlanır.**

3. **Sitokrom P450:** Bu sistemin çalışabilmesi için **NADPH**'ya

Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 061

ettikleri mikroorganizmaları yok etmek için oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız mekanizmalar olmak üzere iki sistem kullanırlar. Oksijen bağımlı mekanizmalar myeloperoksidaz ve serbest radikal sistemini içerirken, oksijen bağımsız mekanizmalar lizozomları ve bunların neden oldukları pH değişimlerini içerirler.

Myeloperoksidaz sisteminde fagositik hücreler, hücre membranlarına yerleşmiş **NADPH oksidaz** sistemi ile moleküler oksijeni **süperoksite** (O_2^-) çevirirler. Oluşan süperoksit, **süperoksit dismutaz** enzimi ile H_2O_2'e indirgenir. Fagolizozomlarda bulunan bir enzim olan **myeloperoksidaz** sayesinde H_2O_2 klorür iyonları ile **hipokloröz asite** (HOCl) dönüştürülür ki bu bakterisidal etkili bir ajandır. Oluşan fazla hidrojen peroksitte **katalaz** veya **glutatyon peroksidaz**la nötralize edilir. NADPH oksidazın konjenital eksikliğinde tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterize **"Kronik Granülomatöz Hastalık"** görülür.

Süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, selenyum, A-E-C vitaminleri, β-karoten, seruloplazmin, sistein ve kataloz vücutta bulunan başlıca antioksidanlardır.

5. **Deoksiriboz oluşumu:** Pürin ve pirimidin nükleotitlerinin DNA replikasyonuna prekursor olabilmesi için, şekerinin deoksi yapılması gerekir. Bunu yapan enzim **tioredoksin redüktaz** enzimidir ve koenzim olarak NADPH kullanır.
6. **Aldoz redüktaz:** Glukozun sorbitole dönüşümünü yapan enzimdir ve NADPH kullanır. İlgili konu fruktoz metabolizmasında yer almaktadır.
7. **NO sentaz enzimi**: Arjininden nitrik oksit oluşumunu yapan enzim kompleksi çok sayıda koenzime ihtiyaç duyar. **NADPH**, FAD, FMN, **hem halkası** ve tetrahidrobiopterin.

KSENOBİYOTİK METABOLİZMASI

Ksenobiyotikler; ilaçlar, besin koruyucular, kimyasal karsinojenler, petrol ürünleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve böcek ilaçlarını da içeren milyonlarca maddeyi içerir. Bu maddeler, herhangi bir yolla vücuda girerler, herhangi bir metabolik yararları yoktur, çoğu zaman da maruziyetleri zararlıdır. Bu maddelerin bir şekilde vücuttan atılmaları gerekidir. Ksenobiyotiklerin metabolizasyonunda ana organ **karaciğer**dir ve 30 kadar enzim görev alır.

Ksenobiyotiklerin metabolizasyonu (detoksifikasyon terimi de kullanılır) iki faz içerir. **Faz I**, ana reaksiyon olarak hidroksilasyonu içerir ve **monooksijenaz** sistem enzimleri tarafından katalizlenir. Monooksijenaz sistem enzimleri karaciğer başta olmak üzere, enterositlerinde dahil olduğu pek çok hücrenin **düz endoplazmik retikulumunda (mikrozom)** bulunur. Bu enzimler hidroksilasyon dışında, deaminasyon, dehalojenizasyon, desülfirasyon, epoksidasyon, peroksijenasyon ve redüksiyon gibi geniş kapsamlı reaksiyonları da katalizleyebilirler.

Hidroksilasyon, faz I'in ana reaksiyonudur ve **monooksijenaz** veya **sitokrom P450** denen enzimlerle gerçekleştirilir. Monooksijenaz reaksiyonları **NADPH** ve **moleküler oksijen** kullanır hepsi **tek yönlüdür** bazı izoformlar **indüklenebilirler**. Karaciğer **mikrozom**larında bulunan monooksijenaz enzim sistemi, moleküler oksijeni kullanarak substratlarına bir hidroksil grubu (OH) ekler. **NADPH-sitokrom P450 redüktaz enzimi**, NADPH'tan **sitokrom P450**'ye (veya **sitokrom b5**) elektron transferini katalizler, indirgenmiş P450 moleküler oksijenin bir atomunun hidroksilasyonda kullanılmasını, diğer atomunun ise suya dönüşmesini sağlar. Ayrıca Adrenal korteks mitokondrilerinde bulunan sitokrom P450 ise steroid hormon ve kolesterol hidroksilasyonlarında rol oynar.

$R\text{-}H + O_2 + NADPH + H^+ \rightarrow R\text{-}OH + H_2O + NADP^+$

Faz II'de, ise faz I'de ön işlemleri yapılmış moleküllere, polar moleküller konjuge edilerek suda çözünürlükleri arttırılır. Faz II'de konjugasyon işlemleri, **glukronik asit, sülfat, asetat, glutatyon, metil** grubu ve **glisin** gibi moleküllerle yapılır. Ksenobiyotik metabolizmasında amaç, yabancı molekülün su çözünürlüğünü arttırmak ve idrar veya safra gibi bir sulu bileşenle atılmasını sağlamaktır.

Glutatyonun kullanıldığı yerler;

Ksenobiyotik faz II reaksiyonlarında konjugasyon amaçlı kullanılır.

Hidrojen peroksitin suya indirgenmesi sırasında glutatyon peroksidaz için indirgen güç sağlar.

İndirgenmiş durumdaki enzimlerin -SH gruplarının sağlanmasında önemli bir hücre içi indirgen ve antioksidandır.

Lökotrienlerin sentezlendiği lipooksijenaz yolunda, **LTA4'ün LTC4'e dönüşümü** sırasında yapıya tam bir glutatyon katılımı olur.

Bazı amino asitlerin böbrekte hücre zarından transferinde redükte glutatyon taşıyıcı olarak rol alır. Bu döngünün ilk reaksiyonu γ-glutamil transferaz enzimi (GGT) tarafından katalizlenir. GGT safra kanalikülleri ve renal tubullerde bulunur, hepatobiliyer hastalıklarda klinik olarak kullanılır.

Amino asit + GSH → γ-glutamil amino asit + sisteinilglisin

DİĞER MONOSAKKARİTLERİN METABOLİZMASI

FRUKTOZ METABOLİZMASI

Yıkıldığı zaman eşit oranda glukoz ve fruktoz açığa çıkaran sukroz fruktozun en önemli kaynağıdır. Ayrıca fruktoz pek çok meyve, sebze ve balda serbest monosakkarit olarak bulunur. Dolayısı ile yemek sonrası kanda glukozun yanında yüksek oranda fruktoz bulunur. Glukozun aksine fruktoz insülin salınımı için zayıf bir uyaran olup, hücrelere **fruktoz girişi de insülinden bağımsızdır**. Fruktoz kas hücresi ve adipositlere **GLUT5** ile girer. Fruktoz dokularda glukoz ve glikojene çevrilerek metabolize edilir.

Fruktozun da glukoz gibi ana metabolik yollara katılabilmesi için önce fosforile edilmesi gerekir. Bu **hekzokinaz veya fruktokinazla** yapılır.

Hekzokinaz: Fruktozu, fruktoz-6-fosfata çevirerek glikolize dahil eder. Fruktoz için Km'i yüksektir, yani ilgisi azdır. Bu nedenle, karaciğerde aktivitesi düşüktür. Hekzokinaz, kasta ise fruktoz metabolizması için temel yoldur.

Fruktokinaz: Fruktoz fosforilasyonunda karaciğerdeki ana enzimdir. Enzimin Km değeri fruktoz için çok düşüktür, yani ilgisi yüksektir. Karaciğer, böbrek ve ince barsakta bulunur ve ATP'yi fosfat vericisi olarak kullanarak fruktozu, fruktoz-1-fosfata çevirir. Fruktokinaz kasta bulunmaz.

Karaciğer, böbrek ve ince barsak gibi glukoneogenetik dokularda, fruktokinaz ile oluşan fruktoz-1-fosfat, daha sonra **aldolaz B** enzimi sayesinde dihidroksi-asetonfosfat (DHAP) ve D-gliseraldehite yıkılır. DHAP direkt olarak glikolize veya glukoneogeneze girebilirken, gliseraldehit **triokinaz** enzimi ile gliseraldehit-3-P'a çevrilir ve glikolitik yola dahil edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Eritrositlerin oksidan ajanlara korunmasında etkili metabolik yolak?
pentoz fosfat yolu

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

TUSEM TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ — Biyokimya Soru Kampı — 65

184. Normalde plazmada laktat/pirüvat oranı 10/1 oranındadır. Bir yenidoğanda bu oranın <10 olması aşağıdaki enzimlerden hangisinin genetik eksikliğini düşündürür?

A) Piruvat dehidrojenaz
B) Piruvat karboksilaz
C) Piruvat kinaz
D) Fruktoz-1,6-bisfosfataz
E) Piruvat dekarboksilaz

185. İnsülin ve glukagon, aşağıdaki bileşiklerden hangisi üzerinden karaciğerde glikoliz ve glukoneogenezin hızını kontrol eder?

A) Fruktoz-6-fosfat
B) Fruktoz-1,6-bisfosfat
C) Fruktoz-2,6-bisfosfat
D) Glukoz-6-fosfat
E) 1,3-bisfosfogliserat

Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 065

186. Pentoz fosfat yolu ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) ATP kullanılan bir yoldur.
B) Eritrosit membran bütünlüğü için önemlidir.
C) Glutatyon redüktaz enzimi için kofaktör sağlar.
D) Nükleotidler için riboz kaynağıdır.
E) Lipid sentezi için gereklidir.

TUSEM
www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Eritrositlerin oksidan ajanlara korunmasında etkili metabolik yolak?
pentoz fosfat yolu

68 Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 068

193. 7 yaşında erkek bir hastada ateşli bir enfeksiyon sırasında kullanılan bir ilaca bağlı artmış eritrosit hemolizi saptanmıştır. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin genetik eksikliği en olasıdır?

A) Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
B) Glutatyon peroksidaz
C) Katalaz
D) Piruvat dehidrojenaz
E) Transketolaz

194. Aşağıdaki metabolik yollardan hangisi glutatyonun antioksidan fonksiyonu için özellikle önemlidir?

A) Glikoliz
B) Glukoneogenez
C) Pentoz fosfat yolu
D) Yağ asitlerinin oksidasyonu
E) Krebs döngüsü

195. Vücutta oluşan oksitleyici türlerle (reaktif oksijen türevleri) yan zincirleri oksidasyona uğrayan aminoasit aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sistein
B) Serin
C) Glisin
D) Alanin
E) İzolösin

TUSEM
www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Glukokinaz enzimi için doğru ifadeler hangisi?
karaciğer ve pankreasta bulunur. Km ve Vmax yüksektir.

Tusem Konu Kitabı

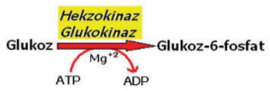
Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

1-Hücrenin mitokondrisi ve oksijeni varsa, glukozdan elde ettiği piruvatları mitokondri matriksine ileri oksidasyona gönderir. Krebs döngüsü sayesinde bir glukozdan maksimum ATP kazancı elde edilir, bir glukozun iki piruvata parçalanmasından elde edilen enerji -146 kJ/ mol iken, glukozun Krebs döngüsü ile CO_2 ve H_2O'ya kadar ileri oksidasyonundan elde edilen enerji -2840 kJ/mol'dür. NADH+H⁺'lardaki elektronları ETZ'ne malat-aspartat veya gliserol fosfat mekiklerinden (bkz ETZ) biri ile aktarır ve böylece hücre sitozolünde glikolizin devamı için NAD^+ miktarını yüksek tutar. Buna **aerobik glikoliz** denir.

2-Hücrenin mitokondrisi yoksa (eritrosit gibi) veya mitokondrisi var da o an yeteri kadar oksijeni yoksa (egzersiz yapan kas gibi), hücre ETZ kullanamaz ve mecburen hücre sitozolünde bulunan NADH+H⁺'ları tüketmek için piruvatı laktata çevirir. Piruvatın laktata dönüşüm sırasında hücre sitozolünde NADH+H⁺, NAD^+'a yükseltgenir. Böylece hücre sitozolünde glikolizin devamı için NAD^+ miktarını yüksek tutulur. Buna **anaerobik glikoliz** denir. *Eritrosit için unutulmaması gereken mitokondrisinin olmadığıdır. Mitokondrisi olmadığı için eritrosit, Krebs döngüsünü, yağ asitlerinin ß-oksidasyonunu, amino asitlerin karbon iskeletlerinin oksidasyonunu ve keton cisimlerinin oksidasyonunu enerji amaçlı kullanmaz. Eritrositin tek enerji elde etme yolu; bir glukozu iki laktata okside ettiği anaerobik glikolizdir.* ***Yani eritrositin tek yakıtı glukoz ve tek enerji elde etme yolu anaerobik glikolizdir.***

Şekil 5.15: Hücreye alınan glukoz hemen fosfatlanır



Hücre içine alınan glukozun fosfatlanmasının iki temel sebebi vardır. 1- GLUT'lar glukoz dışında bir molekül tanımadığı için glukoz-6-fosfat hücre içine hapsedilir. 2- Hücre içi glukoz konsantrasyonu her zaman hücre dışı alanlardan düşük tutulmuş olur, böylece hücre içine her zaman glukoz girişi garanti altına alınmış olur.

İki sebepten dolayı glukoz hücre içine alındıktan sonra hızla fosforlanır. Birincisi; glukoz-6-fosfat, üç boyutlu yapı olarak glukozdan farklı bir moleküldür, artık GLUT'lar tarafından tanınmaz ve böylece hücre dışına çıkamaz, yani ***glukoz-6-fosfat hücre içine hapsolur****. Tüm fosforile bileşikler, yüklü oldukları için hücre membranını geçemezler, yani hücre içinde hapsolmuşlardır. Glikolitik yolakta glukozdan piruvata kadar olan tüm ara bileşiklerin fosforile olduğuna dikkat ediniz.*

İkicisi ise; glukozun hücreye girişi ***kolaylaştırılmış difüzyon****la konsantrasyon gradiyenti doğrultusunda olur (kolaylaştırılmış difüzyon yüksek konsantrasyondan, düşük konsantrasyona doğrudur). Hücre glukozu, glukoz-6-fosfata çevirerek her zaman sitozoldeki glukoz konsantrasyonunu kapillerden (veya intertisyel alandan) düşük tutar. Böylece hücreye* ***glukoz girişi garanti altına alınmış*** *olur.*

Glukozun 6. karbonundan fosforlanmasında, yani glikolizin ilk basamağında hekzokinaz

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 171

Hekzokinaz (Tip I, II ve III):

1. Bütün hücrelerde mevcuttur. Hekzokinaz I, birçok dokuda sentezlenir. Hekzokinaz II, özellikle insülin ile glukoz girişinin uyarıldığı, GLUT4 bulunan iskelet kası, kalp kası ve yağ dokusunda bulunan izoformdur.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

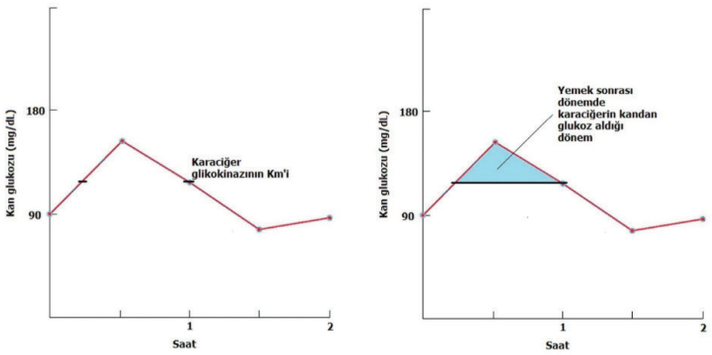
Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Glukokinaz enzimi için doğru ifadeler hangisi?
karaciğer ve pankreasta bulunur. Km ve Vmax yüksektir.

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 172

2. Glukozun yanı sıra diğer heksozları da fosforilleyebilir.
3. Glukoz için **düşük Km**'e (0,1 mM), dolayısı ile yüksek afiniteye sahiptir. Bu glukozun düşük konsantrasyonlarında bile yeterli derecede fosforlanması anlamına gelir. Düşük Km'e sahip olmasının avantajı, kan ve hücre içi ortam arasındaki glukoz konsantrasyon farkını devam ettirmesidir (*hücrelerde glukozun hücre içi konsantrasyonu intertisyel alanlardan düşüktür*). Şöyle ki, hücre içinde glukoz düşük Km'li hekzokinaz tarafından devamlı fosforillenecek ve her zaman hücre içi glukoz konsantrasyonu kandaki glukoz konsantrasyonundan düşük tutulacaktır. Böylece kan glukoz düzeyi azalsa bile dokuya glukoz girişi garanti altına alınmış olacaktır.
4. Glukoz için **düşük Vmax**'a sahiptir. Bunun anlamı, hekzokinaz büyük miktarda glukozu fosforilleyemez.
5. Hekzokinaz, kendi oluşturduğu ürün olan glukoz-6-fosfat ile **allosterik olarak inhibe** olur. **İnsülin tarafından indüklenmez.**

Şekil 5.16: Yemek sonrası 0-2 saat kan glukozunun temsili değerleri (90 mg/dL, 5mmol/L'ye denk gelir)



Glukokinaz:

1. Karaciğerde ve pankreas β-hücrelerindeki glukozun 6. karbonundan fosforilasyonunda temel enzimdir.
2. Glukokinaz, **glukoza spesifik**tir diğer heksozları fosfatlamaz.
3. Glukoz için **yüksek Km**'e (5 mM-10 mM) sahiptir. Yüksek Km'e sahip olduğu için sadece yemek sonrası dönem gibi hepatosit içi glukoz konsantrasyonun arttığı dönemlerde etkilidir.
4. Glukokinaz yüksek **Vmax**'a sahiptir. Çünkü yemek sonrası dönemde kan glukozu, ortalama 1 saatlik bir zaman aralığında yüksek kalır. Karaciğer, bu kısıtlı zaman aralığında yüksek Km'li glukokinazı ile fazla miktarda glukozu fosfatlayıp önce kendi kullanılabilir enerjisini (ATP ve $NADH+H^+$) arttırır. Sonra enerji fazlasıyla glikojen depolarını doldurur, hala fazla enerjisi varsa yağ asiti sentezleyerek, karbonhidratlardan gelen fazla enerjiyi depolar. Çünkü karaciğer bir sonraki öğüne kadar kan şekerini normal sınırlarda tutmakla yükümlüdür. Karaciğer açlık (glukagon hakimiyeti) durumuna geçildiğinde **glukoneogenez** ve **glikojenoliz** ile kan şekerini normoglisemik tutar. Açlık durumuna geçildiğinde glikojen depoları dolu olmalı ve yağ dokusunda yüksek maliyetli glukoneogenezi kar-

172

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Glukokinaz enzimi için doğru ifadeler hangisi?
karaciğer ve pankreasta bulunur. Km ve Vmax yüksektir.

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 173

şılayacak yağ asiti rezervi bulunmalıdır. Bu yüzden karaciğer tüm bu işler için gereken glukoz-6-fosfatı ortalama 1 saatlik periyotta kandan hızla çekmek zorundadır ve yüzden glukokinaz enziminin hem **Vmax'ı yüksek** olmalıdır hem de **glukoz-6-fosfat ile inhibe olmamalıdır.** Ayrıca pankreas β-hücrelerinde ise yüksek Km ve yüksek Vmax'a sahip glukokinaz kana insülin çıkışından sorumludur.

5. Glukokinaz düzeyleri, karbonhidrattan zengin diyet ve **insülin** gibi etkenlerle hücre içinde artar. Yani **insülinle indüklenir**. Ayrıca ürünü olan **glukoz-6-fosfat ile inhibe olmaz**.

Tablo 5.8: Glukokinaz ve hekzokinaz enzimleri arasındaki temel farklar

HEKZOKİNAZ	GLUKOKİNAZ (HEKZOKİNAZ D)
Tüm hücrelerde bulunur.	Karaciğerde ve pankreas β hücrelerinde bulunur.
Fruktoz, mannoz gibi heksozları da fosforlar.	Sadece glukoza **spesifik**.
Km düşük (glukoza yüksek affinite).	**Km yüksek** (glukoza düşük affinite).
Vmax düşük.	**Vmax yüksek**.
Glukoz-6-fosfat ile allosterik olarak inhibe olur.	Glukoz-6-fosfat ile allosterik inhibe olmaz, **insülinle indüklenir**.

Kan şekeri regülasyonunda ana organ karaciğerdir. Karaciğer toklukta glukozu yüksek miktarda alır, glikojen depolarını (glikojenez) doldurur ve karbonhidrat fazlasıyla triaçilgliserol sentezler; karaciğer açlıkta ise glikojenini yıkar (glikojenoliz), glukoneogenez yapar ve kan şekerini 60 mg/dL üzerinde tutar. Böylece karaciğer toklukta, yani insülin hakimiyetinde glukozu alır ve depolar; açlıkta, yani glukagon hakimiyetinde ise kan şekerini belli bir seviyenin üzerinde tutmak için iki metabolik yolağı aktifler; glikojenoliz ve glikoneojenez.

Yemek sonrası dönemde kan şekeri yükselir ve yükselen kan şekerine cevap olarak pankreastan insülin ekzositozu gelir. Kanda artan insülin, kas ve yağ dokusunda GLUT 4'leri uyarır ve bu dokulara yoğun bir glukoz girişi yapar. Karaciğerin glukokinazının Km'i yüksektir. Bunun yorumu, karaciğer ancak kan glukoz konsantrasyonu belli bir seviyenin üzerine çıktığı zaman glukoz alabilir ve bu seviyenin altına indiğinde kandan glukoz alamaz şeklindedir. Dolayısı ile karaciğer, kan şekeri yükseldiğinde kandan yoğun bir şekilde glukoz alır, GLUT 4'ler sayesinde kan şekeri kas ve yağ dokusuna sokulup kan şekeri belli bir seviyenin altına inince artık kandan glukoz alamaz (kan şekeri postprandial 2. saatte normoglisemik olur).

İnsülin ve glukagon birbirine karşıt çalışan hormonlardır. Kan şekeri yükseldiği zaman insülin kan şekerini normoglisemik yapmaya çalışır. Kan şekeri düşme eğiliminde olduğu zaman ise glukagon kan şekerini normoglisemik yapmaya çalışır. Organizma gıda alır kan şekeri yükselir, hemen insülin devreye girer ve kısa sürede kan şekerini normoglisemik yapar. Açlık döneminde ise kan şekeri düşme eğilimindedir, glukagon devreye girer ve kana karaciğer tarafından serbest glukoz verilmesini sağlayarak kan şekerini normoglisemik yapmaya çalışır. Aslında her iki hormonun da amacı organizmayı normoglisemik yapmaktır.

Glukoz-6-fosfat, hücre içinde birçok metabolik yöne gidebilecek bir moleküldür. Her hücre kendi *metabolik kabiliyeti doğrultusunda glukoz-6-fosfatı metabolik yolaklarında substrat olarak kullanır. Karaciğer, böbrek ve ince barsak hücreleri glukoneojenetik dokulardır, glukoz-6-fosfataz enzimleri vardır ve ihtiyaç doğrultusunda glukoz-6-fosfatın, fosfatını koparark kana serbest glukoz verebilirler. Kas ve karaciğer başlıca glikojen depolayan hücrelerdir ve glukoz-6-fosfat üzerinden glikojen sentezleyebilirler. Birçok hücre de aktif olan diğer bir yol ise heksoz monofosfat yoludur ve glukoz-6-fosfat bu yol için de kullanılan bir substattır.*

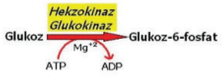
173

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Glukokinaz enzimi için doğru ifadeler hangisi?
karaciğer ve pankreasta bulunur. Km ve Vmax yüksektir.

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



Şekil: Hücre içine giren glukozun fosfatlanması

İki sebepten dolayı glukoz hücre içine alındıktan sonra hızla fosforlanır.

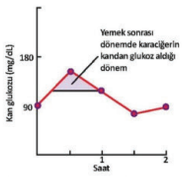
1. Glukoz- 6-fosfat, GLUT'lar tarafından tanınmaz ve böylece hücre dışına çıkamaz, yani **glukoz-6-fosfat hücre içine hapsolur**. Tüm fosforile bileşikler, yüklü oldukları için hücre

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 050

hücreye **glukoz girişi garanti altına alınmış** olur.

Glukokinaz ve hekzokinaz enzimleri arasındaki temel farklar

HEKZOKİNAZ	GLUKOKİNAZ (HEKZOKİNAZ D)
Tüm hücrelerde bulunur	Karaciğerde ve pankreas β hücrelerinde bulunur
Fruktoz, mannoz gibi heksozları da fosforlar	Sadece glukoza spesifik
Km düşük (glukoza yüksek affinite)	Km yüksek (glukoza düşük affinite)
Vmax düşük	Vmax yüksek
Glukoz-6-fosfat ile allosterik olarak inhibe olur	Glukoz-6-fosfat ile allosterik inhibe olmaz
İnsülinden etkilenmez	İnsülinle indüklenir



Şekil: Yemek sonrası 0-2 saat kan glukozunun temsili değerleri (90 mg/dL, 5mmol/L'ye denk gelir)

Kan şekeri **regülasyonunda ana organ karaciğerdir.** Karaciğer toklukta glukozu yüksek miktarda alır, glikojen depolarını (glikojenez) doldurur ve karbonhidrat fazlasıyla triaçilgliserol sentezler; karaciğer açlıkta ise glikojenini yıkar (glikojenoliz), glukoneogenez yapar ve kan şekerini 60 mg/dL üzerinde tutar. Böylece karaciğer insülin hakimiyetinde glukozu alır ve depolar; glukagon hakimiyetinde ise kan şekerini belli bir seviyenin üzerinde tutmak için iki metabolik yolağı aktifler; glikojenoliz ve glikoneojenez.

Yemek sonrası dönemde kan şekeri yükselir ve yükselen kan şekerine cevap olarak pankreastan insülin ekzositozu gelir. Kanda artan insülin, kas ve yağ dokusunda GLUT 4'leri uyarır ve bu dokulara yoğun bir glukoz girişi yapar. Karaciğerin glukokinazının Km'i yüksektir. Bu yüzden karaciğer ancak kan glukoz konsantrasyonu belli bir seviyenin üzerine çıktığı zaman glukoz alabilir ve bu seviyenin altına indiğinde kandan glukoz alamaz. İnsülin ve glukagon birbirine karşıt çalışan hormonlardır. Kan şekeri yükseldiği zaman insülin kan şekerini normoglisemik yapmaya çalışır.

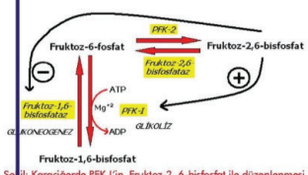
Glikolizdeki ikinci allosterik basamak, fosfofruktokinaz-1 (PFK-1) enzimi ile fruktoz-6-fosfattan fruktoz-1,6-bifosfat oluşumudur. ATP'nin kullanıldığı glikolizdeki ikinci basamaktır. PFK-I enzimi ATP'den kopardığı fosfatı fruktoz-6-fosfat'ın 1. konumuna aktarır ve fruktoz-1,6-bisfosfat yapar. Glikolizde bu aşamaya kadar toplam 2 ATP kullanılır. **PFK-I basamağı glikolizdeki baskın düzenleyici basamaktır.**



Şekil: Fosfofruktokinaz I basamağı

PFK-1 allosterik bir enzimdir ve esas olarak hücrenin enerji dengesine göre çalışma hızı düzenlenir. PFK-1, ATP ve **sitratın** yüksek düzeyleri ve yüksek yağ asiti konsantrasyonlarıyla allosterik olarak inhibe edilirken, yüksek ADP, AMP, fruktoz-6-fosfat ve inorganik fosfat ile aktive edilir. Ayrıca sadece karaciğerde bulunan aktivatörü **fruktoz-2,6-bisfosfattır** ve en güçlü pozitif allosterik efektörüdür.

PFK-1 enziminin bilinen en güçlü allosterik aktivatörü **fruktoz-2,6-bisfosfattır** ve **sadece karaciğerde** bulunur. Fruktoz-2,6-bisfosfat aynı zamanda bir glukoneogenez enzimi olan fruktoz-1,6-bifosfatazın (aynı basamağı tersine çeviren enzimdir) inhibitörüdür.



Şekil: Karaciğerde PFK-I'in, Fruktoz-2, 6-bisfosfat ile düzenlenmesi

Fruktoz-2,6-bisfosfat, fruktoz-6-fosfattan **PFK-2** enzimi etkisi ile oluşur. Yemek sonrası dönemde yüksek kan glukoz konsantrasyonu sırasında karaciğerde fruktoz-2,6-bisfosfat oluşur ve glikolizin maksimum hızda sürmesi için hizmet eder. Zaman içinde insülin hakimiyetinden glukagon hakimiyetine geçilince **fruktoz-2,6-bifosfataz** aktif hale gelir ve fruktoz-2,6-bisfosfat yıkılarak tekrar fruktoz-6-fosfat oluşur. PFK-2 ve fruktoz-2,6-bifosfataz aslında aynı enzimdir **(bifonksiyonel enzim** çift **yönlü** çalışan **allosterik enzim)**. Daha önceleri farklı iki enzim sanıldığı için iki farklı isim verilmiştir. Defosforile hali PFK-2 (insülin tarafından defosforile edilir) yönünü oluştururken, fosforile hali fruktoz-2,6-bisfosfataz (glukagon tarafından fosforile edilir) yönünü oluşturur. Beslenme sırasında fruktoz-2,6-bifosfat düzeyi yüksektir ve bu PFK-1'i aktive ederek glikolizi uyarır. Açlıkta ise fruktoz-2,6-bifosfat düzeyi azalır ve glikoliz inhibe olurken glukoneogenez aktive olur. Bu çift yönlü çalışan allosterik enzim insülin ve glukagon dışında allosterik olarakta sitozoldeki **fruktoz-6-fosfat** miktarından etkilenir. Eğer glikoliz hızlıysa sitozolde fruktoz-6-fosfat miktarı yüksektir, fruktoz-6-fosfat, PFK-2 yönünün çalışmasını hızlandırır ve fruktoz-2,6-bisfosfat miktarını arttırır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Glukokinaz enzimi için doğru ifadeler hangisi?
karaciğer ve pankreasta bulunur. Km ve Vmax yüksektir.

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

TUSEM TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ — Biyokimya Soru Kampı — 51

142. Pankreas aşağıdaki glukoz transporterlardan (GLUT) hangisinin yüksek Km değeri sayesinde, yükselen kan şekerine cevap olarak insülini salgılar?

A) GLUT 1
B) GLUT 2
C) GLUT 3
D) GLUT 4
E) GLUT 5

143. Tip I diyabet tanısı ile izlenen ve acil servise başvuran 17 yaşındaki erkek hastada ketoasidoz tanısı konulmuştur. Hastada kan glukozu 521 mg/dL ölçülmüştür. Bu hastanın yüksek kan glukozunu aşağıdaki önermelerden hangisi en iyi açıklar?

A) Karaciğere glukoz girişi azalmıştır
B) Pankreasa glukoz girişi azalmıştır
C) Kasa glukoz girişi azalmıştır
D) Karaciğerde glikojen sentezi hızlanmıştır
E) Karaciğerde keton sentezi hızlanmıştır

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 051

144. Hücre içine giren glukoz, glukokinaz ve hekzokinaz enzimleri ile hızlıca glukoz-6-fosfata çevrilir. Bu iki enzimin özellikleri kıyaslandığında hangi önerme doğrudur?

A) Glukokinaz tüm dokularda, hekzokinaz karaciğer ve pankreasta bulunur
B) Glukokinazın glukoz için Km değeri hekzokinazdan daha düşüktür
C) Glukokinaz insülinle indüklenirken, hekzokinaz insülinden etkilenmez
D) Reaksiyon ürünü olan glukoz-6-fosfat her iki enzimide allosterik olarak inhibe eder
E) Glukokinaz Vmax değeri hekzokinazdan daha düşüktür

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. 5 yaşında tip I diyabet hastasının kan şekeri neden yüksek?
GLUT-4'ler insülin yokluğunda yeteri kadar çalışmadığı için

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

7 **ENDOKRİN SİSTEM**

DİYABET TEDAVİSİ

GENEL BİLGİLER

İnsülin pankreasın beta hücre ribozomlarında sentezlenen yarı ömrü birkaç dakika olan peptit yapılı hormondur. Etkisini hücre membranında bulunan **tirozin kinaz reseptörlerini** uyararak yapar.

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 134

Glukoz Transporterleri

GLUT	Fonksiyon
• GLUT-1	• Kan beyin bariyerine glukoz geçişi
• GLUT-2	• İnsülin sekresyonunun regulasyonu
• GLUT-3	• Nöronlara glukoz geçişi
• GLUT-4	• Adipoz doku ve iskelet kaslarına insülin aracılı glukoz geçişi
• GLUT-5	• Früktoz absorpsiyonu
• SGLT-2	• Proksimal tubulden sodyum bağımlı glukoz geri alımı

TEPLİZUMAB

T-lenfosiite CD3 antikorudur. Geç başlangıçlı stage 2-3 tip 1 diyabet tedavisinde parenteral yoldan kullanılır. Allogenik pankreatik hücre terapisi donislisel de tip 1 diyabet tedavisinde yararlıdır.

İNSÜLİN PREPARATLARI

Tip 1 ve tip 2 diyabet tedavisinde subkutan yoldan verilirler. **Regüler (kristalize) insülin ve aspart insülin** intravenöz olarak da kullanılır. Regüler (kristalize) insülin agresif hidrasyonla birlikte diyabetik ketoasidoz tedavisinde tercih edilir. **Afrezza insülin inhalasyon** yoluyla verilir.

İnsülin Preparatları

İnsülin	Etki Başlangıcı	Pik Süresi	Etki Süresi
• Lispro, aspart ve glulusin	**5-15 dakika**	1-1.5 saat	**3-4 saat**
• Humanize regüler	30-60 dakika	2 saat	6-8 saat
• İnhale afrezza	**5-15 dakika**	1 saat	**3 saat**
• Humanize NPH	2-4 saat	6-7 saat	10-20 saat
• Glarjin	0.5-1 saat	**Düz**	**24 saat**
• Detemir	0.5-1 saat	**Düz**	**17 saat**
• **Degludek**	0.5-1.5 saat	**Düz**	**>40 saat**

LİSPRO / ASPART / GLULUSİN / AFREZZA

Etkileri **hızla başlayan kısa süren** insülinlerdir. Postprandiyal hiperglisemiyi hızla düzeltmek için tercih edilirler. Plazmada erkenden pik yaparlar. Hipoglisemi riski yüksek insülin preparatlarıdır.

Subkutan verilişte absorpsiyon değişkenliği hızlı hızlı etkililerde %5, regüler insülinde %25 ve NPH gibi orta etkililerde en yüksektir.

134

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. 5 yaşında tip I diyabet hastasının kan şekeri neden yüksek?
GLUT-4'ler insülin yokluğunda yeteri kadar çalışmadığı için

2. GLUKOZUN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ VE GLİKOLİZ

2.1.GLUKOZUN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ

Glikolitik yol, ***glukozun enerji (ATP)*** ve diğer metabolik yolların ara ürünlerini sağlamak için ***sitozolde*** oksidasyonudur. Bütün dokular glikoliz ile glukozu yıkabilirler. Hemen hemen tüm şekerler glukoza dönüştürülebilir, bu yüzden glukoz karbonhidrat metabolizmasının merkezinde yer alır. **Mitokondrisi ve yeterli oksijeni** olan hücrelerde **aerobik glikoliz** görülür ve glikolizin son ürünü pirüvattır. Glukozun laktata dönüşümü ise **anaerobik glikoliz**dir. *İkisi arasındaki en önemli fark, gliseraldehit-3-fosfatın oksidasyonu sırasında oluşan NADH+H⁺'ın tekrar oksidasyonu için (NAD^+ oluşumu için), ya oksijen varlığı ya da laktata dönüşüm gereklidir.* Anaerobik glikoliz, mitokondrisi olmayan **eritrosit** gibi hücrelerde veya egzersiz yapan kas gibi, dokulara yeterli oksijen sağlanamadığı durumlarda ATP oluşumunun ana yoludur.

Glukozun hücre içine alınması:

Glukoz hücre içine iki farklı yolla alınır; kolaylaştırılmış difüzyon ve kotransport.

Kolaylaştırılmış difüzyon: Glukozun hücre içine ana giriş yolu kolaylaştırılmış difüzyondur ve konsantrasyon farkına göre gerçekleşir (yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru). Kolaylaştırılmış difüzyonda **GLUT** (glukoz transporter) olarak adlandırılan ve

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 167

Tablo 5.7: Majör glukoz taşıyıcıları

GLUT1	Eritrosit, beyin, böbrek, kolon ve plasenta	Glukozun bazal yakalanması (Km değeri en düşük, yaklaşık 1 mM).
GLUT2	Karaciğer, pankreas β-hücreleri, İnce barsak ve böbrek	Glukozun hızlı yakalanması ve salınması, karaciğer ve böbrekte fazla glukozun kandan alınması, pankreastan insulin salınması (Km değeri çok yüksek 15-20 mM)
GLUT3	Beyin, plasenta ve testis	Glukoz yakalanması (Km değeri düşük).
GLUT4	***Yağ, kalp kası ve kası.***	***Glukozun insülinle uyarılan yakalanması*** (Km değeri 5 mM)
GLUT5	İnce barsak ve testis	Fruktoz emilimi
GLUT6	Dalak, lökosit ve beyin	
GLUT7	İnce barsak, kolon, testis ve prostat	
GLUT8	Testis ve sperm akrozomu	
GLUT9	Karaciğer, böbrek, barsak, akciğer ve plasenta	Barsak ve böbrekte ürat ve glukoz transportu
GLUT10	Kalp, akciğer, beyin, karaciğer, kas, plasenta, böbrek ve pankreas	Glukoz ve galaktoz taşınımı
GLUT11	Kalp kası ve iskelet kası	Glukoz ve fruktoz taşınımı
GLUT12	Kalp kası, iskelet kası, prostat ve plasenta	
SGLT-1	İnce barsak ve renal tubuller	Glukozun ince barsakta Na⁺'a bağlı etkin yakalanması
SGLT-2	Renal tubuller	Böbrek proksimal tübülünde konsantrasyon gradiyentine karşı emilimi.

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 167

*Yağ doku ve iskelet kasındaki **GLUT4** aktivitesi ve sayısı insülin ile artırılır.* Yağ ve kas dokusu vücutta kitle olarak en büyük dokular olduğu için yemekten sonra kan şekerinin azaltılmasında önemlidirler. İnsülin salınımındaki bir bozukluk bu dokulara glukoz girişini bozduğu için, hiperglisemi oluşturur. Yani insülin eksikliğinde (Tip I DM) GLUT 4'ler yeteri kadar uyarılamadığı için yemek sonrası dönemde kan şekeri düşürelemez. Tip II diabette ise insülin vardır fakat GLUT 4'ler yanıtsızdır ve yemek sonrası dönemde yine kan şekeri regüle edilemez.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. 5 yaşında tip I diyabet hastasının kan şekeri neden yüksek?
GLUT-4'ler insülin yokluğunda yeteri kadar çalışmadığı için

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 168

GLUT'lar içinde en önemlisi GLUT 4'tür. GLUT 4 kas, kalp kası ve yağ dokusunun glukoz taşıyıcısıdır. Kas ve yağ dokusu kitle olarak vücudun en büyük hücre grubunu temsil eder. Dolayısı ile yemek sonrası dönemde artan kan şekeri pankreastan insülin salınımına yol açar, insülin ise kas ve yağ dokusundaki GLUT 4'leri uyararak, kan şekerinin hızla kas ve yağ dokusu tarafından alınmasını sağlar. Bu sayede yemek sonrası 2. saatte kan şekeri normoglisemik olur.

İnsülin kas ve yağ dokusunda GLUT 4'lerin sayısını ve aktivitesini arttırır. Eğer insülin ile GLUT 4 arasındaki ilişki bozulursa kliniğe Diabetes Mellitus olarak yansır. İnsülin yoksa GLUT 4'ler uyarılamaz, hasta "Tip I diabet" kliniği ile tanımlanır; insülin varsa ve GLUT 4'ler yeteri kadar cevap vermiyorsa (hiperinsülinemi eşlik eder), hasta "Tip II diabet" kliniği ile tanımlanır.

Kotransport: *Glukozun konsantrasyonundan bağımsız olarak Na^+'un konsantrasyon gradiyenti sayesinde glukoz-Na^+ ile beraber taşınır.* Daha sonra Na^+, Na^+-K^+ ATPaz kullanılarak hücre dışına enerji harcanarak atılır (sekonder aktif transport). Bu tip taşıma işlemi **barsak epitel hücreleri**, **böbrek tübülüsleri** ve **coroid pleksus**ta oluşur. SGLT1 glukozun yanında galaktozu da taşır.

2.2.GLİKOLİZ

Glikoliz (glykys=tatlı, lysis=parçalanma), glukozun pirüvata **enerji elde etmek** amaçlı oksidasyonudur ve **sitozol**de oluşur. Glikolitik yol, reaksiyonlarının hiçbirine oksijen iştiraki olmamasına rağmen aerobik ve anaerobik olarak ikiye ayrılır. Bunun tek sebebi glikoliz sırasında sitozolde oluşan indirgenmiş ekivalanlardır ($NADH+H^+$). **Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enzimi ile katalizlenen gliseraldehit-3-fosfatın, 1,3-bisfosfoglisertata dönüşümü sırasında enzim, gliseraldehit-3-fosfattan kopardığı bir çift elektronu sitozolik NAD^+'lara aktararak $NADH+H^+$'a indirger. Her glukozun, iki piruvata oksidasyonunda iki çift elektron transportu olur, yani sitozolde iki NAD^+, ki $NADH+H^+$'a indirgenir. NAD^+ yoktan var olmaz yani her hücrenin sitozolünde NAD^+ miktarı sabittir. Eğer bu $NADH+H^+$'lardaki elektronlar bir şekilde tekrar tüketilip NAD^+'a yükseltgenmezse, sitozoldeki NAD^+'lar tükenince glikoliz durur. Glikoliz sırasında sitozolde oluşan $NADH+H^+$'ların tüketim şekline göre glikoliz **aerobik** ve **anaerobik** olmak üzere ikiye ayrılır.

Aerobik glikoliz de pirüvata kadar oksidasyon olur ve **mitokondrisi olan hücrelerde oksijen varlığında** gerçekleşir. Oluşan piruvat mitokondri matriksine taşınır ve Krebs döngüsünde CO_2 ve H_2O'ya kadar yıkılır (böylece bir glukozdan olabilecek en yüksek kazanç elde edilir). Sitozolde her glukozun 2 piruvata oksidasyonu sırasında oluşan 2 $NADH+H^+$ molekülü, **gliserol fosfat** veya **malat-aspartat mekiği** (bkz. Elektron transport zinciri, ETZ) kullanılarak mitokondri iç zarında bulunan ETZ'ne taşınır. Böylece elektronlarını ETZ'ne aktaran $NADH+H^+$'lar NAD^+'a dönüşür ve sitozolde NAD^+ miktarı yüksek tutulmaya çalışılır.

168

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. 5 yaşında tip I diyabet hastasının kan şekeri neden yüksek?
GLUT-4'ler insülin yokluğunda yeteri kadar çalışmadığı için

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

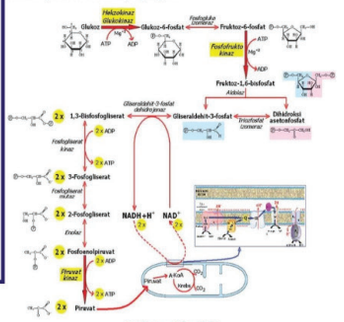
Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 049

Majör glukoz taşıyıcıları		
GLUT1	**Eritrosit**, beyin, böbrek, kolon ve plasenta	Glukozun bazal yakalanması (Km değeri en düşük, yaklaşık 1 mM).
GLUT2	Karaciğer, **pankreas** β-hücreleri, İnce barsak ve böbrek	Glukozun hızlı yakalanması ve salınması, karaciğer ve böbrekte fazla glukozun kandan alınması, pankreastan insulin salınması (Km değeri çok yüksek 15-20 mM)
GLUT3	**Beyin**, plasenta ve testis	Glukoz yakalanması (Km değeri düşük).
GLUT4	**Yağ, kalp kası ve kası.**	**Glukozun insülinle uyarılan yakalanması** (Km değeri 5 mM)
GLUT5	İnce barsak ve testis	**Fruktoz emilimi**
GLUT6	Dalak, lökosit ve beyin	
GLUT7	İnce barsak, kolon, testis ve prostat	
GLUT8	Testis ve sperm akrozomu	
GLUT9	Karaciğer, böbrek, barsak, akciğer ve plasenta	Barsak ve böbrekte ürat ve glukoz transportu
GLUT10	Kalp, akciğer, beyin, karaciğer, kas, plasenta, böbrek ve pankreas	Glukoz ve galaktoz taşınımı
GLUT11	Kalp kası ve iskelet kası	Glukoz ve fruktoz taşınımı
GLUT12	Kalp kası, iskelet kası, prostat ve plasenta	
SGLT-1	İnce barsak ve renal tubuller	Glukozun ince barsakta Na^+'a bağlı etkin yakalanması
SGLT-2	Renal tubuller	Böbrek proksimal tübülünde konsantrasyon gradiyentine karşı emilimi.

GLİKOLİZ

Glikoliz, glukozun pirüvata **enerji elde etmek** amaçlı oksidasyonudur ve **sitozolde** oluşur. Glikolitik yol, reaksiyonlarının hiçbirine oksijen iştiraki olmamasına rağmen aerobik ve anaerobik olarak ikiye ayrılır. Bunun tek sebebi glikoliz sırasında sitozolde oluşan indirgenmiş ekivalanlardır ($NADH+H^+$). **Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enzimi ile katalizlenen gliseraldehit-3-fosfatın, 1,3-bisfosfoglisertata dönüşümü sırasında enzim, gliseraldehit-3-fosfattan koparıdığı bir çift elektronu sitozolik NAD^+'lara aktararak $NADH+H^+$'a indirger. Her glukozun, iki piruvata oksidasyonunda iki çift elektron transportu olur, yani sitozolde iki NAD^+, iki $NADH+H^+$'a indirgenir. NAD^+ yoktan var olmaz yani her hücrenin sitozolünde NAD^+ miktarı sabittir. Eğer bu $NADH+H^+$'lardaki elektronlar bir şekilde tekrar tüketilip NAD^+'a yükseltgenmezse, sitozoldeki NAD^+'lar tükenince glikoliz durur. Glikoliz sırasında sitozolde oluşan $NADH+H^+$'ların tüketim şekline göre glikoliz **aerobik** ve **anaerobik** olmak üzere ikiye ayrılır.

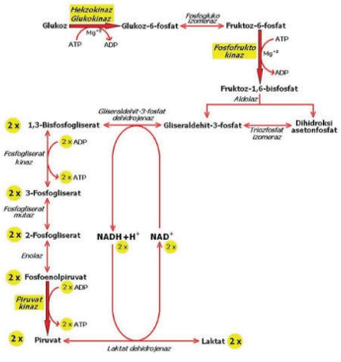
Aerobik glikoliz de pirüvata kadar oksidasyon olur ve **mitokondrisi olan hücrelerde oksijen varlığında** gerçekleşir. Oluşan pirüvat mitokondri matriksine taşınır ve Krebs döngüsünde CO_2 ve H_2O'ya kadar yıkılır. Sitozolde her glukozun 2 pirüvata oksidasyonu sırasında oluşan 2 $NADH+H^+$ molekülü, **gliserol fosfat** veya **malat-aspartat mekiği** kullanılarak mitokondri iç zarında bulunan ETZ'ne taşınır. Böylece elektronlarını ETZ'ne aktaran $NADH+H^+$'lar NAD^+'a dönüşür ve sitozolde NAD^+ miktarı yüksek tutulmaya çalışılır.



Şekil: Aerobik glikoliz

Hücrenin mitokondrisi ve oksijeni varsa, glukozdan elde ettiği piruvatları mitokondri matriksine ileri oksidasyona gönderir. $NADH+H^+$'lardaki elektronları ETZ'ne malat-aspartat veya gliserol fosfat mekiklerinden biri ile aktarır ve böylece hücre sitozolünde glikolizin devamı için NAD^+ miktarını yüksek tutar. Buna **aerobik glikoliz** denir.

Anaerobik glikolizde ise 1 mol glukoz, 2 mol laktata okside olur. **Eritrositlerin mitokondrisi yoktur ve anaerobik glikoliz yapmak zorundadır.** Eritrosit mitokondri içermediği için glikolitik yolda oluşan $NADH+H^+$'ları son basamak olan piruvatın laktata dönüşümünde NAD^+'a çevirmek zorundadır. Hücre sitozolünü NAD^+ yönünde fazla tutmak için piruvatı laktata çevirir.



Şekil: Anaerobik glikoliz

Glikoliz de ilk allosterik basamak, glukozun fosforilasyonudur. Bu reaksiyon için bir ATP harcanır. ATP'den koparılan fosfat glukozun 6.karbonuna takılır ve glukoz-6-fosfat oluşturulur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. 5 yaşında tip I diyabet hastasının kan şekeri neden yüksek?
GLUT-4'ler insülin yokluğunda yeteri kadar çalışmadığı için

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya Soru Kampı

51

142. Pankreas aşağıdaki glukoz transporterlardan (GLUT) hangisinin yüksek Km değeri sayesinde, yükselen kan şekerine cevap olarak insülini salgılar?

A) GLUT 1
B) GLUT 2
C) GLUT 3
D) GLUT 4
E) GLUT 5

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 051

143. Tip I diyabet tanısı ile izlenen ve acil servise başvuran 17 yaşındaki erkek hastada ketoasidoz tanısı konulmuştur. Hastada kan glukozu 521 mg/dL ölçülmüştür. Bu hastanın yüksek kan glukozunu aşağıdaki önermelerden hangisi en iyi açıklar?

A) Karaciğere glukoz girişi azalmıştır
B) Pankreasa glukoz girişi azalmıştır
C) Kasa glukoz girişi azalmıştır
D) Karaciğerde glikojen sentezi hızlanmıştır
E) Karaciğerde keton sentezi hızlanmıştır

144. Hücre içine giren glukoz, glukokinaz ve hekzokinaz enzimleri ile hızlıca glukoz-6-fosfata çevrilir. Bu iki enzimin özellikleri kıyaslandığında hangi önerme doğrudur?

A) Glukokinaz tüm dokularda, hekzokinaz karaciğer ve pankreasta bulunur
B) Glukokinazın glukoz için Km değeri hekzokinazdan daha düşüktür
C) Glukokinaz insülinle indüklenirken, hekzokinaz insülinden etkilenmez
D) Reaksiyon ürünü olan glukoz-6-fosfat her iki enzimide allosterik olarak inhibe eder
E) Glukokinaz Vmax değeri hekzokinazdan daha düşüktür

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

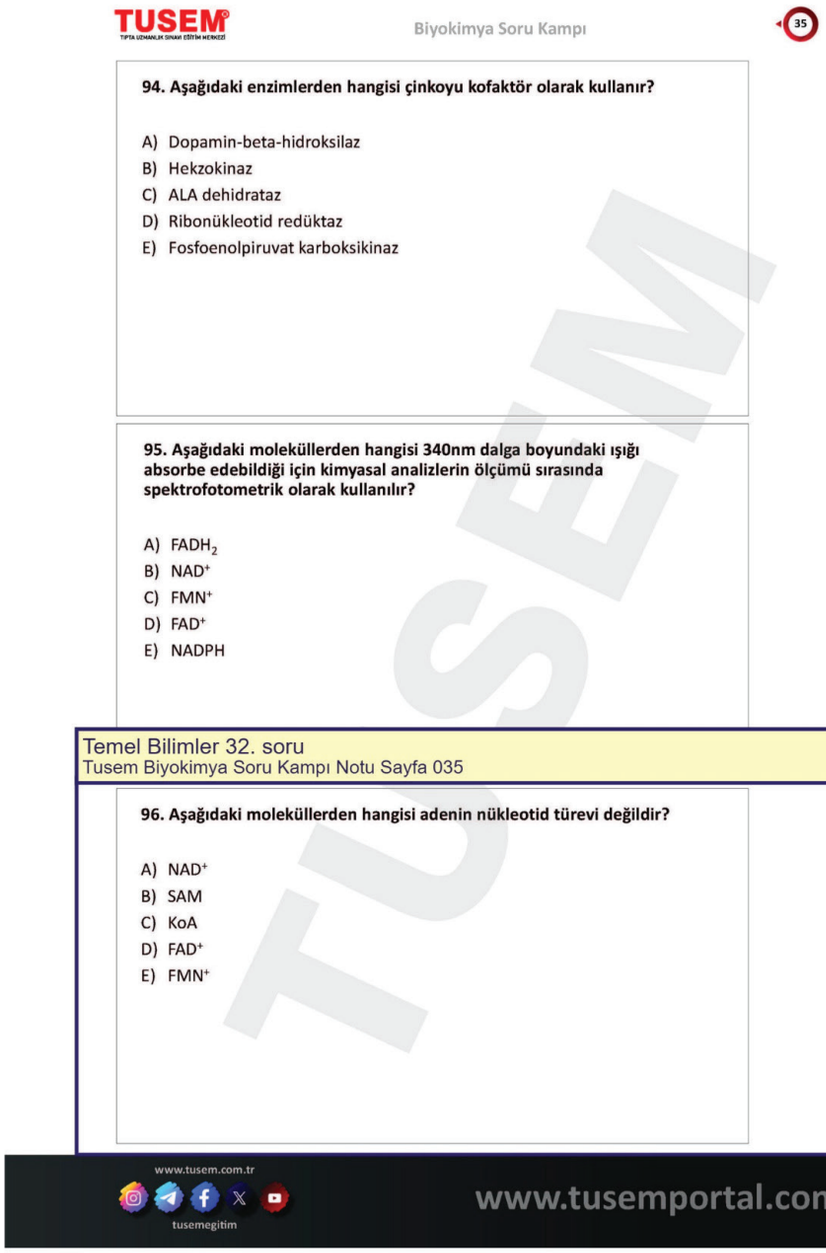
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Hangisinin yapısında adenozin bulunur?
KoA

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu



TUSEM Biyokimya Soru Kampı 35

94. Aşağıdaki enzimlerden hangisi çinkoyu kofaktör olarak kullanır?

A) Dopamin-beta-hidroksilaz
B) Hekzokinaz
C) ALA dehidrataz
D) Ribonükleotid redüktaz
E) Fosfoenolpiruvat karboksikinaz

95. Aşağıdaki moleküllerden hangisi 340nm dalga boyundaki ışığı absorbe edebildiği için kimyasal analizlerin ölçümü sırasında spektrofotometrik olarak kullanılır?

A) $FADH_2$
B) NAD^+
C) FMN^+
D) FAD^+
E) NADPH

Temel Bilimler 32. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 035

96. Aşağıdaki moleküllerden hangisi adenin nükleotid türevi değildir?

A) NAD^+
B) SAM
C) KoA
D) FAD^+
E) FMN^+

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Ürik asit artışı görülmez?
adenozin deaminaz eksikliği

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Egzema, IgE'de yükseklik,

- 16 yaş'ın üzerinde karakteristik yüz görünümü (bulbous nose), süt dişlerinin dökülmesinde gecikme ve skolyoz gelişir. Osteopeni ve tekrarlayan kırıklar görülebilir. Antibiyotik tedavisi ve proflaksisi uygulanır.

Lökosit Adezyon Eksikliği

Lökosit adezyon eksikliği - 1'de **CD 18 (β2 integrin) eksikliği vardır. Göbek kordonunun düşmesi gecikir ve yaradan püy gelmez.**

Lökosit Adezyon Eksikliği-2 (LAD-2)

Nötrofil yüzeyinde bulunan ve zayıf adezyonda rol oynayan sialyl lewis X sentezini sağlayan fukozil transferaz enziminde mutasyon sonucunda gelişir.

Lökosit Adezyon Eksikliği-3 (LAD-3)

Protein kindlin 3 mutasyonu vardır.Bu protein integrin aracılı sinyal iletiminden sorumludur.

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği

Klinik tablo kronik granülomatöz hastalığa benzer bununla beraber hemolitik anemi görülmesi önemli bir özelliktir. Glutation azalmıştır ve hemoglobinüri vardır.

KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK (SCID)

Viral ve fungal enfeksiyonlar bakteriyel enfeksiyonlardan daha fazla görülür. Doğumdan sonraki birkaç haftada içinde ortaya çıkar. **Solunum yolu enfeksiyonları, kronik diyare ve Lenfopeni görülür. Çocukların çoğu 2 yaş içinde ölür.**

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 070

2. **Adenozin deaminaz (ADA) enzim eksikliği (T-B-NK-):** En sık görülen ikinci eksikliktir. Bu enzimi kodlayan 20. kromozomda mutasyon sonucunda gelişen ve otozomal resessif geçiş gösteren bir hastalıktır. Adenozin, lenfositler (T, B ve NK) için toksiktir (lenfopeni). dNTDs (deoksiribonüklezid trifosfat) ve DNA sentezi azalır.
   Livedo retikularis görülür. Lateral grafide, karakteristik olarak kostokondral bileşkede tespih tanesi şeklinde raşitik birikim gözlenir. Ayrıca diğer SCID'lerde görülmeyen pulmoner alveolar proteinozis ile birliktelik gösterir.
   ADA enzim eksikliği gen terapisinin başarıyla uygulandığı ilk hastalıktır.
   ADA eksikliğinde ribonükleotid redüktaz, ksantin ve ürik asit azalır fakat dATP artar.
3. **Pürin nükleotit fosforilaz (PNF) enzim eksikliği:** Pürin sentez yoluyla ilgili diğer bir immünolojik defekttir. ADA'dan farklı olarak sadece T lenfosit eksikliği görülür. B lenfositlerin fonksiyonları bozulmuştur. **B lenfosit ve immünglobin düzeyleri tipik olarak normaldir. Lenfopeni, hipoürüsemi ve hipotoni görülür.** PNF eksikliğinde ribonükleotid redüktaz, deoksinükleotidler (dADP vb.), ksantin ve ürik asit azalır fakat **dGTP artar.** Genellikle nörolojik semptomlar (mental reterdasyon vb.) ve otoimmün hastalıklarla (Otoimmün hemolitik anemi, tiroidit vb) bir aradadır.
4. **JAK reseptör eksikliği;** Sitokin reseptörüdür.
5. **MHC-II sentez bozukluğu:** Kaçak lenfosit sendromu (bare lymphocyte syndrome)'da denir. Timusta CD4 T lenfositlerinin pozitif seçimi gerçekleşmediği için hipogammaglobülinemi görülür.
   CD4 T lenfosit sayısı azalmıştır ve fırsatçı enfeksiyonlar görülür. Periferik kanda T lenfosit (CD 4 düşer, CD8 çoğalır) ve B lenfosit sayısı normaldir. B lenfosit ve monosit yüzeyinde bulunan HLA-DR ve HLA- DP sunumu %5 in altına inmiştir.
6. CD45 eksikliği Pansitopeni.
7. ZAP-70 yolunda defekt; ZAP-70, intrasellüler protein tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. CD3 sinyal iletimi bozulur.
8. **Retiküler disgenezis:** Kök hücre gelişimi olmaz.
   SCID'da görülen malign tümörlerin %45'i Non-Hodgkin lenfomadır.
   Tedavide en etkin yöntem allojenik Kİ transplantasyonudur (allogreft reddi görülmez).

KOMPLEMAN SİSTEMİ

Kompleman karaciğerde üretilen nonspesifik bir proteindir. Karaciğer hastalıklarında kompleman eksikliğinden dolayı piyojen bakteri enfeksiyonlarının sıklığı artar. Serumda en fazla bulunan C3'tür. En sık rastlanan kompleman eksikliği ise C2 (asemptomatik) eksikliğidir. **En sık rastlanan kalıtsal eksiklik ise C1 inhibitör eksikliğidir.** Bazı kompleman komponentleri 56 °C'de 30 dakika ısıtmakla denature olur.

Serin proteaz olarak görev yapan kompleman komponentleri: C1r, C1s, C2, Faktör B, D ve I ayrıca MASP 1,2,3 ve MAP 19 **(C1q, C3 ve properdin hariç).**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Ürik asit artışı görülmez?
adenozin deaminaz eksikliği

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 343

Primer Gut; genetik ve genetik olmayan faktörlerin birleşimidir, daha çok erkeklerde görülen pürin metabolizması hastalığıdır. Kadınlarda nadirdir, menapoz sonrasında görülebilir. Primer gut, ürik asitin fazla üretimi veya yetersiz renal atılımı veya ikisinin kombinasyonundan oluşur. Genetik olarak, PRPP sentaz enziminde; enzimin yükselmiş Vmax'ı, substratı olan riboz-5-fosfata artmış ilgisi ve feedback inhibisyona rezistansı gibi birçok genetik aktivite bozukluğu tesbit edilmiştir. Enzimin artmış aktivasyonu pürin nükleotitlerinin artmış senteziyle sonuçlanır. **Dolayısı ile artmış üretimin sonucu da pürinlerin artmış yıkımı ve hiperürisemidir.**

Sekonder Gut; masif hücre ölümüyle giden kanserlerde görülür ve tümör lizis sendromu olarak bilinir. Bu tipte birçok elektrolit anormaliği (hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi) de tabloya da eşlik eder.

Tedavide üç farklı klinik durum için ilaç kullanılır; 1-gut artritini tedavi etmek için, 2- akut atakları önlemek için, 3- serum ürat konsantrasyonlarını düşürmek için.

Kolşisin, non-steroid antienflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler, ACTH ve analjezikler kullanılır. Kolşisin ve NSAID'ler akut atakları engellemek için profilaktik olarakta kullanılır. Kolşisin etkisi tam bilinmemekle birlikte ağrıyı azaltır ve atakların sıklığında azalmaya neden olur. Probenesid, sulfinpirazon ve allopurinol gibi ilaçlar serum ürik asit seviyelerini düşürmede etkilidir.

Allopurinol, hipoksantin yapısal analoğudur ve ksantin oksida enzimini inhibe ederek ürik asit oluşumunu azaltır. Allopurinol ayrıca HPGRTaz enzimi ile allopurinol ribonükleotitlerine dönüşür, allopurinol ribonükleotitleri, hem PRPP konsantrasyonunu azaltarak ürik asit oluşumunu azaltır hem de pürin sentezinin ikinci allosterik enzimi PRPP-glutamil amidotransferaz enzimini inhibe eder.

Febuksostat, ksantin oksidazı inhibe eden nispeten yeni bir ilaçtır.

Rasburikaz, ürik asiti hızla suda çözünen allanteine dönüştürür ve kan ürik asit seviyele-

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 343

Lesch-Nyhan sendromu: X'e bağlı kalıtılan, neredeyse tamamen erkeklerde görülen, **Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRTaz)** enziminin genetik kusurundan kaynaklanır. Hastalarda, hiperürisemi, buna bağlı gut semptomları, renal taş oluşumu, mental retardasyon, spastisite, koreoatetoz ve self mutilation (kendi kendine zarar verme) ile karekterize bir hastalıktır. Hiperüriseminin sebebi, hem guanin ve hipoksantin gibi pürinlerin salvage yolaklarında kullanılamaması ve mecburen yıkıma yönlendirilmesi hem de artmış PRPP konsantrasyonları sebebiyle hızlanan pürin sentezi ve takip eden artmış pürin yıkımıdır. Sinir sistemi özellikle kurtar kulan yolunu kullanır ve bu çocuklardaki beyin hasarını açıklar.

Von Gierke hastalığı: Glukoz 6-fosfataz enzimi eksikliği sonucu gelişir. Bu hastalarda glukagon hakimiyeti sırasında, hem glukoneojenezin hem de glikojenolizin son basamağı gerçekleştirilemez. Bu yüzden, bu hastalarda hücre içinde glukoz-6-fosfat artar. Artan glukoz-6-fosfat pentoz fosfat yolunu hızlandırır ve daha çok riboz-5-fosfat üretilir. Riboz-5-fosfat, PRPP sentetazın hem substratı hem de pozitif allosterik effektörüdür. Bu yüzden PRPP sentetaz aşırı aktif hale gelir ve ihtiyacın üzerinde pürin sentezler. Pürinlerin fazlası yıkım yolaklarına yönlendirilir ve **hiperürisemi** gelişir.

Adenozin deaminaz eksikliği: Otozomal resesif kalıtılan ciddi kombine immün yetmezlik tablosudur. Bu hastalarda hem timus kaynaklı T lenfositler hem de kemik iliği kaynaklı B lenfositler az veya işlevsizdir. Enzim replasmanı veya kemik iliği transplantasyonu yapılmaz ise infantlar enfeksiyon sebebiyle kaybedilir. Deoksiadenozin, salvage yolaklarında dATP'ye dönüşerek hücrelerde artar, dATP ribonükleotit redüktazı inhibe ederek DNA sentezini azaltır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Ürik asit artışı görülmez?
adenozin deaminaz eksikliği

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

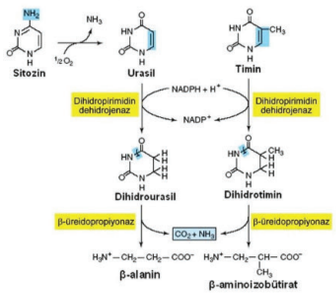
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

PİRİMİDİN SENTEZİNİN KONTROLÜ

Pirimidin biyosentezinin ilk reaksiyonu olan karbamoil fosfat sentaz II reaksiyonu **UTP** ve **pürin nükleotitleri** tarafından inhibe edilirken, **PRPP** tarafından aktive edilir.

PİRİMİDİN NÜKLEOTİTLERİNİN YIKIMI

İnsan hücrelerinde pürin halkaları kırılıp açılmazken, pirimidin halkası açılarak, β-alanin ve β-aminoizobütirat gibi suda daha kolay çözünen maddelere parçalanabilir. β-alanin'den asetil-KoA, β-aminoizobütirattan ise süksinil-KoA oluşur ve böylece pirimidinlerin yıkım ürünleri enerji metabolizmasına dahil edilebilir. β-alanin ayrıca, kasta görev yapan karnozin ve anserininde endojen öncülüdür. **Pirimidin yıkımının arttığı durumlarda idrarda β-aminoizobütirat artar.**



Şekil: Pirimidin nükleotitlerinin yıkımı

PÜRİN VE PİRİMİDİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

PÜRİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Gut: Ürik asit pürin yıkımının son ürünüdür ve artmış pürin yıkımı, kan ürik asit seviyelerini arttırır. Su çözünürlüğü kısmı olması sebebiyle kanda belli bir seviyenin üzerine çıkması

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 095

Primer Gut; Primer gut, ürik asitin fazla üretimi veya yetersiz renal atılımı veya ikisinin kombinasyonundan oluşur. Genetik olarak, PRPP sentaz enziminde; enzimin yükselmiş Vmax'ı, substratı olan riboz-5-fosfata artmış ilgisi ve feedback inhibisyona rezistansı gibi birçok genetik aktivite bozukluğu tesbit edilmiştir. Enzimin artmış aktivasyonu pürin nükleotitlerinin artmış senteziyle sonuçlanır. **Dolayısı ile artmış üretimin sonucu da pürinlerin artmış yıkımı ve hiperürisemidir.** Sekonder Gut ise masif hücre ölümüyle giden kanserlerde görülür ve tümör lizis sendromu olarak bilinir. Tedavide üç farklı klinik durum için ilaç kullanılır; 1-gut artritini tedavi etmek için, 2- akut atakları önlemek için, 3- serum ürat konsantrasyonlarını düşürmek için.

Kolşisin, non-steroid antienflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler ve analjezikler kullanılır. Probenesid, sulfinpirazon ve allopurinol gibi ilaçlar serum ürik asit seviyelerini düşürmede etkilidir.

Allopurinol, hipoksantin yapısal analoğudur ve ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek ürik asit oluşumunu azaltır. Allopurinol ayrıca HPGRTaz enzimi ile allopurinol ribonükleotitlerine dönüşür, allopurinol ribonükleotitleri, hem PRPP konsantrasyonunu azaltarak ürik asit oluşumunu azaltır hem de pürin sentezinin ikinci allosterik enzimi PRPP-glutamil amidotransferaz enzimini inhibe eder.

Febuksostat, ksantin oksidazı inhibe eden nispeten yeni bir ilaçtır. **Rasburikaz**, ürik asiti hızla suda çözünen allantoine dönüştürür ve kan ürik asit seviyelerini hızlı düşürmede etkilidir ve özellikle tümör lizis sendromunda kullanılır. **Probenesid** ve **Sulfinpirazon** ürik asitin renal atılımını arttırarak etki gösterir.

Lesch-Nyhan sendromu: X'e bağlı kalıtılan, neredeyse tamamen erkeklerde görülen, **Hipoksantin guanin**

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 095

Von Gierke hastalığı: Glukoz 6-fosfataz enzimi eksikliği sonucu gelişir. Bu hastalarda glukagon hakimiyeti sırasında, hem glukoneojenezin hem de glikojenolizin son basamağı gerçekleştirilemez. Bu yüzden, bu hastalarda hücre içinde glukoz-6-fosfat artar. Artan glukoz-6- fosfat pentoz fosfat yolunu hızlandırır ve daha çok riboz-5-fosfat üretilir. Riboz-5-fosfat, PRPP sentetazın hem substratı hem de pozitif allosterik effektörüdür. Bu yüzden PRPP sentetaz aşırı aktif hale gelir ve ihtiyacın üzerinde pürin sentezler. Pürinlerin fazlası yıkım yolaklarına yönlendirilir ve **hiperürisemi** gelişir.

Adenozin deaminaz eksikliği: Otozomal resesif kalıtılan ciddi kombine immün yetmezlik tablosudur. Bu hastalarda hem timus kaynaklı T lenfositler hem de kemik iliği kaynaklı B lenfositler az veya işlevsizdir. Enzim replasmanı veya kemik iliği transplantasyonu yapılmaz ise infantlar enfeksiyon sebebiyle kaybedilir.

Ksantinüri: Ksantin oksidaz eksikliği sonucu hipoürisemi ve hipoksantin ve ksantinin artmış atılımı bulunur.

PİRİMİDİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Pirimidin katabolizmasının son ürünleri olan CO_2, NH_3, β-alanin ve β-aminoizobütirat suda oldukça iyi çözünürdükleri için pirimidin katabolitlerinin fazla üretimi önemli bir klinik bozukluğa yol açmaz.

Orotik asidüri: Otozomal resesif kalıtılan, tip I orotik asidüri **orotat fosforiboziltransferaz** ve **orotidilat dekarboksilaz** aktiviteleri belirgin şekilde yetersizdir, tip II orotik asidüri de ise sadece **orotidilat dekarboksilaz** aktivitesi eksiktir.

NÜKLEİK ASİTLERİN YAPI VE FONKSİYONLARI

Nükleik asitlerin monomerik birimleri nükleotitlerdir; her bir nükleotit üç ana bileşen içerir 1- beş karbonlu bir şeker (riboz), 2- ribozun beşinci karbonuna bağlanmış fosfat grubu ve 3-ribozun birinci karbonuna bağlanmış heterosiklik azotlu bir baz. DNA; adenin (A), guanin (G), sitozin (C) ve timin (T) bazları içerirken, RNA ise adenin, guanin, sitozin ve urasil (U) içerir. DNA'da **deoksiriboz**, RNA'da ise **riboz** şeklinde beş karbonlu şeker bulunur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Ürik asit artışı görülmez?
adenozin deaminaz eksikliği

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

TUSEM TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ — Biyokimya Soru Kampı — 97

277. Aşağıdaki önermelerden hangisi de novo pirimidin sentezi için yanlıştır?

A) Karbamoil fosfat sentetaz II enzimi azot kaynağı olarak serbest amonyak kullanır
B) Sentezde tek mitokondrial yerleşimli enzim dihidro-oratat dehidrojenaz enzimidir
C) Oratat fosforibozil transferaz ve orotidilat dehidrojenaz enzimlerinin eksikliği orotik asidüriye yol açar
D) Sentezde ilk oluşan pirimidin nükleotidi orotidin monofosfat (OMP)'dir
E) Sentezde glutamin tek azot aktarırken, aspartat bir azot üç karbon atomu aktarır

278. Timidilat sentaz reaksiyonu ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Substratı deoksiuridin monofosfat (dUMP), ürünü deoksitimidin monofosfattır (dTMP)
B) 5-fluorourasil tarafından inhibe edilir
C) Reaksiyon sırasında tetrahidrofolat → dihidrofolat dönüşümü gerçekleşir
D) Metotreksat enzimin geri dönüşsüz inhibitörüdür
E) Metilen tetrahidrofolat, sentezlenen timin bazındaki metil grubunun kaynağıdır

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 097

279. Aşağıdaki durumlardan hangisi kanda ürik asit yükselmesine sebep olmaz?

A) PRPP sentetazın genetik olarak aşırı aktivitesi
B) Alkol alımı
C) Yüksek karbonhidratlı beslenme
D) Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz genetik eksikliği
E) Ksantinüri

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Ürik asit artışı görülmez?
adenozin deaminaz eksikliği

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 061

172. Glukoz-6-fosfataz enziminin eksik olduğu glikojen depo hastalığı von Gierke Hastalığında aşağıdaki klinik bulgulardan hangisine rastlanmaz?

A) Kanda ürik asit düzeyi azalır
B) Kanda keton cisimleri artar
C) Kanda serbest yağ asitleri artar
D) Kanda laktik asit artar
E) Kanda glukoz azalır

173. Glikojen depo hastalıklarının biri hariç diğerleri sitoplazmik yapım ve yıkım kusurlarıdır. Aşağıdakilerden hangisi lizozomlarda aşırı glikojenin biriktiği, lizozomal yıkım kusurudur?

A) Tip I, von Gierke Hastalığı
B) Tip II, Pompe hastalığı
C) Tip VI, Hers hastalığı
D) Tip IV, Anderson hastalığı
E) Tip VII, Tauri hastalığı

174. Aşağıdakilerden hangisi hepatik glukoneogenez için bir substrat değildir?

A) Gliserol
B) Piruvat
C) Propiyonat
D) Palmitat
E) Okzalasetat

TUSEM
www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. Elektroforezde hangisi alfa-2 bandındadır?
haptoglobin ve seruloplazmin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Tablo 2-14: Plazma proteinleri agaroz jel elektroforezi ile ayrıştırılırsa beş ayrı bant görülür ve bu bantlarda yer alan proteinler aşağıdaki gibidir.

SPE bölgesi	Protein	Fonksiyonu	Klinik özellikleri
Prealbumin	Prealbumin **(-)**	Transport proteini (T3, T4)	Nutrisyonel durumu ve karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: karaciğer sirozu, inflamasyon, malnutrisyon. Arttığı durumlar: Kronik renal hastalık ve Hodgkin Hastalığıdır.
	Retinol bağlayıcı protein (RBP) **(-)**	Transport proteini (Vitamin A-retinol)	
Albumin	Albumin **(-)**	Transport proteini, onkotik basıncın sürdürülmesi, amino asitlerin endojen kaynağı.	Nutrisyonel durumu, karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: Malnutrisyon, nefrotik sendrom, inflamasyon, karaciğer sirozu ve diğer birçok hastalık.
α_1	α_1-antitripsin **(+)**	Antiproteaz.	α_1 bantının **%90**'nını oluşturur. Konjenital eksikliğinde erken dönemde amfizem ve sirozla sonuçlanan infantil hepatit oluşur.
	α_1-asit glikoprotein **(+)**	Akut faz reaktanı.	Enflamasyon, kanser ve ağır travmalarda artar.
	α_1-lipoprotein	Transport proteini	
			rebilir.
α_2	Haptoglobin **(+)**	Serbest Hb'ni bağlar ve transport eder.	İntravasküler hemolizde azalır, akut inflamasyonda artar.
	α_2-makroglobulin	Antiproteaz.	Nefrotik sendromda dramatik olarak ↑, pankreatit ve prostat Ca'da ↓.
	Seruloplazmin **(+)**	Bakır metabolizmasında rol alır.	Wilson hastalığında azalır, Cu toksisitesinde artar.
	Transferin **(-)**	Demir transportu.	Demir eksikliğinde ↑, inflamasyonda ↓
β	Hemopeksin	Dolaşımdaki hem molekülünü bağlar	Hemolitik olaylarda ↓.
	β-lipoprotein (apoprotein B)	Lipitleri taşır.	
	C3 **(+)**, C4 **(+)**	İmmün sistem faktörü.	
	Fibrinojen **(+)**	Koagülasyon faktörü	β ile γ bölgesi arasında bulunur.
	β_2 mikroglobulin **(+)**	Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde yer alır.	Renal tübüler fonksiyonun göstergesidir. Özellikle renal transplant rejeksiyonunun ve B hücreli tm'lerin izlenmesinde yararlıdır.
γ	CRP **(+)(+)**	İmmün fonksiyon.	β-γ bölgesine göç eder. Nonspesifik fakat en hassas akut faz reaktanıdır.
	IgG **(+)**	İmmün fonksiyon (en yüksek konsantrasyonlu Ig'dir).	Monoklonal artışı myeloma gibi B hücreli tümörlerde görülür.
	IgA **(+)**	İmmün fonksiyon.	Monoklonal artışı karaciğer sirozunda izlenir.
	IgM **(+)**	İmmün fonksiyon, (erken cevap).	Monoklonal artışı Waldenström's makroglobulinemisinde izlenir.

Plazma proteinlerinin elektroforez bantları ve bu bantları oluşturan proteinler aşağıdaki şekildedir. Proteinlerin yanlarında bulunan (-) ve (+) işaretleri akut faz yanıtına düşme ile mi artma ile mi cevap verdiklerini gösterir.

Akut faz proteinleri: Akut bir inflamasyon olayında veya doku harabiyetine bağlı olarak bazı proteinlerin düzeylerinde değişiklikler gözlenir. Bu proteinlere akut faz proteinleri (**akut faz reaktanları**) denir. Pozitif akut faz reaktanlarının akut inflamatuar durumlarda düzeyleri %50 ile binlerce kat arasında artar. Bu proteinlerin inflamasyon cevabının gelişmesinde rolleri olduğu düşünülmektedir. Bazı kronik inflamatuar olaylar ve kanserlerde akut faz reaktanlarında artışa neden olabilirler. **CRP**, doku hasarı, infeksiyon, inflamasyon da yükselir.

Fagositik hücrelerden salgılanan İnterlökin-1 ve interlokin-6 gibi sitokinler, hepatositte akut faz reaktanlarının sentezini arttırır. **Nükleer faktör kappa-B** (NFκB) bazı akut faz reaktanlarının sentezinin arttırılmasıyla ilgili bir transkripsiyon faktörüdür. NFκB immunolojik

Temel Bilimler 34. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 080

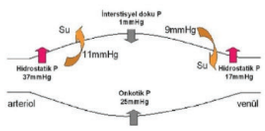
Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. Elektroforezde hangisi alfa-2 bandındadır?
haptoglobin ve seruloplazmin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Plazma protein elektroforezinin doğru yorumlanması için kapiller bileşkede ki Starling kuvvetlerinin iyi algılanması gerekir. Arteriollerde hidrostatik basınç yaklaşık 37 mmHg kadardır. Buna karşı koyan interstisyel basınç (doku basıncı) 1 mmHg, plazma proteinlerinin oluşturduğu osmotik basınç (onkotik basınç) ise yaklaşık 25 mmHg'dır. Böylece arteriollerden sıvıyı interstisyel aralığa doğru iten 11 mmHg'lık net bir basınç vardır. Venüllerde ise hidrostatik basınç 17 mmHg'ya düşerken, onkotik ve doku basınçları ise çok değişmeden kalır (25 mmHg, 1 mmHg). Dolayısı ile suyu tekrar dolaşıma çeken 9 mmHg'lık net bir güç oluşmaktadır. Bu kuvvetlere "Starling Kuvvetleri" denir. Starling kuvvetleri birbirine zıt ve rakam olarak da güçlü iki basıncın (hidrostatik basınç ve onkotik basınç) farklarıyla kapiller bileşkede su giriş-çıkışlarını açıklar.



Şekil: Starling kuvvetleri

Hidrostatik basınç kandaki suyun oluşturduğu basınçtır ve dışa doğru bir itim gücü oluştururken, onkotik basınç kandaki proteinlerin oluşturduğu basınçtır ve suyu vasküler yatakta tutabilmek için bir çekim gücü oluşturur. Plazma proteinlerinin oluşturduğu onkotik basınç değişikliklerinin Starling kuvvetleri üzerine ve su dağılımı üzerine etkisi yorumsal açıdan önemlidir.

Plazma onkotik basıncı arttığında (plazma proteinlerinin konsantrasyonu arttığında), arterioler uçtan su yeteri kadar dışarı çıkamaz, venüler uçtan olması gerekenden fazla su emilir, sonuç olarak ekstravasküler alanlarda kalması gereken **su damar içine çekilir. Plazma onkotik basıncı azaldığında** (plazma proteinlerinin konsantrasyonu azaldığında), arterioler uçtan olması gerekenden fazla su dışarı çıkar, venüler uçtan olması gerekenden az su damar içine geri çekilir, sonuç vasküler yatakta olması gereken **su ekstravasküler alanlarda bırakılır.** Bu durumda hastada klinik olarak **ödem** gelişir. Dolayısı ile plazma proteinlerinin konsantrasyonu her bireyde sabit tutulmaya çalışılır.

Plazma proteinlerinin çoğunun sentez yeri karaciğerdir. İmmunoglobulinlerin sentez yeri plazma hücreleridir. Klinik olarak plazma protein elektroforezi yorumlamak için immunglobulinler dışında tüm plazma proteinleri karaciğer çıkışlıdır diyebiliriz. Çoğu glikoprotein yapıdadır (**albümin, prealbumin ve RBP** şeker kalıntısı içermez, saf proteindir).

Plazma proteinleri agaroz jel elektroforezi ile ayrıştırılırsa beş ayrı bant görülür ve bu bantlarda yer alan proteinler aşağıdaki gibidir.

SPE bölgesi	Protein	Fonksiyonu	Klinik özellikleri
Prealbumin	Prealbumin (-)	Transport proteini (T3, T4)	Nutrisyonel durumu ve karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: karaciğer sirozu, inflamasyon, malnutrisyon. Arttığı durumlar: Kronik renal hastalık ve Hodgkin Hastalığıdır.
	Retinol bağlayıcı protein (RBP) (-)	Transport proteini (Vitamin A-retinol)	
Albumin	Albumin (-)	Transport proteini, onkotik basıncın sürdürülmesi, amino asitlerin endojen kaynağı.	Nutrisyonel durumu, karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: Malnutrisyon, nefrotik sendrom, inflamasyon, karaciğer sirozu ve diğer birçok hastalık.
α_1	α_1 -antitripsin (+)	Antiproteaz.	α_1 bantının %90'nını oluşturur. Konjenital eksikliğinde erken dönemde amfizem ve sirozla sonuçlanan infantil hepatit oluşur.
			artmış düzeyleri hepatosellüler tümörleri gösterebilir.
α_2	Haptoglobin (+)	Serbest Hb'ni bağlar ve transport eder.	İntravasküler hemolizde azalır, akut inflamasyonda artar.
	α_2-makroglobulin	Antiproteaz.	Nefrotik sendromda dramatik olarak ↑, pankreatit ve prostat Ca'da ↓.
	Seruloplazmin (+)	Bakır metabolizmasında rol alır.	Wilson hastalığında azalır, Cu toksisitesinde artar.
	Transferin (-)	Demir transportu.	Demir eksikliğinde ↑, inflamasyonda ↓
β	Hemopeksin	Dolaşımdaki hem moleküllünü bağlar.	Hemolitik olaylarda ↓.
	β-lipoprotein (LDL)	Lipitleri taşır.	
	C3 (+), C4 (+)	İmmün sistem faktörü.	
	Fibrinojen (+)	Koagülasyon faktörü	β ile γ bölgesi arasında bulunur.
	β_2 mikroglobulin (+)	Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde yer alır.	Renal tübüler fonksiyonun göstergesidir. Özellikle renal transplant rejeksiyonunun ve B hücreli tm'lerin izlenmesinde yararlıdır.
γ	CRP (+)(+)	İmmün fonksiyon.	β-γ bölgesine göç eder. Nonspesifik fakat en hassas akut faz reaktanıdır.
	IgG (+)	İmmün fonksiyon (en yüksek konsantrasyonlu Ig'dir).	Monoklonal artışı myeloma gibi B hücreli tümörlerde görülür.
	IgA (+)	İmmün fonksiyon.	Monoklonal artışı karaciğer sirozunda izlenir.
	IgM (+)	İmmün fonksiyon, (erken cevap).	Monoklonal artışı Waldenström's makroglobulinemisinde izlenir.

Temel Bilimler 34. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 027

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. Elektroforezde hangisi alfa-2 bandındadır?
haptoglobin ve seruloplazmin

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

TUSEM TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ — Biyokimya Soru Kampı — 29

76. ANP (atrial natriüretik peptit) reseptörünün tipi ve oluşturduğu ikinci haberci molekül aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?

A) G proteinine bağlı reseptör – cAMP
B) G proteinine bağlı reseptör – Kalsiyum
C) Plazma zarına yerleşik guanilat siklaz – cGMP
D) Sitoplazmik guanilat siklaz – cGMP
E) Plazma zarına yerleşik tirozin kinaz – PIP3

77. Aşağıdaki önermelerden hangisi immunglobulinler için yanlıştır?

A) Tetramerik glikoproteinlerdir
B) Serum konsantrasyonları IgG>IgA>IgM>IgD>IgE şeklindedir
C) IgM, sıcak aglütinasyon ile ilişkilidir
D) IgE, tip I aşırı duyarlılık reaksiyonunda görev alır
E) IgG, Fab bölgesi ile antijen-antikor komplekslerini yapar

Temel Bilimler 34. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 029

78. Aşağıdaki plazma proteinlerinden hangisi elektroforezde alfa-1 bandında yer alır?

A) Yüksek dansiteli lipoprotein
B) Haptoglobin
C) Seruloplazmin
D) Ferritin
E) Hemopeksin

www.tusemportal.com
tusemegitim

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. H zincir yapısı epsilon olan Ig hangisidir?
IgE

Tusem Konu Kitabı

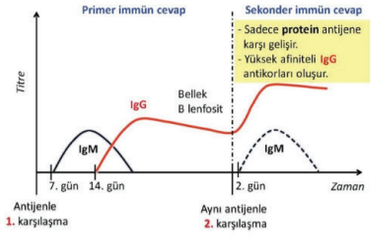
Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 35. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 065

İmmünglobulinlerin Özellikleri

Özellikler	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Ağır zincir (H) izotipi belirler	Gama	Alfa	Mü	Delta	Epsilon
Yapı	Monomer	**Monomer veya Dimer (11S)**	**Pentamer (19S)**	Monomer	Monomer
Antijen bağlayan bölge	2	2 veya 4	10	2	2
Serum yarı ömrü (gün) (GAMDE)	23 (G3: 7)	6	5	3	2
Serum konsantrasyonu ve total immunglobülinler içindeki oranı **(GAMDE)**	%80 G1>G2>G3>G4	%13	%6	%0.1	%0.002
Molekül ağırlığı **(MEDAG)**	+	++	+++++	+++	++++
Kompleman aktivasyonu 1. Klasik yol	+ **(G4 hariç)**	-	++ **(M>G3>G1>G2)**	-	-
2. Alternatif yol	-	+/-	-	-	-
Opsonizasyon	+	-	-	-	-
Nötralizasyon	+	++	+	-	-
Antibakteriyel etki	+	+	+++	-	-
Antiviral etki	+	+++	-	-	-
Plasentadan geçiş	+ **(G1>G4>G3>G2)**	-	-	-	-
RF'le birleşme	+	-	-	-	-
Anne süt ile geçen	-	+	-	-	-
J zinciri	-	+	+	-	-
ADCC	+	-	-	-	+
Soğuk antikor, kan grubu ve heterofil antikorlar	-	-	+	-	-
Sıcak antikor	+	-	-	-	-
Mast hücrelerinin uyarılması	+	-	-	-	+++
NK hücrelerinin uyarılması	++ **(G2 ve G4 hariç)**	-	-	-	-
Makrofaj ve nörofillere bağlanma	+	+/-	-	-	-
Bazı temel özellikler	**Sekonder immün cevap, pasif proflaksi**	**Mukozal sekretuar immunglobulin anne sütüyle iletilir.**	Primer immüncevap. Kompleman aktivasyonu.	B Lenfositlerin yüzeyinde antijen reseptörü olarak rol oynar, B lenfosit aktivasyonu yapar.	**Hipersensitivite reaksiyonları (Anaflaksi). Paraziter enfeksiyonlarda artar**



Şekil: Primer ve Sekonder immün cevap

IgG1 ve IgG3 poteinlere, IgG2 polisakkaritlere ve IgG4 (IgE benzeri) alerjenlere cevap verir.

Antijenle ilk karşılaşıldığında 5-7 gün içinde IgM antikor yanıtı gelişir ve daha sonra izotip dönüşümüne (ağır zincir değişimi) bağlı olarak plazma hücreleri IgG sentezlemeye başlar. IgM bir süre sonra (3-6 ay) kaybolurken IgG antikor yanıtı azalmasına rağmen yıllarca devam eder. Primer immün cevap geliştikten sonra bellek B lefositleri oluşur.

Aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında (sekonder immün cevap) IgM antikor yanıtı oluşabilir veya oluşmayabilir. **Fakat IgG yanıtı çok daha hızlı gelişir, yüksek düzeydedir ve uzun süre serumda kalır. Bu nedenle sekonder immün cevapta rol alan temel antikor IgG'dir.**

65

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. H zincir yapısı epsilon olan Ig hangisidir?
IgE

F- İMMÜNGLOBÜLİNLER ve KOMPLEMAN SİSTEMİ

İmmun cevap üç tamamlayıcı sistemden oluşur; humoral immun sistem, hücresel immun sistem ve doğumsal immun sistem (innate immune system). Humoral immun sistem, bakteri enfeksiyonlarına ve hücre dışındaki viruslara yöneliktir, aynı zamanda organizmaya giren tekil proteinlere de cevap verebilir. Hücresel immun sistem; viruslarla enfekte edilmiş konakçı hücreyi ve tümör hücrelerini harap eder, parazitlere, mantarlara, bazı hücre içi bakterilere ve yabancı dokulara karşı savunmada önemlidir. Doğumsal (innate) immun sistem ise kompleman bileşenlerini ve natural killer hücrelerini içerir.

Humoral immun sistemde, antikorlar veya immunglobulinler olarak adlandırılan çözünebilir proteinlerden oluşur. İmmunglobulinler kan proteinlerinin %20'sini oluştururlar ve plazma hücrelerince sentezlenirler. Plazma hücreleri ise gelişimlerini kemik iliğinde tamamlamış olan B lenfositlerin değişimi ile meydana gelirler. Plazma hücreleri, çeşitli antijenlere maruziyete yanıt olarak immunoglobulin sentezleyip plazmaya sekrete eden özelleşmiş B serisi hücreleridir.

Hücresel immun cevabın ana hücreleri, gelişimlerini timusta tamamlayan T lenfositlerdir (sitotoksik T hücreleri-Tc ve helper T hücreleri ve Th). Th hücreleri makrofajlarla etkileşir. Hem T lenfositler hem de makrofajlar interlökinleri de içeren bir grup protein olan sitokinlerin sentezlenmesinde rol oynar. T hücreleri greft rejeksiyonu, hipersensitivite reaksiyonları, malign hücrelere ve virüslere karşı savunma gibi **hücre aracılı çeşitli süreçlerde** rol oynamaktadır.

İnsanda ayrı bağlanma özelliklerine sahip bir milyondan fazla antikor üretilir. Bu da dışardan alınan ve yabancı olarak tanımlanan proteinin bir veya birden fazla immunoglobulin tarafından tanınıp bağlanacağı gösterir.

"**Antijen**" kavramı, immun cevabı ortaya çıkarabilen molekül veya patojenleri tanımlanır. **Hapten** olarak adlandırılan ve moleküler ağırlığı **5000 daltondan küçük** olan moleküller tek başlarına bir immun cevap oluşturamazlar, ancak organizmaya girdikten sonra **bir proteinle birleşir**, antijenik özellik kazanır ve antikor yanıtı oluşturabilirler.

İmmunglobulin moleküllerinin tümü, **disülfid bağları** ile birbirlerine tutunmuş tetramer (L_2H_2) halinde bir arada bulunur. Bu tetramerler birbirinin aynı iki **hafif zincir (L)** ve birbirinin aynı iki **ağır zincirden (H)** oluşur. Her polipeptit zincirinde değişken bölge (**Variable region**; **V**) adı verilen amino ucu, sabit bölge (**Constant region**; **C**) adı verilen karboksi ucu yer alır. Disülfid bağları ile bağlanan polipeptit zincirler, yapısal ve fonksiyonel önemi olan spesifik domain veya bölgelere ayrılabilir.

Ağır zincirin (H) amino terminalindeki yaklaşık dörtte birlik kısmı değişken bölge olarak (variable, VH), zincirin geri kalan dörtte üçlük kısmı ise o H zincirin sabit bölgeleri (constant , CH1, CH2, CH3)) olarak isimlendirilir. Hafif zincirin (L) karboksi terminaline doğru yarısı sabit bölge (C_), amino terminal yarısı ise değişken bölge (V_) olarak isimlendirilir. İmmunoglobulin

Temel Bilimler 35. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 073

antikorun bağlandığı kısma **antijenik determinant** veya **epitop** ismi verilmektedir.

İnsanlarda beş H zincir sınıfı bulunur ve CH bölgelerinde farklılıkları ile ayırt edilir. Böylece γ, α, μ, δ ve ε ile sembolize edilen ve **H zincirlerine** göre sınıflanan beş ayrı immunoglobulin sınıfı (**IgG, IgA, IgM, IgD** ve **IgE**) ortaya çıkar. H zincir tipi immunoglobulin sınıfını ve sonuçta efektör fonksiyonunu belirlemektedir. μ ve ε zincirleri (IgM ve IgE) üç değil dört C_H domainine sahiptir. İmmunglobinlerin serum dağılımı yaklaşık olarak; IgG %75, IgA %15, IgM %10, IgD %0,2 ve IgE %0,004 şeklindedir.

Antikorun antijene bağlanmasını sağlayan H ve L zincirlerinin variable (V) bölgelerinde yer alan bazı amino asitlerdir. Papain veya pepsin ile proteolitik yıkılım sonrasında immunoglobulinlerden antijene bağlanabilen iki Fab bölgesi ile kristalize olabilen bir Fc bölgesi oluşur. Disülfid bağları H zincirleri arasında veya H ile L zincirleri arasında olabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. H zincir yapısı epsilon olan Ig hangisidir?
IgE

TUSEM

Temel Bilimler 35. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 076

İmmunoglobulinG (IgG): IgG, en fazla miktarda bulunan immunoglobulindir (%70-75) ve yapısında %3 kadar karbonhidrat içerir. Bakteri ve virüslere yanıt olarak üretilen IgG sınıfı antikorlar küçük ve çözünebilen yabancı proteinleri çöktürür. Komplemanı fiske ederek bakterinin ölümüne yol açar. Bakteriyal toksinleri ve virusları nötralize eder. Plasentadan geçebilir.

İmmunoglobulinA (IgA): Serum immunoglobulinlerinin %10-15 kadarını oluşturan IgA, %10 oranında karbonhidrat içerir. IgA1, IgA2 ve sekretuar IgA şekilleri bulunur. Sekretuar IgA; barsak ile bronşların mukoza membranlarında ve laktasyondaki meme duktuslarında sentez edilir, ayrıca yeni doğanları intestinal enfeksiyonlardan da korur. Sekretuar IgA bakteri ve virusların mukozalara yapışmasını önler.

İmmunoglobulinM (IgM): Neonatal dönemde sentez edilen ilk immunoglobulindir. Dolaşımda bulunan immunoglobulinlerin %10 kadarını oluşturur ve yapısında %12 oranında karbonhidrat bulunur. Dolaşımdaki en büyük immunoglobulin molekülüdür, pentamerik yapısı ile on antijeni aynı anda bağlayabilir ve disülfid bağları (**J zinciri**) ile bağlı beş monomerden meydana gelir. *Klasik kompleman aktivasyonunu başlatan en güçlü Ig'dir*. Akut enfeksiyon döneminde ilk sentezlenen Ig'dir. Kronik hastalıklarda yükselmesi de akut atağı gösterir.

Hem IgM'de hem de IgA'da **"J zinciri"** denen bir polipeptit IgM pentamerlerinin ve IgA dimerlerinin bir arada tutulmasına yardımcı olur.

İmmunoglobulinD (IgD): Monomerik yapıda olan ve %12 oranında karbonhidrat içeren IgD, immunoglobulinlerin %1 kadarını oluşturur. B lenfositlerde antijen için bir yüzey reseptörü olan IgD molekülünün primer fonksiyonu bilinmemektedir.

İmmunoglobulinE (IgE): Bazofillerin ve mast hücrelerinin yüzey membranlarında yer alan IgE, serumda çok düşük miktarda bulunur. Yapısında %15 oranında karbonhidrat bulunur. IgE moleküllerine antijen bağlanmasıyla mast hücrelerinden histamin ve diğer vazoaktif aminler salınır. Saman nezlesi, astma, ürtiker ve ekzama gibi allerjik olaylarda görülen tip1 aşırı duyarlılık reaksiyonları IgE ile ilişkilidir. Parazitik enfestasyonlara karşı savunmada rol alır.

Kompleman sistemi:

Doğumsal immun sistemi oluşturur ve ismini, bileşenlerinin sayı, fonksiyon özgüllüğünün hayat boyu sabit kalacağı gerçeğinden alır. Aynı pıhtılaşma kaskat elemanları gibi kompleman sistemi de, kanda inaktif dolaşırken (zimojen şeklinde), kısmi proteoliz ile aktive olurlar. Hepatosit, makrofaj, monosit ve intestinal endotelyal hücrelerden köken alırlar. Kompleman sistemi yaklaşık 20 plazma proteinini içermekte, hücre lizisi, inflamasyon ve diğer süreçlerde rol oynamaktadır.

Klasik yolda komplemanı aktifleyen; immunoglobulin molekülü ile birleşen antijenin oluşturduğu antijen-antikor kompleksidir. Antijen-antikor kompleksi oluşturmadan doğrudan yabancı organizmanın yüzeyine bağlanan bazı kompleman bileşenlerinin komplemanı aktiflemesi de **alternatif yol** olarak bilinir.

Klasik yol: C1 proteininin aktiflenmesiyle başlar. C1'in aktiflenmesi IgG ve IgM gibi antikorların Fc kısımlarının bu proteine bağlanması ile meydana gelir. C1, proteaz aktivitesi sayesinde hem C2'yi C2a ve C2b, hem de C4'ü C4a ve C4b olmak üzere ikiye böler.C2a ve C4b birleşir ve bu yapıya **C3 konvertaz** denir. C3 konvertaz C3'ü C3a ve C3b'ye parçalar. C2a ve C4b'ye şimdi C3a'da eklenir ve yapıya **C5 konvertaz** (C3a:C2a:C4b) denir. C5 konvertaz şimdi C5', C5a ve C5b olmak üzere iki parçaya ayırır. C5b, C6, C7, C8 ve C9 ile birleşir ve oluşan C5b:C6:C7:C8:C9'a **"membran atak kompleksi"** denir. Membran atak kompleksi karşı hücreye bağlanıp membranında delik açarak, atak yapılan hücrenin ölümüne yol açar. C3a ve C5a proteinleri, lökositlerin enfeksiyon bölgesine çağıran, enflamatuar cevabı stimüle eden kemotaksik proteinlerdir.

76

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. H zincir yapısı epsilon olan Ig hangisidir?

IgE

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 35. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 026

İnsanlarda beş H zincir sınıfı bulunur ve CH bölgelerinde farklılıkları ile ayırt edilir. Böylece γ, α, μ, δ ve ε ile sembolize edilen ve **H zincirlerine** göre sınıflanan beş ayrı immunoglobulin sınıfı (**IgG, IgA, IgM, IgD** ve **IgE**) ortaya çıkar. C_L bölgelerindeki yapısal farklılıklara dayanarak ayırt edilebilen **kappa** (κ) ve **lamda** (λ) şeklinde iki genel hafif zincir tipi mevcuttur. Bir immunoglobulin molekülü daima iki κ veya iki λ hafif zinciri içerir (ancak hiçbir zaman κ ve λ'nın karışımı değil). Antikorlar ve antijenler arasındaki etkileşimlerden **non-kovalan güçler** ve bağlar (elektrostatik ve van der Waals kuvvetleri, hidrojen ve hidrofobik bağlar) sorumludur.

- Serumda immunoglobulinlerin konsantrasyonları en yüksekten en düşüğe doğru **GAMDE** sırasıyla gider. GAMDE sıralamasında içerdikleri karbonhidrat miktarları da artar.
- IgA kanda monomerik, salgılarda dimerik bulunur. IgA salgılara geçen tek immunoglobulindir.
- IgM pentamerik yapıdadır ve bu yüzden en büyük immunoglobulindir. Bu yüzden hem IgA'nın dimerik formunda hem de IgM'nin pentamerik formunda zincirleri bir arada tutan **joining (J)** zinciri vardır.
- IgG ve IgM kompleman fiksasyonu yapar. IgG

Temel Bilimler 35. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 026

İmmunoglobulinG **(IgG):** IgG, en fazla miktarda bulunan immunoglobulindir (%70-75) ve yapısında %3 kadar karbonhidrat içerir. Bakteri ve virüslere yanıt olarak üretilen IgG sınıfı antikorlar küçük ve çözünebilen yabancı proteinleri çöktürür. Komplemanı fiske ederek bakterinin ölümüne yol açar. Bakteriyal toksinleri ve virusları nötralize eder. Plasentadan geçebilir.

İmmunoglobulinA **(IgA):** Serum immunoglobulinlerinin %10-15 kadarını oluşturan IgA, %10 oranında karbonhidrat içerir. IgA1, IgA2 ve sekretuar IgA şekilleri bulunur. Sekretuar IgA bakteri ve virusların mukozalara yapışmasını önler.

İmmunoglobulinM **(IgM):** Neonatal dönemde sentez edilen ilk immunoglobulindir. Dolaşımda bulunan immunoglobulinlerin %10 kadarını oluşturur ve yapısında %12 oranında karbonhidrat bulunur. Dolaşımdaki en büyük immunoglobulin molekülüdür ve klasik kompleman aktivasyonunu başlatan en güçlü Ig'dir. Akut enfeksiyon döneminde ilk sentezlenen Ig'dir. Kronik hastalıklarda yükselmesi de akut atağı gösterir. Hem IgM'de hem de IgA'da **"J zinciri"** denen bir polipeptit IgM pentamerlerinin ve IgA dimerlerinin bir arada tutulmasına yardımcı olur.

İmmunoglobulinD **(IgD):** Monomerik yapıda olan ve %12 oranında karbonhidrat içeren IgD, immunoglobulinlerin %1 kadarını oluşturur.

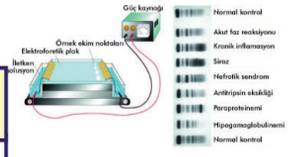
İmmunoglobulinE **(IgE):** Bazofillerin ve mast hücrelerinin yüzey membranlarında yer alan IgE, serumda çok düşük miktarda bulunur. IgE moleküllerine antijen bağlanmasıyla mast hücrelerinden histamin ve diğer vazoaktif aminler salınır. Saman nezlesi, astma, ürtiker ve ekzama gibi allerjik olaylarda görülen tip1 aşırı duyarlılık reaksiyonları IgE ile ilişkilidir. Parazitik enfestasyonlara karşı savunmada rol alır.

PLAZMA PROTEİNLERİ VE ELEKTROFOREZ

Plazma; su, elektrolitler, metabolitler, proteinler ve hormonlardan oluşur. Plazmanın su ve elektrolit içeriği tüm ekstrasellüler sıvılar ile aynıdır. Plazmada total protein içeriği **7,0-7,5 g/dL** civarındadır.

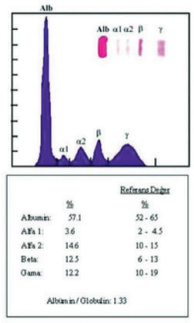
Plazmada bulunan proteinleri **elektroforez** yöntemi ile ayırdığımızda beş ana bant ortaya çıkar. Elektroforez, serumda sudan sonra en fazla bulunan moleküller olan proteinleri analiz etmek için sık kullanılan bir yöntemdir. Farklı amaçlarla, farklı protein gruplarını ayırmak için çok sayıda özel elektroforez tipi kullanılır.

Teknik olarak elektroforez bir plastik aparatta, elektirik iletkenliği yüksek bir sıvı içine yerleştirilen bir elektroforetik plağa ekilen proteinlerin, elektiriksel yüklerine göre yarıştırılmasıdır. Proteinler negatif veya pH değişimiyle negatif yüklenebilir moleküllerdir ve katot (- kutup) tarafına ekilirlerse, anoda (+ kutup) doğru hareketlenirler. Belli bir süre uygulanan elektiriksel alan sonrası elektroforetik plakta proteinler hareketlenir ve birbirinden farklı bölgelerde konumlanırlar. Daha sonra elektroforetik plak bir boya ile muamele edilir ve elektiriksel alanda birbirinden ayrılan proteinler boyayı tutar ve saydam plak üzerinde boya öbekleri şeklinde görünür hale gelir.



Solda elektroforetik cihazın şematik görünümü, sağda ise elektroforetik işlem sonrası plağın fotoğrafı görülmektedir. Plak fotoğrafında sağ taraftan (örnek ekim yerleri), sola doğru elektiriksel alanda yürümüş ve ardından boya ile muamele sonrası, görünür hale gelmiş proteinler görülmektedir.

Aşağıdaki şekilde şeklin üst bölümünde görülen kırmızı boya tutulumları eletroforetik plağın boya tutulumlarının görüntüsüdür. Boya tutulumu ve bu bölgedeki protein konsantrasyonu koreledir. Dansitometri isimli cihaz boya tutulumlarını hassas bir şekilde okur ve altta görülen grafiği çizer. Bundan sonraki yorum eğri altında kalan alanlara ya da proteinlerin bir yüzde dilim içinde kapladığı alanlara bakılarak yapılır. Şeklin sağ tarafında her bir bant için olması gereken normal %'desel aralıkları görülmektedir.



	%	Referans Değer %
Albumin:	57.1	52 - 65
Alfa 1:	3.6	2 - 4.5
Alfa 2:	14.6	10 - 15
Beta:	12.5	6 - 13
Gama:	12.2	10 - 19

Albumin / Globulin: 1.33

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. H zincir yapısı epsilon olan Ig hangisidir?
IgE

Allotip: İmmünglobulin molekülünün sabit bölgesinde kişiye özgü antijenik değişikliklerdir (kappa ve lambda). En sık IgG'de görülür.

İdiyotip: Antikorun antijene bağlandığı değişken bölgedeki farklılıklar (VH ve VL)'dır. Kişi karşılaştığı antijen sayısı kadar idiyotipe sahiptir.

IgG1 ve IgG3 poteinlere, IgG2 polisakkaritlere ve IgG4 (IgE benzeri) alerjenlere cevap verir.

yanıtı çok daha hızlı gelişir, yüksek düzeydedir ve uzun süre serumda kalır. Bu nedenle sekonder immün cevapta rol alan temel antikor IgG'dir.

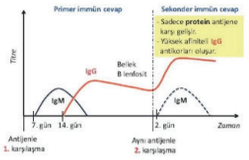
Hapten

Düşük molekül ağırlıklı epitop içerdiği için sadece taşıyıcı bir proteinle birlikte olduğunda antijenik özellik

Temel Bilimler 35. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 029

İmmünglobulinlerin Özellikleri

Özellikler	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Ağır zincir (H) izotipi belirler	Gama	Alfa	Mü	Delta	Epsilon
Yapı	Monomer	**Monomer veya Dimer (11S)**	**Pentamer (19S)**	Monomer	Monomer
Antijen bağlayan bölge	2	2 veya 4	10	2	2
Serum yarı ömrü (gün) (GAMDE)	23 (G3: 7)	6	5	3	2
Serum konsantrasyonu ve total immunglobülünler içindeki oranı **(GAMDE)**	%80 G1>G2>G3>G4	%13	%6	%0.1	%0.002
Molekül ağırlığı (MEDAG)	+	++	+++++	+++	++++
Kompleman aktivasyonu 1. Klasik yol	+ (G4 hariç)	-	++ (M>G3>G1>G2)	-	-
2. Alternatif yol	-	+/-	-	-	-
Opsonizasyon	+ (en güçlü G1)	-	-	-	-
Nötralizasyon	+	++	+	-	-
Antibakteriyel etki	+	+	+++	-	-
Antiviral etki	+	+++	-	-	-
Plasentadan geçiş	+ (G1>G4>G3>G2)	-	-	-	-
RF'le birleşme	+	-	-	-	-
Anne süt ile geçen	-	+	-	-	-
J zinciri	-	+	+	-	-
ADCC	+	-	-	-	+
Soğuk antikor, kan grubu ve heterofil antikorlar	-	-	+	-	-
Sıcak antikor	+	-	-	-	-
Mast hücrelerinin uyarılması	+	-	-	-	+++
NK hücrelerinin uyarılması	++ (G2 ve G4 hariç)	-	-	-	-
Makrofaj ve nörofillere bağlanma	+	+/-	-	-	-
Bazı temel özellikler	**Sekonder immün cevap, pasif proflaksi**	**Mukozal sekretuar immunglobulin anne sütüyle iletilir.**	Primer immüncevap. Kompleman aktivasyonu.	B Lenfositlerin yüzeyinde antijen reseptörü olarak rol oynar, B lenfosit aktivasyonu yapar.	**Hipersensitivite reaksiyonları (Anaflaksi). Paraziter enfeksiyonlarda artar**



Şekil: Primer ve Sekonder immün cevap

Adjuvan

Kendisi antijenik olmadığı halde birlikte bulunduğu antijenin gücünü arttıran maddelerdir. Özellikle aşıların hazırlanmasında kullanılırlar (Alüminyum, bitkisel kaynaklı gama inülin, bakteri kaynaklı lipit A vb.), en kuvvetli adjuvan Freund adjuvanıdır (Mycobacterium duvarında bulunan waks D ve parafin gibi).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Karaciğerde bulunan GLUT hangisidir?
GLUT-2

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

7 ENDOKRİN SİSTEM

DİYABET TEDAVİSİ

GENEL BİLGİLER

İnsülin pankreasın beta hücre ribozomlarında sentezlenen yarı ömrü birkaç dakika olan peptit yapılı hormondur. Etkisini hücre membranında bulunan **tirozin kinaz reseptörlerini** uyararak yapar.

Temel Bilimler 36. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 134

Glukoz Transporterleri

GLUT	Fonksiyon
• GLUT-1	• Kan beyin bariyerine glukoz geçişi
• GLUT-2	• İnsülin sekresyonunun regulasyonu
• GLUT-3	• Nöronlara glukoz geçişi
• GLUT-4	• Adipoz doku ve iskelet kaslarına insülin aracılı glukoz geçişi
• GLUT-5	• Fruktoz absorpsiyonu
• SGLT-2	• Proksimal tubulden sodyum bağımlı glukoz geri alımı

TEPLİZUMAB

T-lenfosiite CD3 antikorudur. Geç başlangıçlı stage 2-3 tip 1 diyabet tedavisinde parenteral yoldan kullanılır. Allogenik pankreatik hücre terapisi donislisel de tip 1 diyabet tedavisinde yararlıdır.

İNSÜLİN PREPARATLARI

Tip 1 ve tip 2 diyabet tedavisinde subkutan yoldan verilirler. **Regüler (kristalize) insülin ve aspart insülin** intravenöz olarak da kullanılır. Regüler (kristalize) insülin agresif hidrasyonla birlikte diyabetik ketoasidoz tedavisinde tercih edilir. **Afrezza insülin inhalasyon** yoluyla verilir.

İnsülin Preparatları

İnsülin	Etki Başlangıcı	Pik Süresi	Etki Süresi
• Lispro, aspart ve glulusin	**5-15 dakika**	1-1.5 saat	**3-4 saat**
• Humanize regüler	30-60 dakika	2 saat	6-8 saat
• İnhale afrezza	**5-15 dakika**	1 saat	**3 saat**
• Humanize NPH	2-4 saat	6-7 saat	10-20 saat
• Glarjin	0.5-1 saat	**Düz**	**24 saat**
• Detemir	0.5-1 saat	**Düz**	**17 saat**
• **Degludek**	0.5-1.5 saat	**Düz**	**>40 saat**

LİSPRO / ASPART / GLULUSİN / AFREZZA

Etkileri **hızla başlayan kısa süren** insülinlerdir. Postprandiyal hiperglisemiyi hızla düzeltmek için tercih edilirler. Plazmada erkenden pik yaparlar. Hipoglisemi riski yüksek insülin preparatlarıdır.

Subkutan verilişte absorpsiyon değişkenliği hızlı hızlı etkililerde %5, regüler insülinde %25 ve NPH gibi orta etkililerde en yüksektir.

134

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Karaciğerde bulunan GLUT hangisidir?
GLUT-2

2. GLUKOZUN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ VE GLİKOLİZ

2.1.GLUKOZUN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ

Glikolitik yol, ***glukozun enerji (ATP)*** ve diğer metabolik yolların ara ürünlerini sağlamak için ***sitozolde*** oksidasyonudur. Bütün dokular glikoliz ile glukozu yıkabilirler. Hemen hemen tüm şekerler glukoza dönüştürülebilir, bu yüzden glukoz karbonhidrat metabolizmasının merkezinde yer alır. **Mitokondrisi ve yeterli oksijeni** olan hücrelerde **aerobik glikoliz** görülür ve glikolizin son ürünü pirüvattır. Glukozun laktata dönüşümü ise **anaerobik glikoliz**dir. *İkisi arasındaki en önemli fark, gliseraldehit-3-fosfatın oksidasyonu sırasında oluşan NADH+H⁺'ın tekrar oksidasyonu için (NAD^+ oluşumu için), ya oksijen varlığı ya da laktata dönüşüm gereklidir.* Anaerobik glikoliz, mitokondrisi olmayan **eritrosit** gibi hücrelerde veya egzersiz yapan kas gibi, dokulara yeterli oksijen sağlanamadığı durumlarda ATP oluşumunun ana yoludur.

Glukozun hücre içine alınması:

Glukoz hücre içine iki farklı yolla alınır; kolaylaştırılmış difüzyon ve kotransport.

Kolaylaştırılmış difüzyon: Glukozun hücre içine ana giriş yolu kolaylaştırılmış difüzyondur ve konsantrasyon farkına göre gerçekleşir (yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru). Kolaylaştırılmış difüzyonda **GLUT** (glukoz transporter) olarak adlandırılan ve membranda bulunan glukoz taşıyıcıları kullanılır. Bu taşıyıcıların yapıları birbirine benzerdir fakat dokulara olan spesifiteleri farklıdır.

Temel Bilimler 36. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 167

GLUT1	Eritrosit, beyin, böbrek, kolon ve plasenta	düşük, yaklaşık 1 mM).
GLUT2	Karaciğer, pankreas β-hücreleri, İnce barsak ve böbrek	Glukozun hızlı yakalanması ve salınması, karaciğer ve böbrekte fazla glukozun kandan alınması, pankreastan insulin salınması (Km değeri çok yüksek 15-20 mM)
GLUT3	Beyin, plasenta ve testis	Glukoz yakalanması (Km değeri düşük).
GLUT4	***Yağ, kalp kası ve kası.***	***Glukozun insülinle uyarılan yakalanması*** (Km değeri 5 mM)
GLUT5	İnce barsak ve testis	Fruktoz emilimi
GLUT6	Dalak, lökosit ve beyin	
GLUT7	İnce barsak, kolon, testis ve prostat	
GLUT8	Testis ve sperm akrozomu	
GLUT9	Karaciğer, böbrek, barsak, akciğer ve plasenta	Barsak ve böbrekte ürat ve glukoz transportu
GLUT10	Kalp, akciğer, beyin, karaciğer, kas, plasenta, böbrek ve pankreas	Glukoz ve galaktoz taşınımı
GLUT11	Kalp kası ve iskelet kası	Glukoz ve fruktoz taşınımı
GLUT12	Kalp kası, iskelet kası, prostat ve plasenta	
SGLT-1	İnce barsak ve renal tubuller	Glukozun ince barsakta Na^+'a bağlı etkin yakalanması
SGLT-2	Renal tubuller	Böbrek proksimal tübülünde konsantrasyon gradiyentine karşı emilimi.

Not: klasik kitaplar glukoz kan değeri ve glukoz ilişkili enzim ve taşıyıcı sistemleri konuşurken hem mg/dL hem de mMol/L birimlerini kullanır. Bir fikir olması açısından 10 mg/dL kan glukozu 0,555mmol/L'ye, 90 mg/dL kan glukozu ise 4,995 mmol/L'ye denk gelir.

*Yağ doku ve iskelet kasındaki **GLUT4** aktivitesi ve sayısı insülin ile artırılır.* Yağ ve kas dokusu vücutta kitle olarak en büyük dokular olduğu için yemekten sonra kan şekerinin azaltılmasında önemlidirler. İnsülin salınımındaki bir bozukluk bu dokulara glukoz girişini bozduğu için, hiperglisemi oluşturur. Yani insülin eksikliğinde (Tip I DM) GLUT 4'ler yeteri kadar uyarılamadığı için yemek sonrası dönemde kan şekeri düşürelemez. Tip II diabette ise insülin vardır fakat GLUT 4'ler yanıtsızdır ve yemek sonrası dönemde yine kan şekeri regüle edilemez.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Karaciğerde bulunan GLUT hangisidir?
GLUT-2

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 36. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 049

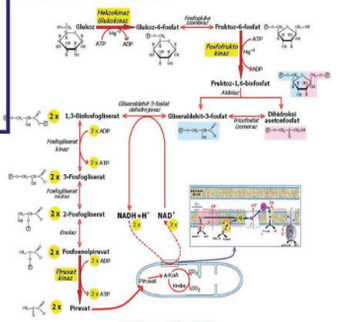
GLUT1	böbrek, kolon ve plasenta	(Km değeri en düşük, yaklaşık 1 mM).
GLUT2	Karaciğer, **pankreas** β-hücreleri, İnce barsak ve böbrek	Glukozun hızlı yakalanması ve salınması, karaciğer ve böbrekte fazla glukozun kandan alınması, pankreastan insulin salınması (Km değeri çok yüksek 15-20 mM)
GLUT3	**Beyin**, plasenta ve testis	Glukoz yakalanması (Km değeri düşük).
GLUT4	**Yağ, kalp kası ve kası.**	**Glukozun insülinle uyarılan yakalanması** (Km değeri 5 mM)
GLUT5	İnce barsak ve testis	**Fruktoz emilimi**
GLUT6	Dalak, lökosit ve beyin	
GLUT7	İnce barsak, kolon, testis ve prostat	
GLUT8	Testis ve sperm akrozomu	
GLUT9	Karaciğer, böbrek, barsak, akciğer ve plasenta	Barsak ve böbrekte ürat ve glukoz transportu
GLUT10	Kalp, akciğer, beyin, karaciğer, kas, plasenta, böbrek ve pankreas	Glukoz ve galaktoz taşınımı
GLUT11	Kalp kası ve iskelet kası	Glukoz ve fruktoz taşınımı
GLUT12	Kalp kası, iskelet kası, prostat ve plasenta	
SGLT-1	İnce barsak ve renal tubuller	Glukozun ince barsakta Na^+'a bağlı etkin yakalanması
SGLT-2	Renal tubuller	Böbrek proksimal tübülünde konsantrasyon gradiyentine karşı emilimi.

GLİKOLİZ

Glikoliz, glukozun pirüvata **enerji elde etmek** amaçlı oksidasyonudur ve **sitozolde** oluşur. Glikolitik yol, reaksiyonlarının hiçbirine oksijen iştiraki olmamasına rağmen aerobik ve anaerobik olarak ikiye ayrılır. Bunun tek sebebi glikoliz sırasında sitozolde oluşan indirgenmiş ekivalanlardır ($NADH+H^+$). **Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enzimi ile katalizlenen gliseraldehit-3-fosfatın, 1,3-bisfosfoglisertata dönüşümü sırasında enzim, gliseraldehit-3-fosfattan koparıdığı bir çift elektronu sitozolik NAD^+'lara aktararak $NADH+H^+$'a indirger. Her glukozun, iki piruvata oksidasyonunda iki çift elektron transportu olur, yani sitozolde iki NAD^+, iki $NADH+H^+$'a indirgenir. NAD^+ yoktan var olmaz yani her hücrenin sitozolünde NAD^+ miktarı sabittir. Eğer bu $NADH+H^+$'lardaki elektronlar bir şekilde tekrar tüketilip NAD^+'a yükseltgenmezse, sitozoldeki NAD^+'lar tükenince glikoliz durur. Glikoliz sırasında sitozolde oluşan $NADH+H^+$'ların tüketim şekline göre glikoliz **aerobik** ve **anaerobik** olmak üzere ikiye ayrılır.

Aerobik glikoliz de pirüvata kadar oksidasyon olur ve **mitokondrisi olan hücrelerde oksijen varlığında** gerçekleşir. Oluşan pirüvat mitokondri matriksine taşınır ve Krebs döngüsünde CO_2 ve H_2O'ya kadar yıkılır. Sitozolde her glukozun 2 pirüvata oksidasyonu sırasında oluşan 2 $NADH+H^+$ molekülü, **gliserol**

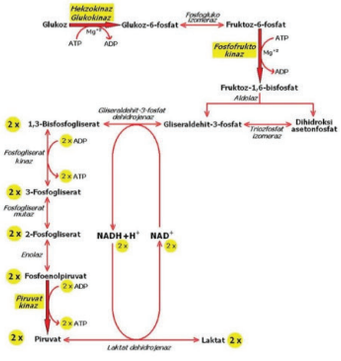
…sfat veya **malat-aspartat mekiği** kullanılarak mitokondri …zarında bulunan ETZ'ne taşınır. Böylece elektronlarını ETZ'ne …ktaran $NADH+H^+$'lar NAD^+'a dönüşür ve sitozolde NAD^+ …miktarı yüksek tutulmaya çalışılır.



Şekil: Aerobik glikoliz

Hücrenin mitokondrisi ve oksijeni varsa, glukozdan elde ettiği piruvatları mitokondri matriksine ileri oksidasyona gönderir. $NADH+H^+$'lardaki elektronları ETZ'ne malat-aspartat veya gliserol fosfat mekiklerinden biri ile aktarır ve böylece hücre sitozolünde glikolizin devamı için NAD^+ miktarını yüksek tutar. Buna **aerobik glikoliz** denir.

Anaerobik glikolizde ise 1 mol glukoz, 2 mol laktata okside olur. **Eritrositlerin mitokondrisi yoktur ve anaerobik glikoliz yapmak zorundadır.** Eritrosit mitokondri içermediği için glikolitik yolda oluşan $NADH+H^+$'ları son basamak olan piruvatın laktata dönüşümünde NAD^+'a çevirmek zorundadır. Hücre sitozolünü NAD^+ yönünde fazla tutmak için piruvatı laktata çevirir.



Şekil: Anaerobik glikoliz

Glikoliz de ilk allosterik basamak, glukozun fosforilasyonudur. Bu reaksiyon için bir ATP harcanır. ATP'den koparılan fosfat glukozun 6.karbonuna takılır ve glukoz-6-fosfat oluşturulur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 37

37. Keton yapımında ve yıkımında ortak enzimler?
tiyolaz ve β-hidroksibütirat dehidrojenaz

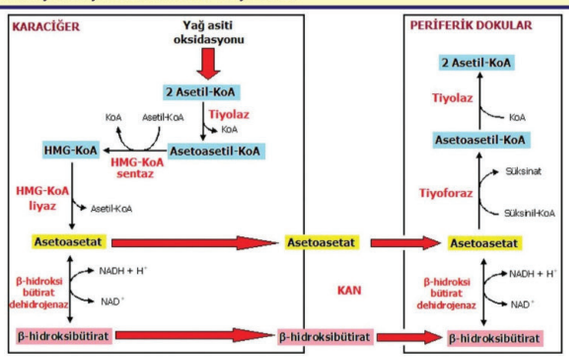
Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Açlık sırasında ise **asetil-KoA karboksilaz** inhibe edilir (hem sitozolde miktarı yükselen palmitoil-KoA ile allosterik olarak hem de glukagonun yaptığı kovalent modifikasyonla) ve malonil-KoA oluşumu azaltılarak karnitin-açil transferaz I üzerindeki inhibisyon kaldırılmış olur. Böylece açlık sırasında karaciğere gelen yağ asitlerinin ortalama %30'u keton cismi oluşumuna yol açar.

Temel Bilimler 37. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 251



3-hidroksibütirat asetoasetata göre ekstrahepatik dokularda yıkılırken daha fazla enerji getirir. Bunun sebebi karaciğerdeki sentez aşamasında fazladan bir kez indirgenmiş olmasıdır.

Açlık sırasında aktif hormon **glukagon**dur. Glukagon, yağ dokusunda lipoliz yapmak için **hormon duyarlı lipazı** aktifler. Serbest yağ asitleri kana çıkar ve açlıkta mitokondrisi olan birçok doku tarafından enerji amaçlı okside edilir. Karaciğerde açlık sırasında kandan bol miktarda serbest yağ asiti çeker, yağ asitlerini mitokondrilerine taşır (açlıkta karaciğer sitozolünde malonil-KoA varlığından bahsedilemez ve CPT-I aktiftir), yağ asitlerinin oksidasyonundan sağladığı ATP ile de yüksek maliyetli glukoneojenezi gerçekleştirir. Bu arada karaciğer mitokondrilerine giren yağ asitlerinin ortalama %30'u keton cismi sentezine yönlendirilir.

Bir insan ne kadar glukagon hakimiyetinde ise, hormon duyarlı lipazı o derece aktiftir ve yağ asiti mobilizayonunun çokluğu da enzimin aktivitesini yansıtır. Ne kadar çok yağ asiti mobilize olursa, karaciğer o kadar çok yağ asitini kandan çeker ve mitokondrilerinde β-oksidasyona yollar. Karaciğer mitokondrilerine giren yağ asitlerinin ortalama %30'u keton cismi olacağına göre bir insanda keton cismi konsantrasyonu ***hormon duyarlı lipazın*** aktivitesi ile ilişkilidir. Unutulmaması gereken, ***serbest yağ asitlerinin yağ dokusundan mobilizasyonunu düzenleyen etkenler ketojenezi de düzenlerler.***

İnsülin tedavisi almayan, tedavisini kesen veya insülin dozu yetersiz gelen Tip I diabetes mellitusta, hücre içine yeterli miktarda glukoz giremediği için, hem glukozun enerji kaynağı olarak kullanımında, hem de glukozdan yağ asiti sentezinde problem vardır. Bu koşullarda malonil-KoA oluşamaz ve karnitin-açil transferaz I'i inhibe edemez. Bu yüzden tip I diabetik hastada var olan glukagon hakimiyeti sayesinde yağ dokusundan mobilize olan yağ asitleri karaciğer mitokondrisine girer ve asetil-KoA'lara yıkılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 37

37. Keton yapımında ve yıkımında ortak enzimler?
tiyolaz ve β-hidroksibütirat dehidrojenaz

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Peroksizom ve mitokondri döngüleri arasındaki tek fark birinci basamaktır. Mitokondride, çift bağ oluşumuna yol açan ilk reaksiyonda elektronlar açil-KoA dehidrojenaz enziminin prostetik grubu FAD üzerinden koenzim Q'ya (ETZ'ye) taşınırken peroksizomlarda direk olarak O_2'ye aktarılır ve H_2O_2 oluşur. Bu kuvvetli potansiyel hasar oluşturucu oksidan hızla **katalaz** tarafından H_2O ve O_2'ye parçalanır. Peroksizomal β-oksidasyon ayrıca safra asit oluşumu sırasında kolesterol yan zincirinin kısaltılmasında rol oynar. Peroksizomlar **eter fosfolipitlerinin (plazmalojenler),** kolesterolün ve dolikolün sentezinde de ro alırlar.

YAĞ ASİTLERİNİN α VE Ω-OKSİDASYONU

Yağ asitlerinin yıkımında iki yol daha gözlemlenmiştir. Bunlardar ilki yine **peroksizomal α-oksidasyon** olup, bu yol KoA türevlerine gereksinim göstermez, α-karbonundan her seferind bir karbon birimi koparır ve ATP üretmez. Özellikle **dallı zincirl yağ asitlerinin oksidasyonunda** önemlidir.

Refsum hastalığı, bitkisel kaynaklı besinlerde bulunan **fitanil asitin** (dallı zincirli yağ asitidir) birikimi ile karakterizedir. Fitanik asit 3. karbonunda bulunan bir metil grubu yüzünde β-oksidasyona uğrayamaz ve α-oksidasyon ile metabolize edili Bu hastalarda **α-oksidasyon defekti** vardır ve **fitanik asit** birikir.

Zellweger sendromu (serebrohepatorenal) is peroksizomların bütün dokularda yokluğu ile karekterizedir. Uzun zincirli yağ asitleri (C_{26}-C_{38}) okside edilemez ve beyind birikir. Ayrıca, safra asiti sentezi ve plazmalojen sentezi gibi gene peroksizom işlevlerinde genel bir kayıp görülür.

ω-oksidasyonda ise ER'da sitokromlardaki p450'yi kapsayan hidroksilaz enzimleri ile gerçekleştirilir.

KETON CİSİMLERİ

Suda çözünebilen, lipit yapılı moleküller olup, karaciğer mitokondrilerinde yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında oluşurlar. Normalde **asetoasetat** ve β-**hidroksibütirat** gibi keton cisimlerinin kan seviyeleri çok düşüktür. Açlık sırasında ise keton cismi değerleri yükselir. Keton cisimleri karbonhidrat azlığına yanıt olarak kanda artar. Uzun dönem açlıkta ise, asetoasetat ve β-hidroksibütiratın artan kan konsantrasyonları, **beynin** de keton cisimlerini verimli olarak kullanmasına olanak tanır.

Keton cisimlerinin sentez hızı, **hormona duyarlı lipazın** etkisiyle adipoz dokudan triaçilgliserollerin hidrolizi ile kana salınan yağ asitlerinin konsantrasyonuna bağlıdır. Keton cisimlerinin sentezinin düzenleyici basamağı **hormona duyarlı lipaz**dır. İnsülin, hormona duyarlı lipazı baskılar ve bu yüzden insülin **antiketojenik;** glukagon (epinefrin, glukokortikoidler, GH ve ACTH) ise, hormona duyarlı lipazı uyarır bu yüzden **ketojenik**tir.

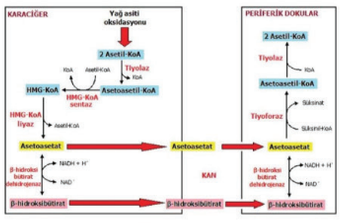
KETON CİSİMLERİNİN BİYOSENTEZİ

Keton cimlerinin kaynağı **asetil-KoA** molekülleridir. Karaciğer mitokondrilerinde, β-oksidasyon ile parçalanan yağ asitleri asetil-KoA oluşturur ve bunlar açlıkta keton cismi yapımı için kulanılır. **Keton cisimlerinin biyosentezi karaciğerde mitokondrial matrikste gerçekleşir.** Sentezin ilk aşamasında, iki asetil-KoA molekülünden **asetoasetil-KoA tiyolaz enzimi** ile **asetoasetil-KoA** sentezlenir. Asetoasetil-KoA ketogenez için başlangıç materyalidir ve aynı zamanda yağ asitlerinin β-oksidasyonunda kalan son dört karbonlu yağ asitidir. Yani asetoasetil- KoA yağ asitlerinin karaciğerdeki mitokondrial β-oksidasyonunda doğrudan da oluşabilir.

Sonra asetoasetil-KoA'ya üçüncü bir asetil-KoA'nın asetil kısmı, **hidroksi-metilglutaril- KoA sentaz** (HMG-KoA sentaz) enzimi ile katılır ve β-hidroksi-β-**metilglutaril-KoA (HMG-KoA)** sentezlenir. Sonra **HMG-KoA liyaz** enzimi HMG-KoA'yı asetil-KoA ve asetoasetata (asetoasetik asit) parçalar. HMG-KoA sentaz ve **HMG-KoA liyaz** karaciğer mitokondrisinde olduğu için karaciğer keton sentezleme yeteneği olan tek organdır. Asetoasetatın dekarboksilasyonu ile yavaş bir şekilde kendiliğinden **aseton** oluşurken, β-**hidroksibütirat dehidrojenaz** enzimi ile de β-hidroksibütirata indirgenebilir.

Temel Bilimler 37. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 069

tarafından enerji amaçlı okside edilir.



Şekil: Keton yapım ve yıkımı.

Kolesterol ve keton cismi sentezi aynı reaksiyonlarla başlar ve **HMG-KoA** oluşumuna kadar aynı enzimleri kullanır. HMG-KoA iki sentezde ortak ara üründür, tek farkla; keton sentezi karaciğerde mitokondrial, kolesterol sentezi ise sitoplazmiktir.

KETON CİSİMLERİNİN KULLANIMI

Karaciğerde yapılan keton cisimleri kana verilir ve ihtiyacı olan periferik dokular tarafından alınırlar. Gelen asetoasetat, KoA kaynağı olarak **süksinil-KoA'nın** kullanıldığı bir reaksiyonla asetoasetil-KoA'ya çevrilir. Bu reaksiyonu **süksinil-KoA:asetoasetat-KoA transferaz (tiyoforaz)** enzimi yapar. Süksinil-KoA keton cisimlerinin oksidasyonunda aktivatör rol oynar. Oluşan asetoasetil-KoA **tiyolaz** enzimi ile iki asetil-KoA'ya dönüştürülür.

Karaciğer dışı dokular mitokondrial matrikslerinde HMG-KoA sentaz ve **HMG-KoA liyaz** içermediği için keton cismi sentezleyemezler. Bunun yanında karaciğer de **tiyoforaz** içermediği için keton cismi kullanamaz. **Sadece iki hücre keton cisimlerini yakıt olarak kullanamaz, karaciğer ve eritrosit.**

Açlık sırasında aktif hormon **glukagon**dur. Glukagon, yağ dokusunda lipoliz yapmak için **hormon duyarlı lipazı** aktifler. Serbest yağ asitleri kana çıkar ve açlıkta mitokondrisi olan birçok doku tarafından enerji amaçlı okside edilir. Karaciğerde açlık sırasında kandan bol miktarda serbest yağ asiti çeker, yağ asitlerini mitokondrilerine taşır (açlıkta karaciğer sitozolünde malonil-KoA varlığından bahsedilemez ve CPT-I aktiftir), yağ asitlerinin oksidasyonundan sağladığı ATP ile de yüksek maliyetli glukoneojenezi gerçekleştirir. Bu arada karaciğer mitokondrilerine giren yağ asitlerinin ortalama %30'u keton cismi sentezine yönlendirilir. Bu yüzden keton cismi konsantrasyonu **hormon duyarlı lipazın** aktivitesi ile ilişkilidir.

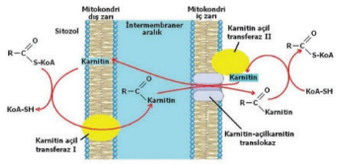
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 38

38. yağ asiti β-oksidasyonunda görevli enzimlerin sırası?
Dehidrojenaz-Hidrataz-Dehidrojenaz-Tiyolaz

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



Şekil: Uzun zincirli yağ asitlerinin karnitin aracılı taşınması.

Kısa ve orta zincirli yağ asitleri karnitinden bağımsız sistemle mitokondri matriksine taşınırsa da, uzun zincirli yağ asitleri için böyle bir sistem yoktur. Karnitin aracılı taşıma yağ asiti oksidasyonunun **hız kısıtlayıcı aşamadır** ve düzenlenme noktasıdır. **Malonil-KoA, karaciğerde CPT-I'i inhibe eder.**

Depo TAG'ler, kas kasılması ve açlık sırasında glukoneogenez için temel enerji kaynaklarıdır. Yetersiz biyosentez, renal kaçağa bağlı karnitin yetmezliği ve genetik olarak karnitin-açil transferaz I ve II defektleri; azalmış glukoneogeneze bağlı **hipoketotik hipoglisemi** başta olmak üzere, hiperamonyemi, kardiyomyopati, kas kramplarından, halsizliğe ve ölüme kadar değişen klinik belirtiler ortaya çıkarır (yeni doğanda özellikle de preterm bebeklerde görülür).

Karnitin eksikliği olan hastalarda yağ asitleri mitokondriye girip oksitlenemediği için **yüksek miktarda lipit kaslarda birikir.** Bu hastalara oral karnitin ve orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet uygulanır. **CPT-I** eksikliğinde sadece karaciğer etkilenir ve azalmış yağ asiti oksidasyonu ile birlikte hipoglisemi ve ketojenez görülür. **CPT-II** eksikliğinde ise iskelet kasında uzun zincirli yağ asitleri metabolik yakıt olarak kullanılamaz, myoglobinemi ve egzersiz sonrası güçsüzlük ortaya çıkar. DM tedavisinde kullanılan **sulfonilüre grubu ilaçlar** (tolbutamide ve glyburide) da **CPT-I**'i inhibe ederek yağ asiti oksidasyonunu ve hiperglisemiyi azaltırlar.

Karnitin, esansiyel amino asitler olan **lizin** ve **metiyonin** amino asitlerinden **karaciğer** ve **böbrekte** sentezlenir, kas başta olmak üzere diğer dokulara gönderilir. Önce metiyoninin aktif şekli S-adenozil metiyonin, lizin amino asitine üç adet metil grubu aktarır ve **trimetil-lizin** üzerinden karnitine dönüşür. Kırmızı et başta olmak üzere diyetle karnitin alınır. Karnitin kayıpları **hemodiyaliz**de de görülebilir, ayrıca organik asitürisi olan hastalarda karnitin, organik asitlerle konjuge şekilde atılarak kaybedilir.

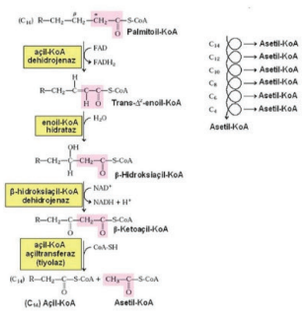
YAĞ ASİTLERİNİN β-OKSİDASYONU

Yağ asiti ikişer karbonlu asetil birimleri halinde yıkılır. Yıkım sırasında oksidasyon yağ asitinin β-karbonunda gerçekleştiği için bu olaya **β-oksidasyon** adı verilir. Mitokondrial matrikse giren yağ asitlerinin oksidasyonu üç aşamada gerçekleşir (sentezleri sitozoliktir, yıkımları mitokondrial).

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 068

β-oksidasyonda her asetil-KoA dört enzimle katalizlenen dört ardışık reaksiyonla kopanlır. İlk enzim mitokondri iç zarına yerleşik FAD prostetik grubu taşıyan **açil-KoA dehidrojenaz** enzimidir. Yağ açil-KoA'dan uzaklaştırılan elektronlar FAD'a transfer edilir ve $FADH_2$'ye indirgenerek solunum zincirine aktarılır ve sonuçta 1,5 ATP kazanılır. **Hipoglisin**, orta ve uzun zincirli yağ asitlerini okside eden **açil-KoA dehidrojenazı** inhibe eder ve karaciğerde hem ATP sentezi hem de **glukoneogenez** baskılanır, hipoglisteminin görüldüğü Jamaika kusma hastalığı gelişir.

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 068



Şekil: Yağ asitlerinin mitokondrial matrikste gerçekleşen β-oksidasyonu

İkinci aşamada **enoil-KoA hidrataz** enzimi ile yapıya su sokulur **L-β-hidroksi-açil-KoA** elde edilir. Üçüncü aşamada **β-hidroksi-açil-KoA dehidrojenazla**, α-ketoaçil-KoA **üretilirken** elektron alıcısı olarak NAD^+ kullanılır. Elde edilen $NADH+H^+$ solunum zincirindeki NADH dehidrojenaza (kompleks I) aktarılarak 2,5 ATP elde edilir. Dördüncü ve son basamakta **açil-KoA asetil transferazla** (**tiyolaz** da denir) asetil KoA zincirden koparılmış olur. Böylece yağ asiti 2 C kısalmış olur ve aynı dörtlü döngü tekrar başlar.

Oksidasyonun her turunda, uzun zincirli yağ asitinden bir molekül asetil-KoA, 1 $NADH+H^+$ ve 1 $FADH_2$ oluşur. Bu reaksiyon döngüsü bir palmitatın parçalanması için 7 kez tekrarlanır. Sonuçta palmitoil-KoA örneği için; 8 asetil-KoA, 7 $NADH+H^+$ ve 7 $FADH_2$ elde edilir. Sonuçtaki toplam aşağıdaki gibi olur.

8 Asetil KoA	**→ TCA →**	**80 ATP**
7 NADH	**→ ETZ →**	**17,5 ATP**
7 $FADH_2$	**→ ETZ →**	**10,5 ATP**

Bir palmitatın tam oksidasyonundan gelen enerji eldesinin toplamı **108 ATP**'dir. **Tiyokinaz (açil-KoA sentetaz)** reaksiyonu ile aktive edilirken 2 ATP harcandığından net enerji kazancı **106 ATP** olmaktadır.

Yağ asitlerinin mitokondrial matrikse taşınması yağ asitlerinin oksitlenmesinde **hız kısıtlayıcı basamak** ve en önemli düzenlenme noktasıdır. Yağ açil-KoA'lar mitokondriye bir kez girdi mi, asetil-KoA'ya oksitlenmeleri kaçınılmaz olur. Yağ asiti mitokondrial β-oksidasyonunun düzenleyici enzimi **karnitin-açil transferaz I**'dir ve allosterik inhibitörü **malonil-KoA'dır.**

YAĞ ASİTLERİNİN PEROKSİZOMAL β-OKSİDASYONU

Peroksizomlarda da reaksiyon zinciri mitokondri ile benzerdir, oluşan ara bileşikler KoA türevleridir ve oksidasyon işlemi yine dört basamakta gerçekleşir. Peroksizomlara yağ asiti girişi karnitine gereksinim göstermez ve genelde **çok uzun zincirli yağ asitlerinin ön yıkılımları burada gerçekleşir.** Çok uzun zincirli yağ asitleri mitokondri iç zarını geçip mitokondri matriksine giremezler, bu yüzden kimyasal oksidasyonları gerçekleşmez. Peroksizom bunların ön kısaltmasını ve mitokondri iç zarını geçebilecek karbon sayısına gelmesini sağlar.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 38

38. yağ asiti β-oksidasyonunda görevli enzimlerin sırası?
Dehidrojenaz-Hidrataz-Dehidrojenaz-Tiyolaz

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Depo TAG'ler, kas kasılması ve açlık sırasında glukoneogenez için temel enerji kaynaklarıdır. Yetersiz biyosentez, renal kaçağa bağlı karnitin yetmezliği ve genetik olarak karnitin-açil transferaz **I** ve **II** defektleri; azalmış glukoneogeneze bağlı hipoketotik hipoglisemi başta olmak üzere, hiperamonyemi, kardiyomyopati, kas kramplarından, halsizliğe ve ölüme kadar değişen klinik belirtiler ortaya çıkarır (yeni doğanda özellikle de preterm bebeklerde görülür).

Karnitin eksikliği olan hastalarda yağ asitleri mitokondriye girip oksitlenemediği için *yüksek miktarda lipit kaslarda birikir.* Hastalara tedavi olarak karnitin ağızdan verilir ve mitokondriye girişinde karnitine ihtiyaç göstermeyen orta zincirli yağ asitleri içeren diyet uygulanır. Karnitin-açil transferaz **I** eksikliğinde sadece karaciğer etkilenir ve azalmış yağ asiti oksidasyonu ile birlikte hipoglisemi ve ketojenez görülür. Karnitin-açil transferaz **II** eksikliğinde ise iskelet kasında uzun zincirli yağ asitleri metabolik yakıt olarak kullanılamaz, myoglobinemi ve egzersiz sonrası güçsüzlük ortaya çıkar. DM tedavisinde kullanılan **sulfonilüre grubu ilaçlar** (tolbutamide ve glyburide) da **CPT-I**'i inhibe ederek yağ asiti oksidasyonunu ve hiperglisemiyi azaltırlar.

Karnitin, esansiyel amino asitler olan **lizin** ve **metiyonin** amino asitlerinden karaciğer ve böbrekte sentezlenir, kas başta olmak üzere diğer dokulara gönderilir. Önce metiyoninin aktif şekli S-adenozil metiyonin, lizin amino asitine üç adet metil grubu aktarır ve trimetil-lizin üzerinden karnitine dönüşür. Kırmızı et başta olmak üzere diyetle karnitin alınır. Karnitin kayıpları **hemodiyalizde** de görülebilir, ayrıca organik asitürisi olan hastalarda karnitin, organik asitlerle konjuge şekilde atılarak kaybedilir.

1.6. YAĞ ASİTLERİNİN β-OKSİDASYONU:

Yağ asiti ikişer karbonlu asetil birimleri halinde yıkılır. Yıkım sırasında oksidasyon yağ asitinin β-karbonunda gerçekleştiği için bu olaya β-oksidasyon adı verilir. Mitokondrial matrikse giren yağ asitlerinin oksidasyonu üç aşamada gerçekleşir (sentezleri sitozoliktir, yıkımları mitokondrial).

- İlk aşamada yağ asitinin karboksil ucundan başlayarak iki karbonlu birimler (asetil-KoA olarak) yağ asitinden oksidatif olarak uzaklaştırılır. Örneğin, 16 karbon içeren palmitik asitin parçalanması için 7 kez bu işlem tekrarlanır ve 8 tane asetil-KoA birimi oluşur. Yedinci basamağın sonunda palmitatın son iki karbonu (C-15 ve C-16) asetil-KoA olarak kalır. Her iki karbonlu birim koparken, iki çift elektron ve dört H^+ yağ asitinden uzaklaştırılır.
- Oluşan asetil-KoA'lar oksidasyonun ikinci kısmında Krebs siklusuna girer, CO_2 ve H_2O'ya kadar oksitlenir. İlk iki basamak indirgenmiş elektron taşıyıcıları olan NADH+H^+ ve $FADH_2$'yi üretir.

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 244

Her iki karbonlu birim dört enzimle katalizlenen dört aşamada koparılır. B-oksidasyon enzimleri mitokondri matriksinde ve mitokondri iç zarında yerleşmiştir. İlk aşamada mitokondrial matrikste yağ asiti açil-KoA esterlerinin, α ve β karbon atomları arasına enzimatik bir dehidrojenasyon tepkimesi ile çifte bağ konulur (**Δ²-enoil-KoA hidrataz**). Oluşturulan bu yeni çift bağ trans konfigürasyonundadır, doğal olarak oluşan doymamış yağlardaki çift bağ ise cis konfigürasyonundadır. Bu tepkimeyi prostetik grup olarak FAD taşıyan **açil-KoA dehidrojenaz** enzimleri katalizler. Yağ açil-KoA'dan uzaklaştırılan elektronlar FAD'a transfer edilir ve $FADH_2$'ye indirgenerek solunum zincirine aktarılır ve sonuçta 1,5 ATP kazanılır.

4-6, 6-12 ve 12 karbondan uzun yağ asitlerinin ilk dehidrojenasyonu sırası ile kısa, orta ve uzun zincirli açil-KoA dehidrojenazlar tarafından yapılır (hepsinin prostetik grubu FAD'dır). Açil KoA dehidrojenaz basamağı TCA'daki süksinat dehidrojenaz aşamasının analoğudur. Her

İLGİLİ NOTLAR

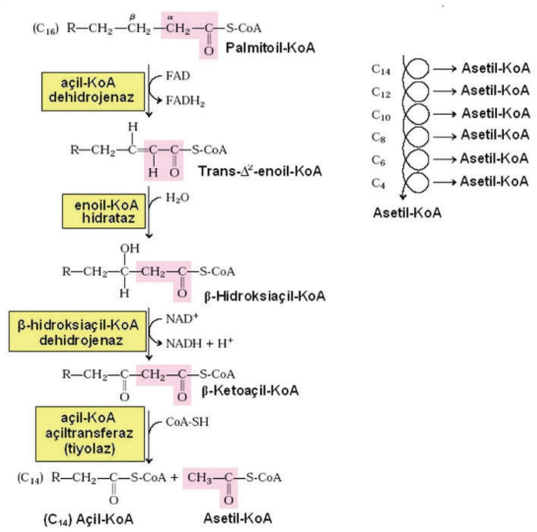
Orijinal Soru: Temel Bilimler 38

38. yağ asiti β-oksidasyonunda görevli enzimlerin sırası?
Dehidrojenaz-Hidrataz-Dehidrojenaz-Tiyolaz

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 245

iki enzim de **mitokondrial iç zarda** yer alır. ***Hipoglisin***,orta ve uzun zincirli yağ asitlerini oksi-de eden açil-KoA dehidrojenazı inhibe inhibe eder ve karaciğerde hem ATP sentezi hem de glukoneogenez baskılanır, hipogliseminin görüldüğü Jamaika kusma hastalığı gelişir.

Şekil 6.16: Yağ asitlerinin mitokondrial matrikste gerçekleşen β-oksidasyonu



Sentez sırasında sitozolik NADPH'lardan aktarılan iki çift elektron yağ asitlerinin yıkı-mı sırasında iki dehidrojenaz enzimi tarafından geri alınır. Bunlardan biri elektronlarını prostetik grubu FAD üzerinden koenzim Q'ya aktarırken (açil-KoA dehidrojenaz) diğeri elektronlarını matriks içindeki NAD^+'lara aktarır (β-hidroksi açil KoA dehidrogenaz). *Yağ-lar karbonhidrat ve proteinlere göre daha yüksek enerjilidirler çünkü çok fazla indirgen-mişlerdir.*

İkinci aşamada trans-D^2-trans-enoil KoA'nın çift bağına **enoil-KoA hidrataz** enzimi ile su sokulur **L-β-hidroksi-açil-KoA** elde edilir. Bu tepkimede Krebs döngüsünde yapıya suyun so-kulduğu fumaraz reaksiyonunun benzeridir.

Üçüncü aşamada **β-hidroksi-açil-KoA dehidrojenazla,** L-β-hidroksi-açil-KoA'dan **β-ketoaçil-KoA** üretilirken elektron alıcısı olarak NAD^+ kullanılır. Elde edilen $NADH+H^+$ solu-num zincirindeki NADH dehidrojenaza (kompleks I) aktarılarak 2,5 ATP elde edilir. Bu tepki-mede Krebs dögüsündeki malat dehidrojenaz tepkimesine hemen hemen benzerdir.

Dördüncü ve son basamakta **açil-KoA asetil transferazla** (**tiyolaz** da denir) katalizlenir. Bu aşamada β-açil-KoA serbest KoA ile reaksiyona girer ve orjinal yağ asitinden 2 C'lu birim asetil KoA olarak uzaklaştırılır (bu tepkime tiyoliz olarak da adlandırılır). Böylece yağ asiti 2 C kısalmış olur ve aynı dörtlü döngü tekrar başlar.

245

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. 37 yaşında postpartum Lh, FSH, E2 seviyesi düşük hasta?
Sheehan sendromu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Normogonadotropik Amenore (FSH 5-20 IU/mL):

1. Müllerian anomaliler • İmperfore himen • Transvers vajinal septa • Serviks veya vajen yokluğu • RKMH sendromu	2. Asherman sendromu 3. Endometriyum yokluğu 4. AİS

HİPERGONADOTROPİK AMENORE (FSH > 20)

Turner sendromu primer amenore ve hipergonadotropik hipogonadizmin **en sık** nedeni gonadal disgenezidir (%30). Primer amenoreli en sık gonadal disgenezi **Turner sendromu**dur (%50). Turner mozaik formu mens görebilir ancak < 30 yaş POY izlenir.

+ **< 30 yaş** hipergonadotropik (**FSH > 20**) amenorede karyotip önerilir (**Y** = gonadoblastoma, disgerminom, koryokarsinom, endodermal sinüs hücreli (yolk sak) tümör risk artar)

Frajil X sendromu **X**'e bağlı kalıtılır. Kliniği belirleyen cinsiyet ve CGG tekrar sayısıdır. FMR1 ((**F**rajil X **M**ental **R**etardasyon) ilişkilidir. Hemiterit **MR** ve **otizm**in en sık nedenidir. POY izlenir. **Kadın** taşıyıcıda **MR** beklen**mez** ancak **POY** beklenir.

Rezistans over (Savage) sendromunda over **FSH res** defektif. **Primordial** fol var ama gelişmez (luteinizie folikül kist görülebilir). **POY**'a neden olur. Kesin tanı over biyopsisi iledir, ancak pratikte kullanımı yoktur.

Otoimmün lenfositik ooforit (Blizzard send)'de **normal primordial** fol (teka henüz yok); **lenfositik** infiltrasyon içeren **sekonder** ve **antral** folikül vardır. Teka lenfositle infiltre; granüloza infiltre (inhibin B: N) değildir. Estrojen düşüktür.

- Tanı için **biyopsi** önerilmez. Anti-ovaryan antikor güvenli **değil** (**antikor negatifte ooforit olabilir**). En güvenilir test serumda ya da adrenal bez **biyopsi**sinde (immünfloresan) anti - adrenal antikor (**21 alfa** hidroksilaz antikoru = **POY**'la en ilişkili otoantikor) gösterilmesidir. 17α-hidroksilaz otoantikoru da önerilir.
- **POY** ilişkili **en sık** otoimmün patoloji **tiroid** patolojisi **(hipotiroidi)** olmasına **rağmen anti-tiroid antikor** varlığı POY'a sebep olmaz. Tiroid antikor (peroksidaz ve tiroglobulin) bakılır; pozitifse yıllık TSH bakılır. POY **poliglandüler otoimmün sendrom** (tip 1 ve 2) parçası olabilir.

Galaktozemi **O.R** kalıtılır. Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enzimi eksiktir. Galaktoz metabolitleri primordiyal fole toksiktir; **POY** (%90; nadiren primer amenore) yapar. **Sıklıkla premenarşial** tanı alır. **Katarakt** ve **M.R** olabilir.

17α-OH ve 17,20 desmolaz eksikliğinde **CYP17 mut.** vardır. Dişi fenotip (testis varsa da **fonksiyonel değil**=T yok) (XX=uterus var, XY=uterus yok) p. amenore ve sekonder sekste gerilik vardır. Primordial fol var ama gelişmez (**E yok**). Kromozomal anomali taşımaz. Gonadotropin, ACTH, DOCA, aldosteron, progesteron **yüksek**; kortizol, seks steroidi, 17-OH P **düşük**tür. HT ile hipokalemi vardır. **ACTH ile** progesteron artar; 17-OH P **değişmez.**

Aromataz eksikliği **O.R** kalıtılır. Androjen estrojene (T1,E1'e; T2, E2'ye) dönüşmez. Doğumda **kliteromegali**, pubertede **meme** gelişimi **yetersizliği** var. Virilizasyon (puberte), kemik yaşında gerilik ve multikistik over vardır. FSH, LH, **T2** ve DHEA-S artar; estrojen düşüktür.

17 beta OHSD eksikliği (tip3) **en sık kalıtsal T2** sentez defekttir. **Leydig**de T1-**T2** dönüşmez. Eksternal genitalya da **tam virilize olmaz**. Doğumda dış genitalya **ambigus** veya dişidir. Pubertede **virilizasyon** olur.

Konjenital lipoid adrenal hiperplazi **O.R** kalıtılır. **p450** scc **sağlam**; STAR defektif (mitokondri aktarım). Kolesterol pregnenolona dönemez (kolesterol birikir). **Tüm steroid**ler **eksik**tir. Yenidoğanda **hiponatr**emi, **hiperkale**mi ve **asidoz** görülür. Hem XX (uterus var) hem XY (uterus yok) fenotipi dişidir (T-DHT yok)

Radyasyon ve **kemoterapi**nin overde etkisi **yaş** ve **doz** bağımlıdır. En duyarsız dönem **prepubertal**dir. Overi sonlandıran doz **800 rad**dır. RT öncesi over pelvis dışına alınırsa risk azalır. Overe en toksik KT **alkilleyici** (öz. **siklofosfamid**). KT hasarı reversible; RT hasarı **ir**reversibledir.

Enfeksiyonlardan **kabakulak** ve **HIV POY** ilişkilidir.

- **Prematür overyan yetmezlik** (POY=POF): < 40 yaşta 4 aydan uzun süren amenore ve 2 FSH ölçümünde menapoz değeri izlenmesidir. Etyolojisinde; en büyük grup idiyopatiktir. Kromozomal, enfeksiyon, otoimmün hastalık, galaktozemi, rezistan over sendromu (Savage), sigara.
- **POY ilişkili otoimmün hastalık;** Hipoparatiroidi, adrenal yetmezlik, addison hastalığı, MG, DM, Otoimmün hemolitik anemi, ITP, romatoid artrit, SLE, İBH, vitiligo
- **POY'da bakılacak**: Fosfor, kalsiyum, albümin (paratiroid), AKŞ, HbA1C (pankreas), anti 21 alfa hidroksilaz antikoru, TSH, serbest T4, tiroid antikorları (tiroid), ACTH (adrenal), tam kan (hemolitik/ pernisiyöz anemi için) ve trombositler (İTP). **Karyotip** ve FMR1 premut. unutulmamalıdır.

HİPOGONADOTROPİK AMENORE (FSH < 5)

- Çoğu kazanılmıştır. Sıklıkla sekonder amenore ile gelir. Hipotalamohipofizer sıktır. **FSH düşükse** hipofizer ve hipotalamik ayırımında **GnRH stimülasyon testi** yapılır (Hipotalamikte FSH ve LH artar; hipofizerde artmaz). **Hipotalamik**te FSH, LH ve PRL düşük, CRH ve kortizol **yüksek**tir. Artan CRH endojen opiatı artırır ve gonadotropin salınımını inhibe olur.

Fizyolojik (yapısal) gecikme **hipo**gonadotropik amenorenin **en sık** nedenidir

Kallmann sendromunda konjenital GnRH eksiktir. Sporadik (daha sık) ya da kalıtsaldır (**X**'e bağlı **R** = ANOS 1). KAL (anosmin-1 eksik), FGFR 1 (OD) mut izlenir.

- **En sık** patolojik **hipotalamik** ve **konjenital** primer amenore nedenidir. **Adrenarş**ın olması ile yapısal gecikmeden ayrılır. Seksüel infantilizm vardır, **pulsatil GnRH** verilir. Anosmi eşlik eder. Yarık damak/dudak, GÜS anomalisi, sindaktili,

Temel Bilimler 39. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 095

Sheehan sendromu PP atoni sonucu derin hipotansiyon ve hipovolemik şokla gelişen hipofizer nekrozdur. **İlk** bulgu **laktasyon**un **yok**luğudur. Baş ağrısı ve görme alanında daralma, **aksiller** ve pubik kılda dökülme, panhipopitüitarizm (en sık GH ve FSH - LH) gelişir. PP amenore izlenir.

Anoreksia nervosa - bulumia hipogonadotropiktir. **Sıcak-soğuk intoleransı,** hipotansiyon, bradikardi, Dİ, anemi, hipoalbüminemi, hiperkolesterolemi, hipokalemi, hipoglisemi, metabolik alkaloz, karotende artma (bozulmuş A vit met); diş dökülmesi, parotis hipertrofisi, osteopeni, ciltte sararma, lanugo tüylenme izlenir. En sık kazanılmış nedendir. Endojen opiatların ve CRH'ın artmasına bağlı GnRH pulsatilitesi azalır ve amenore ortaya çıkar.

+ **Düşük**; FSH, LH, **E2**, IGF-I, leptin, T3
+ **Yüksek**; Kortizol, reverse T3, nöropeptit Y
+ **Normal**; Prolaktin, TSH, T4, ACTH

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. 37 yaşında postpartum Lh, FSH, E2 seviyesi düşük hasta?
Sheehan sendromu

PANHİPOPİTÜİTARİZM

- Panhipopitüitarizm (Prolaktin hariç) + Dİ + Hiperprolaktinemi + Susama ve davranış bozukluğu → Hipotalamus patolojisi
- Panhipopitüitarizm (Prolaktin dahil) → Hipofizer patolojisi

Şekil: Panhipopitüitarizme yaklaşım

KLİNİK

- Hipofiz yetmezliğinde hormonların etkilenme sırası:
  1. Büyüme hormonu (**ilk ve en çok etkilenen**)
  2. FSH-LH (en erken semptom ve **en sık başvuru nedeni**)
  3. TSH
  4. ACTH
  5. Prolaktin

+ Erişkinlerde **ilk azalan** hormon **büyüme hormonudur**. Ancak erişkinlerde BH eksikliğinin belirtileri silik olduğu için hastayı doktora en sık getiren neden **2. Sırada azalan FSH ve LH** eksikliğidir.

+ Hipotalamo-hipofizer sistemin değerlendirmesinde **dinamik testler** yapılır ve genel mantık şu şekildedir:
+ **Eksiklikten şüpheleniliyorsa----------> Uyarı testi**
+ **Fazlalıktan şüpheleniliyorsa----------> Baskılama testi yapılır.**
  - Bir hormonun **eksikliğinden** şüpheleniliyorsa o hormonu **uyaracak (provakasyon)** bir **test** yapılır. Uyarılmaya çalışılmasına rağmen hormon artamıyorsa gerçekten eksiklik vardır.
  - Bir hormonun **fazlalığından** şüpheleniliyorsa o hormonu **baskılayacak (supresyon)** bir **test** yapılır. Baskılanmaya çalışılmasına rağmen hormon halen fazlaysa gerçekten fazlalık vardır.

Büyüme hormonu (BH) (Growth hormon / GH) eksikliği

- GH birçok etkisini **IGF-1** aracılığıyla yapar. IGF-1'den bağımsız-----> Hücrelere glukoz alımı ve lipoliz olur.
- Halsizlik, santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon, açlık **hipoglisemisi** ve **kırık riskinde artış** görülebilir.
- **Kardiyovasküler ölüm riski** artmıştır (ventriküler disfonksiyon).
- Şüphe durumunda **ilk istenmesi gereken** tetkik: **Serum IGF-1 düzeyi**
- Tanıda **GH'u uyaracak testler yapılır:**
  - **İnsülin hipoglisemi (tolerans) testi**
  - **GHRH testi**
  - **L-dopa testi, L-arjinin testi, glukagon testi**
- Tedavide GH replasmanı yapılır. Tedavi ile **insülin direncinde** düzelme beklenmez.

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) eksikliği

- Proopiomelanokortin (**POMC**)------> **ACTH**, **MSH**, lipotropin, enkefalinler ve endorfinden oluşur.
- MSH artışı (ACTH'da MSH reseptörlerine bağlanır), **hiperpigmentasyona** neden olur.
- ACTH adrenal bezin **zona fasikulata ve zona retikularis** tabakalarında kortizol ve androjen sentezini arttırır. Ancak ACTH'nın **zona glomerüloza** (**aldosteron sentezi**) üzerine olan **etkisi minimaldir**.
- ACTH eksikliğinde **sekonder adrenal yetmezlik** bulguları görülür:
  - Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, **hipoglisemi vb.** görülebilir (kortizol düşük).
  - Anemi, **hipoglisemi ve hiponatremi** görülür.
- Yukarıda bahsedilen klinik ve laboratuvar bulgular **primer adrenal yetmezlikte de** görülür. Ancak:
  - **Hiperpigmentasyon (ACTH artışı) primer adrenal yetmezlikte** görülür, sekonderde beklenmez.
  - **Hiperkalemi primer adrenal yetmezlikte** görülür, sekonderde beklenmez.
- Sekonder adrenal yetmezliğin en sık sebebi **glukokortikoid tedavisinin uygunsuz kesilmesidir**.
- Tanıda **ACTH'ı uyaracak** testler yapılır:
  - **İnsülin hipoglisemi testi**
  - **CRH uyarı testi**
  - **Metirapon testi**
- Tedavide glukokortikoid replasmanı yapılır.

Gonadotropin eksikliği

- Erişkin hipopituitarizmin en sık başvuru nedenidir.
- **Hiperprolaktinoma** hastalarında **hipogonodotropik hipogonadizm** görülebilir
- Premenapozal kadınlarda oligo-amenore, libido kaybı, infertilite görülür.
- Erkeklerde libido kaybı, impotans, infertilite, kas ve kemik kitlesinde azalma saptanabilir.
- Her iki cinsiyette de **osteoporoza** neden olabilir.
- FSH ve LH düşüktür. **GnRH stimülasyon testi** tanıda kullanılabilir.

Prolaktin eksikliği

- Eksikliği yaygın hipofiz hasarının göstergesi olabilir
- Erkeklerde asemptomatiktir, kadınlarda ise **laktasyonun görülmemesi** durumuna alda gelmelidir.

HİPOPİTÜİTARİZM TEDAVİSİ

Temel Bilimler 39. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 105

BAZI ÖNEMLİ HİPOPİTÜİTARİZM NEDENLERİ

Sheehan sendromu (Postpartum hipofiz nekrozu)

- Gebelik sırasında kitlesi ve metabolik ihtiyacı arttığı için hipofiz, **hipoksemiye daha duyarlıdır**.
- Hipofizde **postpartum nekroz** (Sheehan sendromu) ve buna bağlı **hipofiz yetmezliği** gelişir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. 37 yaşında postpartum Lh, FSH, E2 seviyesi düşük hasta?
Sheehan sendromu

Temel Bilimler 39. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 106

- **Prolaktin dahil** tüm hipofiz hormonları **azalabilir.**
- İlk belirtiler doğum sonrası laktasyonun olmaması ve menstrüel siklusların tekrar başlamamasıdır.

Lenfositik hipofizit

- Diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı gelişen hipofizer yetmezliktir.
- Sıklıkla **postpartum dönemde** (şart değil) açığa çıkmakta ve Sheehan sendromu ile karışabilmektedir. Ancak burada **hiperprolaktinemi** eşlik eder.
- Sheehan'dan farklı olarak burada **kitle benzeri görünüm vardır----------> IgG4 ilişkili hastalık**
- Etiyolojide **immün sistemi uyaran** ilaçlar da rol oynayabilir **(nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab).**
- Birçok hasta kitle etkisine bağlı **baş ağrısı ve görme kaybı** vb. ile başvururlar.
- **Sedimentasyon hızında yükselme** sıklıkla görülür.
- En erken ve ilk bulgu **ACTH eksikliğidir.**
- Tedavide **Glukokortikoidler** kullanılır.

Hipofizer apopleksi

- Endokrinolojik bir **acildir.**
- **Bilinen adenomu olan bir hasta + adenomun içerisine kanama + ani bası bulguları varlığı**
- Ani başlayan bası bulgularına ek olarak **hipofiz yetmezliği** bulguları da gelişebilir.
- Tedavide öncelikle **steroid** tedavisi başlanır ve bası bulguları varlığında **cerrahi** tedavi uygulanır.

SELLAR KİTLELER (HİPOFİZ / HİPOTALAMUS)

- Baş ağrısı **(en sık semptom), optik kiazma basısına** sekonder **bitemporal hemianopsi** görülebilir.
- Hipofiz **sap basısı** varsa **prolaktin yüksekliği** ve sonrasında **diğer hipofiz hormonlarında azalma** saptanır.
- **Kavernöz sinüs tutulumuna** bağlı olarak 3 **(en sık)**, 4, 5_1, 5_2, 6 **kranial sinir tutulumu** görülebilir.
- **Hipotalamik yayılım** halinde puberte anormallikleri, **diabetes insipitus**, uyku problemleri, distermi ve iştah disregülasyonu görülebilir.
- Hipofiz ve hipotalamus lezyonlarının görüntülemesinde en değerli yöntem **MR'dır.**

HİPOTALAMUS TÜMÖRLERİ

- Hipotalamusu en fazla etkileyen tümörler **hipofiz tümörleridir** ancak **en sık primer tümörü** ise **kraniofarenjiomadır.**

Kraniofarenjioma

- Özellikle **çocuk ve genç erişkinlerde** görülen bir tümördür ve **bası belirtileri** sıktır.
- GH eksikliğine bağlı **boy uzamasında yetersizlik**, puberte gecikmesi veya duraklaması görülebilir.
- Diabetes insipidus ve hipofiz yetmezliği gelişebilir. Hipotalamus fonksiyon bozuklukları görülebilir.
- Görüntülemede **suprasellar** bölgede **kistik, kalsifikasyonlar içeren lezyon** görülmesiyle tanı alır.
- Tedavide **cerrahi** ve sonrasında adjuvan radyoterapi planlanır.

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

HİPOFİZ ADENOMLARI

- Hipofizde **hem hormonal hipersekresyonun** hem de **hipofiz yetmezliğinin** en sık sebebi adenomlardır.
- Boyutlarına göre < 1cm olanlar **mikroadenom**, > 1cm ise **makroadenom** olarak isimlendirilir.
- Bazı ailesel geçiş gösteren sendromlarda hipofiz adenom sıklığı artmıştır:

MEN-1 (Menin)	MEN-4 (CDKN1B)
Paratiroid adenomu (en sık görülen)	Hiperparatiroidi
Pitüiter adenom (en sık prolaktinoma)	Pitüiter adenom
Pankreas NET	

- **Carney sendromu:**
  - **PRKAR1A mutasyonu** görülür.
  - **Atiyal miksoma + cilt lezyonları** (hiperpigmentasyon) **+ endokrin hiperaktivasyon (hipofiz adenomu, pigmente nodüler adrenal hiperplazi, Cushing sendromu)**
- **Mc-Cune Albright sendromu:**
  - **Cafe au lait lekeleri + kemikte fibröz displazi + Gs proteininde aktive edici mutasyona bağlı endokrin hiperfonksiyonlar görülür:**
    - Puberte prekoks
    - Akromegali/Gigantizm, Cushing sendromu
    - Hipertiroidi / Hiperparatiroidi
    - **Familyal izole hipofiz adenomu:**
  - **AIP gen mutasyonu** sonucu görülür. En sık **akromegali** görülür.

PROLAKTİNOMA

- **Sekretuar** hipofiz adenomları içerisinde **en sık** görüleni prolaktinomadır.
- **Mikroadenomlar kadınlarda** daha sık iken (20 kat!), makroadenomlarda kadın:erkek oranı eşittir.
- PRL artışı **gonodotropin** düzeylerini azaltır ve buna bağlı klinik bulgular görülür.
- **Prolaktinoma** PRL seviyesini **100 ug/L üzerine** çıkaran en sık sebeptir. Adenom boyutu ile ilişkilidir.
- Özellikle 100'ün altındaki değerlerde ön tanıda diğer nedenler düşünülmelidir:
  - **Hamilellik, laktasyon, stres ve uyku** önde gelen fizyolojik artış nedenleridir.
  - **Primer hipotiroidi**, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliğinde PRL düzeyi yükselir.
  - Hipofiz sapına basan kitle lezyonları ılımlı bir PRL yüksekliğine neden olur (<100).
  - İlaçlardan özellikle **risperidon** kullananlarda PRL düzeyleri >200 olup prolaktinomayla karışabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. 37 yaşında postpartum Lh, FSH, E2 seviyesi düşük hasta?
Sheehan sendromu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM — DAHİLİYE / ENDOKRİNOLOJİ

Gonadotropin Eksikliği

- Erişkin hipopituitarizmin en sık başvuru nedenidir.
- **Hiperprolaktinoma** hastalarında **hipogonodotropik hipogonadizm** görülebilir
- Premenapozal kadınlarda oligo-amenore, libido kaybı, infertilite görülür.
- Erkeklerde libido kaybı, impotans, infertilite, kas ve kemik kitlesinde azalma saptanabilir.
- Her iki cinsiyette de **osteoporoza** neden olabilir. Genç erkeklerde görülen osteoporozun en sık sebebi hipogonadizmdir.
- FSH ve LH düşüktür. **GnRH stimülasyon testi** tanıda kullanılabilir.
- Kadınlarda östrodiol, erkeklerde testosteron seviyeleri düşüktür.

Prolaktin Eksikliği

- Eksikliği yaygın hipofiz hasarının göstergesi olabilir
- Erkeklerde asemptomatiktir, kadınlarda ise **laktasyonun görülmemesi** durumuna akla gelmelidir.

HİPOPİTÜİTARİZM TEDAVİSİ

- **Hem GH eksikliği hem de ACTH eksikliği** tanısında en iyi test **insülin hipoglisemi testi** olup hipopitüitarizm tanısında da en değerli testtir.
- Tedavide **ilk tercih glukokortikoidlerdir.** Operasyon, travma, enfeksiyon durumlarında doz artırılır.
- Levotiroksin verilmelidir ancak dikkat edilmesi gereken nokta **tiroid hormonu replasmanından önce glukokortikoid**

Temel Bilimler 39. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 260

BAZI ÖNEMLİ HİPOPİTÜİTARİZM NEDENLERİ

Sheehan Sendromu (Postpartum Hipofiz Nekrozu)

- Gebelik sırasında kitlesi ve metabolik ihtiyacı arttığı için hipofiz, **hipoksemiye daha duyarlıdır.**
- Doğum sırasında aşırı kanaması olan bir kadında, hipofizde **postpartum nekroz** (Sheehan sendromu) ve buna bağlı **hipofiz yetmezliği** gelişir.
- **Prolaktin dahil** tüm hipofiz hormonları **azalabilir.**
- İlk belirtiler doğum sonrası laktasyonun olmaması ve menstrüel siklusların tekrar başlamamasıdır.

Lenfositik Hipofizit

- Diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı gelişen hipofizer yetmezliktir.
- Sıklıkla **postpartum dönemde** (şart değil) açığa çıkmakta ve Sheehan sendromu ile karışabilmektedir. Ancak burada **hiperprolaktinemi** eşlik eder.
- Sheehan sendromundan diğer bir önemli farkı hipofizde küçülme değil tam aksine, lenfositik infiltrasyona bağlı adenomu andıran **kitle benzeri görünüm vardır** (IgG4 ilişkili hastalık).
- Etiyolojide **immün sistemi uyaran** ilaçlar da rol oynayabilir (**nivolumab, pembrolizumab** gibi anti-PD 1 veya **ipilimumab** gibi anti CTLA-4 ajanlar).
- Birçok hasta kitle etkisine bağlı **baş ağrısı ve görme kaybı** vb. ile başvururlar.
- **Sedimentasyon hızında yükselme** sıklıkla görülür.
- En erken ve ilk bulgu **ACTH eksikliğidir** (diğer birçok hipofiz yetmezliğinde ilk azalan hormon **GH'dur**), bunu **TSH eksikliği** izler. Ardından sıra ile **LH/FSH, prolaktin ve büyüme hormonu eksiklikleri** görülür. Sonuçta panhipopituitarizm gelişir.
- Tedavide **Glukokortikoidler** kullanılır.

Hipofizer Apopleksi

- Endokrinolojik bir **acildir.**
- **Bilinen adenomu olan** bir hastada (genellikle makroadenom) **adenomun içerisine kanama** sonucu ortaya çıkan **ani bası bulguları** varlığında akla getirilmelidir.
- **Ani başlayan** şiddetli baş ağrısı ve kusma, nörolojik **bası bulguları** (görme bozukluğu, oftalmopleji, kraniyal sinir paralizisi ve şuur bozukluğu) ve **hipofiz yetmezliği** bulguları gelişebilir.
- Tedavide öncelikle **steroid** tedavisi başlanır ve bası bulguları varlığında **cerrahi** tedavi uygulanır.

260

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. 37 yaşında postpartum Lh, FSH, E2 seviyesi düşük hasta?
Sheehan sendromu

Adrenal Korteks Adenomu

- Adrenal korteks hücrelerinin benign neoplazmıdır. Hücresel morfolojiye bakarak adrenal adenomu karsinomdan ayırmak zordur. **Adenomlar hiperkortizolizm ve hiperaldosteronizme** bağlı sendromlara neden olurken adrenogenital sendromlara nadiren yol açar. **Malign adrenal korteks tümörleri** genellikle **büyüktür (>6 cm) ve adrenogenital sendromlara** neden olabilirler.

Adrenal Korteks Karsinomu

- Adrenal korteks hücrelerinin malign neoplazmıdır. **Li-Fraumeni sendromu, MEN 1 sendromu Beckwith-Wiedemann sendromu ve Carney kompleksiyle** ilişkili olabilir. Adrenokortikal karsinomların **%50'den fazlası fonksiyoneldir.** Bu hasta grubunda **en sık Cushing sendromu** izlenir, ikinci sık bulgu **virilizasyondur.** Aktif olanların içerisinde **en sık salınan hormon kortizoldür** (%30).
- Fonksiyonel tümörler sıklıkla virilizasyon bulguları gösteren hızlı başlangıçlı Cushing sendromu ile başvurur. **Adrenal kitlenin büyüklüğü** malignite tanısını destekleyen en önemli ölçüttür. Genellikle 6 cm'den büyük lezyonlardır. **Nekroz ve hemoraji alanları** içerir. **İnvazyon ve metastaz gözlenebilir.**

Tedavi

- **Karsinom veya adenomda tek taraflı total adrenalektomidir.** Adrenal adenomda tercih edilen **laparoskopik adrenalektomidir. Açık adrenalektomi** büyük tümörlerde (>6 cm) ya da kanser şüphesi varsa yapılır. Adrenal korteks kanserinde **mitotan** (adrenal korteks üzerinde toksik) kullanılabilir. Adrenokortikal karsinomun tedavisi için temel kemoterapötik ajan, bir böcek ilacı olan DDT'nin bir türevi olan mitotandır. Mitotan doğrudan **adrenokortikal toksin** olarak kabul edilmektedir. **Total adrenalektomi vakalarının %20'sinde hipofizde kromofob adenom gelişir** ve buna **Nelson Sendromu** denir.

Adrenal Hiperplazi

- Artmış hücre sayısı hiperfonksiyona neden olabilir. **Konjenital adrenal hiperplazide en sık görülen enzim eksikliği 21 hidroksilaz eksikliğidir.** Primer adrenal hiperplazi mikronodüler, makronodüler veya masif makronodüler olabilir. ACTH uyarısına bağlı gelişen adrenal hiperplazi genellikle makronodülerdir. Primer pigmente mikronodüler adrenal hiperplazi, adrenal bezin aşırı ACTH sekresyonu ile ilişkili olmayan hiperplastik hastalığıdır. Konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar genellikle **medikal olarak tedavi edilir.**

Ektopik ACTH Sendromu

- **Ektopik ACTH üreten tümörler (sıklık sırası ile) Küçük hücreli akciğer kanseri**, Bronşiyal karsinoid, Timus karsinoidi, Pankreas adacık hücre tümörleri, Tiroidin medüller karsinomu, Feokromositoma, Bağırsak karsinoidleri, Over adenokarsinomları, Pankreatik kistadenom, Orijini bilinmeyen adenokarsinomlar
- En iyi tedavi yaklaşımı mümkünse **primer tümörün rezeksiyonudur.** Rezeke edilemeyenlere palyatif amaçlı **metirapon, aminoglutetimid** ve mitotan verilerek medikal adrenalektomi yapılır veya ameliyatla **bilateral adrenalektomi** yapılır.

ADRENAL YETMEZLİK (ADDISON HASTALIĞI)

- **Primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni adrenal korteksin dejenerasyonudur.** Genellikle adrenal medulla bu dejenerasyona katılmaz. Otoimmün adrenal yetmezliği diğer endokrin otoimmün hastalıklarla bir arada bulunabilir (Schmidt sendromu). Sepsis, antikoagülan tedavi veya koagülopatiye bağlı **intraadrenal hemoraji** gelişebilir. **Şiddetli sepsise ikincil** akut adrenal hemoraji **Waterhouse-Friderichsen sendromu** olarak bilinir. En sık **meningokok sepsis** sonucu gelişir. Sekonder adrenal yetmezlik hipotalamus veya hipofizdeki anomalilere ikincil gelişir.
- **Sekonder adrenal yetmezliğin en sık nedeni uzun süre glukokortikoid verilmesi sonucu iyatrojeniktir. Beş** günden uzun süredir yüksek suprafizyolojik glukokortikoid dozları (günlük 20 mg prednizona eşdeğerden fazla)

Temel Bilimler 39. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 143

Adrenal yetmezlik nedenleri

Primer adrenal yetmezlik	**Otoimmün adrenalit (en sık, poliglandüler hastalık tip 1 ve 2),** Enfeksiyon (tüberküloz, mantarlar, CMV, HIV), Hemoraji-spontan (Waterhouse-Friderichsen sendromu) ve stres, travma, enfeksiyonlar, koagülopati veya antikoagülanlara ikincil, Metastazlar, İnfiltratif bozukluklar (amiloidoz, hemokromatoz), Adrenolökodistrofi, Konjenital adrenal hiperplazi, İlaçlar (ketokonazol, metirapon, aminoglutetimid, mitotan), Familyal izole glukokortikoid eksikliği, Adrenal cerrahisi
Sekonder adrenal yetmezlik	**Ekzojen steroid kullanımı (en sık),** Hipofiz hastalıkları, Hipofiz tümörü, Kraniyofarinjiyoma, Hipofiz cerrahisi, Hipofize radyoterapi, Sarkoidoz, Histiyositoz, Boş sella sendromu, Hipotalamik tümörler, Postpartum kanama (Sheehan sendromu).

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. 37 yaşında postpartum Lh, FSH, E2 seviyesi düşük hasta?
Sheehan sendromu

Enfeksiyonlar

- **Kabakulak ve HIV** primer ovaryan yetmezlikle (**POY**)ilişkiler

HİPOGONADOTROPİK AMENORE (FSH<5)

- Olguların çoğu kazanılmış nedenlerdir. Sıklıkla sekonder amenore ile başvururlar. Hastaların seksüel gelişimleri immatür olabilir. Hipotalamohipofizer kaynak sıktır. **FSH düşükse** hipofizer ve hipotalamik ayırımında **GnRH stimülasyon testi** yapılır.
  - **Hipotalamik**te GnRH stimülasyonu ile FSH ve LH **artar; hipofizer**de **artmaz.**
- **Hipotalamik** amenorede FSH, LH ve PRL düşük, CRH ve kortizol seviyeleri **yüksek**tir. Artan CRH endojen opiatı artırır ve gonadotropin salınımını inhibe olur

Fizyolojik (Yapısal) Gecikme

- **Hipo**gonadotropik amenorenin **en sık** nedenidir. **Erkek**te daha sık. Puberte tarda yapar.

Kallmann Sendromu

- Konjenital GnRH eksikliğidir. Sporadik (daha sık)ya da kalıtsaldır (**X'e bağlı resesif** = ANOS 1). KAL, anosmin-1 eksikliği, FGFR 1 (OD) mutasyonu izlenir.
- **En sık** patolojik **hipotalamik** ve **konjenital** primer amenore nedenidir. **Adrenarş**ın olması ile yapısal gecikmeden ayrılır. Seksüel infantilizm vardır, **pulsatil GnRH** tedavisi önerilir.
- Anosmi eşlik eder. Yarık damak/dudak, ürogenital sistem anomalisi veya sindaktili, serebellar ataksi, nöronal sağırlık, anormal vazopressin salınımı izlenebilir. **Erkek**te renk körlüğü olabilir.

SSS Tümörleri

- **Kraniofarinjioma en sık** primer amenoreye yol açan SSS tümörüdür. Kalsifikasyon görüntüleme izlenir.
- SSS'de germinom, tüberkül, sarkoid granülom ve dermoid kistte yapabilir.

Hematolojik: Orak hücreli anemi, talasemi major, aplastik anemide de hipogonadotropik hipogonadizm izlenir

Temel Bilimler 39. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 209

Sheehan Sendromu

- Sıklıkla postpartum atoni sonucu derin hipotansiyon ve hipovolemik şoka bağlı gelişen hipofizer nekrozdur. İlk bulgu laktasyonun **olmaması**dır. Baş ağrısı ve görme alanında daralma izlenebilir. **Aksiller** ve pubik kıllar dökülür, panhipopitüitarizm (en sık GH ve FSH - LH)gelişir. Postpartum amenore izlenir. Hipotiroidizm de izlenebilir.

Hand-Schuller-Christian hastalığı: Langerhans hücreli histiyositoz

Anoreksia Nervosa - Bulumia

- Hipogonadotropik (FSH, LH ve estradiol sürekli düşük)amenore ve **kortizol yüksekliği izlenir.**
- **Sıcak-soğuk intoleransı,** hipotansiyon, bradikardi, diabetes **insipidus**
- Anemi, hipoalbüminemi ve hiperkolesterolemi, hipokalemi, hipoglisemi,hipotiroidi (T3 düşük, revers T3 yüksek) ve metabolik alkaloz, karotende artma (Bozulmuş A vitamini metabolizması); görülebilir.
- Dişlerin dökülmesi, parotis bezinin hipertrofisi, osteopeni ciltte sararma, lanugo tüylenme

Düşük; FSH, LH, estradiol, IGF-I, leptin, T3
Yüksek; Kortizol, reverse T3, nöropeptit Y
Normal; Prolaktin, TSH, T4, ACTH

En sık kazanılmış nedendir. Endojen opiatların ve CRH'ın artmasına bağlı GnRH pulsatilitesi azalır ve amenore ortaya çıkar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. 37 yaşında postpartum Lh, FSH, E2 seviyesi düşük hasta?
Sheehan sendromu

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

14. Bir önceki vaka sorusunda hastada aşağıdaki mutasyonlardan hangisinin saptanması daha olasıdır?

A) RET mutasyonu
B) MENIN gen sekansında mutasyon
C) PRKAR1A mutasyonu
D) VHL mutasyonu
E) AIP mutasyonu

Hastanın fenotipik özelliklerinden **akromegali** tarif edildiği rahatlıkla anlaşılmaktadır (ellerde ve ayaklarda büyüme, seste kabalaşma, baş ağrısı, eklem yakınmaları). Aile öyküsü varlığını da göz önüne aldığımızda akla ailesel hipofiz adenomu sıklığının arttığı sendromlar öncelikli olarak gelmelidir (MEN-1 sendromu, Carney sendromu gibi).

Ek olarak hastanın kardiyak muyanesinde apekste middiyastolik üfürüm ve ayağa kalktığında artış gösteren nefes darlığı (**platipne**) olduğu belirtilmektedir ki bu bulgularda ilk olarak **atriyumda kitle (atriyal miksoma)** getirmelidir.

Aile öyküsü + Akromegali + Atriyal miksoma birleştirildiğinde en olası tanı **Carney sendromu** olacaktır.

Carney sendromunda **PRKAR1A mutasyonu** görülür. **Atiyal miksoma + cilt lezyonları** (hiperpigmentasyon) **+ endokrin hiperaktivasyon (hipofiz adenomu, pigmente nodüler adrenal hiperplazi, Cushing sendromu)** başlıca bulgularıdır.

Diğer bazı ailesel hipofiz adenomu ile seyreden önemli sendromlar:

Mc-Cune Albright sendromu: Cafe au lait lekeleri + kemikte fibröz displazi + Gs proteininde aktive edici mutasyona bağlı endokrin hiperfonksiyonlar (Puberte prekoks, Akromegali/Gigantizm, Cushing sendromu, Hipertiroidi / Hiperparatiroidi gibi) görülür.

Familyal izole hipofiz adenomu, AIP gen mutasyonu sonucu görülür. En sık **akromegali** görülür.

Tablo (Soru 14)

MEN-1 (Menin)	MEN-4 (CDKN1B)
Paratiroid adenomu (en sık görülen)	Hiperparatiroidi
Pitüiter adenom (en sık prolaktinoma)	Pitüiter adenom
Panreas NET	

Doğru Cevap: C

(15 ve 16.soruların açıklamaları ortaktır.)

15. Kırk üç yaşında erkek hasta ani başlayan şiddetli baş ağrısı ve görme kaybı ile acil servise başvuruyor. Hastanın medikal özgeçmişinde prolaktinoma nedeni ile kabergolin kullandığı öğreniliyor.

Sabah başlayan ani şiddetli baş ağrısı şikayeti üzerine öğlen saatlerinde hastanın bilinç kaybı gelişiyor ve yoğun bakıma alınıyor.

Bu hastada aşağıdakilerden hangisi daha olası bir tanıdır?

A) Boş sella sendromu
B) Lenfositik hipofizit
C) Pituiter apopleksi
D) Sheehan sendromu
E) Primer adrenal yetmezlik

Doğru Cevap: C

16. Akromegali tanısı ile izlenen Elli iki yaşında erkek hasta sabah ani başlayan baş ağrısı, görme bulanıklığı ve bilinç değişikliği ile acil servise getiriliyor. Öyküsünden 3 ay önce hipofiz adenomu saptandığı, plazma GH değerinin yüksek olduğu ve cerrahi tedaviyi kabul etmediği öğreniliyor.

Bu hastanın acil tedavisinde en uygun tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pegvisomant
B) Prednisolon
C) Radyoterapi
D) Oktreotid
E) Lantreotid

Hipofizer apopleksi endokrinolojik bir **acildir.**

Bilinen adenomu olan bir hasta + adenomun içerisine kanama + ani bası bulguları varlığında akla gelmelidir.

Verilen her iki vaka sorusu da bu şekilde bilinen hipofiz adenomu olan hastalar olup baş ağrısı, görme kaybı gibi bilinç bulanıklığı ile başvurmuşlardır. Her iki vakada da en olası tanı apopleksidir.

Hipofizer apoplekside ani başlayan bası bulgularına ek olarak **hipofiz yetmezliği** bulguları da gelişebilir.

Tedavide öncelikle **steroid** tedavisi başlanır ve bası bulguları

Temel Bilimler 39. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 210

17. Otuz iki yaşında kadın hasta, doğumdan sonra süt gelmemesi üzerine başvuruyor. Hastanın öyküsünde 1 ay önce doğum yaptığı ve doğum esnasında normalin üzerinde bir kanama gelişmesi nedeniyle kan transfüzyonu yapıldığı öğreniliyor. Fizik muayenede hipotansiyon (90/60 mmHg), solukluk ve kilo kaybı saptanıyor. Laboratuvarda TSH, FSH, LH, ACTH, kortizol ve prolaktin düzeyleri düşük saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Primer adrenal yetmezlik (Addison)
B) Santral Hipotiroidi
C) Sheehan sendromu
D) Lenfositik hipofizit
E) Postpartum tiroidit

Gebelik sırasında boyutu ve metabolik ihtiyacı arttığı için hipofiz, **hipoksemiye daha duyarlıdır.**

Doğum sırasında aşırı kanaması olan bir kadında, hipofizde **postpartum nekroz (Sheehan sendromu)** ve buna bağlı **hipofiz yetmezliği** gelişir.

Prolaktin dahil tüm hipofiz hormonları **azalabilir.**

İlk belirtiler doğum sonrası laktasyonun olmaması ve menstrüel siklusların tekrar başlamamasıdır. Hastada panhipopitüitarizmin diğer bulguları da görülebilir (sekonder adrenal yetmezlik, santral hipotiroidi bulguları gibi).

Doğru Cevap: C

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. 37 yaşında postpartum Lh, FSH, E2 seviyesi düşük hasta?
Sheehan sendromu

- **Medüller tiroid karsinomu**, **C hücrelerinden** (parafoliküler hücreler) köken alır.
- C hücreleri **nöroendokrin** özellik taşır ve **kalsitonin** salgılar.
- MEN tip **IIA** ve tip **IIB** sendromlarında **genetik olarak predispozan** olabilir (özellikle **RET protoonkogen mutasyonu**).
- Bu hastalarda **profilaktik tiroidektomi** yapılması önerilir.
- Histolojide **nöroendokrin epitel hücre kümeleri** (C hücre hiperplazisi veya medüller karsinom odağı) saptanabilir.

Anaplastik karsinom: Yaşlılarda, agresif seyirli bir tümördür. **Foliküler hücrelerden** köken alır, **nöroendokrin değildir.**
Foliküler karsinom: Foliküler hücrelerden köken alır, nöroendokrin karakter taşımaz.
Papiller karsinom: Tiroidin en sık kanseridir ve **foliküler hücre kökenlidir.** MEN sendromları ile ilişkisi yoktur.

Doğru Cevap:C

27. Sağ tiroid lobunda soliter nodülü olan 40 yaşındaki kadın hastaya yapılan tiroidektomi sonrasında, mikroskobik incelemede infiltratif gelişim gösteren, stromasında amiloid birikimi ile karakterize tümör izleniyor. Tümör hücreleri poligonal nitelikte olup kalsitonin ile yapılan immünohistokimyasal boyamada pozitif reaksiyon saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Papiller karsinom
B) Foliküler karsinom
C) Anaplastik karsinom
D) Hürthle hücreli neoplazi
E) Medüller karsinom

Tiroidde kalsitonin pozitifliği ve stromal amiloid birikimi medüller karsinom için tanısaldır; bu tümör Chücrelerinden köken alır ve MEN sendromları ile ilişkili olabilir.
Medüller tiroid karsinomu:
- Tiroidin **parafoliküler C hücrelerinden** köken alır ve **kalsitonin** salgılar.
- Histopatolojik olarak **poligonal hücreler**, **infiltratif büyüme**, **stromal amiloid birikimi** (kalsitonin kaynaklı) gözlenir.
- **İmmünohistokimyasal boyamada kalsitonin pozitifliği** bu tümör için özgüldür.
- **MEN 2A ve MEN 2B sendromları** ile ilişkili olabilir.

Papiller karsinom: Foliküler hücre kökenlidir. **Orfan Annie eye nuclei**, **psammom cisimcikleri**, **nükleer grooving** gibi morfolojilerle tanınır. Kalsitonin **negatif**tir, stromada amiloid **görülmez**.
Foliküler karsinom: Foliküler hücrelerden köken alır, **kapsül ve damar invazyonu** ile tanınır. Kalsitonin ile **boyanmaz, amiloid birikimi göstermez.**
Anaplastik karsinom: Yaşlılarda görülür, çok agresif bir tümördür. **Kalsitonin ile pozitiflik göstermez, amiloid içermez.**
Hürthle hücreli neoplazi: Oksifilik hücrelerden oluşur. Hürthle hücreleri mitokondri yönünden zengindir. **Kalsitonin ile boyanmaz,** amiloid içermez.

Doğru Cevap:E

Temel Bilimler 39. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 247

28. Otuz iki yaşındaki kadın hasta halsizlik, soğuk intoleransı, adet görememe şikayetleri ile başvuruyor. Yaklaşık 3 ay kadar önce doğum yaptığı ve doğum yaptıktan bu yana bebeğini emziremediği öğreniliyor. Fizik muayenede kan basıncı 90/50 mmHg ölçülüyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Prolaktinoma
B) Subakut lenfositik tiroidit
C) Lenfositik hipofizit
D) Sheehan sendromu
E) Boş sella sendromu

Doğum sonrası emzirememe, hipotansiyon ve hipopituitarizm belirtilerinin birlikte olduğu kadın hastada en olası tanı Sheehan sendromudur
Sheehan sendromu: doğum sonrası postpartum hipovolemiye veya masif kan kaybına bağlı olarak hipofiz bezinde iskemi gelişir. Özellikle gebelikte büyüyen ön hipofiz, peripartum dönemde iskemiye daha duyarlıdır.
- **Tipik klinik**: Emzirememe (prolaktin azalması), amenore (gonadotropin yetmezliği), soğuk intoleransı ve yorgunluk (TSH ve ACTH yetersizliği), hipotansiyon (kortizol eksikliği).

Prolaktinomada **artmış prolaktin** sonucu amenore ve galaktore olur. Bu hastada ise **emzirememe** ön plandadır, bu da prolaktin eksikliğine işaret eder.
Subakut lenfositik tiroidit: Doğum sonrası tiroiditlerde genelde tirotoksikoz evresi ile başlanır. Ancak bu hasta hipotiroidik bulgularla gelmiştir ve emzirememe ile açıklanamaz.
Lenfositik hipofizit: Gebelikte görülebilir. Ancak genelde hipofizde kitle etkisi, baş ağrısı ve görme kaybı gibi bulgular ön plandadır. Ayrıca ani laktasyon yetmezliği ve hipotansiyon daha çok Sheehan lehinedir.
Boş sella sendromu: Genellikle asemptomatiktir ya da hipopituitarizm yıllar içinde yavaş gelişir. Beyin omurilik sıvısı sella tursika'da yerleşen hipofiz bezine basar. Multipar, obe kadınlarda ya da cerrahi/RT ilişkili görülebilir. Bu hasta gibi ani ve postpartum başlayan tablo izlenmez.

Doğru Cevap: D

29. Rathke kesesinden orijin alan suprasellar yerleşimli olan ve hipopitüitarizme neden olan tümör aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ependimom
B) Glioblastom
C) Kraniyofarenjiyom
D) Menengiom
E) Medulloblastom

Rathke poşu artıklarından köken alan, çocuklukta en sık görülen suprasellar yerleşimli tümör kraniyofarenjiyomdur ve hipopitüitarizme yol açabilir.
Hipotalamik Suprasellar Tümörler
- **Gliomlar** ve **kraniofaringiomalar** bu gruptadır.
- **Radyoterapi** sonrası **skuamöz hücreli karsinom** gelişme riski vardır.

Kraniofaringiomalar
- **Rathke kesesi kalıntılarından** köken alan, yavaş büyüyen, kapsüllü ve genellikle kistik tümörlerdir.
- Sıklıkla **suprasellar,** nadiren sellada lokalizedir.

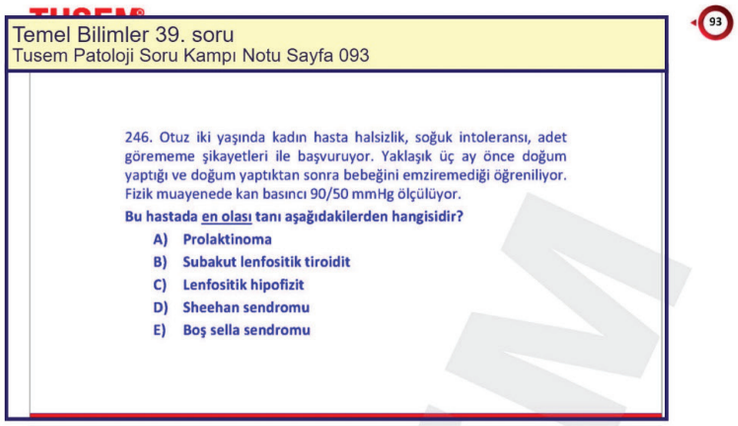
Papiller:
- Erişkin yaş
- İyi differansiye skuamöz epitel
- BRAF nokta mutasyonu
- **BRAF inhibitörleriyle** tedaviye **iyi yanıt (2025 Robbins)**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

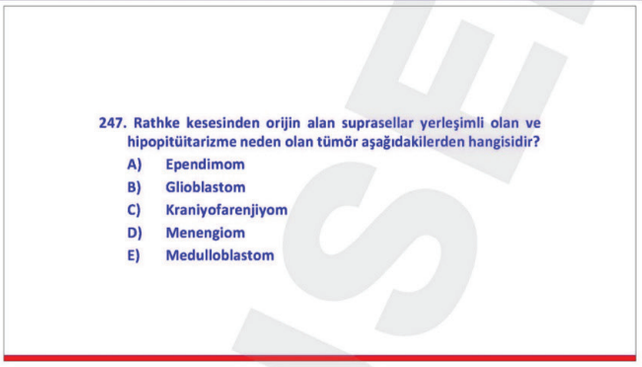
39. 37 yaşında postpartum Lh, FSH, E2 seviyesi düşük hasta?
Sheehan sendromu

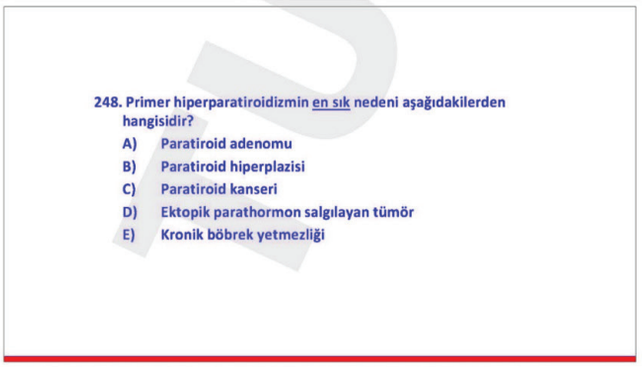
Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu


Temel Bilimler 39. soru
Tusem Patoloji Soru Kampı Notu Sayfa 093

246. Otuz iki yaşında kadın hasta halsizlik, soğuk intoleransı, adet görememe şikayetleri ile başvuruyor. Yaklaşık üç ay önce doğum yaptığı ve doğum yaptıktan sonra bebeğini emziremediği öğreniliyor. Fizik muayenede kan basıncı 90/50 mmHg ölçülüyor.
Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?
A) Prolaktinoma
B) Subakut lenfositik tiroidit
C) Lenfositik hipofizit
D) Sheehan sendromu
E) Boş sella sendromu


247. Rathke kesesinden orijin alan suprasellar yerleşimli olan ve hipopitüitarizme neden olan tümör aşağıdakilerden hangisidir?
A) Ependimom
B) Glioblastom
C) Kraniyofarenjiyom
D) Menengiom
E) Medulloblastom


248. Primer hiperparatiroidizmin en sık nedeni aşağıdakilerden hangisidir?
A) Paratiroid adenomu
B) Paratiroid hiperplazisi
C) Paratiroid kanseri
D) Ektopik parathormon salgılayan tümör
E) Kronik böbrek yetmezliği

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

2.6. TÜMÖR MARKIRLARI:

Tümör markırlarının kullanımı, bir tümörün taranması, tanısı, evrelenmesi ve prognozun gösterilmesinde çok sınırlıdır. Genellikle nadir örnekler dışında tümör markırlar bu amaçlarla kullanılmazlar. Tümör markırlarının ana kullanım amacı kanser tedavilerinde terapötik cevabı belirlemek ve kanser terapisinin efektivitesini izlemektir. Bir tümör markır kullanarak, rekürrens ve remisyonların saptanması ise tartşmalı bir konudur. Sonuç olarak tümör markırlarının çoğunun kullanım alanı; tedavi izlemi ve kanserin seyrinin izlenmesidir. Kanser hastasının uzun dönem takibinde, tümör markırının kan seviyelerinin yükselmesi bir kanserin progresyonunu, bir tümör markırının kan seviyelerinin azalması bir kanserin regresyonunu gösterir.

1- Enzimler:

Alkalen fosfataz: Primer ve sekonder karaciğer kanserlerinde yükselir. Aynı zamanda kanserlerin osteoblastik metaztazlarında da ALP yükselmesi gözlenir (prostat kanserinin kemik metastazları gibi).

Laktat dehidrojenaz: Birçok kanserde artmış hücre yıkımını yansıtacak şekilde yükselmiştir.

Nöron-spesifk enolaz: Glikolitik yolakta etkili olan enolaz enziminin nöro-endokrin sisteme spesifk formudur. Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom, feokromasitoma, karsinoid sendrom, tiroidin medüller kanseri, melanom ve pankreatik endokrin tümörlerde artar.

Prostatik asit fosfataz: PSA kullanıma girdikten sonra, prostat kanserlerinde önemini kaybetmiştir. Prostat kanserlerini erken saptamada PSA çok daha sensitiftir.

Prostat spesifik antjen (PSA): PSA, tripsin, kimotripsin ve elastaz gibi **serin proteaz ailesindendir** ve benzer etkinliğe sahiptir. Bağlı ve serbest olmak üzere iki farklı formu vardır. PSA'nın kanda büyük kısmı α1-antikimotripsin ve α2-makroglobin gibi antiproteazlara bağlı şekilde bulunurken, az kısmı serbest şekilde bulunur.

En umut verici tümör markırıdır. Çünkü neredeyse tüm tümör markırları içinde kanser taraması, evrelemesi, tedavi izlemi ve rekkürenslerinde kullanılan tek markırdır. Prostat kanserlerinin erken evre tanılarında tedavi sonuçları yüz güldürücüdür. PSA prostat kanserine değil, prostat dokusuna özeldir. Dolayısı ile bening prostat hipertroflerinde de artar. PSA'nın bu iki hastalığa yönlendirmede cut-off değerleri farklıdır ve hasta yaşı ile korelasyonu prostat kanserinde tarama amaçlı kullanılabilir. Prostat kanserlerinin evrelenmesi ve tedavi izleminde PSA başarıyla kullanılır.

Ürokinaz-plazminojen aktivatör sistem: Meme kanserlerinde prognostik faktördür.

Katepsinler: Katepsinler (katepsin B, D ve L), tümör gelişiminde ve progresyonunda rolleri araştırılan lizozomal proteazlardır.

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 117

Kalsitonin: Tiroid parafoliküler C hücrelerinden salınan kalsitonin, tiroidin medüller karsinomlarında yükselir.

Human koryonik gonadotropin (hCG): Gebelikte, trofoblastk hastalıklarda (tümör markır olarak en sık kullanım alanı), germ hücre tümörlerinde ve nonseminomatöz testis tümörlerinde yükselir. Nonseminamatöz testis tümörlerinde AFP ile birlikte kullanılır ve hCG yüksekliği ile tümör boyutu ve prognoz arasında korelasyon vardır.

3- Onkofetal antjenler:

Alfa fetoprotein (AFP): Hepatosellüler ve seminom dışı germ hücre karsinomlarında kullanılan bir tümör markırıdır. AFP, embriyonik gelişim sırasında fetal yolk sac ve karaciğerden yüksek miktarda salgılanır. AFP, hepatosellüler kanserlerin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde tarama amaçlı kullanılabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 096

Tümör Belirteçleri

Hormonlar	
HCG	Trofoblastik tümörler non seminomatöz testis tümörleri
Kalsitonin	Medüller tiroid kanseri
Katekolaminler	Feokromositoma, nöroblastom
Onkofetal antijenler	
Alfa fetoprotein	Hepatoselüler karsinom, yolk sak tümör
CEA	Kolon, pankreas, akciğer, mide kanserleri
İzoenzimler	
Prostat asit fosfataz(PAF/PAP), PSA	Prostat kanseri
Nöron spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom
Spesifik proteinler	
İmmünglobulinler	Multipl myelom ve diğer gammopatiler
Müsin ve diğer glikoproteinler	
CA-125	Over kanseri
CA-19-9	Pankreas ve kolon kanseri
CA-15-3	Meme kanseri

Önemli Translokasyonlar

Kronik myeloid lösemi,	t(9;22)
Akut myeloid lösemi	t(8;21) ve t(15;17)
Burkitt lenfoma	t(8;14)
Mantle cell lenfoma, multiple myelom	t(11;14)
Ewing sarkom	t(11;22)
Prostatik adenokarsinom	t(7;21), t(17;21)

PATOLOJİDE KANSERE YÖNELİK LABORATUVAR TETKİKLERİ

1. **Morfolojik Yöntemler** ➔ İnce iğne aspirasyonu, sitolojik yayma (smear)
2. **İmmünHistoKimya** ➔ Monoklonal antikor
3. **Akım (flow) sitometri** ➔ Lösemi, lendoma subtip ayrımı
4. **Tümör Belirteçleri**
5. **Moleküler tanı yöntemleri** ➔ PCR, FISH
   - Prognoz tayini, Yeniden dizileme, MRD tayini, herediter eğilim, tedavi kararı

İMMÜNHİSTOKİMYA

- **İndifferansiye malign tümörlerin sınıflandırılması:**
  - **Sitokeratin boyanma** ile indiferansiye kasinomların, sarkom ve lenfomalardan ayrılması.
  - Kastan köken alan neoplazmlar desmin pozitif boyanırken hematolojik neoplazmlarda desmin saptanmaz.
  - CD boyamaları ile lenfomaların tiplendirilmesi.
- **Metastatik alandaki kitlenin primer odağının saptanması:**
  - Vertabradaki kemik kitlesinin PSA pozitif boyanması ile primer tümörün prostat kaynaklı olduğu anlaşılır

96

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Endokrinolojik Paraneoplastik Sendromlar

Sendrom	Mediatör	Kanser
Hiperkalsemi	PTHrP Kalsitriol	**Yassı h**ücreli **kanserler** (akciğer, baş boyun), meme kanseri, Lenfomalar
SIADH	Vazopressin	Akciğer (**KHAK**, yassı)
Cushing sendromu	ACTH	Akciğer (**KHAK** başta gelmek üzere hepsi), timoma, medüller tiroid kanseri ve FEO
Hipoglisemi	**İnsülin benzeri büyüme** faktörü-2 (**IGF-2**)	**Mezenkimal tümörler, sarkomlar**, FEO, HCC, RCC, jinekolojik tümörler
Diyare	Kalsitonin, VİP	Akciğer, kolon, medüller tiroid, FEO, pankreas
Akromegali	GHRH, GH	Nöroendokrin tümörler (Karsinoid tm)
Onkojenik osteomalazi	FGF-23	Mezenkimal tümörler, sarkomlar

Hematolojik Paraneoplastik Sendromlar

Sendrom	Mediatör	Kanser
Polisitemi	EPO	HCC, RCC, FEO, serebellar hemanjioblastom, uterin miyomlar, ODPKBH
Nötrofili	GCSF	Akciğer, GİS, over, hodgkin
Trombositoz	IL-6	Akciğer, GİS, over, hodgkin
Eozinofili	IL-5	Akciğer, lenfoma, lösemi

Nörolojik Paraneoplastik Sendromlar

Sendrom	Mediatör	Kanser
Myastania gravis	Anti-Achr	**Timoma**
LEMS	Anti-VGCC	**KHAK**
Ensefalomiyelit	Anti-hu	**KHAK**
Serebellar dejenerasyon	Anti-yo	**KHAK, over, meme**

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 177

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

- Kanser tanısından ziyade sıklıkla **takipte kullanılırlar.**
- **AFP, PSA** ve **CA 125'in kanser taramasında da** yeri vardır.

Sık Kullanılan Önemli Tümör Belirteçleri

Belirteç	Tümör	Belirteç	Tümör
B-HCG	Germ **hücreli** tm	**PSA**	Prostat CA
Kalsitonin ve CEA	Medüller tiroid CA	**CA-125**	Over
Katekolaminler	FEO, paraganglioma	**CA-19.9**	Pankreas, safra kesesi, kolanjiosellüler CA
AFP	HCC Germ **hücreli** tm (**seminomda artmaz**)	**CA-15.3**	Meme
CEA	Adenokanserler (GİS, akciğer)	**Beta-2 mikroglob.**	Multipl myelom
Nöron spesifik enolaz	KHAK, nöroendokrin tm	**Kromogranin-A** **5-HIAA, VMA**	Nöroendokrin tm

177

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

Tedavi

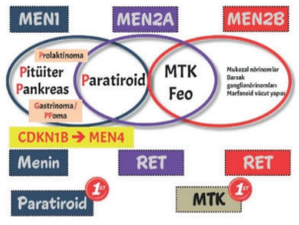
- **Total tiroidektomi ve santral boyun disseksiyonu standart başlangıç ameliyatıdır**. Vakaların **%70'inden fazlasında santral nodal metastaz** mevcut olduğu için santral boyun disseksiyonu yapılır. **Klinik olarak palpabl veya görüntülemenin saptadığı servikal lenf nodları söz konusu** ise o tarafa **modifiye radikal boyun disseksiyonu** eklenir. Profilaktik modifiye radikal (lateral) boyu disseksiyonu tartışmalı bir konudur. **Tümör >1,5 cm ise veya santral lenf düğümleri tutulmuşsa** bazı gruplar **profilaktik modifiye radikal boyun disseksiyonu** önermektedir.
- Profilaktik ipsilateral ve kontralateral lateral boyun diseksiyonu, serum kalsitonin düzeylerine göre düşünülebilir. Hastanın **tek taraflı boyun metastazı varsa ve serum kalsitonin seviyesi 200 pg/mL'den yüksekse bilateral modifiye radikal boyun diseksiyonu** yapılır. Eşlik eden **feokromositoma da varsa öncelikle tedavi edilmelidir. Bilateral total adrenalektomi** yapılır.
- Hiperkalsemi de varsa **paratiroidektomi** yapılır. MEN2'deki primer hiperparatiroidi vakalarının çoğunda tek bir paratiroid adenomu vardır.

Medüller tiroid kanserinde prognoz (en iyiden en kötüye sıralama)
- Familyal, non-MEN medüller tiroid kanseri

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 129

- **Kalsitonin ve CEA düzeylerinin** tanı dışında prognostik önemi de vardır. **Kalsitonin tümör belirteci** olarak daha duyarlıyken, **CEA prognozu** daha iyi belirler. Medüller tiroid kanser, genel olarak **%50'lik bir hastalık nüksü oranı** ile ilişkilidir. Bu nedenle, ameliyat sonrası **yakın takip, serum kalsitonin ve CEA seviyelerinin kontrol edilmesiyle ameliyattan 3 ay sonra** başlamalıdır. Bu değerler negatifse veya normal aralıktaysa, **ilk yıl 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır.**
- **Yüksek kalsitonin seviyeleri**, nüks şüphesini artırır ve ayrıca **fizik muayene ve boyun ultrasonu** ile değerlendirilmelidir. Önemli ölçüde yükselmiş **kalsitonin seviyeleri (> 150 pg / mL) durumunda toraks BT, abdominal BT veya MR, kemik sintigrafisi, pelvis ve vertebra MRI** dahil olmak üzere reküren veya metastatik hastalık için ek görüntüleme çalışması yapılmalıdır.
- Medüller tiroid kanser tedavisi için **RET kinaza** yönelik çeşitli hedefe yönelik terapiler araştırılmıştır. Bunların çoğu, yakın yapısal benzerliklerinden dolayı **VEGF reseptörünü** de inhibe eder. **Sorafenib, sunitinib, lenvatinib ve cabozantinib** bu tür **multikinaz inhibitörleridir**, oysa **axitinib** ve **pazopanib** sadece **VEGFR üzerinde etkilidir. Vandetanib** hem **hedefleri inhibe eder hem de bir EGF reseptör inhibitörüdür** ve **cabozantinib, RET ve VEGF reseptörüne ek olarak c-MET'i** hedefler. Bir **anti-CEA monoklonal** antikoru (**labetuzumab**) da küçük bir hasta grubunda antitümör tepkisi göstermiştir.

MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ



MEN 1

- **MEN 1 → paratiroid adenomlarının, gastrointestinal sistemin nöroendokrin tümörlerinin (NET'ler) ve pankreasın ve hipofiz bezinin adenomlarının varlığı** ile karakterizedir. Sendrom içinde ayrıca **timus, bronşlar ve gastrointestinal sistemin karsinoidleri; adrenokortikal tümörler ve lipomlar, yüz anjiyofibromları ve kollajenomlar** gibi kutanöz tümörler gelişebilir.
- **Primer hiperparatiroidi**, MEN1'in **en yaygın klinik özelliğidir** ve hastaların %90'dan fazlasında görülür.

- Paratiroid hastalığını takiben, MEN1 hastalarında ortaya çıkan bir sonraki en yaygın tümör tipi **enteropankreatik NET'lerdir.** Kılavuzlar, **gastrin, açlık glukozu, insülin, kromogranin A, pankreas polipeptidi, glukagon ve VIP ölçümleri** ile MEN1 tanısı olan kişilerde 6-12 aylık aralıklarla tarama yapılmasını önermektedir.
- MEN1 ortamında gelişen **fonksiyonel enteropankreatik NET'lerin** yaklaşık **%50'si gastrinomadır**. Tersine, gastrinomalı hastaların %20'sinde MEN1 vardır. Gastrinoma **bir proton pompası inhibitörünün kesilmesinden 2 hafta sonra, normalin 10 katından daha yüksek açlık serum gastrin seviyeleri** ile teşhis edilir. İnsülin salgılayan beta- adacık hücre tümörleri olan **insülinomalar**, MEN1 hastalarında PNET'lerin %30'unu temsil ederken, insülinomalı hastaların %4'ünde MEN1 vardır. **Fonksiyonel bir sendromla ilişkili olmayan, PPomalar (non-fonksiyonel tümöler) MEN1 vakalarının %80'den fazlasında görülür.**
- MEN1'li hastaların %15-50'sinde **ön hipofiz adenomu** vardır. Tipik olarak 20-40 yaşları arasında ortaya çıkar. Çoğunluk **prolaktin, büyüme hormonu veya kortikotropin** gibi hormonlar salgılar.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Laktat dehidrojenaz: Birçok kanserde artmış hücre yıkımını yansıtacak şekilde yükselmiştir.

Nöron-spesifik enolaz: Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom, feokromasitoma, karsinoid sendrom, tiroidin medüller kanseri, melanom ve pankreatik endokrin tümörlerde artar.

Prostatik asit fosfataz: PSA kullanıma girdikten sonra, prostat kanserlerinde önemini kaybetmiştir. Prostat kanserlerini erken saptamada PSA çok daha sensitiftir.

Prostat spesifik antjen (PSA): PSA, tripsin, kimotripsin ve elastaz gibi **serin proteaz ailesindendir** ve benzer etkinliğe sahiptir. En umut verici tümör markırıdır. Çünkü neredeyse tüm tümör markırları içinde kanser taraması, evrelemesi, tedavi izlemi ve rekkürenslerinde kullanılan tek markırdır. Prostat kanserlerinin erken evre tanılarında tedavi sonuçları yüz güldürücüdür. PSA prostat kanserine değil, prostat dokusuna özeldir. Dolayısı ile bening prostat hipertroflerinde de artar. PSA'nın bu iki hastalığa yönlendirmede cut-off değerleri farklıdır ve hasta yaşı ile korelasyonu prostat kanserinde tarama amaçlı kullanılabilir. Prostat kanserlerinin evrelenmesi ve tedavi izleminde PSA başarıyla kullanılır.

Ürokinaz-plazminojen aktivatör sistem: Meme kanserlerinde

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 037

karsinomlarında ektopik olarak salınır.

Kalsitonin: Tiroid parafoliküler C hücrelerinden salınan kalsitonin, tiroidin medüller karsinomlarında yükselir.

Human koryonik gonadotropin (hCG): Gebelikte, trofoblastik hastalıklarda (tümör markır olarak en sık kullanım alanı), germ hücre tümörlerinde ve nonseminomatöz testis tümörlerinde yükselir. Nonseminamatöz testis tümörlerinde AFP ile birlikte kullanılır ve hCG yüksekliği ile tümör boyutu ve prognoz arasında korelasyon vardır.

3. ONKOFETAL ANTJENLER

Alfa fetoprotein (AFP): Hepatosellüler ve seminom dışı germ hücre karsinomlarında kullanılan bir tümör markırıdır. Hepatosellüler karsinomların tedavi takibinde kullanılır; yükselmesi, tümörün tam çıkarılmadığını veya metastaz gösterir. AFP, hCG ile birlikte nonseminom testis tümörlerinde kullanılır.

Karsinoembriyonik antjen (CEA): Kolorektal, gastrointestinal, akciğer ve meme kanserlerinde en çok kullanılan markırdır. CEA, hücre membranı glikoproteinleri ailesindendir. CEA, adı geçen kanserlerin izleminde kullanılır.

4. SİTOKERATİNLER

Epitel hücrelerinin sitoskelatal yapısında bulunur. Doku polipeptit antjen (TPA), doku polipeptit spesifik antijen (TPS), sitokeratin 19 ve squamoz hücre karsinoma antijen (SCCA) kullanılan sitokeratin markırlardır.

5. KARBONHİDRAT MARKIRLAR

Karbonhidrat markırlar, tümör hücre yüzeyinden veya tümör hücresinden sekrete edilen antijenlerdir.

CA 15-3 (CA=karbonhidrat antjen): Meme kanserlerinde, hastalığın ve tedavinin izlemi için kullanılırlar.

CA 549: CA 15-3 gibi meme kanserlerinde kullanılır.

CA 125: Epitelyal over tümörlerinin takibinde kullanılır.

CA 19-9: Kolorektal ve pankreatik karsinomlarda izlem markırı olarak kullanılır.

4 BİYOLOJİK OKSİDASYONLAR VE OKSİDATİF FOSFORİLASYON

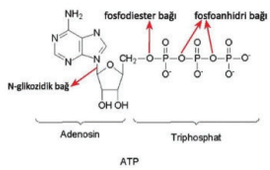
BİYOENERJETİĞİN İLKELERİ

Biyolojik enerji çevrimleri, tüm doğal olayları idare eden bazı fizik yasalarına göre gerçekleşir. Termodinamiğin 2 temel yasası vardır:

1. Bir sistemin çevresi dahil total enerjisi sabittir. Enerji şekil değiştirebilir; veya bir bölgeden diğer bir bölgeye taşınabilir, ancak yaratılamaz veya yok edilemez.
2. Bütün doğal olaylarda evrenin **entropi**si artar. Entropi, bir sistemin düzensiz veya rasgele oluşunun düzeyini temsil eder.

Gibbs serbest enerjisi (G) sabit basınç ve sıcaklıktaki bir tepkime sırasında iş yapabilen enerji miktarı olarak tanımlanır. ΔG eğer (-) ise bu tepkimede serbest enerji kaybı vardır yani **ekzergoniktir** ve kendiliğinden ilerler. ΔG eğer (+) ise bu tepkime ancak dışardan serbest enerji verilerek yürütülebilir yani **endergoniktir**. ΔG=0 ise sistem dengededir ve hiçbir net değişiklik olmaz. **Entalpi (H)**, tepkime sisteminin ısı içeriğidir. Isı salan bir kimyasal tepkimeye ekzotermik ΔH (-) veya ısı alan tepkime sistemleri endotermik ΔH (+) değerdedir.

Katabolizma organizmadaki ekzergonik tepkimeleri ifade ederken, **anabolizma** üretimde kullanılan yapım tepkimelerini ifade eder ve endergoniktir. Katabolizma ve anabolizmanın ikisine birden **metabolizma** denir.



Şekil: Adenozin trifosfat

ATP, adenin, riboz ve 3 adet PO_4^- içeren bir nükleozid trifosfattır ve **daima Mg^{+2} ile birlikte görev yapar.** Adenin ve riboz glikozidik bağ ile birleşir ve adenozini oluşturur (N-glikozidik bağ). Fosfat grupları, şekere fosfodiester bağı ile bağlanır. Son iki fosfat ise yüksek enerjili **asit anhidri (veya fosfoanhidri)** bağı ile bağlıdır. Son iki fosfatın ya da son fosfatın, ATP molekülünden kopması enerji açığa çıkarır.

ATP molekülündeki uçtaki **fosforik asit anhidrit** bağının (**fosfoanhidri**) hidrolitik kopması, üç negatif yüklü fosfattan birini ayırır. Hidroliz sonucu ATP, HPO_4^- ve ADP'ye parçalanmış olur. ATP'nin son fosfatının hidrolizi, yani ADP ve Pi'ye parçalanması yüksek oranda ekzergoniktir (ΔG= -30.5 kJ/mol). ATP'nin katıldığı tepkimelerde fosforil veya pirofosforil grubu önce bir enzim ya da substrata aktarılır ve buna **kovalent** olarak bağlanır, daha sonra bu enzim ya da substrattan serbestleştirilir. Bununla birlikte bazı tepkimeler ise sadece ATP'nin (veya GTP'nin) doğrudan hidrolizinden elde edilen enerjiye ihtiyaç duyarlar.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

Paraneoplastik Sendromlar (Devamı)	
Osteomalazi	Fosfatürik mezenkimal tümörler (FGF-23)
Myastenia	Bronkojenik karsinom, timoma
Akantozis nigrikans	**Mide**/akciğer karsinomu, endometriyum karsinomu
Dermatomyozit	Bronkojenik, meme ve kolon karsinomu
Venöz tromboz (Trousseau sendromu; müsin)	Pankreas karsinomu, bronkojenik karsinom
Non bakteriyel trombotik endokardit	İleri evre kanserler
Anemi, saf eritroid aplazi	**Timoma**
Subakut serebellar dejenerasyon	Meme, over, uterus karsinomları (PCA-1 antikoru (anti-Yo))
Limbik ensefalit	Küçük hücreli akciğer karsinomu, over teratomu • ANNA-1 antikoru (anti-Hu) • NDMA ve VGKC antikorları
Jinekomasti (FSH, LH)	Küçük hücreli akciğer kanseri, büyük hücreli akciğer kanseri
Hipertrofik osteoartropati, çomak parmak	Akciğer adenoca

İNTERMEDİER FİLAMENTLER VE İMMÜNOHİSTOKİMYA

Anaplastik tümörlerin veya **metastatik tümörlerin orjininin belirlenmesinde**, hematopoetik tümörlerin **sınıflandırılmasında**, bazı tümörlerde **prognostik ve tedaviye yönelik faktörlerin belirlenmesinde** kullanılır.

İntermedier Filamentler	
Sitokeratin	**Karsinomlar** ve mezotelyoma
DesMin	Çizgili ve düz kas
Vimentin	**Mezenkimal tümörler**
LCA(CD45)	**Lenfomalar**
NSE, sinaptofizin, kromagronin, CD56 **(NAPSİN YOK !!!)**	**Nöroendokrin** tümörler
Glial filamnet (GFAP)	**Glial** tümörler
HMB-45	Malign melanom

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 032

Tümör Belirteçleri	
HCG	Trofoblastik tümörler non seminomatöz testis tümörleri
Kalsitonin	Medüller tiroid kanseri
Katekolaminler	Feokromositoma, nöroblastom
Onkofetal antijenler	
Alfa fetoprotein	Hepatoselüler karsinom, yolk sak tümör

Tümör Belirteçleri (Devamı)	
CEA	Kolon, pankreas, akciğer, mide kanserleri
İzoenzimler	
Prostat asit fosfataz(PAF/PAP), PSA	Prostat kanseri
Nöron spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom
Spesifik proteinler	
İmmünglobulinler	Multipl myelom ve diğer gammopatiler
Müsin ve diğer glikoproteinler	
CA-125	Over kanseri
CA-19-9	Pankreas ve kolon kanseri
CA-15-3	Meme kanseri

7 GENETİK VE PEDİATRİK HASTALIKLAR

ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜMÖRLERİ

Benign tümörler malign tümörlerden daha sık görülür.

BENİGN TÜMÖRLER

HEMANJİYOM

- **İnfantlarda en sık görülen tümördür.**
- Kapiller hemanjiyom (daha sık) regrese olur ancak **kavernöz** hemanjiyom regrese **olmaz!**
- Sıklıkla yüz ve saçlı deride gözlenir.
- **von Hippel-Lindau** ve **Sturge-Weber** sendromunda **büyük** boyutlu **hemanjiyomlar** oluşur.

LENFANJİYOM

- Endotel hücreleri ile döşeli lenfatik kanalların benign tümörüdür.
- **Kavernöz** lenfanjiomlar **Turner** sendromunda sık görülür **(kistik higroma)**

TERATOMLAR

- Totipotent germ hücresinden kaynaklanan tümörlerdir. Matür veya immatür olabilir.
- Çocukluk çağının en sık germ hücreli tümörleridir. **Kız** çocuklarında **daha sık** görülür.
- Çocukluk çağında **en sık sakrokoksigeal** bölgede gelişir. Bunların **%75'i matür (benign)** teratomdur.

MALİGN TÜMÖRLER

Çocukluk çağındaki bazı tümörler **primitif (embryonal) görünüme** sahiptir ve benzer histolojik özellikler gösterirler. Küçük, koyu çekirdekli, dar yuvarlak sitoplazmalı, uniform hücrelerden oluşurlar. Bu tümörlere **küçük yuvarlak mavi hücreli tümör** denir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

Nörolojik Paraneoplastik Sendromlar

Sendrom	Mediatör	Kanser
Myastania gravis	Anti-Achr	**Timoma**
LEMS	Anti-VGCC	**KHAK**
Ensefalomiyelit	Anti-hu	**KHAK**

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 072

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

- Kanser tanısından ziyade sıklıkla **takipte kullanılırlar. AFP, PSA** ve **CA 125'in taramada da** yeri vardır.

Sık Kullanılan Önemli Tümör Belirteçleri

Belirteç	Tümör	Belirteç	Tümör
B-HCG	Germ **hücreli** tm	**PSA**	Prostat CA
Kalsitonin ve CEA	Medüller tiroid CA	**CA-125**	Over
Katekolaminler	FEO, paraganglioma	**CA-19.9**	Pankreas, safra kesesi, kolanjiosellüler CA
AFP	HCC Germ **hücreli** tm (**seminomda artmaz**)	**CA-15.3**	Meme
CEA	Adenokanserler (GİS, akciğer)	**Beta-2 mikroglob.**	Multipl myelom
Nöron spesifik enolaz	KHAK, nöroendokrin tm	**Kromogranin-A** **5-HIAA, VMA**	Nöroendokrin tm

KANSER TARAMASI VE KANSERİN ÖNLENMESİ

- Kanser tüm dünyada **2. en sık ölüm nedenidir (en sık akciğer kanseri)**.
- **Kolon kanserinin** önlenmesinde **NSAID, aspirin ve cox2 inhibitörlerinin** yararı gösterilmiştir. **Kalsiyumdan yüksek beslenme ve post-menapozal kadınlarda** östrojen ve **progestin** kullanımı da riski azaltabilir.
- **Mide kanserinde** de **aspirin** riski azaltır (COX-2 azalacağı için).
- **Tamoksifen, Raloksifen ve Aromataz inhibitörleri** meme kanseri gelişme riskini azaltırlar.
- Prostat kanseri riskini 5-alfa redüktaz inhibitörleri (finasteride ve dutasteride) azaltır fakat bu ilacı alan kişilerde gelişen prostat kanserlerinin gleason skoru daha yüksektir (daha invazivdir).
- **HPV aşısı** ile beraber **kadınlarda serviks**, erkeklerde de anal kanserin riski azalır.

Amerikan Kanser Cemiyetinin Önerdiği Tarama Programları

Malignite	Tetkik	Sıklık
Meme	Kendi kendine muayene	
	Mamografi	45-54 yaş aralığında yılda bir >55 yaş **üz**erinde ise 2 yılda bir
	Meme MR	Genç yaşta memeye RT öyküsü, BRCA taşıyıcılığı, Li-fraumeni veya Cowden sendromu gibi yüksek riskli hastalarda MR taraması önerilir.
Serviks	PAP sitoloji	21-65 yaşlarında 3 yılda bir
	HPV testi	30-65 yaşlarında PAP ile birlikte 5 yılda bir
Kolorektal (45 yaşından sonra)	GGK testi	Yılda bir
	Sigmoidoskopi	5 yılda bir
	Kolonoskopi	10 yılda bir
	Fekal DNA	1-3 yılda bir
	Fekal immunokimyasal	Yılda bir
	BT kolonografi	5 yılda bir
Akciğer	Düşük doz BT	55-74 yaş, 30 paket/yıl ve üstü sigara öyküsü olan; halen sigara içiyorsa veya son 15 yıl içinde sigarayı bırakmışsa
Over	CA-125, USG	
Prostat	PSA, rektal muayene	50 yaş üstü
Cilt	Cilt muayenesi	

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 125

Tablo (Soru 85): Sık Kullanılan Önemli Tümör Belirteçleri

Belirteç	Tümör	Belirteç	Tümör
B-HCG	Germ hücreli tm	PSA	Prostat CA
Kalsitonin ve CEA	Medüller tiroid CA	CA-125	Over
Katekolaminler	FEO, paraganglioma	CA-19.9	Pankreas, safra kesesi, kolanjiosellüler CA
AFP	HCC Germ hücreli tm (seminomda artmaz)	CA-15.3	Meme
CEA	Adenokanserler (GİS, akciğer)	Beta-2 mikroglob.	Multipl myelom
Nöron spesifik enolaz	KHAK, nöroendokrin tm	Kromogranin-A 5-HIAA, VMA	Nöroendokrin tm

Doğru Cevap: D

86. Aşağıdaki kanserlerden hangisi HPV ile ilişkili değildir?

A) Serviks kanseri
B) Anal kanser
C) Orofarengeal kanser
D) Prostat kanseri
E) Vulva kanseri

Doğru Cevap: D

87. Serviks kanseri taraması ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) HPV DNA testi, 30 yaş üstü kadınlarda primer tarama yöntemi olarak kullanılabilir.
B) Pap smear, 21 yaşından itibaren 3 yılda bir önerilir.
C) HPV aşısı (Gardasil 9), sadece 26 yaşına kadar uygulanabilir.
D) Ko-testing (HPV + PAP), 30-65 yaş arasında 5 yılda bir yapılabilir.
E) HIV pozitif kadınlarda, taramaya 21 yaşında başlanmalı ve daha sık aralıklarla tekrarlanmalıdır

HPV ilişkili başlıca kanserler:

- Serviks, vulva ve vajen kanserleri
- Orofarengeal, oral kavite kanserleri
- Anal kanser
- Larenks kanserleri
- Penis kanseri

Serviks kanserinden sorumlu olan esas HPV alt tipleri **HPV-16 ve HPV-18'dir.** Bunlar dışında HPV 31-33-35-45-52 ve 58'de kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.
HPV aşısı ile serviks ve anal kanser sıklığı azaltılabilir.

- İdeal olarak 9-26 yaşları aralığında uygulanması önerilir.
- Gardasil-9 aşısı **45 yaşına kadar** uygulanabilir.

Tablo (Soru 87):

Serviks kanseri taraması	PAP sitoloji	21-65 yaşlarında 3 yılda bir
	HPV testi	30-65 yaşlarında PAP ile birlikte 5 yılda bir

Doğru Cevap: C

(88 ve 89.soruların açıklamaları ortaktır.)

88. Amerikan Kanser Cemiyeti'nin önerdiği tarama programları ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Kolon kanseri taramasına ortalama riskli bireylerde 45 yaşında başlanır
B) Meme kanseri taramasına 45 yaşında başlanabilir, yıllık mamografi önerilir
C) Prostat kanseri taraması PSA ile 50 yaşında başlar
D) FAP'lı bireylerin yakınları, kolon kanseri taramasına 2-3. Dekatta alınır ve 1-2 yılda bir kolonoskopi ile taranır
E) Serviks kanseri taraması HPV testi ile 25 yaşında başlar, 5 yılda bir tekrarlanır.

Doğru Cevap: D

89. Aşağıdaki durumların hangisinin varlığında meme kanseri gelişimi açısından MR ile tarama önerilmez?

A) BRCA1/2 mutasyonu
B) Li-Fraumeni sendromu
C) Göğüs duvarına radyoterapi öyküsü (30 yaş öncesi)
D) Cowden sendromu
E) Meme dokusunun yağlı olması

Tablo (Soru 89): Amerikan Kanser Cemiyetinin Önerdiği Tarama Programları

Malignite	Tetkik	Sıklık
Meme	Kendi kendine muayene	
	Mamografi	45-54 yaş aralığında yılda bir >55 yaş üzerinde ise 2 yılda bir
	Meme MR	Genç yaşta memeye RT öyküsü, BRCA taşıyıcılığı, Li-fraumeni veya Cowden sendromu gibi yüksek riskli hastalarda MR taraması önerilir.
Serviks	PAP sitoloji	21-65 yaşlarında 3 yılda bir
	HPV testi	30-65 yaşlarında PAP ile birlikte 5 yılda bir
Kolorektal (45 yaşından sonra)	GGK testi	Yılda bir
	Sigmoidoskopi	5 yılda bir
	Kolonoskopi	10 yılda bir
	Fekal DNA	1-3 yılda bir
	Fekal immunokimyasal	Yılda bir
	BT kolonografi	5 yılda bir
Akciğer	Düşük doz BT	55-74 yaş, 30 paket/yıl ve üstü sigara öyküsü olan; halen sigara içiyorsa veya son 15 yıl içinde sigarayı bırakmışsa
Over	CA-125, USG	
Prostat	PSA, rektal muayene	50 yaş üstü
Cilt	Cilt muayenesi	

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

Tiroid medüller kanserinde beliteç tiroglobülin değil, kalsitonindir!! Sınavda sorgulanan bilgi kitabımızda farklı şekilde sorgulanmış...

- **Medüller tiroid karsinomu**, **C hücrelerinden** (parafoliküler hücreler) köken alır.
- C hücreleri **nöroendokrin** özellik taşır ve **kalsitonin** salgılar.
- MEN tip **IIA** ve tip **IIB** sendromlarında **genetik olarak predispozan** olabilir (özellikle **RET protoonkogen mutasyonu**).
- Bu hastalarda **profilaktik tiroidektomi** yapılması önerilir.
- Histolojide **nöroendokrin epitel hücre kümeleri** (C hücre hiperplazisi veya medüller karsinom odağı) saptanabilir.

Anaplastik karsinom: Yaşlılarda, agresif seyirli bir tümördür. **Foliküler hücrelerden** köken alır, **nöroendokrin değildir.**
Folliküler karsinom: Foliküler hücrelerden köken alır, nöroendokrin karakter taşımaz.
Papiller karsinom: Tiroidin en sık kanseridir ve **foliküler**

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 247

27. Sağ tiroid lobunda soliter nodülü olan 40 yaşındaki kadın hastaya yapılan tiroidektomi sonrasında, mikroskobik incelemede infiltratif gelişim gösteren, stromasında amiloid birikimi ile karakterize tümör izleniyor. Tümör hücreleri poligonal nitelikte olup kalsitonin ile yapılan immünohistokimyasal boyamada pozitif reaksiyon saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Papiller karsinom
B) Folliküler karsinom
C) Anaplastik karsinom
D) Hürthle hücreli neoplazi
E) Medüller karsinom

Tiroidde kalsitonin pozitifliği ve stromal amiloid birikimi medüller karsinom için tanısaldır; bu tümör Chücrelerinden köken alır ve MEN sendromları ile ilişkili olabilir.
Medüller tiroid karsinomu:
- Tiroidin **parafoliküler C hücrelerinden** köken alır ve **kalsitonin** salgılar.
- Histopatolojik olarak **poligonal hücreler**, **infiltratif büyüme**, **stromal amiloid birikimi** (kalsitonin kaynaklı) gözlenir.
- **İmmünohistokimyasal boyamada kalsitonin pozitifliği** bu tümör için özgüldür.
- **MEN 2A ve MEN 2B sendromları** ile ilişkili olabilir.

Papiller karsinom: Foliküler hücre kökenlidir. **Orfan Annie eye nuclei**, **psammom cisimcikleri**, **nükleer grooving** gibi morfolojilerle tanınır. Kalsitonin **negatif**tir, stromada amiloid **görülmez**.
Folliküler karsinom: Foliküler hücrelerden köken alır, **kapsül ve damar invazyonu** ile tanınır. Kalsitonin ile **boyanmaz, amiloid birikimi göstermez.**
Anaplastik karsinom: Yaşlılarda görülür, çok agresif bir tümördür. **Kalsitonin ile pozitiflik göstermez, amiloid içermez.**
Hürthle hücreli neoplazi: Oksifilik hücrelerden oluşur. Hürthle hücreleri mitokondri yönünden zengindir. **Kalsitonin ile boyanmaz,** amiloid içermez. **Doğru Cevap: E**

HİPOFİZ BEZİ HASTALIKLARI

28. Otuz iki yaşındaki kadın hasta halsizlik, soğuk intoleransı, adet görememe şikayetleri ile başvuruyor. Yaklaşık 3 ay kadar önce doğum yaptığı ve doğum yaptıktan bu yana bebeğini emziremediği öğreniliyor. Fizik muayenede kan basıncı 90/50 mmHg ölçülüyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Prolaktinoma
B) Subakut lenfositik tiroidit
C) Lenfositik hipofizit
D) Sheehan sendromu
E) Boş sella sendromu

Doğum sonrası emzirememe, hipotansiyon ve hipopituitarizm belirtilerinin birlikte olduğu kadın hastada en olası tanı Sheehan sendromudur
Sheehan sendromu: doğum sonrası postpartum hipovolemiye veya masif kan kaybına bağlı olarak hipofiz bezinde iskemi gelişir. Özellikle gebelikte büyüyen ön hipofiz, peripartum dönemde iskemiye daha duyarlıdır.
- **Tipik klinik**: Emzirememe (prolaktin azalması), amenore (gonadotropin yetmezliği), soğuk intoleransı ve yorgunluk (TSH ve ACTH yetersizliği), hipotansiyon (kortizol eksikliği).

Prolaktinomada **artmış prolaktin** sonucu amenore ve galaktore olur. Bu hastada ise **emzirememe** ön plandadır, bu da prolaktin eksikliğine işaret eder.
Subakut lenfositik tiroidit: Doğum sonrası tiroiditlerde genelde tirotoksikoz evresi ile başlanır. Ancak bu hasta hipotiroidik bulgularla gelmiştir ve emzirememe ile açıklanamaz.
Lenfositik hipofizit: Gebelikte görülebilir. Ancak genelde hipofizde kitle etkisi, baş ağrısı ve görme kaybı gibi bulgular ön plandadır. Ayrıca ani laktasyon yetmezliği ve hipotansiyon daha çok Sheehan lehinedir.
Boş sella sendromu: Genellikle asemptomatiktir ya da hipopituitarizm yıllar içinde yavaş gelişir. Beyin omurilik sıvısı sella tursika'da yerleşen hipofiz bezine basar. Multipar, obe kadınlarda ya da cerrahi/RT ilişkili görülebilir. Bu hasta gibi ani ve postpartum başlayan tablo izlenmez. **Doğru Cevap: D**

29. Rathke kesesinden orijin alan suprasellar yerleşimli olan ve hipopitüitarizme neden olan tümör aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ependimom
B) Glioblastom
C) Kraniyofarenjiyom
D) Menengiom
E) Medulloblastom

Rathke poşu artıklarından köken alan, çocuklukta en sık görülen suprasellar yerleşimli tümör kraniyofarenjiyomdur ve hipopitüitarizme yol açabilir.
Hipotalamik Suprasellar Tümörler
- **Gliomlar** ve **kraniofaringiomalar** bu gruptadır.
- **Radyoterapi** sonrası **skuamöz hücreli karsinom** gelişme riski vardır.

Kraniofaringiomalar
- **Rathke kesesi kalıntılarından** köken alan, yavaş büyüyen, kapsüllü ve genellikle kistik tümörlerdir.
- Sıklıkla **suprasellar,** nadiren sellada lokalizedir.

Papiller:
- Erişkin yaş
- İyi differansiye skuamöz epitel
- BRAF nokta mutasyonu
- **BRAF inhibitörleriyle** tedaviye **iyi yanıt (2025 Robbins)**

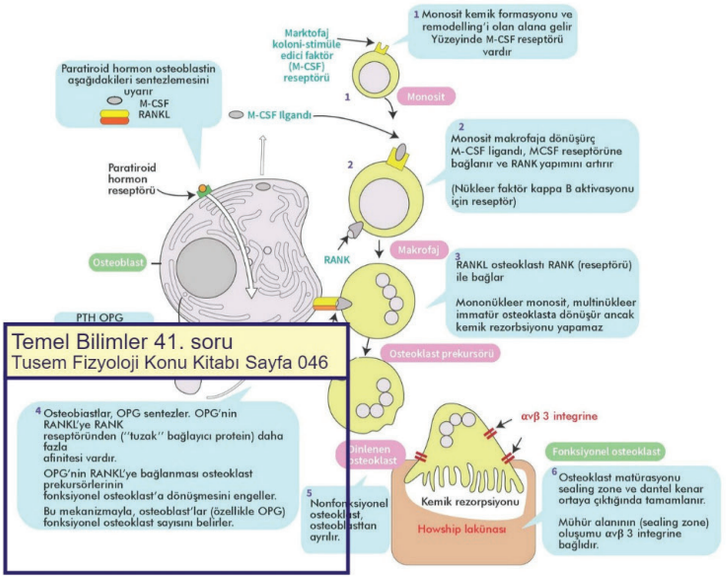
Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. RANK'a bağlanarak osteoklast matürasyonunu engelleyen?
osteoprotegerin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

5. OSTEOBLASTLAR



Temel Bilimler 41. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 046

+ Kemik iliğindeki stromal hücreler, **osteoblast**lar, T lenfositler; **RANKL** denen yüzey molekülünü ekspresse

Temel Bilimler 41. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 046

+ **RANKL** ve **M-CSF**, monosit üzerindeki reseptörüne bağlanır.
+ Bu faktörler monositlerin membranlarını IFN-γ gibi kaynaştırarak multinükleer **osteoklast diferansiyasyonu**nu sağlarlar.
+ Öncül hücreler aynı zamanda RANKL'a bağlanmada RANKL ile yarışarak monositlerin farklılaşmasını kontrol eden **osteoprotegerin (OPG)** sekrete eder.
+ Osteoprotegerin, Osteoklast aktivasyonunda **tuzak reseptör** görevi görür.
+ RANKL ligand yolunu kapatarak osteoklast farklılaşmasını inhibe eder.
+ Böylece **osteoprotegerin kemik yıkımını azaltıcı**, kontrol edici etkiye sahiptir.
+ Osteoklastlar genel olarak kemiğin yeniden şekillendiği bölgelerde görülür.
+ Osteoklast aktivitesini parathormon **artırırken**, kalsitonin **azaltır.**
+ Osteoklastların kalsitonin reseptörleri **vardır**, paratiroid hormonu reseptörleri **yoktur**.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. RANK'a bağlanarak osteoklast matürasyonunu engelleyen?
osteoprotegerin

- **İnfiltratif hastalıklara** (hemokromatozis, amiloidoz vb.) sekonder de hipoparatiroidi **görülebilir.**
- **Hipomagnezemi** durumunda PTH salgısı bozulur ve aynı zamanda periferik etkilerine direnç gelişir.
- **Laboratuvarda:**
  - PTH eksikliğine sekonder **hipokalsemi** ve **hiperfosfatemi** ile karakterizedir.
  - Metabolik alkaloz görülebilir.
  - Kalsitriol seviyesi genellikle düşük saptanır (1α-hidroksilaz aktivitesi azalır).
  - İdrar cAMP miktarı azalmıştır.
- Tedavide Vit D3 ya da kalsitriol ile beraber oral kalsiyum kullanılır.
- **Katarakt** hipoparatiroidinin önemli bir komplikasyonudur.

PSEUDOHİPOPARATİROİDİ (PHP)

- **PTH direnci** ile giden bir grup hastalıktır. **GNAS gen defekti** vardır.
- En sık görülen formu olan PHP-1a hastalarında tipik **fenotipik** bulgular eşlik eder ve bu durum **albright'ın herediter osteodistrofi** olarak adlandırılır.
  - Kısa boy, obezite, yuvarlak yüz, dental hipoplazi, brakidaktili, heterotopik kalsifikasyonlar ve mental retardasyon, metatars / metakarp kısalığı
- **Laboratuvar:**
  - PHP-1a hastalarında **PTH vardır ancak etki edemez**. Dolayısıyla da laboratuvarda **kalsiyum düşük ve fosfor yüksek** beklenir (primer hipoparatiroidi gibi).
  - Ancak primer hipoparatiroididen farklı olarak **PTH yüksek beklenir.**
- **Pseudopseudohipoparatiroidide:**
  - **Laboratuvar normaldir** (serum kalsiyum, fosfat ve PTH seviyeleri normal).
  - Hastalarda yine **kemik patolojileri, fenotipik görünüm** eşlik eder.
  - Bu durumun nedeni PTH'ın böbrekte etki gösterirken kemikte gösteremiyor olmasıdır **(laboratuvar normal, klinik var).**



albright'ın herediter osteodistrofisi

METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI

OSTEOPOROZ

- **Kemik kitlesinde azalma** ve kemik dokusunun mikro-mimarisinde bozulmayla karakterize, kemik kırık riskinde artışa yol açan bir metabolik kemik hastalığıdır.

Temel Bilimler 41. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 288

PATOGENEZ

- **RANK ligand (RANKL):** Osteosit ve osteoblasttan salgılanır. Reseptörü RANK'tır (osteoklast üzerinde). RANK-RANKL birleşmesi, osteoklastı aktive ederek **kemik rezorbsiyonunu arttırır.** RANKL artışı osteoporoz gelişiminde rol oynar.
- **Osteoprotegerin (OPG):** RANKL'a bağlanarak RANK-RANKL etkileşimini engeller. **Osteoklastı baskılar.** OPG azalması osteoporoz gelişiminde rol oynar.
- **Wnt sinyal yolağı:** Osteoblast, aktivite ve üretimi artırılarak **kemik yapımı arttırılır.** RANKL sekresyonu azalır, osteoklast üretim ve aktivitesi azaltılır.
- **Sklerostin:** Osteositler tarafından üretilir. Wnt yolağının majör inhibitörüdür.

RİSK FAKTÖRLERİ

- D vitamini eksikliği, östrojen eksikliği, fiziksel inaktivite, sigara, ileri yaş, beyaz ırk, kadın cinsiyet, ailede kırık öyküsü, demans, alkolizm ve malnutrisyon önemli risk faktörleridir.
- **Obezite, egzersiz** ve **tiyazid diüretikler** osteoporoza karşı **koruyucudur.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. RANK'a bağlanarak osteoklast matürasyonunu engelleyen?
osteoprotegerin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- ALP, **kalsiyum** ve **fosfatın çökmesi** için gerekli **alkali ortamı** sağlar
- ALP, kemik matriksi üretilirken salgılanır
- Dolayısıyla kemik **yapımının arttığı** hastalıklar **ALP artışı** ile karekterizedir

Osteosit

- **Kökeni:** Mezankimal
- **Osteoblast (osteoblasttan farklılaşır)** → Bazı transkripsiyon faktörlerinin etkisi → **Osteosit**
- Bölüne**M**ezler **(bu özellikleri kaybolmuştur)**
- Kemikte e**N** çok bulunan hücre
- **Yerleşimleri:** Laküna **(her lakünada 1 osteosit bulunur)**
- **Osteoklastlar** tarafından rezorbe edilir.
- **Ana görevi:** Kemik homeostazisi **(kalsiyum dengesinin korunması)**



Şekil: Osteositler

Osteoklast

- **Kökeni:** Monosit (monositlerin füzyonu ile oluşur)
- **Howship lakunları**: OsteoklAstların kemik yüzeyine oturdukları çukurlar
- **M**ultinükleus **(çok çekirdeklidirler)**
- Kalsitonin reseptörü vardır.
- Kemik **rezorbsiyonu**nda görevli **mitokondri**den zengin **çok nükleuslu** hücrelerdir.
- **PTH etkisi: İndirekt (önce osteoblastı etkiler)**
- **Ana görevi:** Kemik yıkımı (Proteolitik enzimler ile = **A**sit fosfataz,
- **K**ollajenaz, **K**atepsin **K**



Temel Bilimler 41. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 024

- **PTH reseptörü osteoblast**larda bulunur
- PTH etkisiyke **RANKL** salgılarlar
- RANKL osteoklast membranındaki RANK reseptörüne bağlanır
- Bu sayede aktif osteoklastlara dönüşüm gerçekleşir
- **Osteoprotogerin (OPG)** reseptörü de osteoblastlardan sagılanır
- RANKL ekstrasellüler sıvıda çözünmüş olan OPG'ye bağlanarak etkisiz hale gelir ve aşırı kemik yıkımı önlenir

YAĞ DOKU

BEYAZ (SARI) YAĞ DOKU

- **Özellikleri**: TEk damlacıklıdır (uniloküler) (bEyaz)
- **Fonksiyonları**:
  - Metabolizma fazlası enerjiyi, **trigliseritlere çevirerek** depolamak
  - İhtiyaç duyulduğunda **depo trigliseritleri, yağ asidine çevirmek** ve enerji ihtiyacını karşılamak
  - Sinirsel ve endokrin yol ile metabolik kontrolü sağlamaktır



- **Hormon sekresyonları:**
  - **Leptin, AdiponektiN, Resistin**
- **Bulunduğu yerler**: Neredeyse **tüm vücut** (kemik iliği kavitesinde, meme bezi, orbita, omentum, subkutan, perikardiyyum, mezenter)
- **Bulunmadığı yerler**: **Kulak** kepçesi, **G**öz kapakları, **P**enis, **S**krotumda **bulunmaz.**

KAHVERENGİ YAĞ DOKU

- **Özellikleri:**
  - Çok damlacıklıdır (multiloküler)
  - Damarlanma **fazla**dır.
  - **UCP-1** içeren mitokondrileri vardır **(UCP-1 mitokondri iç zarında bulunur ve termoregülasyonu kolaylaştırır)**
  - Hücrelerde yuvarlak (yassılaşmamış) çekirdek bulunur.
  - Beyaz yağ dokusu hücrelerine göre **daha küçük** hücrelerden oluşur.



- Yenidoğanda çok bulunur. Isı regülasyonunda önemlidir. Yetişkinde de az miktarda bulunur (paravertabral, interskapuler bölgelerde).

DERİ

EPİDERMİS

Stratum Korneum

- En üst tabakadır
- Ölü Keratinize (boynuzsu) yassı hücrelerden oluşmuştur

Stratum Lucidum

- İnce, solgun, Eozinofilik, yarı şeffaf bir tabaka
- **ELeidin:** Kimyasal değişikliğe uğrayan ve eriyen **keratohiyalinin** bu katmandaki ismi
- **Daha yoğun olduğu yer**: **EL**, ayak ve dudak

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. RANK'a bağlanarak osteoklast matürasyonunu engelleyen?
osteoprotegerin

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

İLGİLİ NOTLAR

24

Temel Bilimler 41. soru
Tusem Fizyoloji Soru Kampı Notu Sayfa 024

60. Aşağıdaki kemik dokusunda bulunan hücrelerden hangisinin yüzeyinde RANKL (nüklear faktör kB reseptör aktivatör ligandı) bulunmaktadır?

A) Osteoblast
B) Osteoklast
C) Osteosit
D) Osteoprogenitör hücre
E) Hematopoietik hücre

61. Yüksek frekanslı titreşim ve propriyosepsiyonu algılayan dermal duysal sinir ucu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pacini korpüskülü
B) Epitelyal taktil hücre
C) Taktil korpuskül
D) Kıl son organı
E) Ruffini son organı

62. Düşük frekanslı vibrasyona, yüzeyel dokunma ve iki-nokta diskriminasyon duyularına duyarlı dermal duysal sinir ucu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Krause korpüskülü
B) Epitelyal taktil hücre
C) Taktil korpuskül
D) Kıl son organı
E) Ruffini son organı

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. RANK'a bağlanarak osteoklast matürasyonunu engelleyen?
osteoprotegerin

Temel Bilimler 41. soru
Tusem Fizyoloji Soru Kampı Notu Sayfa 062

174. Oksitosin, aşağıdaki hücrelerden hangisinin yüzeyinde bulunan G protein-kenetli reseptörlere bağlanır?

A) Clara
B) Granüloza
C) Parietal
D) Primer oosit
E) Miyoepitel

175. Bir askerin ağır bir kafa travması sonrası hipotalamohipofizer **portal damarlarda kalıcı bir kesinti** oluşmuştur.

Aşağıdakilerden hangisinde bu hastada gelişmesi en olası patoloji ve bu patolojiye neden olan hormon sırası ile doğru olarak verilmiştir?

A) Akromegali-Büyüme hormonu
B) İleri derecede artmış bir agresiflik-Testosteron
C) Hiperpigmentasyon-MSH
D) Hiperprolaktinemi-Prolaktin inhibiting faktör
E) Hipertiroidizm-TRH

176. Aşağıdakilerden hangisi kortizolün etkilerinden değildir?

A) Glokoneogenez artışı
B) Kas dokusunda proteoliz artışı
C) Yağ dokusunda lipoliz artışı
D) İnsülin duyarlılığında artış
E) Kapiller geçirgenlikte azalma

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. RANK'a bağlanarak osteoklast matürasyonunu engelleyen?
osteoprotegerin

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

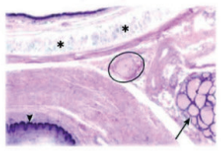
Tiroidin kalbi hızlandırıcı etkisi minimalken **reseptörlerini arttırdığı katekolaminler sayesinde** taşikardi oluşturur. Detay bir klinik bilgi ise tüm **gravesli** hastalarda görülen tek semptomun **taşikardi** olduğunu bize söyler.

Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

- Yüksek doz tiroid hormon **aşırı ısı üretimine** ve **vücut sıcaklığında yükselmeye** neden olur.
- **Kutanöz vazodilatasyon** sonucu **periferik direnç düşer**. Bu da renal **Na ve su absorbsiyonunu** arttırarak **kan volümünde artış** yapar.
- Katekolaminler gibi tiroid hormon da direk etkiyle kalbin kasılma gücünü arttırır. **Kan akımı ve kalp debisi artar, kalp hızı artar, kalbin atım gücü artar, nabız basıncı artar**, ortalama arteryel basınç genellikle değişmez.

Doğru Cevap: B

84. Bir histolog, trakeadan alınan kesiti ışık mikroskobunda inceliyor. Ok ile gösterilen bölümde, içi **kolloid ile dolu foliküller** tespit ediliyor.



Ok ile gösterilen glandın aşağıdaki anatomik yapılardan hangisi olması en olasıdır?

A) Paratiroid
B) Sublingual
C) Submandibuler
D) Tiroid
E) Trakeal

Tiroid gland boynun **ön** kısmında yer alan endokrin bir organ olup **kolloid** adı verilen, içi **pembe** boyanmış **jelatinöz materyalle** dolu, büyük **foliküllere** sahiptir.
Sublingual bez müköz ağırlıklı mikst bir bez, submandibular bez seröz ağırlıklı mikst bir bezdir.
Paratiroid bezi histolojisinde kapsül ve trabeküllerden oluşan bir histoloji görülmesi beklenir. Ek olarak şef hücreleri, oksifil hücreler ve adipoz doku görülecektir. **Doğru Cevap: D**

85. Otuz iki yaşında kadın büyümüş tiroid bezi nedeni ile hekime başvuruyor. Yapılan testler sonucunda hastanın plazma T4 ve T3 seviyesi yüksek olarak bulunuyor.

I. Vücut kilosu
II. Periferik vasküler direnç
III. Diyastolik basınç
IV. Kolesterol

Yukarıdakilerden hangisinin bu hastada azalması en olasıdır?

A) Yalnız I
B) Yalnız IV
C) I, II ve III
D) II, III ve IV
E) I, II, III ve IV

Tiroid hormonların (T4-T3) etkileri arasında **dokuların metabolizma hızında artış, ventilasyon hızında artış, dokularda vazodilatasyon, artmış kan akım hızı (Beta adrenoreseptör sunumunu artırarak)** ve **kardiak output** bulunmaktadır.
Na^+ /K^+ ATpaz aktivitesini artırır.
Tiroid hormonları, **vücut kilosunu, plazma kolesterol konsantrasyonunu azaltır** (LDL reseptör yapımı artışına bağlı olarak).

Tiroid hormonları, periferik vasküler direnci ve diyastolik basıncı azaltır. **Doğru Cevap: E**

PARATHORMON, KALSİTONİN VE D VİTAMİNİ

86. Bir araştırmacı yaptığı çalışmada artan kalsiyuma yanıt olarak iki hormonu karşılaştırıyor. A hormonunun artan kalsiyum seviyesine yanıt olarak azaldığını, B hormonunun ise arttığını tespit ediyor.

Aşağıdaki seçeneklerin hangisinde A ve B hormonu doğru eşleştirilmiştir?

	Hormon A	Hormon B
A)	Kalsitonin	Parathormon
B)	Kalsitonin	Aktif D vitamini
C)	Parathormon	Kalsitonin
D)	Parathormon	Aktif D vitamini
E)	Aktif D vitamini	Parathormon

A hormonu parathormondur çünkü paratiroid hücreleri **kalsiyum sensitif reseptör**leri ile sirkülasyondaki kalsiyumu direk olarak algılar ve **artmış kalsiyum** seviyeleri **PTH** seviyesinde **azalma**ya neden olur.
B hormonu kalsitonindir çünkü serum **kalsiyum** seviyesi **arttıkça** seviyesi **artmakta**dır.
Artan kalsiyum seviyesine yanıt olarak **aktif D vit. sentezi de azalabilir.** **Doğru cevap: C**

87. **Parathormon (PTH) kemik metabolizmasını nasıl etkiler?**

A) Osteoklast aktivitesini inhibe eder.
B) RANKL üretimini azaltarak kemik yıkımını önler.
C) Osteoblastları uyararak dolaylı yoldan osteoklast aktivitesini artırır.
D) Osteoprotegerin (OPG) salgısını artırarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırır.
E) Direkt olarak osteoklastları aktive eder.

Parathormon (PTH), osteoklastları doğrudan etkilemez. Bunun

Temel Bilimler 41. soru
Tusem Fizyoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 140

88. **Osteoprotegerin (OPG) hangi mekanizma ile kemik kaybını önler?**

A) RANKL'ye bağlanarak osteoklast aktivasyonunu inhibe eder.
B) Osteoklastları direkt olarak programlanmış hücre ölümüne (apoptoz) yönlendirir.
C) Parathormon (PTH) salgısını artırarak kemik yapımını hızlandırır.
D) Osteoblastları inhibe ederek kemik yapımını durdurur.
E) RANKL'nin RANK reseptörüne bağlanmasını kolaylaştırır.

Osteoprotegerin (OPG), RANKL'ye bağlanarak onun RANK reseptörüne bağlanmasını **engeller**. Böylece osteoklastların aktivasyonu baskılanır ve kemik rezorpsiyonu azalır. OPG, osteoklast oluşumunu dengeleyerek kemik kaybını önleyen önemli bir düzenleyici faktördür. **Doğru Cevap: A**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. RANK'a bağlanarak osteoklast matürasyonunu engelleyen?
osteoprotegerin

D seneçeğinde osteoprotegerin'in de rolü sorgulanmış vesoru açıklamamızda etkli mekanizmasına değinilmiştir.

7. I. Paget hastalığı
II. Osteomalazi
III. Osteoporoz

Yukarıdaki hastalıklardan hangisi/hangileri kemikte anormal mineral homeostazına bağlı ortaya çıkar?

A) Yalnız I B) Yalnız II
C) Yalnız III D) I ve II
E) I, II ve III

Osteomalazi, kalsiyum veya fosfat metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak yeni oluşan osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonuyla ortaya çıkar.
Osteomalazi, kemik **mineralizasyonunun** bozulduğu bir hastalıktır ve **temel** nedeni **D vitamini eksikliği** ya da **fosfat dengesizlikleri** gibi **anormal mineral homeostazıdır.** Bu hastalıkta **osteoid** doku yeterince **mineralize olamaz,** bu da **yumuşak ve zayıf kemiklere** neden olur. **D vitamini eksikliği, hipofosfatemi, renal tübüler asidoz** gibi nedenlerle oluşur.
Paget hastalığı **kemik mineral homeostazı normal olan** bir hastalıktır. Sorun, osteoklastik rezorpsiyonun artması ve ardından düzensiz, kalitesiz kemik yapımıdır. Mineralizasyonla ilgili değildir; yapısal bozukluk ön plandadır.
Osteoporozda **kemik kitlesi azalır** ancak **kemik mineralizasyonu normaldir.** Primer mekanizma artmış kemik rezorpsiyonudur, mineral dengesiyle ilişkili değildir.

Doğru Cevap: B

Temel Bilimler 41. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 257

8. Hızlı devinimli (high-turnover) osteoporoz etiyopatogenezinde aşağıdakilerden hangisi daha etkin rol oynar?

A) Kalsiyum düzeyinde azalma
B) Osteoklastik aktivitede azalma
C) Östrojen düzeyinde azalma
D) Osteoprotegrin ekspresyonunda artma
E) IL-1, IL-6 ve TNF düzeylerinde azalma

Postmenopozal osteoporozda azalan östrojen düzeyi, monositlerden IL-1, IL-6, TNF gibi sitokinlerin salınımını artırarak osteoklast aktivitesini yükseltir.
Hızlı devinimli (high-turnover) osteoporozun en önemli nedeni östrojen eksikliğidir. Östrojen, normalde osteoklast aktivitesini baskılar; eksikliğinde osteoklastlar aktive olur ve kemik yıkımı artar. Bu süreçte IL-1, IL-6 ve TNF gibi sitokinlerin düzeyi artar, RANKL ekspresyonu artar ve osteoprotegrin düzeyi azalır
Kalsiyum düzeyinin düşüklüğü osteoporoz değil, sekonder hiperparatiroidiye yol açar. High-turnover osteoporozun temelinde mineral eksikliği değil, hücresel aktivite artışı vardır.
Osteoklastik aktivitede azalma → Tam tersi, hızlı devinimli osteoporozda osteoklast aktivitesi **artmıştır.**
OPG (osteoprotegerin) RANKL'yi inhibe eder. Artışı kemik koruyucu etki gösterir. Osteoporozda aksine ekspresyonu **azalmıştır.**
IL-1, IL-6 ve TNF düzeylerinde azalma → Bu sitokinlerin düzeyi artar, osteoklastları aktive ederler.

Doğru Cevap: C

9. İlerleyici işitme kaybı şikayeti ile hastaneye başvuran yetmiş yaşında erkek hastanın kafasında büyüme saptanıyor. Yapılan kemik biyopsisinde şişkin osteoblastlarla çevrili düzensiz trabekülalar ve artmış sayıda osteoklastlardan oluşan tipik mozaik kemik yapım paterni görülüyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Osteomalazi B) Osteoporoz
C) Osteopetrozis D) Paget hastalığı
E) Osteogenezis imperfekta

Paget hastalığının ayırt edici özelliği, sklerotik fazda gözlenen mozaik desenli lameller kemiktir.
Paget hastalığı tipik olarak yaşlı bireylerde görülen, anormal ve düzensiz kemik yapımıyla karakterize bir hastalıktır. Mikroskopik olarak mozaik desenli lameller kemik (puzzle pattern) ile birlikte çok çekirdekli dev osteoklastlar ve şişkin osteoblastlar görülür. Klinik olarak kafa büyümesi ve işitme kaybı, hastalığın kafa kemiklerini tuttuğuna işaret eder.
Osteomalazi → Mineralizasyon kusurudur, mozaik kemik paterni ile ilişkili değildir. Osteoid dokuda artış olur.
Osteoporoz → Kemik kitlesinde azalma ile karakterizedir. Mozaik yapı veya osteoblast/osteoklast artışı beklenmez.
Osteopetrozis → Osteoklast işlev bozukluğu vardır ancak bu hastalıkta kemik yapısı yoğunlaşmış ve serttir, mozaik desen olmaz.
Osteogenezis imperfekta → Tip I kollajen sentez bozukluğudur, mavi sklera ve çocukluk çağında kırıklarla seyreder. Bu hastada ileri yaş ve mozaik yapı uyumsuzdur.

Doğru Cevap: D

10. Aşağıda verilen "kemik hastalıkları ve histolojik bulguları" ile ilgili eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

A) Osteoporoz – Kemik trabeküllerinde incelme
B) Akondroplazi – Büyüme kıkırdağının olgunlaşmamış füzyonu
C) Osteopetrozis – Artmış kemik yoğunluğu
D) Osteomalazi – Mozaik kemik yapım paterni
E) Osteogenezis imperfekta – Ekstraselüler yapı proteinlerinde defekt

Mozaik desenli lameller kemik, Paget hastalığı için neredeyse tanı koydurucudur.
Osteomalazi hastalığında mozaik kemik paterni görülmez; bu bulgu Paget hastalığına özgüdür. Osteomalazi, mineralizasyon bozukluğuna bağlı olarak osteoid birikimiyle karakterizedir. Buna karşın, mozaik lameller kemik paterni, çok çekirdekli osteoklastlar ve düzensiz trabekül yapısı ile birlikte Paget hastalığının karakteristik histopatolojik bulgusudur.
Osteoporozda kemik kütlesi azalır, trabeküler kemik yapısı incelir ve kırık riski artar.
Akondroplazi, FGFR3 mutasyonu sonucu epifiz kıkırdağında proliferasyon azalır, büyüme plağı daralır.
Osteopetrozis, osteoklast işlev bozukluğu sonucu rezorpsiyon azalır, anormal şekilde yoğun kemik oluşur.
Osteogenezis imperfekta, Tip I kollajen sentezindeki bozukluk sonucu **ekstraselüler yapı proteinlerinde defekt** verdir ve bu nedenle kemikler kırılgandır. Sıklıkla COL1A1/COL1A2 mutasyonları izlenir.

Doğru Cevap: D

Orijinal Soru: Temel Bilimler 42

42. Mor kapaklı tüpte yanlış sonuç veren biyokimyasal markırlar?
yüksek potasyum ve düşük kalsiyum

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

veya **geri dönüşümsüz (irreversible)** olarak ikiye ayrılır. Geri dönüşümlü inhibisyon da kendi içinde **yarışmalı (competitive)**, **yarışmasız (non-competitive ve un-competetive)** ve **karışık tip (mixed inhibition)** olmak üzere dört farklı alt tipe ayrılır.

Yarışmalı (kompetetif) inhibisyon: Bu inhibisyonda inhibitör madde, enzimin aktif bölgesine bağlanmak için substrat ile yarışır. İnhibitör aktif bölgeyi işgal ettiğinde enzimin substrata bağlanmasını önler. Çoğu yarışmalı **inhibitörün yapısı substrata** benzerdir ve **substrat analoğu** olarak adlandırılırlar. Yarışmalı inhibitörlerin etkisi ortamdaki substrat konsantrasyonu arttırılarak ortadan kaldırılabilir (**Vmax değerine ulaşır**). Ancak yarışmalı inhibitörler enzime ait **Km değerini yükseltirler**. **Sonuçta yarışmalı inhibisyonda; substrat konsantrasyonunu yeteri kadar arttırmak şartıyla Vmax değişmezken, Km değeri büyür.**

Yarışmasız (non-kompetetif) inhibisyon: Substrat ve inhibitör enzimin farklı bölgelerine bağlanırlar. Bu tip inhibisyon Vmax'a tipik etkisi ile dikkat çeker. **Vmax azalır** ve bu substrat konsantrasyonu arttırılarak inhibisyon ortadan kaldırılamaz. Yarışmasız inhibisyon da **Km değişmez** çünkü inhibitörler substratın enzime bağlanmasını engellemez. Bu nedenle enzim, yarışmasız inhibitörün varlığından bağımsız olarak daima aynı Km'i gösterir. **Sonuçta yarışmasız non-kompetetif inhibisyonda Vmax azalırken, Km değeri değişmez.**

Yarışmasız (un-kompetetif) inhibisyon: Substrat ve inhibitör yine enzimin farklı bölgelerine bağlanırlar. Non-kompetetiften farkı, serbest enzime bağlanamaz, sadece enzim-substrat kompleksi oluştuysa bağlanır ve genellikle iki veya daha fazla substratı olan enzimlerde görülür. **Hem Vmax hem de Km değeri azalır.**

Karışık tip inhibisyon (mixed inhibition): Substrat ve inhibitör yine enzimin farklı bölgelerine bağlanırlar. Hem serbest enzim, hem de enzim substrat kompleksi inhibitörün hedefidir.

Geri dönüşümsüz (irreversible) inhibisyon: Burada inhibitörler, genellikle enzime kovalent olarak bağlanır ve enzim substrat arasındaki ilişkiyi bozarak ürün oluşumunu engellerler. Geri dönüşümsüz inhibisyonda, inhibitör ortamdan uzaklaştırılsa dahi inhibisyon kalıcıdır.

ENZİM AKTİVİTESİNİN KONTROLÜ

Metabolik yolaklarda kontrolü sağlayan enzimler, metabolik yolaklarda tek tek ele alınacak ve düzenlenme mekanizmaları her biri için ayrıntılı olarak yeri geldiği zaman tartışılacaktır. Burada genel özelliklerinden ve genel düzenlenme mekanizmalarından bahsedilecektir.

Allosterik enzimlerin (**düzenleyici enzim, hız kısıtlayıcı enzim**, bir metabolik yolağın kontrol enzimi), genel özelliklerinin bilinmesi metabolizmanın yorumlanması açısından önemlidir.

1. Allosterik enzimlerin, substratlarına **ilgileri değişebilir,** bu sayede bir reaksiyon sistemini hızlandırır veya yavaşlatırlar.
2. Allosterik enzimler, genellikle çoklu polipeptit zincirlerinden oluşurlar.
3. Substratlarına **kooperativite** gösterirler. Kooperativite, enzimin bir polipeptit zincirine bağlanan bir molekülden sonra diğer polipeptit zincirlerinin de etkilemesini ve ilgiyi değiştirmesini ifade eder.
4. Allosterik enzimlerin **substratları** çoğu **zaman aktivatörleri**dir.
5. Allosterik enzimlerin üzerlerinde negatif ve pozitif allosterik efektörlerinin bağlanacağı, **efektör bağlanma bölgeleri** vardır. Bu bağlanma bölgeleri enzimin aktif bölgesinden başka bir yerdedir.
6. Allosterik enzimlerin **hepsi tek yönlü**dür. Katalizlediği reaksiyonu geri çeviremezler. Çoğu zaman reaksiyonu tersine bir başka allosterik enzim çevirir.
7. Allosterik enzimlerin katalizlediği basamaklarda **aktvasyon enerji engelleri** yüksektir. Bunun anlamı, enzim yoksa çok az substrat bu aktivasyon enerji engelini aşabilir ve kendiliğinden reaksiyonu gerçekleştirebilir. Ayrıca çoğu allosterik basamakta serbest enerji değişimi (ΔG) oldukça büyüktür.
8. Allosterik enzimlerin tümünün **kinetik eğrileri sigmoidal**dir. Sigmoidal eğri, substratına ilgisi değişen bir proteini ifade eder (hemoglobin gibi).
9. Allosterik enzimler **Michaelis-Menten kinetiğine uymaz**lar.
10. Allosterik enzimlerin hızı üç farklı mekanizmayla düzenlenir.

Allosterik etkileşim: Hızı arttıran (**pozitif allosterik efektör** veya **allosterik aktivatör**) ya da azaltan (**negatif allosterik efektör** veya **allosterik inhibitör**) moleküller enzime spesifik bölgelerden bağlanır ve enzimin hızını değiştirirler. Bu bağlantı bölgeleri enzimin aktif bölgesinin dışında, efektörlerin bağlanması için özel bölgelerdir. Efektörler yapısal olarak substrata benzemezler. Bu düzenlenmede **saniyeler içinde** enzimin aktivitesi hızlanır veya yavaşlar.

Kovalent modifikasyon: Allosterik enzimler, hormonlarla düzenlenir (insülin ve glukagon gibi). Hormonların bu enzimler üzerine yaptığı etki kovalent olarak bir fosfat grubunun bağlanması **(fosforilasyon)** veya koparılmasıdır **(defosforilasyon)**. Serin, treonin ve trozin aminoasitleri kullanılır. Etki **dakikalar içinde** ortaya çıkar.

Enzim sentezindeki değişiklikler: Allosterik enzimlerin hücre içindeki miktarları, genetik düzeyde, sayıca arttırılabilir veya sayıca azaltılabilir. Genetik ekspresyon düzeyindeki bu değişiklikler **saatler/günler içinde** oluşur.

Serum: Bir kan örneği, antkoagülan madde içermeyen bir tüpe alınır (boş bir tüp) ve santrifüj edilirse üste kalan berrak sarı renkli kısmın adı serumdur. Serumun içinde pıhtılaşma faktörleri bulunmaz.

Plazma: Bir kan örneği antkoagülan madde üzerine alınır ve santrifüje edilirse, üstte kalan berrak sarı renkli kısmın adı plazmadır. Plazma, içinde fibrinojen dahil olmak üzere tüm

Temel Bilimler 42. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 033

antikoagülanlar, etkisini **antitrombin-III**'ü aktive ederek gösterir. **Faktör IX ve faktör XI** bağlar.

EDTA: Kalsiyum ve magnezyum gibi divalent katyonlara bağlanan, şelatlayıcı bir ajandır. Kalsiyuma bağlanarak pıhtılaşmayı önler. EDTA üzerine alınan kan örneğinde; **kalsiyum, magnezyum** ve **alkalen fosfataz** düşükken, **potasyum** yaşamla bağdaşmayacak düzeyde yüksek ölçülür.

Sodyum sitrat: Kalsiyuma şelatlayarak etki gösterir, bu sayede pıhtılaşmayı önler.

Okzalat: Kalsiyumu şelatlayarak etki gösterir, bu sayede pıhtılaşmayı önler.

Sodyum forid: Alınan kan örneğinde eritrositler başta olmak üzere tüm hücrelerde glikolizi (glikolitik yolakta **enolaz** enziminin inhibitörüdür) bloke eder ve glukoz konsantrasyonlarını sabit tutar. Böylece örnek bekleyecekse eritrosit başta olmak üzere kan hücrelerinin glukozu kullanması engellenir ve bekleyen örnekte olası glukoz düşüşü engellenmiş olur. Yine aynı amaçla **iyodoasetatta** kullanılır, iyodoasetat glikolizde **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enziminin inhibitörüdür.

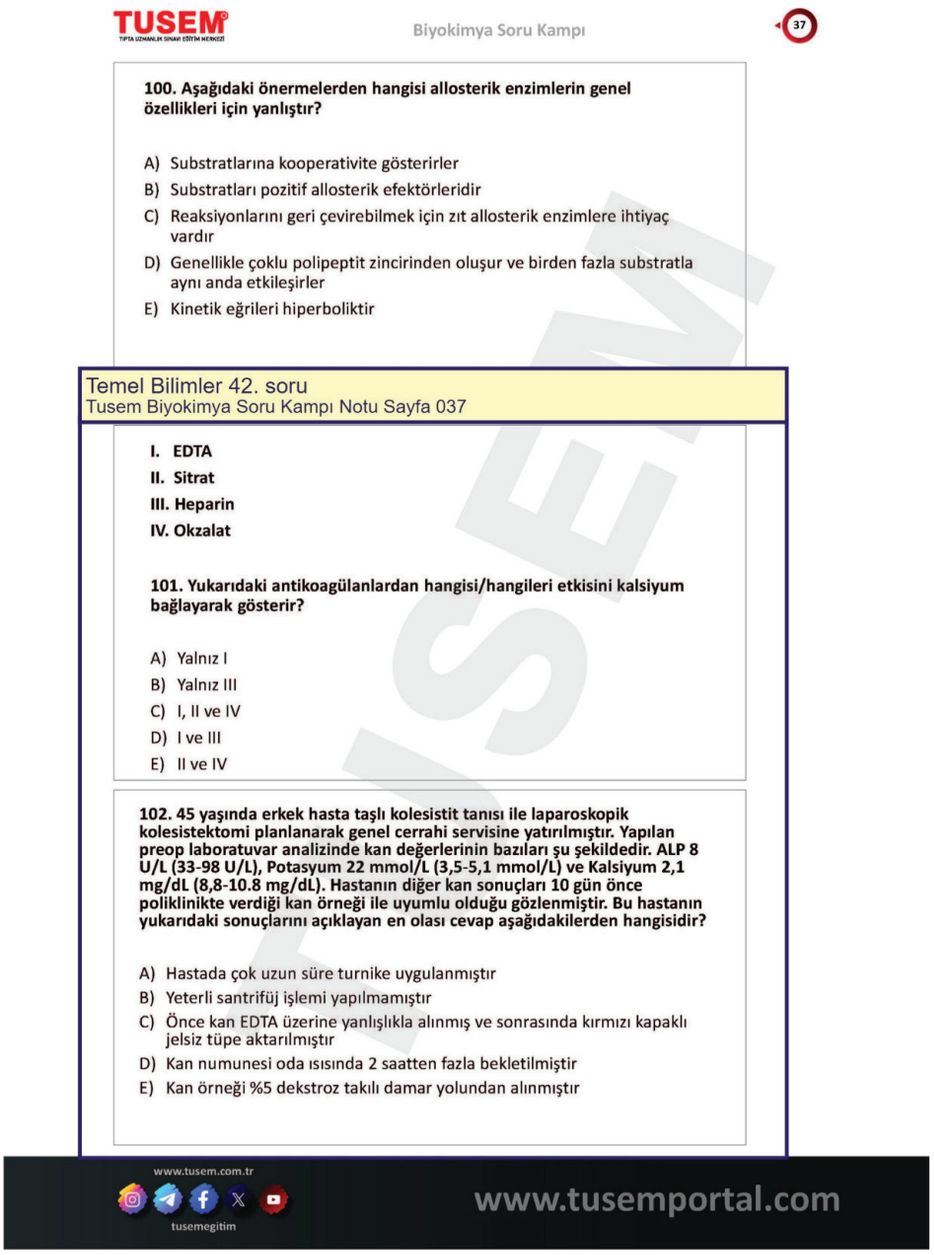
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 42

42. Mor kapaklı tüpte yanlış sonuç veren biyokimyasal markırlar?
yüksek potasyum ve düşük kalsiyum

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu



TUSEM TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ — Biyokimya Soru Kampı — 37

100. Aşağıdaki önermelerden hangisi allosterik enzimlerin genel özellikleri için yanlıştır?

A) Substratlarına kooperativite gösterirler
B) Substratları pozitif allosterik efektörleridir
C) Reaksiyonlarını geri çevirebilmek için zıt allosterik enzimlere ihtiyaç vardır
D) Genellikle çoklu polipeptit zincirinden oluşur ve birden fazla substratla aynı anda etkileşirler
E) Kinetik eğrileri hiperboliktir

Temel Bilimler 42. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 037

I. EDTA
II. Sitrat
III. Heparin
IV. Okzalat

101. Yukarıdaki antikoagülanlardan hangisi/hangileri etkisini kalsiyum bağlayarak gösterir?

A) Yalnız I
B) Yalnız III
C) I, II ve IV
D) I ve III
E) II ve IV

102. 45 yaşında erkek hasta taşlı kolesistit tanısı ile laparoskopik kolesistektomi planlanarak genel cerrahi servisine yatırılmıştır. Yapılan preop laboratuvar analizinde kan değerlerinin bazıları şu şekildedir. ALP 8 U/L (33-98 U/L), Potasyum 22 mmol/L (3,5-5,1 mmol/L) ve Kalsiyum 2,1 mg/dL (8,8-10.8 mg/dL). Hastanın diğer kan sonuçları 10 gün önce poliklinikte verdiği kan örneği ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Bu hastanın yukarıdaki sonuçlarını açıklayan en olası cevap aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hastada çok uzun süre turnike uygulanmıştır
B) Yeterli santrifüj işlemi yapılmamıştır
C) Önce kan EDTA üzerine yanlışlıkla alınmış ve sonrasında kırmızı kapaklı jelsiz tüpe aktarılmıştır
D) Kan numunesi oda ısısında 2 saatten fazla bekletilmiştir
E) Kan örneği %5 dekstroz takılı damar yolundan alınmıştır

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 42

42. Mor kapaklı tüpte yanlış sonuç veren biyokimyasal markırlar?
yüksek potasyum ve düşük kalsiyum

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Kovalent olararak asetil grubunun bağlanması veya koparılması (asetilasyon veya deasetilasyon), uzun zamandır histonlar ve diğer nükleer proteinlerle ilişkilendirilmektedir. Son zamanlarda proteomik çalışmalar metabolik yolaklarda görev alan birçok allosterik enzimin de kovalent asetilasyona/deasetilasyona uğradığını göstermiştir.

C. Enzim sentezinin indüklenmesi ve baskılanması: Hücreler genellikle var olan enzim miktarlarını, enzim sentez hızlarını değiştirerek de düzenleyebilirler. Enzim sentezdeki artma veya azalma, enzim sayısını ve buna bağlı olarak da enzimin iş yapabilen aktif bölge sayısını değiştirir. İhtiyaca göre hem metabolik yolaklardaki allosterik enzimlerin hücre içindeki sayısı hem de bunları kovalent modifikasyonla fosforile ve defosforile eden, protein kinaz ve protein fosfataz gibi enzimlerin miktarı ihtiyaca göre değişkendir.

Serum: Her santrifüj işlemi, santrifüj edilen materyali en az iki faza ayırır. Bir kan örneği, antkoagülan madde içermeyen bir tüpe alınır (boş bir tüp), bir süre dinlendirildikten sonra (pıhtılaşma kaskadının başlaması ve tüm kaskat elemanlarının tükenmesi için 20 dk kadar beklenir) santrifüj edilirse üste kalan berrak sarı renkli kısmın adı serumdur. Materyal normal bir tüpe alınıp bekletldiği için koagülasyon işlemi gerçekleşmiştir ve serumun içinde pıhtılaşma faktörleri bulunmaz.

Plazma: Bir kan örneği antkoagülan madde üzerine alınır ve santrifüje edilirse, üstte kalan berrak sarı renkli kısmın adı plazmadır. Plazma, içinde fbrinojen dahil olmak üzere tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir.

Alınan örnekte hemoliz olması: Eğer kan uygun bir teknikle alınmazsa eritrosit membranı bütünlüğünü yitirir ve eritrositn içinde olması ve santrifüj sırasında çökmesi gereken birçok hücre içi materyal serum veya plazma örneklerinde görülür. Dolayısı ile eritrosit sitozolünde birçok molekül ve iyonun konsantrasyonu serumdan fazladır ve eritrosit parçalanınca bunlar serumda yanlış yüksek okunur. Özellikle hemolizde; laktat dehidrojenaz, potasyum, magnezyum ve fosfat yüksek okunur. Birçok analitin plazma ve serum örnekleri arasındaki konsantrasyonları farklılık gösterir.

Serum veya plazma örneği kullanıldığında analitlerin değerleri değişiklik gösterir. Tüm ölçümü yapılacak analitler için hangi numunenin kullanılacağı standardize edilmiştir. Plazma ve serum değeri arasında fark olmayanlar: **kolesterol, kreatnin ve bilirubine'dir.**

Temel Bilimler 42. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 106

Kan örnekleri kapak renkleri farklı olan tüplere alınır. Bu tüplerdeki antkoagülan maddeler ve çalışılan parametreler farklıdır. Kırmızı kapaklı kan tüpü: İçinde herhangi bir pıhtlaşma faktörü içermez. Rutin biyokimya, hormon analizleri, serolojik markırlar bu tüple bakılır. Açık mavi kapaklı kan tüpü: İçinde sodyum sitrat vardır. Pıhtlaşma ilgili tüm testler bakılır. PZ (ve INR), APTZ, fibrinojen, anttrombin-III, protein C ve protein S bu tüp kullanılarak tayin edilir. Siyah kapaklı cam tüp: İçinde sodyum sitrat vardır. Eritrosit sedimentasyon hızı ölçmek için kullanılır. Mor kapaklı kan tüpü: İçinde EDTA-K^{+3} (etlen-diamin-tetra-asetik asit) vardır. Tam kan sayımı (hemogram) parametreleri ve HbA1C için kullanılır.

Heparin: Bir glikozaminoglikandır, doğal bir antikoagülandır, etkisini antitrombin-III'ü aktive ederek gösterir.

EDTA: Kalsiyum ve magnezyum gibi divalent katyonlara bağlanan, şeletlayıcı bir ajandır. Kalsiyuma bağlanarak pıhtlaşmayı önler.

Sodyum sitrat: Kalsiyumu şelatlayarak etki gösterir, bu sayede pıhtlaşmayı önler.

Okzalat: Kalsiyumu şelatlayarak etki gösterir, bu sayede pıhtlaşmayı önler.

Sodyum forid: Alınan kan örneğinde eritrositler başta olmak üzere tüm hücrelerde glikolizi (glikolitik yolakta **enolaz** enziminin inhibitörüdür) bloke eder ve glukoz konsantrasyonlarını sabit tutar. Böylece örnek bekleyecekse eritrosit başta olmak üzere kan hücrelerinin glukozu kullanması engellenir ve bekleyen örnekte olası glukoz düşüşü engellenmiş olur. Yine aynı amaçla **iyodoasetatta** kullanılır, iyodoasetat glikolizde **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enziminin inhibitörüdür.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. nükleusta DNA üzerindeki "response element" ile etkileşime girerek etkisini gösteren?
D vitamini

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

PARATHORMON

Paratiroid bezlerinde sentezlenen ve 84 aminoasit içeren peptit yapılı hormondur. G-protein kenetli reseptörünü uyararak adenilat siklaz aktivasyonu ve cAMP artışı yapar.

Kan kalsiyum düzeyini artırmasına karşın fosfat düzeyini azaltır. Kemiklerde osteoklastik etkinliği stimüle eder. Düşük dozda ve devamlı uygulandığında osteoblastik kemik formasyonunu ve yeni kemik oluşumunu artırır.

Böbreklerden kalsiyum ve magnezyum reabsorpsiyonunu artırır. Böbreklerde D vitamininin aktif şekli $1,25(OH)_2$'e dönüşümünü stimüle eder. Vitamin D parathormon üretimini baskılar. Ful parathormon analoğu natpara hipoparatirodizm tedavisinde kullanılır.

TERİPARATİD / ABALOPARATİD

Düşük doz parathormon analoglarıdır (1-34 aminoasit). G-protein kenetli parathormon reseptörlerini aktive ederek **osteoblastik etkinliği** artırırlar. Kemiklerde anabolizan etki yaparlar.

Erkek ve kadında osteoporoz tedavisinde kemik kırıklarını önlemek için subkutan yolla kullanılırlar. İleri derecede osteoporozu olan yaşlı hastalarda öncelikle tercih edilirler. 2 yıldan uzun süre verilmezler.

Hayvan çalışmalarında osteosarkom yaptıkları için osteosarkom riski olanlarda, kemikte Paget hastalığında ve açıklanamayan alkalen fosfataz yüksekliği olanlarda kullanılmazlar.

Palopegteriparatid hipoparatirodi tedavisinde kullanılan düşük doz parathormon analoğudur.

DENOSUMAB

RANKL antikorudur. Osteoklastik etkinliği inhibe eder. Osteoporoz, kanser metastazlarına bağlı hiperkalsemi, multipl myeloma bağlı osteolitik kemik lezyonları ve dev hücreli tümör tedavisinde subkutan kullanılır. Bisfosfonatlardan farklı olarak kemiklere sekestre olmaz, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

Kalsiyum düzeyi düşük olanlarda kontrendikedir. Yeterli kalsiyum ve vitamin D takviyesinden sonra kullanılır. Bisfosfonatlar gibi çenede osteonekroz yapabilir.

ROMOSOZUMAB

Sklerostin antikorudur. Wnt sinyal yolağını aktive eder. Hem osteoblastik etkinliği artırır hem de osteoklastik etkinliği azaltır. Osteoporoz tedavisinde parenteral yoldan kullanılır. Vertebral kemik kırıklarını önler. Kalp yetmezliği atakları, stroke ve ani ölüm riskinde artışa neden olur.

BUROSUMAB

FGF23 antikorudur. X'e bağlı hipofosfatemi tedavisinde subkutan kullanılan yetim ilaç kategorisinde bulunan bir ajandır. Kullanılmadan 1 hafta önce oral fosfat ve aktif vitamin D alımı durdurulmalıdır. Kullanımı boyunca vitamin D alınmamalıdır.

KALSİTONİN

Tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinde sentezlenen parathormonun fizyolojik antagonisti peptit yapılı hormondur. Kan kalsiyum ve fosfat düzeyini azaltır. Gastrin ve mide asit salgısını baskılar.

Osteoklastik etkinliği inhibe eder. Osteoporoz, hiperkalsemi ve Paget hastalığında parenteral veya intranazal yolla kullanılır.

Temel Bilimler 43. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 146

D VİTAMİNİ

Deride 7-dihidrokolesterolden başlayarak sentezlenir. Karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin D haline getirilir. Böbreklerde oluşan $1,25(OH)_2D$ en aktif şeklidir.

Steroid hormonlar gibi plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Eliminasyon yarı ömrü en uzun hormondur (23-42 gün). Nükleer reseptörlerini uyararak gen transkripsiyonunu stimüle eder.

Barsaklardan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu artırır. Osteokalsin üretimini aktive ederek kemik oluşumunu hızlandırır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. nükleusta DNA üzerindeki "response element" ile etkileşime girerek etkisini gösteren?
D vitamini

TUSEM

Temel Bilimler 43. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 404

Nükleer Reseptörler:

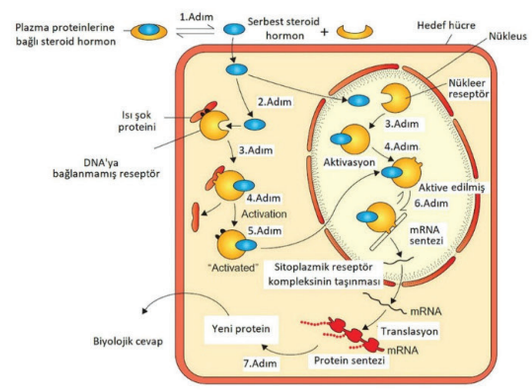
Tiroid hormonu, kalsitriol (D vitamini) ve retinoik asit reseptörleri nükleerdir, kromatin yapısında DNA'ya bağlı olarak bulunurlar. Bu nükleer reseptörler, steroid hormon reseptörlerine çok benzer ve DNA bağlayıcı proteinlerin aynı "süper ailesine" aittir. Bu ailedeki reseptörler DNA tanıma alanlarında benzerlikler gösterir. Reseptör molekülü üç alandan: ligandı bağlayan bir karboksi terminal uç (hormon/vitamin bağlayan), bir merkezi DNA-bağlanma bölgesi ve bir gen güçlendirici olarak işlev görebilen bir amino terminal uçtan oluşur. Ligand bağlama alanı, ligand için yüksek özgüllüğe sahiptir ve ligand tarafından reseptör aracılı gen ekspresyonunun düzenlenmesini başlatan tetikleyicidir. DNA-bağlanma bölgesinde, reseptör iki adet **"çinko parmak amino asit dizilimi"** ile DNA'ya bağlanır. Bağlantı DNA üzerinde **spesifik bir nükleotit dizini** ile gerçekleşir, bu bölgeye **"hormona cevap elemanı**, hormone response element, **HRE"** denir. Arkasından gen bölgesinde transkripsiyon aktive olur ve RNA polimeraz II promotor bölgeye bağlanarak hızlandırılmış bir transkripsiyon başlatır.

Steroid Hormon Reseptörleri:

Steroid hormon reseptörleri, tiroid hormonu, retinoik asit ve kalsitriol reseptörlerini de içeren geniş bir DNA bağlayıcı protein ailesine aittir. Glukokortikoidler, mineralokortikoidler, östrojenler androjenler ve progestojenler için, hepsi farklı genler tarafından kodlanan spesifik reseptörler vardır. Tiroit hormon reseptörleri gibi, steroid hormon reseptörleride, üç bölgeye (domain) sahip tek bir proteindir: steroidi spesifik olarak bağlayan bir karboksi

Temel Bilimler 43. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 404

Şekil 10.2: İntrasellüler reseptörlerin şematik gösterimi



Steroit hormonların etki mekanizmasında ilk adım, hormonun plazma taşıma proteininden ayrılması ve plazma zarından difüzyon yoluyla hücreye girmesinden oluşur. İkinci aşamada hormon, sitoplazmada veya çekirdekte bulunan reseptörlere bağlanır. Glukokortikoid ve aldosteron reseptörleri sitoplazmada, östrojen ve progesteron reseptörleri ise çekirdekte bulunur. Tiroid hormonu, retinoik asit ve 1,25-dihidroksivitamin D reseptörlerinin hepsinin

404

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. nükleusta DNA üzerindeki "response element" ile etkileşime girerek etkisini gösteren?
D vitamini

Temel Bilimler 43. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 405

çekirdekte bulunduğunu hatırlayın. Reseptörün aktivasyonu adım 3 ve 4'te gerçekleşir. Reseptörler, hormonun yokluğunda reseptör molekülünün fonksiyonel durumunu koruyan bir ısı şok proteini (HSP 90) ile kompleks oluşturmuştur. Steroid hormon reseptörüne bağlanınca homodimerler halinde toplanır ve bu formda reseptörün "aktive" olduğu söylenir. 5. adımda aktive edilmiş sitoplazmik reseptörler, bir nükleer por yoluyla çekirdeğe yer değiştirir. 6. adımda, aktive edilmiş reseptör, hormonla düzenlenen genin transkripsiyonunu tetikler (veya inhibe eder). Yeni sentezlenen mRNA, sitoplazmaya geçerek ribozomlar tarafından translasyon işlemi için kullanılmaya başlar (adım 7).

Steroid hormon bağlanmasıyla aktive edilmiş bir reseptör, HRE veya promotor bölge ile bağlantılı transkripsiyon faktörleriyle etkileşime geçerek gen ekspresyonunu düzenler. Belirli transkripsiyon faktörlerine bağlanarak, aktive edilmiş hormon reseptörü:

1. Bir inhibitör transkripsiyon faktörünü kaldırarak gen ekspresyonunu teşvik edebilir,
2. Bir transkripsiyon faktörü ile promotörün aktivasyonunu kolaylaştırarak gen ekspresyonunu teşvik edebilir veya
3. Bir uyarıcı transkripsiyon faktörünü kaldırarak gen ekspresyonunu inhibe edebilir.

Hücre yüzeyi reseptörleri:

Suda çözünür hormonlar (amin yapılı hormonlar ve peptit/protein yapılı hormonlar) hücre zarını geçemezler ve bu nedenle hücre zarı üzerindeki reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Bilinen üç temel hücre membran reseptör sistemi vardır;

1. G-protein-bağlı reseptörler (guanin nükleotit bağlı reseptörler),
2. Hücre içi tirozin kinaz veya guanilil siklaz aktivitelerini başlatan reseptörler,
3. Nörotransmiterler tarafından düzenlenen ligand kapılı oligomerik iyon kanalları.

G-protein bağlı reseptörler:

Guanin (veya GTP) bağlayıcı protein (G-proteinleri) reseptörleri geniş bir reseptör ailesidir. G-proteinleri üzerinden sinyal ileten bu reseptörler **G-protein-bağlı-reseptörler (GPCR)** olarak bilinir. Tipik olarak çift katlı lipit membranı boydan boya geçen yedi hidrofobik heliks bölgesine sahiptirler. Bu zarı yedi kez kat eden proteinin N-terminal ucu hücre dışına bakarken C-terminal ucu hücre içine bakar.

Heterotrimerik G-Protein-Bağlı Adenilat Siklaz cAMP Sistemi

Heterotrimerik G proteinlerinin aracılık ettiği, adenilat siklaz sinyal sistemi şekil 10.3'de gösterilmektedir. G-proteinleri, her biri farklı bir sinyal yolunu düzenleyen bir protein ailesidir. GPCR, hücre içine sinyal yollarken adenilat siklazı kullanır. Adenilat siklazın oluşturacağı etki hücreler arasında farklılık gösterir, stimülasyon veya inhibisyon şeklinde olabilir. Hücre G-protein ilişkili olarak stimüle olacaksa reseptöre "**stimülan reseptör (Rs)**", inhibe olacaksa reseptöre "**inhibitör reseptör (Ri)**" denir. Böylece uygun bir ligandın Rs'ye bağlanması adenilat siklazı uyarırken, Ri'ye bağlanması adenilat siklazı inhibisyonuyla sonuçlanacaktır.

Heterotrimerik G-proteinleri α-, β- ve γ-alt birimlerinden oluşur ve bu üç alt birim birbirine sıkıca bağlıdır. G-proteinlerinin özgüllüğü, **guanin nükleotiti bağlayan α-alt biriminde** bulunur, α-alt birimler Rs (stimülan reseptör) ve Ri'de (inhibitör reseptör) farklıdır, diğer iki alt birim β ve γ ise aynıdır. Reseptörün stimulan veya inhibitör olması hem G proteinin hem de farklı olan α-alt biriminin de isimlendirmesini değiştirir. Şöyleki; reseptör stimülan bir reseptörse (Rs), G proteinin ismi Gs, ve α-alt birimin ismi ise Gsα olarak adlandırılırken; reseptör inhibitör bir reseptörse (Ri), G proteinin ismi Gi ve α-alt birimin ismi ise Giα olarak adlandırılır. β, γ-alt birimleri, GTPaz aktivitesine sahiptir ve ADP ribozilasyonu ile etkileşim için bölgeler içerir.

405

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. nükleusta DNA üzerindeki "response element" ile etkileşime girerek etkisini gösteren?
D vitamini

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

3. **Steroid hormonlar:** Dört çeşit steroid hormonu yapı ve eylem bakımından farklılık gösterir; bunlar androjenler (C19), östrojenler (C18), progestinler (C21) ve kortikosteroidlerdir (C21). Hepsi kolesterolden sentezlenir ve salınımları en az bir peptit hormonu tarafından düzenlenirler. Ayrıca D3 vitamininin hormonal formu (kalsitriol) kolesterolden sentezlenir.
4. **Eikozanoidler:** ω6 sınıfından bir yağ asiti olan araşidonik asitten köken alırlar, lipit yapılı kısa mesafeli hücre içi hormonlardır.

Hormonlar için bir diğer sınıflamada reseptörlerinin lokalizasyonuna göredir. Çünkü hormon reseptörleri üç farklı şekilde konumlanabilirler.

Nükleer reseptörler: tiroid hormonunun (T_3), retinoik asit ve D vitamini reseptörleri nükleerdir.

Sitozolik reseptörler: steroid hormon reseptörleri sitozoliktir.

Hücre membran reseptörleri: hücre membranından geçemeyen suda çözünen hormonların reseptörleri bu şekildedir. Protein/peptit/glikoprotein yapılı hormonların ve katekolaminlerin reseptörleri hücre membranındadır.

Hormonların Reseptör Lokalizasyonları ve Kullandıkları İkinci Habercileri

I. Hücre içi reseptörüne bağlananlar	
Androjenler Östrojenler Progesteronlar Glukokortikoitler	Mineralokortikoidler Retinoik asit (reseptörü nükleer) Kalsitriol (reseptörü nükleer) Tiroit hormonları (T3 ve T4, reseptörleri nükleer)
II. Hücre yüzey reseptörlerine bağlananlar	
A. İkinci haberci cAMP kullananlar	**B. İkinci haberci cGMP kullananlar**
ACTH Antidiüretik hormon α2-adrenerjik katekolaminler β-adrenerjik katekolaminler Koryonik gonadotropin (hCG) Kortikotropin salgılatıcı hormon Kalsitonin Folikül stimulan hormon (FSH) Lüteinizan hormon (LH) Melanosit stimulan hormon Paratiroit hormon Tiroit stimulan hormon (TSH) Lipotropin (LPH) Glukagon Somatostatin	Atrial natriüretik peptit (ANP) Brain natriüretik peptit (BNP) Nitrik oksit (NO)
C. İkinci haberci olarak kalsiyum ve/veya fosfatidilinizitol kullananlar	**D. İkinci haberci olarak kinaz veya fosfataz kaskadı kullananlar**
Asetilkolin (muskarinik) Antidiüretik hormon (vasopressin) Anjiotensin II α1-adrenerjik katekolaminler Gonadotropin salgılatıcı hormon Oksitosin Trombosit kaynaklı büyüme fak. P maddesi Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) Gastrin Kolesistokinin	Epidermal büyüme faktörü (EGF) Fibroblast büyüme faktörü (FGF) Sinir büyüme faktörü (NGF) Trombosit kaynaklı büyüme faktörü İnsülin IGF I ve IGF II Adiponektin Leptin Koryonik somatomammotropin Eritropoietin Prolaktin

Tabloda grup 1 hücre içi reseptörlere bağlanan hormonlar lipofiliktir ve tüm membranları çok kolay ve taşıyıcıya gerek duymadan geçerler. Bu yüzden **reseptörleri de hücre içindedir.** Lipofilik olmaları sebebiyle kan gibi sulu bir fazda taşıyıcı proteinlere bağlanmak ve taşınmak zorundadırlar. Proteinlere bağlı oldukları için, plazmadaki yarı ömürleri de uzamış olur. Biyolojik olarak aktif hormon proteinlere bağlı olan değil serbest olan şekilleridir. Etkilerini genetik ekspresyon düzeyinde proteinlerin sentezini arttırıp/azaltarak yaptıkları için etkileri geç başlar ve geç sonlanır.

Grup II hormonlar ise suda çözünen hormonlardır ve hücre membranlarını geçemezler ve bu yüzden **reseptörleri membrandadır.** Ayrıca suda çözündükleri için kan gibi sulu bir fazda taşınım problemi oluşturmazlar, taşınım için proteinlere bağlanmalarına gerek yoktur, proteinlere bağlanmadıkları için plazmadaki yarı ömürleri kısadır. Etkileri hızlı başlar ve hızlı

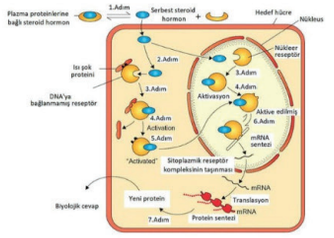
Temel Bilimler 43. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 110

NÜKLEER RESEPTÖRLER

Tiroid hormonu, kalsitriol (D vitamini) ve retinoik asit reseptörleri nükleerdir, kromatin yapısında DNA'ya bağlı olarak bulunurlar. Bu nükleer reseptörler, steroid hormon reseptörlerine çok benzer ve DNA bağlayıcı proteinlerin aynı "süper ailesine" aittir. DNA-bağlanma bölgesinde, reseptör iki adet "çinko parmak amino asit dizilimi" ile DNA'ya bağlanır. Bağlantı DNA üzerinde **spesifik bir nükleotit dizini** ile gerçekleşir, bu bölgeye "**hormona cevap elemanı**, hormone response element, **HRE**" denir. Arkasından gen bölgesinde transkripsiyon aktive olur ve RNA polimeraz II promotor bölgeye bağlanarak hızlandırılmış bir transkripsiyon başlatır.

STEROİD HORMON RESEPTÖRLERİ

Steroid hormon reseptörleri, tiroid hormonu, retinoik asit ve kalsitriol reseptörlerini de içeren geniş bir DNA bağlayıcı protein ailesine aittir. Glukokortikoidler, mineralokortikoidler, östrojenler androjenler ve progestojenler için, hepsi farklı genler tarafından kodlanan spesifik reseptörler vardır.



Steroit hormonların etki mekanizmasında ilk adım, hormonun plazma taşıma proteininden ayrılması ve plazma zarından difüzyon yoluyla hücreye girmesinden oluşur. İkinci aşamada hormon, sitoplazmada veya çekirdekte bulunan reseptörlere bağlanır. **Glukokortikoid ve aldosteron reseptörleri sitoplazmada, östrojen ve progesteron reseptörleri ise çekirdekte bulunur. Tiroid hormonu, retinoik asit ve 1,25-dihidroksivitamin D reseptörlerinin hepsinin çekirdekte bulunduğunu hatırlayın.** Reseptörün aktivasyonu adım 3 ve 4'te gerçekleşir. Reseptörler, hormonun yokluğunda reseptör molekülünün fonksiyonel durumunu koruyan bir ısı şok proteini (HSP 90) ile kompleks oluşturmuştur. 5. adımda aktive edilmiş sitoplazmik reseptörler, bir nükleer por yoluyla çekirdeğe yer değiştirir. 6. adımda, aktive edilmiş reseptör, hormonla düzenlenen genin transkripsiyonunu tetikler (veya inhibe eder). Yeni sentezlenen mRNA, sitoplazmaya geçerek ribozomlar tarafından translasyon işlemi için kullanılmaya başlar (adım 7).

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 459

B Vitaminleri

Vitamin-koenzim olduğu reaksiyon	Eksiklik nedenleri	Eksiklik belirtileri
B1 Vitamini (TİAMİN) Piruvat Dehidrogenaz α ketoglutarat Dehidrogenaz α ketoasit Dehidrogenaz Transketolaz Tedavide kullanıldığı hastalıklar Beriberi Wernicke ensefalopatisi MSUD Tiamin yanıtlı megaloblastik anemi Leigh hastalığı	Temel gıda pirinçle beslenenler (beriberi)	Yorgunluk İrritabilite Anoreksi Konstipasyon Baş ağrısı Uykusuzlık Polinörit Kalp yetmezliği Beriberi (Dilate KMP, generalize / ekstremitede ödem, periferik sinir dejenerasyonu, beyinde vasküler dilatasyon ve kanama, afoni) Wernicke ensefalopatisi Tiamin bağımlılığı
B2 Vitamini (RİBOFLAVİN) FMN ve FAD yapısına girer Enzim kofaktörü Glutatyon redüktaz Piruvat kinaz	Yetersiz alım Emilim bozukluğu Bilyer atrezi Hepatit Probenesid, fenotiazin, Oral kontraseptifler Fototerapi	Anguler stomatit Keylosis Magenda dili Yüz seboreik dermatit Scrotal-vulvar dermatit Korneada vaskülarizasyon artışı Konjunktivit, fotofobi, lakrimasyon
B3 Vitamini (NİASİN=Nikotinik asit) NAD ve NADB yapısına girer Lipolizi baskılar Tip 2b hiperlipoproteinemi tedavisi	Mısırla beslenmek Düşük sosyoekonomik düzey Anoreksi Malabsorbsiyon izoniazid Karsinoid tm Hartnup hastalığı Triptofan metabolizma hst.	Pellegra, fotosensivite dermatit, kusma, diyare Dilde şişlik, ülserasyon Depresyon, disorientasyon, demans, deliryum **B3 HİPERVİTAMİNOZ BULGULARI** Vazodilatasyon Ciltte kızarıklık ve yanma hissi lipolizi baskılar ULDL ve LDL sentezi azalır
B6 Vitamini (PİRİDOKSİN) Transaminasyon Deaminasyon Dekarboksilasyon Birleştirme SS gelişimi Araşidonik asit sentezi Sistationaz kofaktörü Sistation sentetaz kofaktörü Tedavide kullanıldığı hastalıklar B6 bağımlı konvülsiyon B6 yanıtlı anemi Ksantürenik asidüri Sistationüri Homosistinüri Hiperoksalüri	Sütün uzun süre ısıtılması Malabsorbsiyon Çölyak İzoniazid Hamilelik Diyaliz Penisilamin Hidralazin Oral kontraseptifler, Kortikosteroidler	Konvülsiyon Periferik nöropati Dermatit (Keylosis, glossit, yüzde sebore) Anemi Oksalüri, oksalat mesane taşı Hiperglisinemi Lenfopeni Enfeksiyona eğilim **B6 hipervitaminoz** Sensöryal nöropati ve ataksi
BİYOTİN (vitamin B7 veya vitamin H) Karboksilasyon reaksiyonlarında koenzim	Çiğ yumurta yiyen Biyotin içermeyen TPN	Konvülsiyon Laktikasidoz Alopesi Seboreik dermatit Organik asidüri

www.tusemportal.com

www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

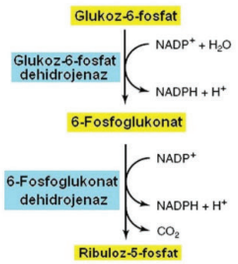
45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

6. PENTOZ FOSFAT YOLU

Heksozmonofosfat yolu (HMY), fosfoglukonat yolu olarak da adlandırılan pentoz fosfat yolunun iki amacı vardır: **NADPH+H⁺** ve **riboz-5-fosfat** üretmek. NADPH kimyasal enerjiyi indirgen güç (elektron) olarak taşır ve genellikle **anabolik** yollarda bir indirgen olarak kullanılır. HMY, özellikle yağ asiti ve kolesterol biyosentezi gibi indirgen sentez reaksiyonlarına NADPH sağlar. HMY'nun ikinci işlevi, nükleik asit biyosentezi için gerekli beş karbonlu şekerleri **(riboz-5-fosfat)** üretmektir. Nükleik asit sentezi özellikle büyüyen ve kendini yenileyen dokularda, tümörlerde yüksek hızda gerçekleşir. Ayrıca HMY'daki enzim eksiklikleri hemolitik anemilerle seyreder (**glukoz-6-P dehidrojenaz** enzim eksikliği gibi).

Döngü **sitozolde** gerçekleşir ve **hiç ATP üretimi veya tüketimi** olmaz. Bu yol kendi içinde iki evreye ayrılabilir: **Oksidatif geri dönüşümsüz** evre ve **nonoksidatif geri dönüşlü** evre. İlk evre, her glukoz-6-fosfat için ribuloz-5-fosfat ve iki **NADPH+H⁺** oluşumunu içerir. İkinci evrede ribuloz-5-P, transketolaz ve transaldolaz enzimleriyle, önce riboz-5-fosfat ve sonra tekrar glukoz-6-fosfata çevrilir.

Şekil 5.41: Pentoz fosfat yolunun iki amacı vardır.



İndirgeyici reaksiyonlar için NADPH+H⁺ üretmek ve nükleik asit sentezi için beş karbonlu şekerleri (riboz-5-fosfat) üretmek. Döngünün ilk fazı olan oksidatif geri dönüşümsüz fazda glukoz-6-fosfat başına 2 NADPH+H⁺ üretilir.

Oksidatif evre: Burada her glukoz-6-fosfat için ribuloz-5-fosfat ve 2 **NADPH+H⁺** oluşur. İki basamaklıdır ve ilk basamakta glukoz-6-fosfat, **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** enzimi ile 6-fosfoglukonata yükseltgenir. Bu enzim **NADP⁺**'yi koenzim olarak kullanır ve reaksiyon **geri dönüşümsüzdür**. *Bu basamak ayrıca HMY'nun düzenlendiği **ana basamak** olup NADPH/NADP oranı enzim aktivitesini belirler.*

İkinci basamakta; 6-fosfoglukonat, **6-fosfoglukonat dehidrojenaz** enzimi ile ribuloz-5-fosfata dekarboksile olur. Bu basamakta dışarı bir CO_2 salınır ve bir **NADPH+H⁺** daha oluşur.

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 212

Daha sonra **transaldolaz** ve **transketolaz enzimleriyle** 3, 4 ve 7 karbonlu şekerler oluşur. Bu yolda gliseraldehit-3-fosfat (**3 C'lu**), eritroz-4-fosfat (**4 C'lu**), fruktoz-6-fosfat (**6 C'lu**) ve sedoheptuloz-7-fosfat (**7 C'lu**) gibi şekerler oluşur. Ayrıca nonoksidatif yoldaki gerekli tek koenzim, transketolaz reaksiyonundaki ***tiamin pirofosfattır (TPP)***'tır ve ayrıca transketolaz enzimi **Mg^{+2}**'a ihtiyaç duyar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

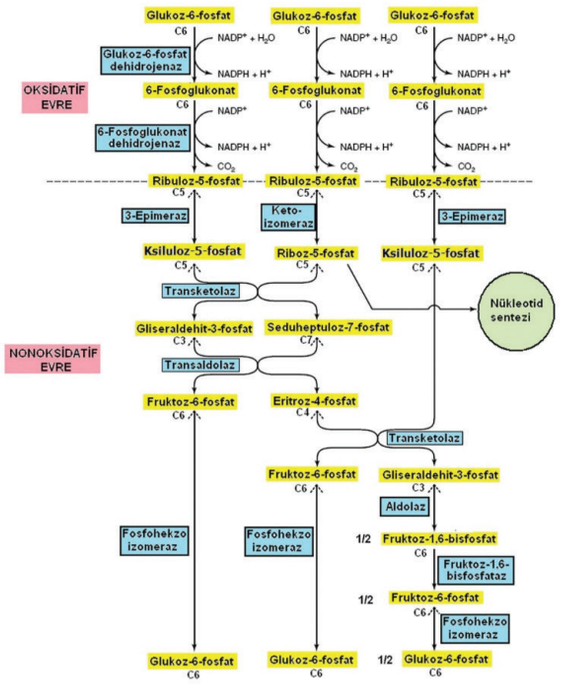
Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 213

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Suda çözünen vitaminlerin depo formu yoktur (B12 hariç), günlük alınır ve günlük olarak atılırlar. Vücutta depo formları olmadığı için, kan seviyelerini ölçmenin de klinik açıdan bir anlamı yoktur. Suda çözünen bir vitaminin kan seviyesinin düşük çıkması, geriye dönük olarak o vitaminden yetersiz beslenildiğini göstermediği gibi, yüksek çıkması da iyi beslenildiğini göstermez. O yüzden suda çözünen bir vitaminin eksikliği düşünülen hastada, bu enzimle çalışan bir enzimin aktivitesi ölçülür. Enzim aktivitesinin düşük çıkması vitaminin eksikliği konusunda fikir vericidir. ***Tiamin (B1) eksikliği düşünülen bir hastada eritrosit transketolaz aktivitesi ölçülür.*** Riboflavin (B2) FAD ve FMN'nin öncülüdür ve ***riboflavin eksikliğinde eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesi ölçülür.***

HMY'nun hem başlangıç maddesi hem de son ürünü glukoz-6-fosfattır. Üç tane glukoz-6-fosfat reaksiyona girer ve yolağın sonunda, iki glukoz-6-fosfatla (6C), bir tane gliseraldehit-3-fosfat (3C) reaksiyondan çıkar. Oksidatif evrede üç karbon atomu CO_2 şeklinde salınır. Eğer altı glukoz için düşünülürse altı tane CO_2 çıkışı olur ki bu yol bir **glukozun tam oksidasyonundan sorumlu olabilir** (*HMY'de altı glukozun enerji üretmeden altı CO_2'ye okside olduğuna dikkat ediniz*).

Şekil 5.42: Pentoz fosfat yolu



213

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

*Nonoksidatif evrenin reaksiyonlarının hepsi geri dönüşlüdür. Riboz-5-fosfat kanda taşınan bir molekül değildir. Ama bütün hücreler nükleik asitlerini (ATP'de dahil olmak üzere) sentezlemek için riboz-5-fosfata ihtiyaç duyarlar. HMY'nun çok aktif olmadığı hücreler riboz-5-fosfatlarını nonoksidatif yolu geri çevirerek (transketolaz ve transaldolaz enzimlerini kullanarak) **fruktoz-6-fosfat**tan sentezlerler.*

*Yolun düzenlenmesi NADPH konsantrasyonu ile olur. HMY'nun ilk iki enzimi olan **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz** enzimleri allosteriktir ve hücre sitozolünde NADPH miktarının yükselmesiyle allosterik olarak inhibe olurlar. İnsülin ise bu yolun oksidatif evresinin iki enzimini defosforile ederek aktive ederken, glukagon enzimleri fosforilasyonla baskılar.*

Pentoz fosfat yolu daima çok soru çıkaran yolaktır ve şu spotların daima bilinmesi önerilir:

Allosterik enzimler **glukoz-6-fosfat dehirdrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz-dır**; bu reaksiyonlara oksidatif ve geri dönüşsüz reaksiyonlar denir. Enzimler NADPH artışı ile allosterik olarak inhibe edilirken; insülin enzimleri defosforile aktive, glukagon enzimleri fosforile inhibe eder.

Yolağın giriş substratı ve son ürünü glukoz-6-fosfattır, substratı ve son ürünü aynı olan başka metabolik yolak yoktur.

Yolağın amacı **NADPH** üretmek (başlıca indirgen biyosentez reaksiyonlarında kullanılmak üzere) ve **riboz-5-fosfat** (nükleotit sentezi için gerekli beş karbonlu şekerler) üretmektir.

Non-oksidatif evrede ortaya çıkan **4, 5 ve 7 karbonlu şekerler** önemlidir, insanda 4 karbonlu şekerler kullanılmaz, ama 5 ve 7 karbonlu şekerlere ihtiyaç vardır, transaldolaz ve transketolaz enzimleri sayesinde bu şekerler üretilir. Ayrıca diyetle gelen 4, 5 ve 7 karbonlu şekerlerin glukoz-6-fosfat ara elemanı üzerinden genel şeker metabolizmasına

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 214

(ikinci allosterik enzim 6-fosfog-
ıkışı olur, bu aslında bir glukozun
tam oksidasyonudur. Buna rağmen yolak **ATP üretmez**, hatta yolakta **ATP tüketimi** de yoktur.

Transketolazın koenzimi **tiamin pirofosfattır**.

Pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'nın kullanıldığı başlıca altı farklı tip reaksiyon vardır:

1. İndirgeyici biyosentez reaksiyonları,
2. H_2O_2'in suya indirgenmesi,
3. Sitokrom P_{450} sistemi,
4. Lökositlerde bakterisidal etki için kullanılır,
5. Deoksiriboz oluşumu,
6. Aldoz redüktaz enzimi,
7. NO sentaz enzimi (arjininden nitrik oksit oluşumu)

1. İndirgeyici biyosentez: NADPH'da, NADH'a benzer şekilde indirgenmiş bir moleküldür yani yapısında bir çift elektron taşır. NADPH, **yağ asiti ve kolesterol biyosentezi** gibi sentezlerde elektron kaynağı olarak kullanılır (yağ asiti ve kolesterol biyosentezinde daha ayrıntılı bahsedilecektir).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

VİTAMİNLER

Vitaminler suda ve yağda çözünenler olmak üzere iki grupta incelenir. Suda çözünen vitaminlerden B vitaminleri ve C vitamini ana olarak koenzim olarak görev alırken, folat tek karbon transferlerini gerçekleştirir.

Yağda eriyen vitaminler hidrofobiktirler ve emilimleri için yağ absorbsiyonu normal olmalıdır. Ayrıca diğer lipitler gibi kanda taşınımları için lipoproteinleri veya başka taşıyıcı proteinleri kullanırlar.

1. SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

Kobalamin (B_{12}) hariç vücutta depo edilmeyip fazla miktarda alındıklarında değişmeden idrarla atıldıkları için toksik dozlara ulaşmaları nadirdir. **Diyetle sürekli alınmaları zorunludur.** B vitaminleri grubundan bir vitaminin tek başına eksikliği genellikle nadirdir, beslenme yetersizliğinde çoklu B grubu vitamin eksikliği görülür. Kobalamin hariç, kan seviyelerinin ölçümü maruziyet konusunda yeterli bilgi verici değildir. Suda çözünen vitaminlerin eksikliğini

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 384

1.1. Tiamin (B_1 vitamini)

Tiaminin yapısında, metilen köprüsü ile birbirine bağlanmış pirimidin ve tiazol halkaları bulunur. Karbonhidrat metabolizmasında anahtar bir rol oynar. Tiamin, kırmızı ve beyaz et, süt ve kepekli tahıllarda bulunur. Tiamine, tiamin difosfotransferaz enzimi aracılığıyla ATP'den bir pirofosfat grubunun transferiyle aktif şekli olan **tiamin pirofosfat** (TPP veya **tiamin difosfat**) oluşur. Tiyamin pirofosfat, etkin bir aldehit biriminin aktarıldığı enzimsel tepkimelerin bir koenzimidir. Bu tip tepkimlerin iki tipi vardır:

1. α-Keto asitlerin **oksidatif dekarboksilasyonu**nda
   - **α-ketoglutarat dehidrojenaz:** α-ketoglutarat → Süksinil CoA
   - **pirüvat dehidrojenaz:** piruvat → asetil CoA
   - lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli amino asitlerin metabolizmasında rol oynayan **dallı zincirli α-keto-asit dehidrojenaz** (veya dekarboksilaz)

2. **Transketolaz** reaksiyonunda α-ketollerin yıkımı ve oluşumunda koenzim olarak rol oynar (örnek: pentoz fosfat yolunda, Riboz-5-fosfat → Gliseraldehit-3-fosfat).

Tiamin eksikliğinde TPP'nin koenzim olarak kullanıldığı tepkimeler engellenir ve α-ketoglutarat, piruvat, dallı zincirli aminoasitler, pentoz şekerler birikir. Hücrelerin enerji metabolizmasında (özellikle sinir sisteminde) pirüvat ve α-ketoglutaratın oksidatif dekarboksilasyonun anahtar bir rol oynadığı düşünülürse tiamin eksikliğinde ATP üretimi azalacağı için hücre fonksiyonları bozulur. *Tiamin eksikliğine yol açan en önemli sebep alkolizmdir.*

Tiamin eksikliği iki tip klinik bozukluğa yol açar.

Beriberi: Kendi içinde "yaş", "kuru" ve "kardiyak tip" olarak üçe ayrılır. Yaş beriberide plevral-peritoniyal efüzyon ve asit görülürken, kuru beriberide polinöropati, kardiyak tipte ise kardiyomyopati ön plandadır.

Wernicke (ensefalopati)-Korsakoff (psikoz) sendromu: Kronik alkoliklerde sıklıkla görülür. Ensefalopati bulguları, ataksi, konfüzyon ve göz kaslarında paraliziyken, psikoz ise amnezi ile karakterizedir.

Tiamin eksikliği olan hastalarda tanı için eritrositlerde transketolaz aktivitesi ölçülür.

384

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

ORGANİK BOZUKLUKLAR

Organik Bozukluklar

DEMANS	• Yakın bellek kusuru, davranış ve kognitif bozukluk. Bilinç ve dikkat sağlam. Yavaş ilerleyici, EEG si normal. Sıklıkla irreversible. • Tüm yüksek kortikal fonksiyonlarda (hafıza, davranış, *soyut düşünce, mental kapasite, muhakeme, hesap yeteneği) azalma görülür. Bu sebeple bazılan farkında olmadan hikaye uydururlar (konfobulasyon). Duygudurumda değişiklik olabilir. • Tbc menenjit, viral ensefalit, nörosifiliz, normal basınçlı hidrosefali, alkol, pellegra ilişkili olabilir. Migren ile ilişkisi beklenmez.
DELİRYUM (ensefalopati) **hipoaktif** (yaşlı) **hiperaktif** (madde) **mikst** (genel)	• Farkındalık, bilinç ve DİKKAT'te AKUT (saatler/günler) seyirli dalgalanmalarla karakterize reversible konfüzyonel durum, tıbbi acil. • Pediyatrik, >65 yaş ve hastanede yatan hastalar duyarlıdır. Altta yatan düzeltilir. Metabolik hastalıklar en yaygın nedendir. • **Metabolik** (KCY, ABY, DKA, B1-B9-B12 vit. (-), elektrolit boz.), **enfeksiyon** (İYE (en sık), pnömoni menenjit), **endokrin** (*pankreas, *adrenal, *paratiroid, hipo/hiper-*tiroidi), **SSS** (travma, tm.), **KVS** (MI, KKY, dehidratasyon, hipoksi, şok, hiperkapnİ, **diğer** (kabızlık, idrar retansiyon, majör ameliyat, travma, uyku eksikliği, Cushing, hipoglisemi, Addison) veya **polifarmasi** (antikolinerjik, opioid, BZD, barbitürat, antidepresan, antipsikotik, diüretik, ağır metal, alkol kullanım ilişkili olabilir. • Halüsinasyonlar görseldir. Bellek zayıflığı, sanrı, dezorganize düşünce, uyku bozukluğu, dil bozukluğu, psikomotor değişimler. • **Tedavide:** Destek (sıvı-elektrolit-vitamin), tipik antipsikotik ** PO/IM **HALOPERİDOL** (en sık), gerekirse atipik (risperidon, olanzapin) kullanılır. Antipsikotikler, altta yatan alkol veya benzodiazepin yoksunluğu olanlarda (nöbet riski) ve QTc uzama riski yüksek hastalarda (torsades de pointes) tek başına kullanılmamalıdır. • Benzodiazepinler (lorazepam): **Nöroleptik malign sendrom öyküsü** ya da Alkol veya benzodiazepin yoksunluğu olmadıkça deliryum tedavisinde kullanmayın çünkü deliryuma neden olabilirler.
DELİRYUM	• Alkol kesilmesi sonrası oluşan deliryum. Zamanında tanınıp tedavi edilmezse %5'i ölecektir.

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 059

Wernicke Ensefalopatisi	• Kronik alkol kullanımı (en sık risk). Alkole bağlı ensefalopati. Sebep tiamin (-) dir. *AKUT gelişimli. Reversibledir. • Konfüzyon (en sık), Oftalmopleji/Diplopi (6.CN), horizontal Nistagmus, Ataksi (K-O-N-A) görülür.
KORsakof sendromu	• Alkole bağlı KRONik amnestik bozukluk. Tiamin (-). %20 iyileşir. Wernicke + anterograd amnezi + KONFOBULASYON • Beyinde ilk ve en çok etkilenen bölge → **CORPUS MAMİLLARE'dir.

Alkol Yoksunluk Sendromu

	Semptom/Bulgular	Son içkiden sonraki başlangıç süresi (saat)
Hafif yoksunluk	*Anksiyete, *uykusuzluk, tremor, terleme, çarpıntı, *bulantı-kusma, bilinç açık	6-24
Nöbetler	Tek veya çok sayıda jeneralize tonik-klonik nöbet	**12**-48
Alkolik halüsinozis	Görsel, işitsel, dokunsal halüsinasyonlar; bilinç açık, vitaller stabil	**12**-48
Deliryum tremens	Konfüzyon, ajitasyon, ateş, taşikardi, HT, terleme, halüsinasyonlar	**48**-96

- Yoksunluğuyla ölüme yol açabilir. GABAerjik etkinliğin ani kesilmesine bağlı nöronlarda ***otonomik hipereksitasyon oluşur. ~~Rinore~~ beklenmez.
- Tedavi edilmediğinde %10 mortal. Alkol yoksunluğu yönetiminde benzodiazepinler (1.) kullanılır. Nöbet riskini azaltır ve deliryum tremense ilerlemeyi önlerler. GABA reseptör aktivitesini artırarak inhibitör tonusu geri kazandırır ve MSS'deki aşırı uyarılmayı hafifletirler.
- **1. basamak** Kısa/orta etkili **BZD** (oksazepam, lorazepam, temazepam): Yavaş metabolizması olanlarda tercih edin (yaşlı, KC yetmezliği). Daha uzun etkili (klordiazepoksit, diazepam) olanlar diğer hastalarda uygundur. Barbitüratlar, ek olarak kullanılabilir. Sedatifler (deksmedetomidin, propofol), şiddetli ve benzodiazepinlere dirençli alkol yoksunluğunda kullanılabilir.
- Antipsikotikler (haloperidol) genellikle kullanılmamalıdır çünkü eşiği düşürerek nöbet riskini artırabilirler. Alkole bağlı psikotik bozuklukta ise BZD ile birlikte (monoterapi değil) düşük doz (haloperidol, risperidon) uygulanabilir.
- Gerektiğinde IV sıvı ve hipokalemi, hiponatremi veya hipomagnezemi için elektrolit desteği sağlayın. Hipoglisemi varsa oral glukoz veya IV %50 dekstroz uygulayın. Folat (B9) ve IV Tiamin (B1) (Wernicke olanlara tedavi, diğer hastalara profilaktik dozda) uygulayın. Gerekliyse glukoz uygulamasını geciktirmeyin; kanıtlar tiamin takviyesinden önce glukoz vermenin güvenli olduğunu göstermektedir.

Amnezi İlişkili Bozukluklar

Retrograd amnezi	• Santral sinir sistemi hasarı (SSS) öncesinde meydana gelen olayları hatırlayamama.
Anterograd amnezi	• SSS hasarı sonrasın meydana gelen olayları hatırlayamama (yeni bilgilerin öğrenilmesinde güçlük).
Korsakoff sendromu	• B1 (-) kaynaklı amnezi (anterograd > retrograd) ve dezoryantasyon. Limbik sistem, mamiller cisim ve anterior talamus yıkımı ile ilişkili. Kronik alkoliklerde Wernicke ensefalopatisinin geç belirtisi. **KO**nfabulasyonlar karakteristiktir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 150

B Vitaminleri

Vitamin-Koenzim Olduğu Reaksiyon		Eksiklik Nedenleri	Eksiklik Belirtileri
B1 Vitamini (TİAMİN) • Piruvat Dehidrogenaz • α ketoglutarat Dehidrogenaz • α ketoasit Dehidrogenaz • Transketolaz	**Tedavide kullanıldığı hastalıklar** • Beriberi • Wernicke ensefalopatisi • MSUD • Tiamin yanıtlı megaloblastik anemi • Leigh hastalığı	• Temel gıda pirinçle • beslenenler (beriberi)	• Yorgunluk, İrritabilite • Anoreksi, Konstipasyon • Baş ağrısı, Uykusuzluk • Polinörit, Kalp yetmezliği • Beriberi Hastalığı • Wernicke ensefalopatisi • Tiamin bağımlılığı
B2 Vitamini (RİBOFLAVİN) • FMN ve FAD yapısına girer • Enzim kofaktörü • Glutatyon redüktaz • Piruvat kinaz		• Yetersiz alım • Emilim bozukluğu • Bilyer atrezi • Hepatit • Probenesid, fenotiazin, • Oral kontraseptifler • Fototerapi	• Anguler Stomatit • Keylosis • Magenda dili • Yüz seboreik dermatit • Skrotal-vulvar dermatit • Korneada vaskülarizasyon artışı • Konjunktivit, fotofobi, lakrimasyon
B3 Vitamini (NİASİN=Nikotinik asit) • NAD ve NADB yapısına girer • Lipolizi baskılar • Tip 2b hiperlipoproteinemi tedavisi		• Mısırla beslenmek • Düşük sosyoekonomik • düzey • Anoreksi • Malabsorbsiyon • izoniazid • Karsinoid tm • Hartnup hastalığı • Triptofan metabolizma hst.	• Pellegra, fotosensivite dermatit, kusma, diyare • Dilde şişlik, ülserasyon • Depresyon, disorientasyon, demans, deliryum **B3 HİPERVİTAMİNOZ BULGULARI** • Vazodilatasyon • Ciltte kızarıklık ve yanma hissi lipolizi baskılar • ULDL ve LDL sentezi azalır
B6 Vitamini (PİRİDOKSİN) • Transaminasyon • Deaminasyon • Dekarboksilasyon • Birleştirme • SS gelişimi • Araşidonik asit sentezi • Sistationaz kofaktörü • Sistation sentetaz kofaktörü	• Tedavide kullanıldığı hastalıklar • B6 bağımlı konvülsiyon • B6 yanıtlı anemi • Ksantürenik asidüri • Sistationüri • Homosistinüri • Hiperoksalüri	• Sütün uzun süre ısıtılması • Malabsorbsiyon • Çölyak • İzoniazid • Hamilelik • Diyaliz • Penisilamin • Hidralazin • Oral kontraseptifler, • Kortikosteroidler	• Konvülsiyon • Periferik nöropati • Dermatit • (Keylosis, glossit, yüzde sebore) • Anemi • Oksalüri, oksalat mesane taşı • Hiperglisinemi • Lenfopeni • Enfeksiyona eğilim • **B6 hipervitaminoz** • Sensöryal nöropati ve ataksi
BİYOTİN (vitamin B7 veya vitamin H) • Karboksilasyon • reaksiyonlarında koenzim		• Çiğ yumurta yiyen • Biyotin içermeyen TPN	• Konvülsiyon • Laktikasidoz • Alopesi • Seboreik dermatit • Organik asidüri

Vitamin C

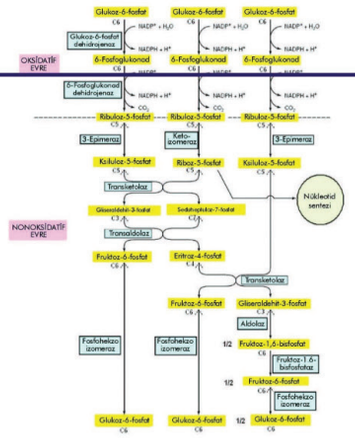
İşlevleri		Eksiklik Nedenleri
• Kollajen sentezinde rol oynar • Antioksidan	• Folik asit metabolizmasında rol oynar	• Skorbüt
Eksiklik Belirtileri		**Hipervitaminoz belirtileri**
• Alt ekstremitede jeneralize hassasiyet (psödoparalizi-kurbağa pozisyonu) • Ekstremitelerde ödem, Subperiostal kanama • Diş etlerinde kabalaşma, Diş uçlarında mavileşme • Keskin kenarlı rozary, Peteşiyal kanama	• Hematüri, melena, orbital kanama, subdural kanama • Demir eksikliği anemisi • Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik enemi • Yara iyileşmesi gecikme • Sjögren benzeri sendrom, Kardiyak hipertrofi • Kemik iliği depresyonu	• Hiperoksalüri • Oksalat taşları • İdrarda redüktan madde pozitifliği

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 060

karbonlu şekerler oluşur. Ayrıca nonoksidatif yoldaki gerekli tek koenzim, transketolaz reaksiyonundaki **tiamin pirofosfattır (TPP)**'tır ve ayrıca transketolaz enzimi Mg^{+2}'a ihtiyaç duyar. **Tiamin (B1) eksikliği düşünülen bir hastada eritrosit transketolaz aktivitesi** ölçülür. Riboflavin (B2) FAD ve FMN'nin öncülüdür ve **riboflavin eksikliğinde eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesi ölçülür.**



Şekil: Pentoz fosfat yolu

Nonoksidatif evrenin reaksiyonlarının hepsi geri dönüşlüdür. Riboz-5-fosfat kanda taşınan bir molekül değildir. HMY'nun çok aktif olmadığı hücreler riboz-5-fosfatlarını nonoksidatif yolu geri çevirerek **fruktoz-6-fosfat**tan sentezlerler.

Yolun düzenlenmesi NADPH konsantrasyonu ile olur. HMY'nun ilk iki enzimi olan **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz** enzimleri allosteriktir ve hücre sitozolünde **NADPH** miktarının yükselmesiyle allosterik olarak inhibe olurlar. **İnsülin** ise bu yolun oksidatif evresinin iki enzimini defosforile ederek **aktive** ederken, **glukagon** enzimleri fosforilasyonla **inhibe** eder.

Pentoz fosfat yolu daima çok **soru** çıkaran **yolaktır ve** şu **spotların daima bilinmesi** önerilir:

Allosterik enzimler **glukoz-6-fosfat dehirdrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenazdır**; bu reaksiyonlara oksidatif ve geri dönüşsüz reaksiyonlar denir. Enzimler NADPH artışı ile allosterik olarak inhibe edilirken; insülin enzimleri defosforile aktive, glukagon enzimleri fosforile inhibe eder.

Yolağın giriş substratı ve son ürünü glukoz-6-fosfattır, substratı ve son ürünü aynı olan başka metabolik yolak yoktur.

Yolağın amacı **NADPH** üretmek ve **riboz-5-fosfat** üretmektir.

Non-oksidatif evrede ortaya çıkan **4, 5 ve 7 karbonlu şekerler** önemlidir, insanda 4 karbonlu şekerler kullanılmaz, ama 5 ve 7 karbonlu şekerlere ihtiyaç vardır, transaldolaz ve transketolaz enzimleri sayesinde bu şekerler üretilir. Ayrıca diyetle gelen 4, 5 ve 7 karbonlu şekerlerin glukoz-6-fosfat ara elemanı üzerinden genel

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 060

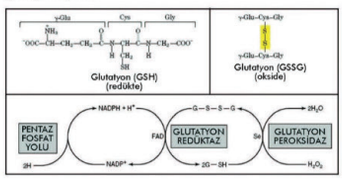
glukozun tam oksidasyonudur. Bunu tüğmen yolak **ATP** üretmez, hatta yolakta **ATP tüketimi** de yoktur.

Transketolazın koenzimi **tiamin pirofosfattır.**

Pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'nın kullanıldığı başlıca yedi farklı tip reaksiyon vardır. 1.İndirgeyici biyosentez reaksiyonları, 2.H_2O_2'in suya indirgenmesi, 3.Sitokrom P450 sistemi, 4.Lökositlerde bakterisidal etki için kullanılır, 5.Deoksiriboz oluşumu, 6.Aldoz redüktaz enzimi, 7.NO sentaz enzimi

1. **İndirgeyici biyosentez:** NADPH, **yağ asiti ve kolesterol biyosentezi** gibi **indirgen biyosentezlerde** elektron kaynağı olarak kullanılır.
2. **H_2O_2 (hidrojen peroksit) indirgenmesi:** H_2O_2 aerobik metabolizmanın bir ürünüdür ve ilaçlar, çevresel toksinler gibi etkenlerle ile devamlı oluşur. H_2O_2 ileri derecede **reaktif**tir ve DNA, proteinler ve doymamış yağ asitlerinde ciddi kimyasal değişikliklere yol açar. H_2O_2 hücrelerden uzaklaştırılmak zorundadır ve bunun için iki enzim görev alır: **glutatyon peroksidaz** ve **katalaz**.

Glutatyon (**γ-glutamil sisteinil glisin**); **glutamat**, **sistein** ve **glisin** amino asitlerinin birleşmesiyle oluşur. Hücrelerde bulunan **redükte glutatyon** H_2O_2'i detoksifiye edebilir. Bu reaksiyon **selenyum** içeren bir enzim olan **glutatyon peroksidaz** ile katalizlenir ve koruyucu etkisi olmayan **okside glutatyon** oluşur. NADPH kullanan ve yapısında FAD içeren bir flavoenzim olan **glutatyon redüktaz** ise bu okside glutatyonu tekrar redükte glutatyona çevirir.



Şekil: Glutatyonun redükte ve okside durumları ve oksidan streslerin suya indirgenmesi

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim eksikliğinde HMY yeteri kadar kullanılamaz, dolayısı ile NADPH üretimi azalır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği insanlarda hastalığa neden olan enzim eksikliklerinin **en sık** nedenidir. Birçok dokuda alternatif NADPH üretim yolları bulunurken (**malik enzim**) eritrositlerde tek yol HMY'dur. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, NADPH üretiminin sadece HMY'na bağlı olduğu eritrositlerde, intrasellüler olarak oluşan serbest oksijen radikallerinin ve peroksidlerin uzaklaştırılması azalır. Çünkü redükte glutatyon eritrositleri oksidatif hasardan korumaktadır. İlaçlar ve enfeksiyonlar yatkın bireylerde oksidan stres oluşturarak hemolitik krizlere yol açar. Ayrıca hastalığın bazı formlarında bakla yenmesi de hemolitik krizleri tetikler (favizm). Sonuçta glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, eritrosit HMY'nu kullanamaz, NADPH üretemez, eritrosit membranında glutatyon redükte halde tutulamaz ve

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

Kabul edilebilir missens mutasyonlar: Hemoglobinin β zinciri için yapısal gendeki kabul edilebilir missens mutasyonun bir örneği, görünüşte sağlıklı kişinin kırmızı hücrelerinde elektroforetik olarak değişikliğe uğramış hemoglobinin varlığının gösterilmesi ile saptanabilir. Hemoglobin Hikari, hemoglobinin β zincirinde 61. pozisyonda lizin yerine asparajin vardır.

Kısmen kabul edilebilir missens mutasyonlar: Kısmen kabul edilebilir missens mutasyona en iyi örnek orak hücreli anemide bulunan hemoglobin S'dir. β zincirinin 6. pozisyonunda normalde bulunan glutamik asitin yerini valin alır ve hemoglobin S anormal olsa da oksijen bağlamakta ve bırakmaktadır.

Kabul edilemez missens mutasyonlar: Hemoglobindeki kabul edilemez missens mutasyon fonksiyonu olmayan hemoglobin molekülüne neden olabilir. Mesela, hemoglobin M mutasyonları hemoglobinin α–zincirinin 58. konumunda histidin yerine tirozin geçmesiyle oluşur. Hemoglobin M'de Fe^{2+}'nin Fe^{3+}'e oksit olarak methemoglobin oluşturur ve methemoglobin oksijen taşıyamaz.

Değişik mRNA üretimine neden olan çerçeve kayması (frameshift) mutasyonları nükleotitlerin **delesyon** (kayıp) veya **insersiyon**undan (eklenme) kaynaklanmaktadır. Üçlü baz delesyonları ve insersiyonları kısmen ılımlı değişikliklere oluştururken, üçün katları olmayan mutasyonlar çerçeve kayması mutasyonlarına neden olur ve genellikle hedeflenen proteinle ilgisi olmayan bir potein sentezi ile sonlanır.

9 VİTAMİNLER

SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

Kobalamin (B12) hariç vücutta depo edilmeyip fazla miktarda alındıklarında değişmeden idrarla atıldıkları için toksik dozlara ulaşmaları nadirdir. **Diyetle sürekli alınmaları zorunludur,**

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 105

TİAMİN (B1 VİTAMİNİ)

Tiamine, tiamin difosfotransferaz enzimi aracılığıyla ATP'den bir pirofosfat grubunun transferiyle aktif şekli olan **tiamin pirofosfat** (TPP veya **tiamin difosfat**) oluşur. Tiyamin pirofosfat, etkin bir aldehit biriminin aktarıldığı enzimsel tepkimelerin bir koenzimidir. Bu tip tepkimlerin iki tipi vardır:

1. α-**Keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonu**nda
   - α-**ketoglutarat dehidrojenaz:** α-ketoglutarat → Süksinil CoA
   - **pirüvat dehidrojenaz:** piruvat → asetil CoA
   - Lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli amino asitlerin metabolizmasında rol oynayan **dallı zincirli α-keto-asit dehidrojenaz** (veya dekarboksilaz)
2. **Transketolaz** reaksiyonunda α-ketollerin yıkımı ve oluşumunda koenzim olarak rol oynar.

Tiamin eksikliğinde TPP'nin koenzim olarak kullanıldığı tepkimeler engellenir ve α-ketoglutarat, piruvat, dallı zincirli aminoasitler, pentoz şekerler birikir. Hücrelerin enerji metabolizmasında (özellikle sinir sisteminde) pirüvat ve α-ketoglutaratın oksidatif dekarboksilasyonun anahtar bir rol oynadığı düşünülürse tiamin

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 105

eksikliğinde ATP üretimi azalacağı için hücre fonksiyonları bozulur. Tiamin eksikliğine yol açan en önemli sebep alkolizmdir. Tiamin eksikliği iki tip klinik bozukluğa yol açar.

Beriberi: Yaş beriberide plevral-peritoniyal efüzyon ve asit görülürken, kuru beriberide polinöropati, kardiyak tipte ise kardiyomyopati ön plandadır.

Wernicke (ensefalopati)-Korsakoff (psikoz) sendromu: Kronik alkoliklerde sıklıkla görülür. Ensefalopati bulguları, ataksi, konfüzyon ve göz kaslarında paraliziyken, psikoz ise amnezi ile karakterizedir.

Tiamin eksikliği olan hastalarda tanı için eritrositlerde transketolaz aktivitesi ölçülür.

RİBOFLAVİN (B2 VİTAMİNİ)

Riboflavin, yapısında **izoalloksazin** halkası bulundurur. **Flavin mononükleotit (FMN)** ve **flavin adenin dinükleotit (FAD)**, vitaminin biyolojik aktif şekilleridir ve bu moleküllerin reaktif bölgesini oluşturur. FMN ve FAD, oksidoredüktaz grubu birçok enzimin prostetik grubu olarak işlev görür. Hem FMN hem de FAD, iki hidrojen atomu (ve iki elektronu) bağlayarak $FMNH_2$ ve $FADH_2$'ye indirgenirler. FMN ve FAD flavoenzimlere sıkıca bağlanırlar yani **prostetik grup** şeklinde bulunurlar.

Riboflavin eksikliğinde daha çok ektodermal kökenli dokular etkilenir. Seboreik dermatit, anguler stomatit, dilde deskuamasyon-inflamasyon (magenta dil) ve çelozis (ağız köşelerinde çatlaklar ve fissürler) ile seyreder. Eritrosit **glutatyon redüktaz** aktivitesi riboflavin eksikliği hakkında fikir verir.

NİASİN (NİKOTİNAMİT, NİKOTİNİK ASİT, B3 VİTAMİNİ)

Niasin, triptofan amino asitinden endojen olarak sentezlenir. Diyetle alınan her 60mg triptofan 1mg niasine eşdeğerdir.

Hem **nikotinik asit** hem de **nikotinamit**, niasinin biyolojik aktivitesine sahip diğer formlardır. Nikotinamit adenin dinükleotit (NAD^+) ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat ($NADP^+$) nikotinamit halkası vasıtasıyla etkilerini gösterirler ve **oksidasyon-redüksiyon** reaksiyonlarında koenzim olarak görev alırlar.

NAD bağımlı dehidrojenazlar genellikle oksidatif yollardaki oksidoredüksiyon reaksiyonlarında, NADP bağımlı dehidrojenazlar ise indirgeyici biyosentez reaksiyonlarında işlev görürler. Bu tepkimelerde birer **hidrid (:H^-)** iyonu alarak indirgenmiş halleri olan, NADH+H^+ ve NADPH+H^+'ya dönüşürler.

NAD^+, **ADP-riboz** kaynağı olarak da görev alır. ADP-riboz, proteinlerin **ADP-ribozilasyonu** için ve nükleoproteinlerin **poliADP-ribozilasyonu** (DNA tamir mekanizmalarında rol oynar) için gereklidir.

Triptofandan nikotinamit sentezi sırasında **B6** ve **B2** vitaminlerine gerek vardır. Bu vitaminlerin eksiklikleri de endojen sentezi azaltarak niasin eksikliğine sebep olabilirler.

Niasin eksikliğinde pellagra tablosu görülür. Pellagra triptofanın niasine dönüşümünün yeterli olmadığı durumlarda da görülür. Bunlar; dönüşümde rol oynayan **piridoksinin ve ribofalavinin eksikliği**, triptofanın aşırı serotonin sentezinde kullanıldığı malign **karsinoid sendrom**, triptofan emiliminin bozuk olduğu **hartnup hastalığı** ve B6 vitamininin atılımının arttığı **izoniazid** tedavisidir. Pellagra, fotosensitif dermatit ile karekterizedir. İlerleyen dönemlerde, daire ve demansta tabloya eklenir ve fatal olabilir.

Niasin yağ dokusunda lipolizi güçlü bir şekilde inhibe eder. Ayrıca karaciğerde yağ asitlerinden **trigliserit** ve **VLDL yapımı da azalır**. VLDL yapımının azalmasıyla dolaşımda LDL dönüşümü de baskılanır ve hem trigliserit hem de kolesterol düzeyi düşürülebilir. Bu etkisinden dolayı niasin **Tip IIb hiperlipoproteinemi tedavisinde** kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 067

190. Tiamin eksikliğinde aşağıdaki enzimlerden hangisinin aktivitesi ölçülerek tiamin eksikliği saptanabilir?

A) Transaminaz
B) Transaldolaz
C) Transketolaz
D) γ-glutamil transpeptidaz
E) Formimino transferaz

191. Aşağıdaki önermelerden hangisi pentoz-fosfat yolu için yanlıştır?

A) Yolak NADPH ve riboz-5-fosfat üretir
B) 7 karbonlu monosakkaritler ihtiyaç halinde bu yolaktan sağlanır
C) Substratıda son ürünüde fruktoz-6-fosfattır
D) Yol ATP üretmez ve ATP kullanmaz
E) Yolakta yer alan bir enzim olan transketolaz tiamin kullanır

192. Aşağıdaki metabolik yol veya enzimlerden hangisi için NADPH molekülü koenzim olarak gerekli değildir?

A) NO sentezini yapan NO sentaz enzimi
B) Yağ asitlerinin sentezi
C) Glutatyon redüktaz enzimi
D) Sorbitolden fruktoz sentezi
E) Monooksijenaz grubu enzimler

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

286. Aşağıdakilerden hangisi katalitik aktiviteye sahip RNA'lara (ribozim) bir örnek değildir?

A) snRNA
B) RNAaz P
C) RNA polimeraz
D) Peptidil transferaz
E) Telomeraz

287. Protein sentezinde başlangıç kodonuna uygun olan amino asiti, t-RNA'sına üzerine bağlayabilmek için aşağıdakilerden hangisine ihtiyaç yoktur?

A) Mg^{++}
B) GTP
C) Metiyonil RNA sentetaz enzimi
D) Metiyonine spesifik t-RNA
E) Metiyonin

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 100

I. α-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonu
II. Hidrit iyonu transfer tepkimeleri
III. Transketolaz tepkimeleri
IV. Transaminazlar enzimleri

288. Yukarıdaki tepkimelerin hangileri tiamin eksikliğinde inhibe olur?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız IV
D) I ve II
E) I ve III

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

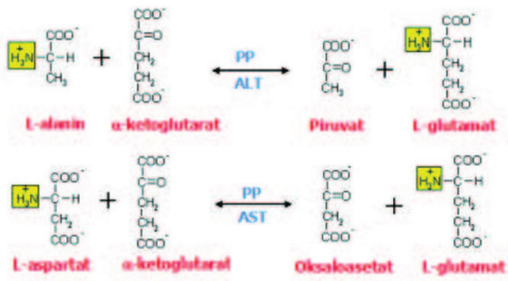
İLGİLİ NOTLAR

α-ketoglutaratı glutamata çevirir. Tüm transaminazlar gibi AST'de prostetik grup olarak **piridoksal fosfat** veya amin içeren formu **piridoksamin fosfat** kullanır. AST, aspartatın sentez ve yıkımında önemli bir enzimdir. AST, karaciğerde mitokondriyal diğer dokularda sitozolik yerleşir. AST kalp kası, iskelet kası, karaciğer ve böbrek kaynaklıdır. Miyokard enfarktüsünde, karaciğer hastalıklarında ve kas yıkımıyla giden hastalıklarda serumdaki AST aktivitelerinde artma tesbit edilir.

ALT/SGPT (Alanin amino transferaz veya serum glutamik pirüvik transferaz): Alaninden bir amin grubunu α-ketoglutarata aktarır ve kendisi piruvata dönerken α-ketoglutaratı glutamata çevirir. Bu enzim de kofaktör olarak **piridoksal fosfat** kullanır. ALT ana olarak karaciğer ve böbrekte bulunur. ALT sadece sitoplazmik yerleşimli bir enzimdir.

*Her iki reaksiyonda da amin grubunun koparılması ve transferi işlemini prostetik grup **piridoksal fosfat** yapar.*

Şekil 3.5: Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz



Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 109

Transaminazların arttığı durumlar; akut ve kronik hepatitler, yağlı hepatit, ekstrahepatik safra yolu obstriksiyonu, şok veya karaciğer iskemisi, sağ kalp yetmezliğine bağlı akut konjesyon, metabolik karaciğer hastalıkları, toksik hepatitler, karaciğer neoplazileri ve sistemik hastalıklar olarak sayılabilir.

Karaciğer hastalıkları, transaminazları yükselten en önemli patolojilerdir. Normalde SGOT/SGPT >1'dir bu orana **De-ritis oranı** denir. Bazı karaciğer hastalıklarında da serum ALT aktivitesi, AST aktivitesinden yüksektir (SGPT/SGOT > 1), bu durum alkolik hepatit, siroz ve karaciğer neoplazilerinde görülür. Viral hepatitler ve hepatik nekrozla giden birçok karaciğer patolojisinde ALT ve AST aktivitesi; klinik semptomlardan ve diğer karaciğer enzimlerinden önce yükselir (referans değerin 100 katı veya daha fazla). Akut bir viral hepatiti takiben, 6 ay boyunca yüksek seyreden ALT aktivitesi hepatitin kronikleştiğini gösterir. Non-alkolik karaciğer yağlanması transaminazları arttıran en sık sebeptir.

*AST hem kalp hem de karaciğer hastalıklarında artarken, ALT sadece karaciğer hastalıklarında artar, bu yüzden **ALT karaciğer için daha spesifiktir**.* Karaciğerin parankimal hastalıkları dışında ALT artışları nadiren gözlenir.

Kalp hastalıklarındaki AST artışı, kalp kasında AST miktarının diğer dokulara göre göreceli daha fazla olmasından kaynaklanır. AMI'de 6-8 saatte artmaya başlar, 18-24 saatte pik yapar ve 4-5 günde normale döner. AST aktivitesinin maksimum değerleri kardiyak hasarın derecesi ile kabaca orantılıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

2.1.2. ALKALEN FOSFATAZ (ALP):

Hücre membranında lokalizedir ve **pH 10** civarında maksimal katalitik aktivite gösterir. Metabolik fonksiyonu tam anlaşılamamasına rağmen, barsaklarda lipit taşınması ve kemikte kalsifikasyon ile ilişkili görünmektedir. Pratik olarak tüm dokularda bulunan ALP, **karaciğer**, **kemik**, **plasenta**, ince barsak epiteli ve böbreklerde yüksek miktarda yer alır. ALP ölçümleri iki grup hastalıkta önem kazanır; **hepatobilier** hastalıklar ve **osteoblastik aktivitenin** arttığı kemik hastalıkları.

Bir enzimin serum değerindeki değişiklikler hekimi bir organa ya da bir patolojiye yönlendirebiliyorsa değerlidir. *Bu yüzden ALP ölçümündeki en büyük sıkıntı, yükselen ALP düzeyinin hangi organa ait olduğuna (özellikle karaciğer ve kemik patolojilerinin ayrımının yapılabilmesi) karar verebilmektir.* Dolayısı ile kanda yükselmiş ALP aktivitesinin hangi izoform olduğunu belirleyebilmek önemlidir. ALP izoenzimlerinin ayırımında birkaç yöntem kullanılabilir.

1) Elektroforez: Karaciğer izoenzimi, elektroforezde en hızlı göç eden, anoda en yakın konumlanan fraksiyondur.
2) Isı ve ile inaktivasyon,
3) İnhibitör madde kullanarak,
4) Spesifik lektinler için afinite bakılarak,
5) İmmunkimyasal karekteristiklerine göre tanımlanarak

Karaciğer izoenzimi: Isıya kemik izoenziminden daha dayanıklıdır. Yüksek bulunan bir ALP düzeyi ayırım için 56°C'de inkübe edilir ve tekrar ölçülür. Eğer yine yüksek saptanırsa ALP'nin karaciğer izoenzimi olduğu düşünülür. Akut ve kronik pankreatit, siroz, hepatik konjesyonlu kalp yetmezliği, kolestaz, karaciğer tümörlerinde ALP'nin karaciğer izoenziminin düzeyi artar.

Kemik izoenzimi: 56°C'ye ısıtmakla tamamen yok olur. Ayrıca lektinle de presipite olur. Kemikte ***osteoblastik*** aktivite sırasında artar. Hiperparatiroidi, Paget hastalığı, kemik tümörleri, osteomalazi, raşitizm, kemik kırıklarında artar, hipoparatiroidi, skorbüt, hipofosfatemi, kretenizm ve anemide düzeyleri azalır.

Plasenta izoenzimi: Özellikle 3. trimesterde gebelerde rastlanır. Gebeliğin son dönemlerinde tüm gebelerde ALP yüksektir ve herhangi bir patolojiye işaret etmez. Isıya kemik ve karaciğer izoenzimlerine göre daha dayanıklıdır. 65°C'de 30 dakika inkübasyona dayanıklıdır ve bu izoformun belirlenmesi için spesifik bir yöntem olarak kullanılır.

Barsak izoenzimi: İnce barsak lezyonlarında yükselir.

Regan izoenzimi: Kardiyoplasental izoenzimde denir ve bazı maligniterlerde aktive olan

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 110

Hepatobilier hastalıklar, serum ALP aktivitesinin artışına neden olur. Safra kanalı tıkanmasına yanıt olarak karaciğerde ALP sentezi artar. Yeni enzim sentezi safra kanalına komşu hepatositlerde olur. Bu hepatositlerden kana dökülen enzim, ALP'nin serum seviyelerini arttırır. Karaciğer kanserlerinde ve metastazlarında da serum ALP aktiviteleri yüksek seyreder.

Osteoblastik aktivite artışı ile giden hastalıklar da ALP'yi arttırırlar. Kemik hastalıkları içinde, en yüksek serum ALP düzeylerine **Paget hastalığında** rastlanır. Paget'de osteoklastların kontrol edilemeyen aktiviteleri sonucu rezorbe olan kemiğin yeniden yapılması için osteoblastik aktivite çok artar. Osteomalazi, raşitizm, primer-sekonder hiperparatiroidiler, osteojenik kemik kanserleri ve kırık kemiklerin iyileşme dönemi ALP'nin kemik izoenziminin arttığı diğer durumlardır. Ergenlik döneminin sonuna kadar çocuklarda osteoblastik aktivite yüksek olduğu için ALP seviyeleri de erişkinden yüksektir (çocuklarda referans aralığı da erişkinden yüksektir).

Hamileliğin 3. trimesterinde yükselen ALP, plasental kaynaklıdır. Gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi gibi durumlarda, tekrarlayan ölçümlerindeki ALP'nin değişiklikleri komplikasyonlar için haberci olabilir.

110

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

2.1.3. GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ (GGT):

Renal proksimal tubul, karaciğer, pankreas ve ince barsak GGT'nin en fazla bulunduğu bölgelerdir. Çoğu karaciğer kökenlidir. GGT, temel olarak γ-glutamil grubunu, bu grubu taşıyan bir bileşikten bazı alıcılara aktarılmasını katalizler. *GGT, hücre membranında önemli oranda bulunur, amino asitlerin ve peptitlerin, γ-glutamil peptitleri şeklinde hücre içine alınmasını sağlar. Aşağıdaki reaksiyonu katalizleyerek, glutatyonla birlikte amino asit ve küçük peptitlerin membrandan taşınmasından sorumludur.*

Amino asit + GSH → γ-glutamil amino asit + sisteinilglisin

Serumda bulunan GGT özellikle hepatobilier sistemden gelir ve tüm hepatobilier sistem hastalıklarında serumda GGT aktivitesi artar. Özellikle hepatobilier hastalıkların en **sensitif** göstergesidir ama spesifitesi düşüktür. GGT'de en fazla artışlar intrahepatik ve posthepatik safra tıkanmalarında; karaciğerin kanser ve metastazlarında görülür. Tıkanma sarılığı, kolanjit ve kolesititte ALP, 5'-NT ve transaminazlardan daha duyarlıdır, daha önce artmaya başlar ve daha uzun süre yüksek kalır.

Kemik ve plasenta da olmadığı için ALP yüksekliğiyle beraber değerlendirildiğinde, ALP yükselmesinin karaciğer kökenli olup olmadığını destekler. *ALP ile birlikte yükselmeleri karaciğer patolojilerine işaret ederken, GGT normal sınırlardayken ALP yükselmesi kemik patolojilerini düşündürür.*

GGT **mikrozomal** bir enzim olup **alkol kullanımı** da dahil olmak üzere, hepatik mikrozomal enzim indiksiyonu yapan ajan maruziyetinde yükselir. Bu yüzden alkolikler de hemen daima yüksektir. Bu yüzden alkolik hasta takibinde izlem amaçlı kullanılabilir. *Mikrozomal enzim sistemini stimüle eden ilaçlarda da indüklenebilir (fenobarbital, antidepresanlar, anti-*

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 111

2.1.4. 5'-NÜKLEOTİDAZ (5'-NT):

5'-nükleotidaz, pürin nükleotitlerinin yıkımında etkilidir ve nükletit-5-monofosfatlardan (AMP ve GMP) fosfat grubunu koparır.

5'-NT'da aynı GGT gibi, ALP yüksekliğinin karaciğer kökenli olup olmadığını ayırt etmede kullanılır. Çünkü 5'-NT hepatobilier hastalıklar dışında artmaz. Hepatobilier hastalıkların en **spesifik** göstergesidir. Özellikle kolestaz da yükselirler.

2.1.5. GLUTAMAT DEHİDROJENAZ:

Serumda normal koşullarda az miktarda bulunan glutamat dehidrojenaz karaciğer hasarında artış gösterirler. Çinko içeren bir enzimdir mitokondriyal bir enzimdir. Başlıca karaciğer, kalp kası, böbreklerde ve daha az miktarda beyin, iskelet kası ile lökositlerde bulunur. Kanda artması yaygın karaciğer nekrozunu gösterir.

2.1.6. LÖSİN AMİNOPEPTİDAZ (LAP):

Lösin aminopeptidaz, proteinlerin amino terminallerindeki özellikle lösin amino asitinin oluşturduğu peptit bağlarına etki ederek onları parçalayan proteolitik bir enzimdir. Özellikle karaciğer, pankreas ve safra yolları enzimi olarak tanınır. İnce bağırsakta ve böbrekte de bulunur. Ekstrahepatik safra yolları tıkanıklığı, intrahepatik kolestaz, hepatit, kolesistit, metastatik karaciğer tümörleri, siroz, pankreatit, pankreas karsinomu durumlarında ve ağır gebelik eklampsisi öncesinde serum düzeyi yüksek bulunur.

Transaminazlar ve glutamat dehidrojenaz daha çok karaciğer parankimal hasarında değerliyken; ALP, GGT ve 5'-NT daha çok kolestaz başta olmak üzere bilier sistem patolojilerinde değerlidir. Bazı karaciğer hastalıkları biyokimyasal açıdan karışık bir tablo ortaya koyar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

2.2. İSKELET KASI VE KALP KASI ENZİMLERİ:

2.2.1. KREATİN KİNAZ (CK):

Kreatin ve ATP'den kreatin fosfat reaksiyonunu çift yönlü katalizler ve aktivasyonu için Mg^{+2} iyonu gerektirir.

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 112

İskelet kası ve kalp kası başta olmak üzere, beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistem de yer alır. Sitoplazmik ve mitokondriyal yerleşim gösterir. M ve B polipeptit zincirleri olmak üzere iki farklı subünitten meydana gelir:

CK-BB (CK1): Başlıca beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde bulunur. SSS patolojileri, karsinomlar ve malign hipertermide artar

CK-MB (CK2): Kalp kasında oldukça yüksektir, az miktarda çizgili kaslarda bulunur. Miyokard enfarktüsü başta olmak üzere, Duchenne musküler distrofiler, polimyelit, Reye sendromu ve CO zehirlenmesi olarak sayılabilir.

CK-MM (CK3): İskelet kası, kalp kası gibi tüm çizgili kas dokusunda bulunur. Myokard enfarktüsü, iskelet kası hastalıkları, malign hipertermi, aşırı fiziksel aktivite, intramuskuler enjeksiyon dahil olmak üzere kas yıkımlarında artar.

CK-MB, akut myokard enfarktüsünde 4-6 saatte yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 48-72 saatte normale döner. CK-MB mass son zamanlarda kullanıma girmiştir. Kütle ölçümü yaparak CK-MB tayini yapar. Kardiyak troponinlerin kullanıma girmesiyle eski önemi kaybetmiş olsa da, CK-MB myokard nekrozunun genişliğini belirlemede ve prognoz tayininde kullanılmaktadır.

Total CK seviyeleri tüm musküler distrfoilerde artar. Klinik semptomlar görülmeye başlamadan önce distrofili çocuklarda 7-10 kat yüksek total CK seviyeleri görülür.

CK elektroforezinde atipik CK bantlarıda bulunur.

1- Makro CK: CKBB'nin IgG'ler (bazen de IgA) ile yaptığı kompleksdir. CKBB+IgG kompleksi vücuttan elimine edilemez ve çok yüksek miktarlara ulaşır. GİS hastalıklarında, adenom ve karsinomlarda, kalp ve damar hastalıklarında görülebilir.

2- Mitokondrial CK (CK-Mt): Mitokondri iç ve dış membranlarında bulunur. Kas, beyin ve karaciğerde iç mitokondriyal membranda yerleşir. Normalde serumda yer almayan CK-Mt yoğun doku hasarı sonucu ortaya çıkabilir. Özel bir klinik tabloya işaret etmez. Malign tümörlerde ve kalp bozukluklarında saptanabilir.

Elektroforezde en hızlıdan, CK-Mi > CK-MM > Makro-CK > CK-MB > CK-BB en yavaşa doğru yürürler.

2.2.2. ALDOLAZ:

Glikolitik aktivitenin ve enerji gereksinimin yüksek olduğu iskelet kası, karaciğer ve beyinde bulunan liyaz sınıfı bir enzimdir. Üç farklı izoenzimi vardır: Aldolaz A (kasta), Aldolaz B (karaciğer), Aldolaz C (beyinde) bulunur. AST, LDH ve CK gibi kas yıkım enzimlerine göre ölçüm yöntemi zor olduğu için günlük kullanımı sınırlıdır.

2.2.3. LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDH):

Glikolitik yolakta son basamak olan piruvat laktat dönüşümünü çift yönlü yapan, sitoplazmik bir enzimdir. Glikolitik yol tüm hücrelerde aktif bir yolak olduğu için tüm hücrelerde LDH enzimi mevcuttur. Hücre sitozolündeki miktarı serumun 1500-5000 katıdır. Bu yüzden en küçük doku hasarında kanda konsantrasyonu hemen yükselir. Dört polipeptit zincirden oluşmuş tetramerik bir proteindir. Enzim, **EDTA** tarafından inhibe edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

2.2. İSKELET KASI VE KALP KASI ENZİMLERİ:

2.2.1. KREATİN KİNAZ (CK):

Kreatin ve ATP'den kreatin fosfat reaksiyonunu çift yönlü katalizler ve aktivasyonu için Mg^{+2} iyonu gerektirir.

$$\text{Kreatin} + \text{ATP} \underset{}{\overset{\text{CK}}{\rightleftharpoons}} \text{Kreatin-P} + \text{ADP}$$

İskelet kası ve kalp kası başta olmak üzere, beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistem de yer alır. Sitoplazmik ve mitokondriyal yerleşim gösterir. M ve B polipeptit zincirleri olmak üzere iki farklı subünitten meyadana gelir:

CK-BB (CK1): Başlıca beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde bulunur. SSS patolojileri, karsinomlar ve malign hipertermide artar

CK-MB (CK2): Kalp kasında oldukça yüksektir, az miktarda çizgili kaslarda bulunur. Miyokard enfarktüsü başta olmak üzere, Duchenne musküler distrofiler, polimyelit, Reye sendromu ve CO zehirlenmesi olarak sayılabilir.

CK-MM (CK3): İskelet kası, kalp kası gibi tüm çizgili kas dokusunda bulunur. Myokard enfarktüsü, iskelet kası hastalıkları, malign hipertermi, aşırı fiziksel aktivite, intramuskuler enjeksiyon dahil olmak üzere kas yıkımlarında artar.

CK-MB, akut myokard enfarktüsünde 4-6 saatte yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 48-72 saatte normale döner. CK-MB mass son zamanlarda kullanıma girmiştir. Kütle ölçümü yaparak CK-MB tayini yapar. Kardiyak troponinlerin kullanıma girmesiyle eski önemi kaybetmiş olsa da, CK-MB myokard nekrozunun genişliğini belirlemede ve prognoz tayininde kullanılmaktadır.

Total CK seviyeleri tüm musküler distrfoilerde artar. Klinik semptomlar görülmeye başlamadan önce distrofili çocuklarda 7-10 kat yüksek total CK seviyeleri görülür.

CK elektroforezinde atipik CK bantlarıda bulunur.

1- Makro CK: CKBB'nin IgG'ler (bazen de IgA) ile yaptığı kompleksdir. CKBB+IgG kompleksi vücuttan elimine edilemez ve çok yüksek miktarlara ulaşır. GİS hastalıklarında, adenom ve karsinomlarda, kalp ve damar hastalıklarında görülebilir.

2- Mitokondrial CK (CK-Mt): Mitokondri iç ve dış membranlarında bulunur. Kas, beyin ve karaciğerde iç mitokondriyal membranda yerleşir. Normalde serumda yer almayan CK-Mt yoğun doku hasarı sonucu ortaya çıkabilir. Özel bir klinik tabloya işaret etmez. Malign tümörlerde ve kalp bozukluklarında saptanabilir.

Elektroforezde en hızlıdan, CK-Mi > CK-MM > Makro-CK > CK-MB > CK-BB en yavaşa doğru yürürler.

2.2.2. ALDOLAZ:

Glikolitik aktivitenin ve enerji gereksinimin yüksek olduğu iskelet kası, karaciğer ve beyinde bulunan liyaz sınıfı bir enzimdir. Üç farklı izoenzimi vardır: Aldolaz A (kasta), Aldolaz

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 112

2.2.3. LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDH):

Glikolitik yolakta son basamak olan piruvat laktat dönüşümünü çift yönlü yapan, sitoplazmik bir enzimdir. Glikolitik yol tüm hücrelerde aktif bir yolak olduğu için tüm hücrelerde LDH enzimi mevcuttur. Hücre sitozolündeki miktarı serumun 1500-5000 katıdır. Bu yüzden en küçük doku hasarında kanda konsantrasyonu hemen yükselir. Dört polipeptit zincirden oluşmuş tetramerik bir proteindir. Enzim, **EDTA** tarafından inhibe edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 113

LDH beş farklı izoenzimi olan bir tetramerdir. LDH izoenzimleri dördüncü yapı düzeyinde farklılaşır. LDH, **H** ve **M** gibi iki farklı polipeptit zincirinin dörtlü kombinasyonlarıyla oluşan bir tetramerdir ve sadece tetramerik molekül katalitik etkinliğe sahiptir. Sonuçta beş farklı tip izoenzim oluşur ve bu izoenzimlerin dokulardaki yoğunlukları farklıdır.

LDH1 → HHHH veya H_4	→	**Kalp kası**
LDH2 → HHHM veya H_3M	→	**Eritrosit**
LDH3 → HHMM veya H_2M_2	→	**Akciğer, lenfosit, dalak ve pankreas**
LDH4 → HMMM veya HM_3	→	**İskelet kası**
LDH5 → MMMM veya M_4	→	**Karaciğer**

Kalp, böbrek ve ertirositte LDH1 ve LDH2 baskındır. Karaciğer ve kasta ise LDH4 ve LDH5. Hemolitik anemilerde LDH1 ve LDH2 kanda yükselirler. Karaciğer hasarlarında ağırlıklı yükselen formlar LDH4 ve LDH5'tir.

Püberte sonrasında, testisde belirlenen **LDH-X** (veya LDH_C) izoenzimi yapısında dört tane X alt birimi yer alır. H (kalp tipi) ve M (kas tipi) alt birimlerin üretimi farklı şekilde ifade edilen ayrı genetik lokuslar tarafından denetlenir. LDH-6 denen izoform ise ağır hastalıklarda rastlanan bir formdur.

- LDH1 elektroforezde anoda doğru en hızlı göç eden fraksiyondur (LDH5 ise en yavaş). Diğerleri de numara sırasına göre göç ederler.
- Eritrosit sitozolü çok fazla LDH içerir bu yüzden hemolizde en erken yükselen parametredir. Özellikle kan alım tekniğindeki hatalar sırasında oluşan kan tüpü içindeki hemolizlerde, örnekte LDH hemen yükselir, hemoliz daha şiddetliyse AST ve potasyum yükselmeleri de eşlik eder.
- Plazmada en fazla bulunan, eritrosit kaynaklı izoform LDH2'dir.
- LDH yükseklikleri; 1) myokard enfarktüsünde, 2) hemolizde ve 3) karaciğer, böbrek, akciğer ve iskelet kası hastalıklarında artar.
- En fazla LDH artşı pernisyöz anemilerde (veya megaloblastik anemiler) oluşur ve normalin 10-50 kat artşı ile karekterizedir.
- AMI'de 12-18 saate artmaya başlar, 48-72 saate pik yapar ve 6-10 günde normale gelir. Akut MI'da LDH1/LDH2 oranı artar (fipped LDH paterni). LDH1 dominant hale gelir ve CK artşı ile beraber tanıda yardımcıdır.

2.2.4. KARDİYAK TROPONİNLER:

Kontraktil proteinlere tutunmuş troponinler üç farklı subunitten oluşur; Troponin-C (kalsiyum bağlayan komponent), troponin-I (inhibitor komponent) ve troponin T (tropomyozin bağlayan komponent). Troponinler, enzimatik aktiviteye sahip olmayan proteinlerdir. Troponinler, iskelet kası ve kardiak kas kökenlidir. Troponin ana olarak myofbriller de (%94-97) ve çok az da sitoplazmik (%3-6) olarak bulunur. Troponin-C, kardiyak ve çizgili kasta aynıdır bu yüzden kardiyak marker olarak kullanılmaz. Kardiak spesifk troponin T (cTnT) ve kardiak spesifk troponin I (cTnI) ise kalbe spesifktir. Kanda bu izoformların görülmesi, hemen daima myokardial nekroz düşündürür.

Hem cTnI hem de cTnT akut myokardial enfarktüste, CK-MB gibi erken yükselen markırlardır ve 2-6 saate yükselmeye başlarlar. Normal referans değerlere 4-14 gün sonra dönerler. Özellikle CK-MB ile birlikte yüksekliği, kalp dışı patolojilerde görülen CK-MB yükselmelerini ekarte etrir. Gögüs ağrısı olanlarda risk değerlendirilmesine olanak verir.

AMI olmadan unstabil anginaya bağlı myokardial hasarın duyarlı bir göstergesidir. Gögüs ağrısı olan hastada normal EKG, normal CK-MB ve yükselmiş cTn saptanması gelişecek bir koroner arter hastalığı için yüksek riski gösterir.

113

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

KLİNİK ENZİMOLOJİ

Plazma enzimleri iki ana grup olarak sınıflanabilir. Bunlardan birincisi, başta karaciğer olmak üzere organlar tarafından sentezlenip plazmaya salınan enzimlerdir. Bu enzimler plazmada aktiftirler ve **"plazmaya özgü"** veya **"plazmada fonksiyonel"** enzimler olarak adlandırılırlar. Plazmaya özgü enzimlere örnek; **lipoprotein lipaz, pseudokolinesteraz, pıhtılaşma faktörleri (veya proenzimleri) ve plazmin gibi pıhtı parçalayan enzimlerdir.** İkincisi ise normal hücre turnover'ı sırasında hücrelerden plazmaya salgılanan enzimlerdir. Normalde bunlar intrasellüler enzimlerdir ve bu enzimlerin plazmada herhangi bir fonksiyonu yoktur. Bunlara da **"dokuya özgü"** veya **"nonfonksiyonel plazma"** enzimleri denir.

HEPATOBİLİYER SİSTEM ENZİMLERİ

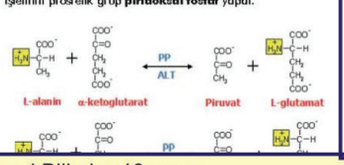
AMİNOTRANSFERAZLAR (TRANSAMİNAZLAR)

Transaminazlar, bir amino asit ile bir α-ketoasit arasında amin grubu transferi yaparlar. Birçok amino asitin transaminazı vardır; **AST** ve **ALT** dışındaki transaminaz grubu enzimlerin kan seviyesindeki değişikliklerin herhangi bir klinik anlamı olmadığı için ölçümleri de yapılmaz.

AST/SGOT (Aspartat amino transferaz veya serum glutamik oksaloasetik transferaz): Aspartattan bir amin grubunu α-ketoglutarata aktarır ve kendisi oksaloasetata dönerken α-ketoglutarat glutamata çevirir. Tüm transaminazlar gibi AST'de prostetik grup olarak **piridoksal fosfat** veya amin içeren formu **piridoksamin fosfat** kullanır. AST, aspartatın sentez ve yıkımında önemli bir enzimdir. AST, karaciğerde mitokondriyal diğer dokulara göre sitozolik yerleşir. AST kalp kası, iskelet kası, karaciğer ve böbrek kaynaklıdır. Myokard enfarktüsünde, karaciğer hastalıklarında ve kas yıkımıyla giden hastalıklarda serumdaki AST aktivitelerinde artma tesbit edilir.

ALT/SGPT (Alanin amino transferaz veya serum glutamik pirüvik transferaz): Alaninden bir amin grubunu α-ketoglutarata aktarır ve kendisi piruvata dönerken α-ketoglutarat glutamata çevirir. Bu enzim de kofaktör olarak **piridoksal fosfat** kullanır. ALT ana olarak karaciğer ve böbrekte bulunur. ALT sadece sitoplazmik yerleşimli bir enzimdir.

Her iki reaksiyonda da amin grubunun koparılması ve transferi işlemini prostetik grup **piridoksal fosfat** yapar.



AST hem kalp hem de karaciğer hastalıklarında artarken, ALT sadece karaciğer hastalıklarında artar, bu yüzden **ALT karaciğer için daha spesifiktir.** Karaciğerin parankimal hastalıkları dışında ALT artışları nadiren gözlenir. Kalp hastalıklarındaki AST artışı, kalp kasında AST miktarının diğer dokulara göre göreceli daha fazla olmasından kaynaklanır. AMI'de 6-8 saatte artmaya başlar, 18-24 saatte pik yapar ve 4-5 günde normale döner. AST aktivitesinin maksimum değerleri kardiyak hasarın derecesi ile kabaca orantılıdır.

ALKALEN FOSFATAZ (ALP)

Hücre membranında lokalizedir ve **pH 10** civarında maksimal katalitik aktivite gösterir. Pratik olarak tüm dokularda bulunan ALP, **karaciğer, kemik, plasenta,** ince barsak epiteli ve böbreklerde yüksek miktarda yer alır. ALP ölçümleri iki grup hastalıkta önem kazanır; **hepatobilier** hastalıklar ve **osteoblastik aktivitenin** arttığı kemik hastalıkları.

ALP ölçümündeki en büyük sıkıntı, yükselen ALP düzeyinin hangi organa ait olduğuna (özellikle karaciğer ve kemik patolojilerinin ayrımının yapılabilmesi) karar verebilmektir. Dolayısı ile kanda yükselmiş ALP aktivitesinin hangi izoform olduğunu belirleyebilmek önemlidir. ALP izoenzimlerinin ayrımında birkaç yöntem kullanılabilir.

Karaciğer izoenzimi: Isıya kemik izoenziminden daha dayanıklıdır. Yüksek bulunan bir ALP düzeyi ayrım için 56°C'de inkübe edilir ve tekrar ölçülür. Eğer yine yüksek saptanırsa ALP'nin karaciğer izoenzimi olduğu düşünülür.

Kemik izoenzimi: 56°C'ye ısıtmakla tamamen yok olur. Ayrıca lektinle de presipite olur. Kemikle **osteoblastik** aktivite sırasında artar.

Plasenta izoenzimi: Özellikle 3. trimesterde gebelerde rastlanır. Gebeliğin son dönemlerinde tüm gebelerde ALP yüksektir ve herhangi bir patolojiye işaret etmez.

Barsak izoenzimi: İnce barsak lezyonlarında yükselir.

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 034

Kasalarda diye adlandırılan izoformları vardır.

Hepatobilier hastalıklar, serum ALP aktivitesinin artışına neden olur. Safra kanalı tıkanmasına yanıt olarak karaciğerde ALP sentezi artar. Karaciğer kanserlerinde ve metastazlarında da serum ALP aktiviteleri yüksek seyreder.

Osteoblastik aktivite artışı ile giden hastalıklar da ALP'yi arttırırlar. Kemik hastalıkları içinde, en yüksek serum ALP düzeylerine **Paget hastalığında** rastlanır. Osteomalazi, raşitizm, primer-sekonder hiperparatiroidiler, osteojenik kemik kanserleri ve kanlı kemiklerin iyileşme dönemi ALP'nin kemik izoenziminin arttığı diğer durumlardır. Ergenlik döneminin sonuna kadar çocuklarda osteoblastik aktivite yüksek olduğu için ALP seviyeleri de erişkinden yüksektir (çocuklarda referans aralığı da erişkinden yüksektir).

GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ (GGT)

Renal proksimal tubul, karaciğer, pankreas ve ince barsak GGT'nin en fazla bulunduğu bölgelerdir. Çoğu karaciğer kökenlidir. GGT, hücre membranında önemli oranda bulunur, amino asitlerin ve peptitlerin, γ-glutamil peptitleri şeklinde hücre içine alınmasını sağlar. Aşağıdaki reaksiyonu katalizleyerek, glutatyonla birlikte amino asit ve küçük peptitlerin membrandan taşınmasından sorumludur (γ-glutamil siklusu).

Amino asit + GSH → γ-glutamil amino asit + sisteinilglisin

Serumda bulunan GGT özellikle hepatobilier sistemden gelir ve tüm hepatobilier sistem hastalıklarında serumda GGT aktivitesi artar. Özellikle hepatobilier hastalıkların en **sensitif** göstergesidir ama spesifitesi düşüktür.

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 034

Transaminazların arttığı durumlar; akut ve kronik hepatitler, yağlı hepatit, ekstrahepatik safra yolu obstriksiyonu, şok veya karaciğer iskemisi, sağ kalp yetmezliğine bağlı akut konjesyon, metabolik karaciğer hastalıkları, toksik hepatitler, karaciğer neoplazileri ve sistemik hastalıklar olarak sayılabilir. Karaciğer hastalıkları, transaminazları yükselten en önemli patolojilerdir. Non-alkolik karaciğer yağlanması transaminazları arttıran en sık sebeptir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

Kemik ve plasenta da olmadığı için ALP yüksekliğiyle beraber değerlendirildiğinde, ALP yükselmesinin karaciğer kökenli olup olmadığını destekler. ALP ile birlikte yükselmeleri karaciğer patolojilerine işaret ederken, GGT normal sınırlardayken ALP yükselmesi kemik patolojilerini düşündürür.

GGT **mikrozomal** bir enzim olup **alkol kullanımı** da dahil olmak üzere, hepatik mikrozomal enzim indiksiyonu yapan ajan maruziyetinde yükselir. Bu yüzden alkolik hasta takibinde izlem amaçlı kullanılabilir. Mikrozomal enzim sistemini stimüle eden ilaçlarda da indüklenebilir (fenobarbital, antidepresanlar, antikonvülzanlar ve kontraseptifler).

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 035

5'-NT'da aynı GGT gibi, ALP yüksekliğinin karaciğer kökenli olup olmadığını ayırt etmede kullanılır. Çünkü 5'-NT hepatobilier hastalıklar dışında artmaz. Hepatobilier hastalıkların en **spesifik** göstergesidir. Özellikle kolestaz da yükselirler.

Glutamat dehidrojenaz (çinko içeren mitokondrial bir enzimdir ve karaciğer hasarında artar) ve **lösin aminopeptidaz** (hepatobiliar hastalıklarda artar) hepatobiliar sistemin diğer enzimleridir.

İSKELET KASI VE KALP KASI ENZİMLERİ

KREATİN KİNAZ (CK)

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 035

İskelet kası ve kalp kası başta olmak üzere, beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistem de yer alır. Sitoplazmik ve mitokondriyal yerleşim gösterir. M ve B polipeptit zincirleri olmak üzere iki farklı subüniten meydana gelir.

CK-BB (CK1): Başlıca beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde bulunur.

CK-MB (CK2): Kalp kasında oldukça yüksektir, az miktarda çizgili kaslarda bulunur.

CK-MM (CK3): İskelet kası, kalp kası gibi tüm çizgili kas dokusunda bulunur.

CK-MB, akut myokard enfarktüsünde 4-6 saatte yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 48-72 saatte normale döner. CK-MB mass son zamanlarda kullanıma girmiştir. Kütle ölçümü yaparak CK-MB tayini yapar.

Total CK seviyeleri tüm musküler distrfoilerde artar. Klinik semptomlar görülmeye başlamadan önce distrofili çocuklarda

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 035

LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDH)

Glikolitik yolakta son basamak olan piruvat laktat dönüşümünü çift yönlü yapan ve tüm hücrelerde bol miktarda bulunan, sitoplazmik bir enzimdir. Bu yüzden en küçük doku hasarında kanda konsantrasyonu hemen yükselir. Dört polipeptit zincirden oluşmuş tetramerik bir proteindir. Enzim, **EDTA** tarafından inhibe edilir.

LDH beş farklı izoenzimi olan bir tetramerdir. LDH izoenzimleri dördüncü yapı düzeyinde farklılaşır. Sonuçta beş farklı tip izoenzim oluşur ve bu izoenzimlerin dokulardaki yoğunlukları farklıdır.

LDH1	→ **HHHH veya H_4**	→	**Kalp kası**
LDH2	→ **HHHM veya H_3M**	→	**Eritrosit**
LDH3	→ **HHMM veya H_2M_2**	→	**Akciğer, lenfosit, dalak ve pankreas**
LDH4	→ **HMMM veya HM_3**	→	**İskelet kası**
LDH5	→ **MMMM veya M_4**	→	**Karaciğer**

LDH1 elektroforezde anoda doğru en hızlı göç eden fraksiyondur (LDH5 ise en yavaş). Diğerleri de numara sırasına göre göç ederler.

Eritrosit sitozolü çok fazla LDH içerir bu yüzden hemolizde en erken yükselen parametredir. Özellikle kan alım tekniğindeki hatalar sırasında oluşan kan tüpü içindeki **hemolizlerde**, örnekte **LDH hemen yükselir,** hemoliz daha şiddetliyse AST ve potasyum yükselmeleri de eşlik eder.

Plazmada en fazla bulunan, eritrosit kaynaklı izoform LDH2'dir.

LDH yüksklikleri; myokard enfarktüsünde (LDH1), hemolizde (LDH2) ve karaciğer (LDH5), böbrek-akciğer (LDH3) ve iskelet kası hastalıklarında (LDH4) artar.

AMI'de 12-18 saate artmaya başlar, 48-72 saate pik yapar ve 6-10 günde normale gelir.

KARDİYAK TROPONİNLER

Kontraktil proteinlere tutunmuş troponinler üç farklı subunitten oluşur; **Troponin-C** (kalsiyum bağlayan komponent), **troponin-I** (inhibitor komponent) ve **troponin T** (tropomyozin bağlayan komponent). Troponinler, enzimatik aktiviteye sahip olmayan proteinlerdir ve iskelet kası ve kardiak kas kökenlidir. Troponin-C, kardiyak ve çizgili kasta aynıdır bu yüzden kardiyak marker olarak kullanılmaz. **Kardiak spesifk troponin T (cTnT)** ve **kardiak spesifk troponin I (cTnI)** ise kalbe spesifktir. Kanda bu izoformların görülmesi, hemen daima myokardial nekroz düşündürür.

Hem cTnI hem de cTnT akut myokardial enfarktüste, CK-MB gibi erken yükselen markırlardır ve 2-6 saate yükselmeye başlarlar. Normal referans değerlere 4-14 gün sonra dönerler.

MYOGLOBİN

Tüm kas dokusunda bulunan ve oksijeni depolayan proteindir, troponinler gibi enzim aktivitesine sahip değildir. Her türlü kas yıkımında yükselir. AMI'da en erken yükselen markırdır (1. saate genellikle yükselmiştr). Myoglobin, idrarla atıldığı için, myoglobinin yükselen kan seviyeleri ile birlikte myoglobinüride sıklıkla olmaktadır.

NATRİÜRETİK PEPTİTLER

Üç tane natriüretik peptit izole edilmiştir; ANP (atrial natriüretik peptit), BNP (brain natriüretil peptit) ve CNP (C-tipi natriüretik peptit). ANP ve BNP kardiyak myositlerde üretilirken, CNP endotelyal hücre kökenlidir. ANP ana olarak atriumdan köken alırken, BNP ventrikül kökenlidir. ANP ve BNP azalmış kardiyak output sebebiyle gerilen myositlerden salınırlar, miyokartta artmış gerginlik kalp yetmezliğinin sonucudur. Böylece ANP ve BNP aşırı volüm yüklenmesi sebebiyle gerilen myokard dokusundan salınır, volümü azaltmak için idrar çıkışını arttırmaya çalışırlar. Serum BNP seviyeleri kalp yetmezliğinin tanı ve takibinde kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Kemik ve plasenta da olmadığı için ALP yüksekliğiyle beraber değerlendirildiğinde, ALP yükselmesinin karaciğer kökenli olup olmadığını destekler. ALP ile birlikte yükselmeleri karaciğer patolojilerine işaret ederken, GGT normal sınırlardayken ALP yükselmesi kemik patolojilerini düşündürür.

GGT **mikrozomal** bir enzim olup **alkol kullanımı** da dahil olmak üzere, hepatik mikrozomal enzim indiksiyonu yapan ajan maruziyetinde yükselir. Bu yüzden alkolik hasta takibinde izlem amaçlı kullanılabilir. Mikrozomal enzim sistemini stimüle eden ilaçlarda da indüklenebilir (fenobarbital, antidepresanlar, antikonvülzanlar ve kontraseptifler).

5'-NÜKLEOTİDAZ (5'-NT)

5'-nükleotidaz, pürin nükleotitlerinin yıkımında etkilidir ve nükletit-5-monofosfatlardan (AMP ve GMP) fosfat grubunu koparır.

5'-NT'da aynı GGT gibi, ALP yüksekliğinin karaciğer kökenli olup olmadığını ayırt etmede kullanılır. Çünkü 5'-NT hepatobilier hastalıklar dışında artmaz. Hepatobilier hastalıkların en **spesifik** göstergesidir. Özellikle kolestaz da yükselirler.

Glutamat dehidrojenaz (çinko içeren mitokondrial bir enzimdir ve karaciğer hasarında artar) ve **lösin aminopeptidaz** (hepatobilier hastalıklarda artar) hepatobilier sistemin diğer enzimleridir.

İSKELET KASI VE KALP KASI ENZİMLERİ

KREATİN KİNAZ (CK)

Kreatin ve ATP'den kreatin fosfat reaksiyonunu çift yönlü katalizler ve aktivasyonu için Mg^{+2} iyonu gerektirir.

$$\text{Kreatin} + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{CK}} \text{Kreatin-P} + \text{ADP}$$

İskelet kası ve kalp kası başta olmak üzere, beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistem de yer alır. Sitoplazmik ve mitokondriyal yerleşim gösterir. M ve B polipeptit zincirleri olmak üzere iki farklı subünitten meydana gelir.

CK-BB (CK1): Başlıca beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde bulunur.

CK-MB (CK2): Kalp kasında oldukça yüksektir, az miktarda çizgili kaslarda bulunur.

CK-MM (CK3): İskelet kası, kalp kası gibi tüm çizgili kas dokusunda bulunur.

CK-MB, akut myokard enfarktüsünde 4-6 saatte yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 48-72 saatte normale döner. CK-MB mass son zamanlarda kullanıma girmiştir. Kütle ölçümü yaparak CK-MB tayini yapar.

Total CK seviyeleri tüm musküler distrfoilerde artar. Klinik semptomlar görülmeye başlamadan önce distrofili çocuklarda 7-10 kat yüksek total CK seviyeleri görülür.

Makro CK: CKBB'nin IgG'ler (bazen de IgA) ile yaptığı kompleksdir. CKBB+IgG kompleksi vücuttan elimine edilemez ve çok yüksek miktarlara ulaşır.

LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDH)

Glikolitik yolakta son basamak olan piruvat laktat dönüşümünü çift yönlü yapan ve tüm hücrelerde bol miktarda bulunan, sitoplazmik bir enzimdir. Bu yüzden en küçük doku hasarında kanda konsantrasyonu hemen yükselir. Dört polipeptit zincirden oluşmuş tetramerik bir proteindir. Enzim, **EDTA** tarafından inhibe edilir.

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 035

LDH beş farklı izoenzimi olan bir tetramerdir. LDH izoenzimleri dördüncü yapı düzeyinde farklılaşır. Sonuçta beş farklı tip izoenzim oluşur ve bu izoenzimlerin dokulardaki yoğunlukları farklıdır.

LDH1	→	**HHHH veya H_4**	→ **Kalp kası**
LDH2	→	**HHHM veya H_3M**	→ **Eritrosit**
LDH3	→	**HHMM veya H_2M_2**	→ **Akciğer, lenfosit, dalak ve pankreas**
LDH4	→	**HMMM veya HM_3**	→ **İskelet kası**
LDH5	→	**MMMM veya M_4**	→ **Karaciğer**

LDH1 elektroforezde anoda doğru en hızlı göç eden fraksiyondur (LDH5 ise en yavaş). Diğerleri de numara sırasına göre göç ederler.

Eritrosit sitozolü çok fazla LDH içerir bu yüzden hemolizde en erken yükselen parametredir. Özellikle kan alım tekniğindeki hatalar sırasında oluşan kan tüpü içindeki **hemolizlerde**, örnekte **LDH hemen yükselir,** hemoliz daha şiddetliyse AST ve potasyum yükselmeleri de eşilik eder.

Plazmada en fazla bulunan, eritrosit kaynaklı izoform LDH2'dir.

LDH yükseklikleri; myokard enfarktüsünde (LDH1), hemolizde (LDH2) ve karaciğer (LDH5), böbrek-akciğer (LDH3) ve iskelet kası hastalıklarında (LDH4) artar.

AMI'de 12-18 saate artmaya başlar, 48-72 saate pik yapar ve 6-10 günde normale gelir.

KARDİYAK TROPONİNLER

Kontraktil proteinlere tutunmuş troponinler üç farklı subunitten oluşur; **Troponin-C** (kalsiyum bağlayan komponent), **troponin-I** (inhibitor komponent) ve **troponin T** (tropomyozin bağlayan komponent). Troponinler, enzimatik aktiviteye sahip olmayan proteinlerdir ve iskelet kası ve kardiak kas kökenlidir. Troponin-C, kardiyak ve çizgili kasta aynıdır bu yüzden kardiyak marker olarak kullanılmaz. **Kardiak spesifk troponin T (cTnT)** ve **kardiak spesifk troponin I (cTnI)** ise kalbe spesifktir. Kanda bu izoformların görülmesi, hemen daima myokardial nekroz düşündürür.

Hem cTnI hem de cTnT akut myokardial enfarktüste, CK-MB gibi erken yükselen markırlardır ve 2-6 saate yükselmeye başlarlar. Normal referans değerlere 4-14 gün sonra dönerler.

MYOGLOBIN

Tüm kas dokusunda bulunan ve oksijeni depolayan proteindir, troponinler gibi enzim aktivitesine sahip değildir. Her türlü kas yıkımında yükselir. AMI'da en erken yükselen markırdır (1. saate genellikle yükselmiştr). Myoglobin, idrarla atıldığı için, myoglobinin yükselen kan seviyeleri ile birlikte myoglobinüride sıklıkla olmaktadır.

NATRİÜRETİK PEPTİTLER

Üç tane natriüretik peptit izole edilmiştir; ANP (atrial natriüretik peptit), BNP (brain natriüretil peptit) ve CNP (C-tipi natriüretik peptit). ANP ve BNP kardiyak myositlerde üretilirken, CNP endotelyal hücre kökenlidir. ANP ana olarak atriumdan köken alırken, BNP ventrikül kökenlidir. ANP ve BNP azalmış kardiyak outputsebebiyle gerilen myositlerden salınırlar, miyokartta artmış gerginlik kalp yetmezliğinin sonucudur. Böylece ANP ve BNP aşırı volüm yüklenmesi sebebiyle gerilen myokard dokusundan salınır, volümü azaltmak için idrar çıkışını arttırmaya çalışırlar. Serum BNP seviyeleri kalp yetmezliğinin tanı ve takibinde kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ — Biyokimya Soru Kampı — 39

106. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin kandaki seviyesi hem çocuklarda hem de gebelerde fizyolojik olarak erişkinlerden yüksektir?

A) GGT
B) ALP
C) CK
D) LDH
E) AST

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 039

107. Hemolizli bir kan örneğinde aşağıdaki laboratuvar parametrelerinden hangisi, hemoliz kaynaklı yüksek ölçülmez?

A) Potasyum
B) Demir
C) Direk bilirubin
D) Laktat dehidrojenaz
E) Glukoz

108. Elektirik çarpması sonucu acil servise getirilen 30 yaşındaki bir inşaat işçisinde, aşağıdaki laboratuvar markırlarından hangisi hastada artmış kas yıkımını belirlemek amacıyla kullanılmaz?

A) Kanda yükselen 5'-nükleotidaz
B) Kanda yükselen total CK
C) Kanda ve idrarda yükselen myoglobin
D) İdrarda yükselen 3-metil histidin
E) Kanda yükselen LDH

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

Orijinal Soru: Temel Bilimler 47

47. Örnek alırken pamuklu eküvyon önerilmez
N. gonorrhae

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

BORDETELLA

Bordetella pertussis boğmaca etkenidir. **Zorunlu aerob**, katalaz ve oksidaz pozitif, küçük gram negatif kokobasil.

Sadece insanlarda hastalık yapar ve damlacık enfeksiyonuyla bulaşır.

Solunum yollarının siliyer epitel hücrelerini tutar fakat daha derin dokulara ilerlemez.

İnvazyon yapmadan sadece ekzotoksiniyle hastalık oluşturan bir etkendir.

Anneden geçen antikorlar koruyucu olmadığından 6 aydan küçük çocuklar hastalığa yakalanabilir. En fazla RSV ile koenfeksiyon oluşturur.

Patogenez

Flamentöz hemaglutinin (protein yapıda pili) ve pertaktin: Dış membran proteinidir ve bakterinin siliyer epitel hücrelerine tutunmasını sağlar.

Pertusis toksini (5B-1A): Solunum epiteline en çok zarar veren toksindir.

ADP ribozilasyonuyla adenilat siklazı aktive eder.

Konak hücre reseptörlerine tutunmaya aracılık eder.

Kemokin reseptörlerinde sinyal transdüksiyonunu inhibe ettiğinden lenfositlerin lenfoid dokuya girmesine engel olur. Bu nedenle **boğmacada lenfositoz görülür.**

Pankreastan insülin salınımını arttırarak **hipoglisemiye** neden olur.

Temas ettiği dokularda histamine duyarlılığı arttırdığından saman nezlesi türünden semptomlara neden olur.

Bakterinin kendisi de adenilat siklaz salgılar. Bakteriyel adenilat siklaz hücre içinde kalmodulinle birleşerek aktivite kazanır ve nötrofillerin bakterisidal aktivitesini engeller.

Trakeal sitotoksin: Bakterinin peptidoglikan tabakası endotoksin gibi nitrik oksit salınımına neden olarak siliyer epiteli tahrip eder.

Lipopolisakkarit: iki tanedir. Biri lipit A, diğeri Lipit x yapısında olup sitokin salınımına ve alternatif kompleman yolu aktivasyonuna neden olur. Aşının yan etkilerinden sorumludur.

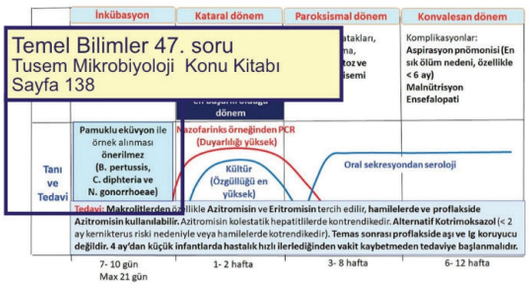
Dermonekrotik toksin: Vazokonstriksüyona neden olarak trakea'da iskemi ve nekroza neden olur.

Klinik

Kuluçka süresi 7-10 gün olup uzun süre devam eden bir hastalıktır (6-10 hafta).

Kataral dönem: İki hafta boyunca nezle ve düşük düzeyde ateş görülür. Bulaşıcılığın en yüksek olduğu dönem. Kültürde bakteriyi üretme ihtimalinin en yüksek olduğu dönem ve antibiyotik tedavisinin en etkili olduğu dönemdir.

Paroksismal öksürük dönemi: Nöbet sırasında 10-20 kez boğulurcasına öksürdükten sonra bir iç çekme sesi veya akciğerde biriken balgamın öksürük sırasında farinksi tıkamasıyla kusma görülür. Bunun sonucunda malnutrisyon gelişebilir.



Şekil: Boğmacada klinik ve tanı

Konvalesan (iyileşme) dönem: En sık solunum yolu komplikasyonları görülür. Ölüm genellikle asiprasyon pnömonisine bağlı gelişir. Pnömotoraks, amfizem ve atelektazi gelişebilir.

SSS komplikasyonları: Paroksismal öksürük nöbetlerine bağlı olarak ensefalit ve konvülsiyonlar gelişir.

Malnütrisyon: Çocuklarda sık görülür.

Tanı

Hastalarda lenfositoz görülür (> 20. 000 mm³). **En duyarlı tanı yöntemi PCR'dır.** Direk floresan antikor ve PCR'ın kullanılamadığı durumlarda kültür yapılabilir. Aşılı bireylerde ve paroksismal öksürük döneminden sonra alınan numunelerde üreme şansı düşüktür. Üreyebilmesi için besiyerinde mutlaka nikotinamid bulunmalıdır. Kalsiyum alginatlı swap ile alınan ve amies şarkoallı transport besiyerinde taşınabilen boğaz sürüntü örnekleri **Regan-Lowe şarkoal veya Bordet-Gengou** besiyerine ekilebilir. İmmün çocuklarda geçici nazofarinks taşıyıcılığı olabilir. Ayrıca solunum yollarında kolonize olan ve pertusis benzeri tablo oluşturabilen B. holmesii tespit edebilen PCR kitleri bulunmaktadır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 47

47. Örnek alırken pamuklu eküvyon önerilmez
N. gonorrhae

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

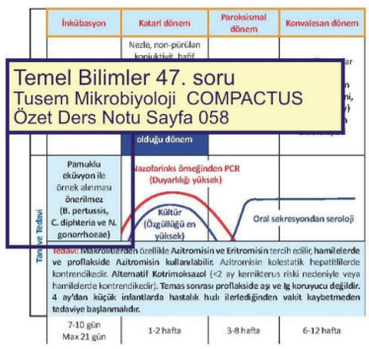
Patogenez

Flamentöz hemaglutinin (protein yapıda pili) ve pertaktin: Dış membran proteinidir ve bakterinin siliyer epitel hücrelerine tutunmasını sağlar.

Pertusis toksini (5B-1A): Solunum epiteline en çok zarar veren toksindir.

ADP ribozilasyonuyla adenilat siklazı aktive eder.

Lipopolisakkarit: iki tanedir. Biri lipit A, diğeri Lipit x yapısında olup sitokin salınımına ve alternatif kompleman yolu aktivasyonuna neden olur. Aşının yan etkilerinden sorumludur.



Şekil: Boğmacada klinik ve tanı

Tanı

En duyarlı tanı yöntemi PCR'dır. Direk floresan antikor ve PCR'ın kullanılamadığı durumlarda kültür yapılabilir. Boğaz sürüntü örnekleri **Regan-Lowe şarkoal veya Bordet-Gengou** besiyerine ekilebilir.

Tedavi ve Korunma

DTaP aşısı 2, 4, 6, 18. ay ve 6 yaşında yapılır. **Asellüler toksoid aşıda flamentöz hemaglutinin, pertaktin (dış membran proteini), fimbria 2 ve 3 antijeni ile detoksifiye pertusis toksini bulunmaktadır. Bu aşıda lipopolisakkarit bulunmadığından ölü aşıda görülen yan etkilere neden olmaz.**

Aşının kontraendike olduğu durum anaflaksi ve ensefalopati görülmesidir.

GRAMLA BOYANMAYAN BAKTERİLER

1. **Legionella** pneumophila safranin boyasını almadığı için
2. Mycobacteriumlar hücre duvarında lipit oranı yüksek (mikolik asit) olduğundan asido rezistan boyanır.
3. Mycoplasma ve Ureaplasma'nın hücre duvarı olmadığından gramla boyanmaz.
4. Chlamydia ve Ricketsiya zorunlu intrasellüler olduğundan giemza ile boyanabilir.
5. **Spiroketler:** Treponema, Leptospira ve Borrelia çok ince olduklarından karanlık alan mikroskobisiyle gösterilebilir.

LEGİONELLA

L. pneumophila nonfermenter, katalaz ve oksidaz pozitif pleomorfik basildir. Gramla boyanmaz (safranini almadığı için). Zorunlu aerob olup bir çok legionella türü polar flagellasıyla hareketlidir.

Nemli ortamlarda uzun süre canlı kaldığından klima, duş başlığı gibi sıcak su (50°C'de 30 dakika dayanır) sistemlerinin bulunduğu kaplıca vb. yerlerde aerosol yoluyla insanlara bulaşır.

Hayvan rezervuarı ve insandan-insana bulaş tespit edilmemiştir.

Virülans Faktörleri

En önemli virülans faktörü fagozom-lizozom füzyonunu engelleyerek makrofajların içinde yaşayabilmesidir. Ayrıca amiplerin (Acanthamoeba ve Neegleria) içinde de yaşayabilir. Legionellaya karşı temel konak savunma sistemi hücresel immün sistemdir.

Klinik

İmmünitesi sağlam konakta genellikle asemptomatiktir.

Semptomatik hastalık iki şekilde olur;

1. **Lejyoner hastalığı: Genellikle L. pneumophila serogrup tip 1 ile oluşur** (%80). 2-10 günlük inkübasyon döneminden sonra atipik pnömoni (ateş, halsizlik, kuru öksürük), majör konfüzyon ve sulu ishal gelişir. Hastada genellikle LDH seviyesinde yükseklik, hipofosfatemi ve hiponatremi vardır. **Hiponatremi (< 130 mEq/L) önemli bir bulgu olup diğer pnömoni etkenlerine göre daha sık görülür. Akciğerlerde multilober konsolidasyon ve mikroapseler oluşur.**
2. **Pontiac ateşi:** 1-2 günlük inkübasyon süresinden sonra pnömoni olmadan grip benzeri semptomlarla karakterizedir.

Tanı

Mikroskobi: Balgamın gram boyasında nötrofiller gösterilmesine rağmen bakteri tespit edilemez (çünkü gramla boyanmaz). Klinik örneklerin mikroskobik tanısında dieter gümüş boyası veya direk floresan antikor testi kullanılabilir.

Kültür: Altın standarttır. Üremek için yüksek oranda **sistein ve demire** gereksinim gösterir. **Bu özellikler BCYE (buffered charcoal yeast extract) agarda mevcuttur.** Bu besiyerinde 3-5 günde küçük (1-3 mm) koloniler oluşturur. L. pneumophila hippurat hidrolize ettiğinden diğer türlerden ayırt edilir.

Üriner antijen testi: İdrarla atılan legionellaya özgü lipopolisakkarit antijenler tespit edilir. Özellikle L. pneumophila serogrup tip 1 için duyarlı bir testtir. İmmün yetmezliklilerde bir sene süreyle üriner antijen tespit edilebilir.

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT): Solunum yolu örnekleri için en duyarlı yöntem olmakla birlikte doku örnekleri için kültür daha duyarlı bir yöntemdir.

Tedavi

Betalaktamaz salgıladığından ve betalaktam antibiyotikler makrofajların içine iyi giremediğinden **tedavide makrolitler veya kinolonlar kullanılır.**

MYCOBACTERİUM TUBERCULOSİS

Zorunlu aerob, hareketsiz ve sporsuz bir bakteridir.

Niasin pozitif olması ve NAP testiyle (üremenin inhibisyonu) diğer türlerden ayırt edilir. Isıya duyarlı katalaz aktivitesine sahiptir (68 °C'de katalaz negatiftir).

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. Tedavide fekal mikrobiata transferi
C. difficile

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

5. Yaş (> 65)
6. GIS cerrahi girişimleri
7. Altta yatan hastalık (İnflamatuar barsak hastalıkları, diyabet vb.)

Klinik ve Patogenez

Kolon florasında bulunan anaeroblar C. difficile'nin gastrointestinal sistem kolonizasyonunu engeller. Fakat çeşitli nedenlerle floranın baskılanması C. difficile kolonizasyonuna zemin hazırlar. Bu durumda eğer kişinin immün sistemi etkene yeterince cevap verebilirse asemptomatik taşıyıcılık meydana gelir (Sağlık personelinde %40-70) fakat yeterince cevap verilemezse bakterinin salgılamış olduğu toksin A ve B çeşitli inflamatuar mediyatörlerin salınımına neden olarak mukozal permiabilite artışına, sıvı sekresyonuna ve hemorajiye neden olur. **Toksin veya bakteri kan dolaşımına geçmez.** Eğer kolonik enflamasyon (kolit) ilerlerse pseudomembranöz enterokolit, fulminan kolit veya toksik megakolon (mortalite %65) gelişebilir ve %20 vakada relaps görülebilir.

Kolit ve PME bulunanlarda gaitada lökosit görülür ve gizli kan pozitiftir. Ateş, karında şişlik, hassasiyet ve lökositoz tespit edebilir.

Ayırıcı tanıda diğer enfeksiyon etkenleri düşünülebileceği gibi, inflamatuar barsak hastalıkları Chron ve Ülseratif kolit (kanlı ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma ve aile hikayesi) veya iskemik kolit (vasküler hastalık hikayesi, yemeklerle ilişkili ağrı) düşünülebilir.

Tanı

Kültürde (CCDA besiyeri) bakterinin üretilmesi tanı koydurmaz bakterinin toksin ürettiğinin gösterilmesi gerekir.

Tanı dışkıda toksin A ve B'nin gösterilmesiyle konur (ELISA vb.). Duyarlılığı düşük özgüllüğü yüksektir.

Tanı Testlerinde Duyarlılık Sıralaması

1. **PCR ile toksin üreten genin tespiti en duyarlı yöntemdir.**
2. Sitotoksik etkinin gösterilmesi. Toksinin B'nin hücre kültüründe sitopatik etkisi gösterilebilir.
3. **EIA testi ile Toksin A/B + Glutamat dehidrogenaz'ın tespit edilmesi. Glutamat dehidrogenaz testinin (GDH) duyarlılığı yüksek özgüllüğü düşüktür bu nedenle tarama testi olarak kullanılır.**

PME tanısında ise altın standart kolonoskopidir.

Tedavi

Bu duruma neden olduğu düşünülen antibiyotik kesilir.

Tedavide ilk tercih oral vankomisindir. RNA polimerazın sigma subünitine etki ederek protein sentezini inhibe eden **fideksomisin (makrolit) kullanılabilir.** Alternatif olarak şiddetli olmayan vakalarda metranidazol kullanılabilir.

Fulminan ve şiddetli komplikasyon gelişmiş vakalarda metranidazol + vankomisin verilebilir.

C. difficile'in toksinine bağlanan monoklonal antikor bezlotoksumab kullanılabilir.

Temel Bilimler 48. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 107

Eğer antibiyotiğin kesilmesi uygun değilse bu duruma neden olma ihtimali daha düşük olan antibiyotiklere (Aminoglikozit, makrolit, vankomisin ve tetrasiklin) geçilerek beraberinde metranidazol verilir (7 gün). Tedavisinde fekal mikrobiyata transplantasyonunda yeri vardır.

Korunmak için sabunla ellerin yıkanması ve hipoklorit içeren dezenfektanlarla odaların temizlenmesi gerekir.

C. SEPTİCUM

GIS florasında bulunduğundan spontan (nontravmatik) gazlı gangrene neden olur. Özellikle kolon kanseri ve lösemi hastalarında kan kültüründe üreme ihtimali en yüksek etken C. septicum'dur (swarming +). Genellikle hastalarda ilioçekal bölgede enflemasyon (tiflitis), mukozal ülserasyon ve abdominal BT'de ilioçekal duvarda kalınlaşma görülür.

C. sordeli normal doğum veya medikal abortustan sonra fatal toksik şok sendromuna neden olabilir. C. tertium travmatik yara enfeksiyonlarına neden olabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. Tedavide fekal mikrobiata transferi
C. difficile

fekal transplantasyon
C.difficile tedavisi

KLİNİK FORMLARI

1. C.difficile ishali
2. C.difficile koliti
3. Psödomembranöz enterokolit (PME) (sistemik hastalık, lökositoz >20.000hücre/ml,hipoalbuminemi 3g/dl, kolonda sarımsı plaklar ile karakterizedir.)
4. Fulminan kolit (ileus, toksik megakolon, kolonik perforasyon)

KOMPLİKASYONLARI

- Hipotansiyon, böbrek yetmezliği, ileus
- Toksik dilatasyon, toksik megakolon, barsak perforasyonu
- Sepsis

• **Spor** yapısının olması nedeniyle çevrede yıllarca kalabilir. C. difficile taşıyan hasta ile aynı odada kalan kişiler C. difficile ile infekte olabilir. Özellikle asemptomatik C.difficile taşıyıcıları (örneğin sağlık personeli veya yoğun bakımda yatan hastalar) asemptomatik taşıyıcıların çevre kontaminasyonu, sağlık çalışanlarının elleri, önlük, hastanın çevresindeki eşyalarla (masa başı, kapı kolu vb.) da bulaş olabilir.

TANI

Hücre kültüründe toksin tayini diğer tanı yöntemlerine göre altın standarttır.

Temel Bilimler 48. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 433

- EIA ile C. difficile toksin A ve B saptanması: Toksin A+B nin saptanmasıdır. **En sık** kullanılan tanı metodudur. Bu yöntemin duyarlılığı %75, özgüllüğü %99'dur. **Toksin B**'nin saptanması **altın standarttır.**
- Moleküler yöntemlerden PZR ile toksin genleri saptanabilir.
- Sigmoidoskopi ve kolonoskopi C. difficile diyareli hastaların çoğunda gerekli değildir. Perforasyon riski nedeniyle özel durumlar dışında önerilmez. Koloskopi ile kolon mukozasında direk **eksuda plakları** veya **pseudomembranlar** görülmesi ile PMK tanısı konulabilir.

TEDAVİ

İlk basamakta hafif olgularda sadece ishale neden olan antibiyotiğin kesilmesi, antibiyotik zorunlu ise en az C.difficile ile ilişkili ishal yapabilecek antibiyotik uygulanmalıdır.

- Antibiyotik kesilmesi veya düzenlemesi ve rehidratasyon yeterli olabilir.
- **Antimotiliter ilaçlar** (loperamid vb.) toksin birikimine neden olabileceğinden bu ilaçlar **kullanılmamalıdır.**
- Metronidazol (PO, IV), Vankomisin (po, rektal yoldan), Fidaxomicin (PO) kullanılabilir. PME tedavisinde rehberlerde **ilk tercih** ilaç **oral vankomisindir.**
- Tedavide probiyotikler **(Saccharomyces boulardii)** verilebilir. Probiyotikler, immünsüprese veya santral kateteri olan komorbit hastalarda fungemi riski nedeniyle kullanılmamalıdır.
- **Fekal mikrobiota transplantasyonu:** Tedaviye dirençli ve tekrarlayan infeksiyonu olan hastalarda uygulanabilir. Monoklonal antikor olan bezlotoksumab nüksleri önlemede kullanılır.

KORUNMA

İnfekte veya kolonize hastalara temaz izolasyonu uygulanmalıdır. **Eller sabunla yıkanmalıdır** (Sporlu bir bakteri olduğundan alkol bazlı el dezenfektanları etkisizdir).

- Hasta çıktığında kaldığı oda ve eşyalarının tümüne temizlik ve sporosidal dezefeksiyon (%5'lik sodyum hipoklorit vb.) uygulanmalıdır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. Tedavide fekal mikrobiata transferi
C. difficile

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

61. Aşağıdaki etkenlerin neden olduğu hastalıklardan hangisinde sülfonamidler kullanılabilir?

A) Enterokok
B) Listeria monocytogenes
C) Ureoplasma urealyticum
D) Chlamydophila pneumonia
E) Riketsia provaseki

Enterokok ve ureaplasma gibi dışardan folik asit kullanabilen bakteriler sülfonamidlere doğal dirençlidir.
C. trachomatis sülfonamidlere duyarlı olmasına rağmen diğer C. pneumonia ve C. psittasi sülfonamidlere dirençlidir.
Riketsiya tedavisinde sülfonamidler kontrendikedir.
Toksoplasma gondi proflaksisinde kotrimoksazol kullanılır.
Listeria monocytogenes tedavisinde ilk tercih ampisilin olmasına rağmen penisin alerjisi bulunanlarda kotrimoksazol kullanılabilir.
Doğru Cevap: B

62. Glioblastom nedeniyle hospitalize edilen hastanın ateşi 40 °C çıktığı için alınan kan kültüründe küçük gram pozitif basiller görülmüştür. Yapılan subkültürde etkenin katalaz pozitif ve bir çok antibiyotiğe dirençli olmasına rağmen vankomisine duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

Buna göre etken olarak aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir?

A) Arcanobacterium haemolyticum
B) Lactobacillus casei
C) Corynebacterium jeikeium
D) Listeria monocytogenes
E) Cutibacterium acnes

Corynebacterium jeikeium insanda en sık enfeksiyona neden olan ve immünsüpresse konakta en fazla kolonize olan corynebakterium türüdür. Lipofiliktir ve hospitalize hastalarda ciltte kolonize olur. Lipofilik olduğundan koyun kanlı agarda üremesine rağmen çikolatalı agarda üremez. İmmünyetmezlikli (AIDS, kanser vb.) hastalarda, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve nötropeni varlığında fırsatçı enfeksiyonlara yol açar. Bir çok antibiyotiğe dirençli (beta laktam vb.) olduğundan tedavisinde glikopeptid (vankomisin vb.) antibiyotikler kullanılır.
Doğru Cevap: C

63. Clostridium difficile'nin neden olduğu kolitin tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken antimikrobiyal ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kolistin B) Vankomsin C) Basitrasin
D) Fusidik asit E) Neomisin

Clostridium difficile'nin neden olduğu kolitin tedavide ilk tercih oral vankomisindir. RNA polimerazın sigma subünitine etki ederek protein sentezini inhibe eden fideksomisin (makrolif) kullanılabilir. Alternatif olarak şiddetli olmayan vakalarda metranidazol kullanılabilir. Fulminan ve şiddetli komplikasyon gelişmiş vakalarda metranidazol + vankomisin verilebilir. C. difficile'in toksinine bağlanan monoklonal antikor bezlotoksumab kullanılabilir. Relaps durumunda saccharomyces boulardii (250mg PO) ve kolestiramin tedaviye eklenebilir. Kolestiramin toksini bağlar fakat vankomisinide bağlayacağından bu iki ilaç beraber kullanılmaz. Anti peristaltik ilaçlar kullanılmamalıdır. Tedaviye yanıt 1 hafta-2 ay sonra görülür. **Doğru Cevap: B**

Temel Bilimler 48. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 057

CTS FOCUS

64. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak ishale neden olabilen ve tedavisinde fekal mikrobiyota transplantasyonu yapılan etken aşağıdakilerden hangisidir?

A) Shigella dysenteriae
B) Vibrio cholerae
C) Escherichia coli
D) Yersinia enterocolitica
E) Clostridioides difficile

Clostridium difficile, hastanelerde nozokomiyal ve antibiyotiğe bağlı ishalin en sık nedenidir. Antibiyotik tedavisi bağırsaktaki anaerop florayı ortadan kaldırınca, C. difficile aşırı çoğalarak antibiyotik ishali yapabilir. Her antibiyotik kullanımı sonrasında ishal gelişebilme riski varken bu risk; klindamisin, geniş spektrumlu penisilinler (amoksisilin, ampisilin) ve 2, 3, 4. ve 5. kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve florokinolonlarda daha yüksektir. Aminoglikozidler, metronidazol ve vankomisin antibiyotik ishali ile nadiren ilişkili olabilirler.
Tedavide fekal transplantasyon etkili bulunmuş fakat uygulama nahoş olduğu gerekçesiyle çok fazla kabul görmemiştir.
Doğru Cevap: E

65. Ayağına paslı çivi batıktan 7 saat sonra hastaneye başvuran hastanın alınan anamnezinde 6 yıl önce 2 doz tetanoz aşısı yapıldığı fakat daha önce hiç aşı olmadığı tespit edilmiştir.

Buna göre hastaya tetanoz proflaksisi açısından aşağıdakilerden hangisi önerilmelidir?

A) Tek doz tetanoz aşısı
B) Penisilin tedavisi
C) Yanlızca proflaksi
D) Tetanoz aşısı ve tetanoz immünglobülini
E) Penisilin tedavisi ve tetanoz aşısı

Tetanoz immünglobülininin yapıldığı tek durum kişinin aşılşama durumunun bilinmiyor olması ya da primer aşı serisi olan 3 dozdan az aşı uygulanmış olmasıdır.

Tablo (Soru 65): Tetanoz Profilaksisi

Şimdiye kadar kişiye uygulanmış tetanoz aşı dozu sayısı	Yara özelliği	
	Temiz (Kategori 2 kuduz riskli temas)	**Kirli** (>1 cm, > 6 saat, feçes, toprak, hayvan salyası ile bulaş ve kurşun yarası vb.) (kategori 3-4 kuduz riskli temas ile feçes ve toprakla bulaşmış kategori 2)
Bilinmiyor veya 3 dozdan az	Hemen aşı uygula	Hemen aşı + Tetanoz hiper immünglobülini uygula
3 doz veya daha fazla	Son aşıdan > 10 yıl geçmişse hemen aşı uygula	Son aşıdan > 5 yıl geçmişse hemen aşı uygula

Doğru Cevap: D

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. Tedavide fekal mikrobiata transferi
C. difficile

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

4. **EHEC (Verotoksijenik E.coli, E.coli O157:H7):** 2 sendroma neden olur;
   1. **Hemorajik kolit:** Hamburger tüketimi sonrası hemorajik kolit
   2. **Hemolitik üremik sendrom** (akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi, trombositopeni)
   - Shiga benzeri toksin, böbrek endotel hücrelerine direk toksik etkilidir.
   - Shiga benzeri toksin, Vero hücresine toksiktir.
   - Sorbitol Mac Conkey agarda Sorbitolü fermente etmez.
   - Antibiyotik kullanımı KONTRENDİKEDİR, toksin salınımını arttırır.
5. **EAEC; Enteroaggregatif E.coli:** Kansız, sulu, sekretuvar ishal bazen persistan veya enflamatuvar seyir gösterebilir. Fibrinaları ile Hep 2 hücrelerine kümeler oluşturup agregasyon gösterir, bu özellik tanıda kullanılır.
   - **Tedavi:** Sıvı-elektrolit replasmanıdır.
6. **Diffüz Adheran E.coli:** Sulu ishal etkenidir, Hep 2 hücrelerine diffüz adherans gösterir.

Kampilobakteriyozis

- En sık etkenler; **Campylobacter (C.) jejuni** ve **C.coli**'dir.
- Gelişmekte olan ülkelerde kontamine gıda ve sulardan bulaşabilir.
- C.coli domuzdan, C.jejuni tavuk, C.fetus koyundan izolasyon, **zoonozdur**.
- Campylobacter spp.kıvrık, sporsuz, oksidaz pozitif, Gram(-) basildir.
- Çoğu tek (monotriş) flajellası ile hareketlidir.
- **Mikroaerofil** şartlarda (%5 ve daha az O2'de) iyi ürer.
- **Skirrow agar** (%7-10 koyun veya at kanı içerir), **Butzler** ve **Campy-BAP** agarda iyi ürer, en sık fekal-oral yolla bulaşır.
- Bulaş, pişmemiş kümes hayvanı, büyükbaş hayvan eti, pastorize edilmemiş süt ve klorlanmamış su ile gelişebilir.
- Campylobacter infeksiyonunun komplikasyonları; akut ishalden 2-3 hafta **Guillain-Barre sendromu**, reaktif artrit, intertisiyel nefrittir görülebilir.
- **Tanı:** Dışkının **karanlık alan** veya faz kontrast incelemesi, 42 °C'de üremesi (**sıcakta zenginleştirme yöntemi**) diğer bakterilerden ayrımını sağlar.
- **Tedavi:** Sıvı-elktrolit replasmanı ana tedavidir.
- Eritromisin ve siprofloksasin tedavide ilk tercihtir. Penisilin ve sefalosporinlere dirençlidir.

Yersiniyozis (Yersinia enterocolitica)

- Laktoz negatif, Enterobactericea üyesi, üreaz pozitif, Gram(-) basildir.
- Gastroenterit, mezenter lenfadenit, sepsis yapabilir.
- Y.enterocolitica, memeliler, domuz, sığır, koyun gis florasında bulunur.
- **Bulaş:** Pişmemiş domuz eti, kontamine süt vb., enfekte hayvanlarla temasla olur.
- +4 °C'de üreyebilmesi et ve et ürünlerinin kaynak olmasını sağlar.
- Sıklıkla sonbahar ve kış aylarında ishale yol açar.
- Y.pseudotuberculosis'de zoonotik özellik gösterir, mezenter lenf adenitin (apandisitle karışabilir) en sık nedenidir.
- Yersinia kan transfüzyonu ile de bulaşabilir.
- Bakteriyemi, sepsis, dalak ve karaciğerde apse, HLA-B27 (+)' de reaktif artrit yapabilir.
- **Tanı:** Dışkı **soğukta zenginleştirme yöntemiyle** ile Mac Conkey veya CIN agara ekilir
- **Tedavi:** Yersinia enteriti ve mezenterit lenf adenitte antibiyotik gerekmez.
- İmmunsüpresif hastalarda sepsis, barsak dışı infeksiyon odağı ve enterit antibiyotikle tedavi edilmelidir.
- Aminoglikozidler, kinolonlar, tetrasiklinler ve 3. kuşak sefalosporinler verilebilir.

Antibiyotikle İlişkili İshal (Clostridium difficile)

- Clostriidum difficile, antibiyotikle ilişkili ishal ve psödomembranöz enterokolitin (PME) **en sık** etkenidir.
- Diğer etkenler; S.aureus (YD'da **enterotoksin B** ile), C. perfringens (enterotoksin), K.oxytoca (Toksin üreten), Candida, penisiline bağlı seğmental akut hemorajik kolittir.
- Hastane personeli ve YBÜ yatan antibiyotik alanlarda kolonizasyona (rektal) neden olabilir.

CLOSTRİDİUM DİFFİCİLE'YE BAĞLI İSHAL İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

- **Antibiyotik** tedavisi (özellikle ilk 20 gün, en önemli risk), çok sayıda antibiyotik kullanımı, ileri yaş, malignitedir.
- En sık PME yapanlar; **klindamisin**, ampisilin, amoksisilin, sefalosporinlerdir.
- Nadiren PME yapanlar; i.v **aminoglikozit**, metronidazol, vankomisin'dir.
- **Patogenez:** Kolon florası antibiyotik veya antineoplastik ilaçların etkisi altında baskılanır. C. difficile ile gelişen kolonizasyonu, Toksin A ve Toksin B (virülans faktör) salgılaması önemlidir.
- **Toksin A (Enterotoksin):** İntestinal mukus permeabilitesinde artışve mukozal enflamasyona neden olan enterotoksindir.
- **Toksin B (Sitotoksin):** Toksin A'dan daha fazla sitotoksiktir. Hemoraji-nekroz-enflamasyon ile **psödomembrana** neden olur.
- **Klinik Formlar; Psödomembranöz enterokolit** (PME) (sistemik hastalık, lökositoz >20.000 hücre/ml, hipoalbuminemi 3g/dl, kolonda sarımsı plaklar

Temel Bilimler 48. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 190

- **Tanı: Hücre kültüründe** toksin tayini diğer tanı yöntemlerine göre altın standarttır.
- Dışkıda EIA ile **Glutamat dehidrojenaz** enzimi, EIA ile Toksin A+B bakılması (**Toksin B** saptanması altın standart), PZR ile toksin geni bakılması, kolonoskopide psödomebran görülmesi de tanı koydurur.
- **Tedavi:** Antibiyotik kesilmeli, ağır olgularda ilk tercih **oral vankomisin**, fidaxomicin, metronidazol, probiyotik (Saccharomyces boulardii), antimotiliter ilaçlar kontrendikedir.
- Ağır olgularda **fekal transplantasyon**, bezlotoksumab (Monoklonal Ab) nüksleri önlemede kullanılabilir.
- **Korunma:** İnfekte veya kolonize hastalara temas izolasyonu uygulanmalıdır
- Eller **sabunla** yıkanmalı, odalarda sporosidal dezefeksiyon (%5'lik sodyum hipoklorit) uygulanmalıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 49

49. Besiyerinde oksidaz, laktoz ve H2S negatif etken
Shigella

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Shigella O antijenine göre 4 grubuna ayrılır (H antijeni yoktur):

1. **Grup A: Shigella dysenteriae en patojen olan tür, hem toksin salgılayarak hem de invazyon yaparak etkili olur. Mannitolü fermente etmemesiyle diğer şigellalardan ayrılır.**
2. **Grup B:** Shigella flexneri
3. **Grup C:** Shigella boydii
4. **Grup D:** Shigella sonnei diğer şigellalardan farklı olarak laktoza geç etki eder, bu nedenle laktozu geç fermente eden bakterileri tespit etmek için kullanılan ONPG (Bakterinin Beta- galaktozidaz enzim varlığını gösterir) testi pozitiftir. Dış ortam şartlarına en dirençli şigelladır ve besiyerinde bomba koloniler oluşturur.

Shigella kendine özgü hücresel reseptörlere O antijeniyle tutunur. Hücre içerisine girer ve fagositik vakuolde lizise neden olarak hücre sitoplazmasında çoğalır (Salmonella fagositik vakuolde çoğalır). Aktin roketleri sayesinde epitel hücreleri arasında geçiş gösterebilir (Listeria gibi). Dokuya yayılabilme (invaziflik) Sereny testiyle araştırılabilir. Bu testte tavşan veya kobay gözüne bakteri süspansiyonu damlatıldığında keratokonjuktivit görülür (EIEC'de de Sereny testi pozitiftir).

Toksinleri: S. dysenteriae tip 1 suşları shiga toksin adı verilen ısıya duyarlı bir ekzotoksin salgılar. Shiga toksin genleri E. coli kromozomuna entegre olmuş bir lambda tipi bakteriyofaj tarafından kodlanır. **Bu toksinin enterotoksik, nörotoksik (konvülsüyon) ve sitotoksik (hücrede lizis ve ateş) etkisi vardır (Entero-Nöro-Sitotoksin).** Toksinin enzimatik olarak aktif olan A parçası 60S ribozomal subünite irreversible olarak bağlanarak protein sentezini inhibe eder (EHEC'nin verotoksini gibi).

Protein sentezini engelleyen dört toksin

Corynebacterium diphteriae (gr pozitif) Pseudomonas aeroginosa'nın ekzotoksin A'sı (Gram negatif)	→	EF2 inhibisyonu
EHEC'nin Verotoksini ve Shiga toksin (Gram negatif)	→	60S (28S) rRNA'ya etki ederek

Klinik

Shigella basilli dizanteri etkenidir. Su ve gıdalarla bakterinin alınmasından 2-4 gün sonra ince barsakta toksinin etkisiyle aniden abdominal ağrı, ateş ve sulu ishal ile başlar, daha sonra ileum ve kolona bakterinin invazyonu sonucunda tenezimle birlikte **kanlı mukuslu dışkılama görülür.** Rektal prolapsus ve rektum perforasyonuna neden olabilir (Trichuris trichiura gibi).

Çocuklarda yüksek ateş ve toksinin nörotoksik özelliğine bağlı olarak konvülsiyonlar görülebilir. Kolondaki ülserler yüzeyel olduğundan dışkıdaki kan miktarı azdır.

Kanlı dışkılama, yüksek ateş ve konvülsüyonu olan bir çocukta öncelikle şigella düşünülmelidir.

S. dysenteriae tip-1 toksini EHEC'de olduğu gibi hemolitik üremik sendrom (mikroanjiyopatik hemolitik anemi

Temel Bilimler 49. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 119

Tanı

Dışkının mikroskobik incelemesinde bol lökosit ve eritrosit görülür. Dizanteriye benzer tablo oluşturan birçok mikroorganizma bulunduğundan shigellozun kesin tanısı kültürde etkenin üretilmesiyle konur.

Fiziksel ve kimyasal etkilere diğer enterobakterilerden daha duyarlı olduğundan hemen tamponlu taşıma besiyeri veya izolasyon besiyerine ekim yapılmalıdır. Laktoz (-) olduğundan MacConkey ve Salmonella-Shigella (SS) agarda renksiz koloniler oluşturur. Besiyerinde oluşturduğu kolonilerden polivalan antiserumlarla grup ve tip tayini yapılabilir.

Shigella laktoz negatif, H2S negatif, kapsülsüz ve hareketsizdir.

Antikorlar 2. haftadan sonra oluştuğundan serolojinin tanı değeri yoktur.

Tedavi

Hastalık genellikle bir haftada kendiliğinden iyileşir. Sıvı ve elektrolit replasmanı ile birlikte antibiyotik tedavisi klinik iyileşmeyi hızlandırır.

Tedavide kinolonlar veya tetrasiklinler tercih edilir. Antiperistaltikler bakterinin sistemik yayılımına neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. Salgınlarda fekal-oral bulaşın engellenmesi için en etkin müdahale su ve sabunla ellerin yıkanmasıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 49

49. Besiyerinde oksidaz, laktoz ve H2S negatif etken
Shigella

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

+ Hastanın cildi 3 kez antiseptiklerle temizlenir (%70 alkol -> %5 klorheksidin -> %5 klorheksidin) ve derinin kuruması için 1- 2 dakika beklenir.
+ **Erişkinde 10-30 ml,** çocuklarda düşük bakteriyemi sıklığı nedeniyle alınacak kan hacmi en az 2 ml olmalıdır. **Çocuk hastalarda alınacak kan hacmi hastanın kilosu ve** toplam kan hacmine (alınan kan hacmi/ toplam kan hacmi= < %4-5) göre ayarlanır.
+ Kan kültürü alınır alınmaz laboratuvara iletilmelidir. **Asla buzdolabına konmamalıdır (oda ısısında maksimum 2 saat).**
+ Bartonella türleri, Legionella türleri, filamentöz ve dimorfik mantar enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda standart kan kültürlerinde üreme tespit edilemeyebilir. Bu mikroorganizmaların tespiti için en uygun yöntem lizis santrifügasyon yöntemi olup en geç sekiz saat içinde örneklerin işlenmesini gerektirir.
+ **Kontaminant olarak kabul edilen cilt flora elemanları en sık koagülaz negatif stafilokoklar** (S. lugdunensis hariç), Cutibacterium spp., Bacillus spp. (B. anthracis hariç), Corynebacterium spp. (C. jeikeium hariç), Aerococcus spp. ve Micrococcus spp. **Bu bakterilerin etken olduğunu söylemek için aynı venlerden alınan iki set kan kültürünün her iki setinin en az bir şişesinde aynı mikroorganizmanın üremiş olması gerekir.** Cilt flora elemanları dışında geçici kolonizasyon yapan Acinetobacter ve C. perfringens kontaminasyona neden ollabilir.
+ Steril vücut sıvılarının (Kan, BOS vb.) gram boyasında bakteri görülmesi ve kültürde üreme olması durumunda panik değer bildirimi yapılır.

Örneklerin alınması ve laboratuvara transportu

+ Boğaz kültürü örneklerinin transportu için Stuart besiyeri, gaita örnekleri için Cary- Blair besiyeri ve genital örnekler için Amies besiyeri (Karbonlu ve kömürlü) kullanılır. Bakteri ve mantar kültürü için alınan yara sürüntü örnekleri kömür tozlu Amies taşıma besiyerine alınır.
+ Mikrobiyolojik örnekler formalin içerisinde gönderilmez.
+ BOS örnekleri bekletilmeden laboratuvara gönderilmelidir fakat mecbur kalınırsa virolojik çalışmalar yapılacak ise buzdolabında (≤ 24 saat) bakteriyolojik çalışmalar yapılacak ise oda ısısında (≤ 15 dakika) bekletilebilir.
+ Kemik iliği örnekleri kan kültür şişesine konularak gönderilmelidir.
+ Kan kültür şişelerinde bulunan antikoagulan sodyum polianetol sülfonat (SPS) Neisseria türleri, Moraxiella, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma homunis, peptostreptokok ve streptobasilus türlerinin üremesini engeller.

SHIGELLA

Shigella basilli dizanteri etkenidir.

Amipli dizanteri etkeni ise Entamoeba histolytica'dır.

Basilli ve amipli dizanteri etkenleri **insandan-insana fekal oral bulaşır** çünkü sadece insan bu etkenlerin doğal konağı ve rezervuarıdır.

Enfektif dozu oldukça düşük olduğundan en bulaşıcı diyare etkenlerinden biridir (10-100 bakteri). Mide asitine oldukça dirençlidir.

Shigella gastrointestinal sistem flora elemanı değildir.

Shigella O antijenine göre 4 grubuna ayrılır (H antijeni yoktur):

1. **Grup A: Shigella dysenteriae en patojen olan tür, hem toksin salgılayarak hem de invazyon yaparak etkili olur. Mannitolü fermente etmemesiyle diğer şigellalardan ayrılır.**
2. **Grup B:** Shigella flexneri
3. **Grup C:** Shigella boydii
4. **Grup D:** Shigella sonnei

Shigella kendine özgü hücresel reseptörlere O antijeniyle tutunur. Hücre içerisine girer ve fagositik vakuolde lizise neden olarak hücre sitoplazmasında çoğalır (Salmonella fagositik vakuolde çoğalır). Aktin roketleri sayesinde epitel hücreleri arasında geçiş gösterebilir (Listeria gibi). Dokuya yayılabilme (invaziflik) Sereny testiyle araştırılabilir. Bu testte tavşan veya kobay gözüne bakteri süspansiyonu damlatıldığında keratokonjuktivit görülür (EIEC'de de Sereny testi pozitiftir).

Toksinleri: S. dysenteriae tip 1 suşları shiga toksin adı verilen ısıya duyarlı bir ekzotoksin salgılar. Shiga toksin genleri E. coli kromozomuna entegre olmuş bir lambda tipi bakteriyofaj tarafından kodlanır. **Bu toksinin enterotoksik, nörotoksik (konvülsüyon) ve sitotoksik (hücrede lizis ve ateş) etkisi vardır (Entero-Nöro-Sitotoksin).** Toksinin enzimatik olarak aktif olan A parçası 60S ribozomal subünite irreversible olarak bağlanarak protein sentezini inhibe eder (EHEC'nin verotoksini gibi).

Protein sentezini engelleyen dört toksin

Corynebacterium diphteriae (gr pozitif)	→	EF2 inhibisyonu
Pseudomonas aeroginosa'nın ekzotoksin A'sı (Gram negatif)		
EHEC'nin Verotoksini ve Shiga toksin (Gram negatif)	→	60S (28S) rRNA'ya etki ederek

Klinik

Shigella basilli dizanteri etkenidir. Kanlı mukuslu dışkılama görülür. Rektal prolapsus ve rektum perforasyonuna neden olabilir (Trichuris trichiura gibi).

Çocuklarda yüksek ateş ve toksinin nörotoksik özelliğine bağlı olarak konvülsiyonlar görülebilir.

Kanlı dışkılama, yüksek ateş ve konvülsüyonu olan bir çocukta öncelikle şigella düşünülmelidir.

Temel Bilimler 49. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 049

Tanı

Laktoz (-) olduğundan MacConkey ve Salmonella-Shigella (SS) agarda renksiz koloniler oluşturur. Besiyerinde oluşturduğu kolonilerden polivalan antiserumlarla grup ve tip tayini yapılabilir.

Shigella laktoz negatif, H2S negatif, kapsülsüz ve hareketsizdir.

Tedavi

Tedavide kinolonlar veya tetrasiklinler tercih edilir.

SALMONELLA

Tifoidal salmonella kabul edilen S. typhi ve S. paratyphi'nin tek rezervuarı insandır.

Nontifoid salmonellalar hayvanların gastrointestinal sistem florasında bulunur. Özellikle S enteritidis yumurta ile ilişkili salgınlara neden olur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 49

49. Besiyerinde oksidaz, laktoz ve H2S negatif etken
Shigella

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

124. Orak hücreli anemisi olan bir kişide tekrarlayan septisemi ve osteomyelit ataklarına neden olan etken aşağıdakilerden hangisidir?

A) Candida albicans
B) Tiplendirilememiş H. influenzae
C) Mycobacterium avium- intracellulare
D) Salmonella enteritidis
E) Staphylococcus epidermidis

Orak hücreli anemisi olanlarda gelişen osteomiyelitin en sık rastlanan etkeni S. aureus ve Salmonella enterica'dır.
Doğru Cevap: D

125. Tifo hastalığının birinci haftasında yapılabilecek en yararlı test aşağıdakilerden hangisidir?

A) İdrar kültür
B) Gaita kültürü
C) Kan kültürü
D) Kemik iliği kültürü
E) Gruber Widal testi

Hastalığın 1. haftasında en iyi sonucu kemik iliği aspirasyon kültürü ve kan kültürü (sırasıyla % 90 ve % 80 duyarlı) verir. Gaita ve idrar kültürü 2. ve 3. haftalarda iyi sonuç verir. İkinci haftadan itibaren serum aglutininleri artmaya başlar ve 5. haftada maksimum seviyeye ulaşır. Hastalık remisyona girdikten sonra da düşük seviyede devam eder.
Doğru Cevap: D

126. Böbrek hasarı, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve kanlı mukuslu ishal gelişen çocukta gayta kültüründe sorbitolü fermente etmeyen laktoz pozitif koloniler görülmüştür.

Aşağıdakilerden hangisi bu duruma yol açar?

A) Salmonella typhi
B) Enteropatojenik Escherichia coli
C) Enterotoksijenik Escherichia coli
D) Escherichia coli O157: H7
E) Shigella dysanteriae

Shigella dysanteriae toksiniyle Enterohemorajik Escherichia coli toksinleri yapı ve etki mekanizması (60S rRNA) açısından birbirine benzediğinden Enterohemorajik Escherichia coli'nin ürettiği verotoksine aynı zamanda shigaya benzer toksinde (Shiga like toxin) denmektedir. Verotoksin üreten E. coli suşları O157: H7 serotipindedir. Verotoksin ve Shiga toksin hemolitik üremik sendrom (böbrek hasarı, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni) ve kanlı mukuslu ishale neden olabilir. Her iki bakteride şıklarda bulunduğundan bu tür sorularda ayırt edici özelliklere dikkat edilmelidir. Shigella laktoz negatif ve hareketsiz bir bakteridir. Enterohemorajik Escherichia coli ise laktoz pozitiftir ve diğer Escherichia coli'lerden sorbitolü fermente etmemesiyle ayırt edilir.
Doğru Cevap: D

127. Aşağıdaki akut ishal etkenlerinden hangisi nutrisyonel durumu normal olan bir çocukta persistan ishale de neden olabilir?

A) Ascaris lumbricoides
B) Calicivirus
C) Shigella dysenteria
D) Enteropatojenik Escherichia coli
E) Cryptosporidium

Enteropatojenik Escherichia coli plazmid aracılı adherens. Enterositlerde YAPIŞMA-BOZMA "attaching - effacing" mekanizmasıyla mikrovilluslarda hasara neden olur. Genellikle çocuklarda görülür. Bol sulu ishal, subfebril ateş ve bulantı/kusma.
Doğru Cevap: D

128. Oluşturduğu klinik tablo nedeniyle Shigella'ya çok benzeyen Sereny testi pozitif bakteri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aeromonas
B) Vibrio
C) Enteroinvazif E. Coli
D) Enterotoksijenik E. coli
E) Enteropatojen E. Coli

Shigella ve EIEC invazif ishal yaparlar. Dokuya yayılabilme (invaziflik) Sereny testiyle araştırılabilir. Bu testte tavşan veya kobay gözüne bakteri süspansiyonu damlatıldığında

Temel Bilimler 49. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 067

129. Kanlı ishali olan hastanın gaitasından izole edilen H2S negatif, hareketsiz, gram (-) basil aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisidir?

A) Salmonella
B) E. coli
C) Shigella
D) Proteus
E) Klebsiella

Shigellada dışkının mikroskobik incelemesinde bol lökosit ve eritrosit görülür. Dizanteriye benzer tablo oluşturan birçok mikroorganizma bulunduğundan shigellozun kesin tanısı kültürde etkenin üretilmesiyle konur. Laktoz (-) olduğundan MacConkey ve Salmonella-Shigella (SS) agarda renksiz koloniler oluşturur. Besiyerinde oluşturduğu kolonilerden polivalan antiserumlarla grup ve tip tayini yapılabilir.
Shigella laktoz negatif, H2S negatif, kapsülsüz ve hareketsizdir.
Doğru Cevap: C

130. Aşağıdakilerden hangisi Şigelloz için doğru değildir?

A) En sık eller aracılığıyla bulaşır
B) Bulaşması diğer Gram negatif enterik basillere göre daha kolaydır
C) Konvülziyonla seyredebilir
D) Safra kesesi taşıyıcılığına neden olabilir
E) Tedavide kinolonlar kullanılır

Shigella basilli dizanteri etkenidir ve insandan insana fekal oral bulaşır.
Enfektif dozu oldukça düşük olduğundan en bulaşıcı diyare etkenlerinden biridir (10-100 bakteri).
Çocuklarda yüksek ateş ve toksinin nörotoksik özelliğine bağlı olarak konvülsiyonlar görülebilir.
S. dysenteriae tip-1 toksini EHEC'de olduğu gibi hemolitik üremik sendrom (mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut renal hasar) yapabilir.
Şigellozda, tifonun aksine taşıyıcılık söz konusu değildir.
Doğru Cevap: D

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. Lober pnömoni, kanlı agarda alfa hemoliz
Optokin duyarlı dafrada erir

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Toplumdan Kazanılmış Pnömonide Tedavi

Poliklinik hastası, daha önce sağlıklı ve son üç ay içerisinde antibiyotik kullanmamış	Makrolit (Klaritromisin veya azitromisin) veya doksisiklin
Poliklinik hastası (eşlik eden hastalığı veya son üç ay içerisinde antibiyotik kullanma hikayesi var) veya Yatan hasta (yoğun bakım dışı)	Beta laktam (Yüksek doz 1 gr Amoksisilin, 2 gr Amoksisilin/ Klavulonikasitvb.) veya Kinolon (Levofloksasin, moksifloksasin veya gemifloksasin) + Makrolit veya doksisiklin
Yoğun bakım hastası	Beta laktam (IV) + kinolon veya azitromisin
Özel durumlar	
Pseudomonas aeruginosa	Anti pseudomonal Beta laktam IV (Seftazidim, sefepim, piperasilin/ tazobaktam veya imipenem vb.) + Kinolon IV (siprofloksasin veya levofloksasin) ve bu kombinasyona gerek duyulursa aminoglikozitler (amikasin veya tobramisin) eklenebilir.
MRSA	Vankomisin veya linezolit
Primer akciğer apsesi (oral kavite aspirasyonuna bağlı)	Klindamisin (PO) veya Amoksisilin/ klavulanik asit

Temel Bilimler 50. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 092

Tanı

Gram pozitif lanset şeklinde diplokok. Besiyerinde alfa hemolitik mukoid koloniler oluşturur.

Kapsül şişme reaksiyonu (Quellung) ile tiplendirilir. BOS örneğinden lateks aglutinasyon testiyle gösterilebilir.

Optokine duyarlı olması (≥14 mm), safrada (%10) veya sodyum deoksikolatta (%2) erime deneyiyle diğer streptokoklardan ayırt edilebilir.

S. pneumoniae pnömonisinde kan kültürü %60 oranında pozitiftir. Pnömokok (duyarlılığı %50-80) ve legionellada (duyarlılığı %65-95) üriner antijen tespit edilebilir.

Tedavi ve Korunma

Pnömokoklarda beta laktamaz (penisilinaz) üretimi tespit edilmemiştir. Pnömokoklarda görülen penisilin direncinin nedeni PBP'de yapı değişikliğidir (PBP 1a, 1b, 2a, 2b, 2x ve 3). Penisiline orta düzeyde direnç durumunda pnömokoklara en etkili sefalosporinler olan seftriakson, sefotaksim ve sefepim kullanılabilir. **Penisiline yüksek düzeyde direnç (MIC ≥ 2 µg/ml) durumunda yukarıdaki sefalosporinlere ek olarak vankomisin eklenir.**

Otit ve sinüzitte penisiline dirençli S. pneumoniae suşlarının tedavisinde yüksek doz kullanıldığında etkili olabilen birinci seçenek antibiyotikler

Penisilinler: Penisilin, amoksisilin (menenjit dışı) ve piperasilin.

Sefalosporinler: ikinci (sefuroksim), üçüncü (Sefotaksim, Seftriakson vb.) dördüncü (sefepim) ve beşinci (Seftarolin- memnenjit dışı) kullanılır.

Karbapenemler: İmipenem- silastatin

İki yaşın altındaki çocuklara 13 serovarlı konjuge polisakkarit aşı uygulanırken erişkinlere ve risk altında olanlara 23 serovarlı polisakkarit aşı uygulanır. **Hipogammaglobülinemi ve splenektomili çocuklarda aşı cevabı yeterli olmadığından aşıyla birlikte oral penisilin proflaksisi uygulanmalıdır. Ülkemizde en sık görülen serotipler 19F ve 23F'dir.**

PERİTONİT ETKENLERİ

Asit sıvısında; 250/mm³ den fazla nötrofil olması, total proteinin 1 gr'dan az olması ve kültürde bakteri üremesi durumudur. Kültür sonucu beklenmeden antibiyotik başlanmalı ve tedavi en az 5 gün sürdürülmelidir. İlk parasentezden 48- 72 saat sonra kontrol parasentezi yapılabilir. Tedavi sonrasında uzun süre proflaksi verilebilir.

Spontan (primer) peritonit: Bakteri, peritona uzak bir odaktan genellikle hematojen yolla veya direkt inokülasyonla ulaşır.

En sık etken E. coli'dir.

Çocuklarda, nefrotik sendroma bağlı gelişen asit sıvısının enfekte olması sonucunda ortaya çıkar. En sık etken S. pneumoniae'dir.

Erişkinde, siroza bağlı gelişen asit sıvısının enfekte olması sonucunda gelişir ve en sık etken E. coli'dir.

Spontan peritonitlerde tahta karın olmaz. Tedavide sefotaksim, seftriakson veya amoksisilin-klavulonik asit kullanılır.

Sekonder peritonit: Cerrahi, perforasyon ve travma gibi nedenlere sekonder gelişir. En sık etkenler gastrointestinal sistem flora üyesi olan B. fragilis ve E. coli'dir.

- Tedavide metranidazol + seftriakson yada sefoksitin kullanılır.

Devamlı ayaktan periton diyalizi uygulananlarda peritonit: En sık etken S.epidermidis'tir. Tedavide mutlaka vankomisin bulunmalıdır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. Lober pnömoni, kanlı agarda alfa hemoliz
Optokin duyarlı dafrada erir

Toplum Kaynaklı Pnömonilerde Risk Faktörleri ve Etkenler *

Risk faktörü	Sık karşılaşılan etken/etkenler
KOAH veya sigara kullanımı	H. influenzae, P. aeruginosa, Legionella, S. pneumoniae, C. pneumoniae, M. catarrhalis
Alkolizm	S.pneumoniae, oral anaeroblar (fusobacterium vb.), K. pneumoniae, Acinetobacter, M. tuberculosis
Aspirasyon	Oral anaeroplar, Gram negatif enterik basiller
Akciğer apsesi	Toplum kaynaklı - MRSA, oral anaeroblar, endemik (sistemik) mikozlar, M.tuberculosis
Kuşlarla temas	C. psittaci, kümes hayvanıyla temas varsa H5N1
Tavşanla temas	Francisella tularensis
Kuş veya yarasa çıktısıyla temas	Histoplasma capsulatum
Çiftlik hayvanlarıyla temas	Coxiella burnetii (Q ateşi)
Otelde kalma veya gemi seyahati	Legionella pneumophila
İnfluenza mevsimi	S. pneumoniae, S. aureus, H. influenze,S. pyogenes
HIV infeksiyonu (erken dönem)	S.pneumoniae, H.influenzae, M.tuberculosis
HIV infeksiyonu (geç dönem)	P.jirovecii, Histoplasma, Cryptoccoc spp., Atipik mikobakteriler (M.kansasii), P. aeruginosa, H. influenzae
Bronşektazi, kistik fibrozis vb. yapısal akciğer hastalığı	P. aeruginosa, Burkholderia cepacia, S. aureus
İki haftadan uzun öksürük, kusma ve iç çekme	Bordetella pertussis

Temel Bilimler 50. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 423

PNÖMONİ ETKENLERİ

1. STREPTOCOCCUS PNEUMONİAE

- Toplum kökenli pnömoninin **en sık** etkenidir.
- İnfluenza, sigara, kronik alkol kullanımı, splenektomi, orak hücreli anemi, HIV infeksiyonu, multipl myelom risk faktörleridir.
- Lober pnömoniye neden olur, kaynak kolonize serotipten ziyade damlacık yoluyla bulaşır.
- Üşüme titremeyle yükselen **ateş, öksürük, yan ağrısı** tipik bulgulardır.
- Yaşlılarda atipik bulgular yoktur, **konfüzyon, deliryum** görülebilir.
- Fizik muayenede; **ince krepitan raller** ve **bronşiyal solunum sesleri** alınabilir.

Komplikasyonları: Bakteriyemi, parapnömonik efüzyon, ampiyem, akciğer apsesi,nekrotizan pnömonidir.
Tanı: İdrarda pnömokok antijeni bakılabilir, balgamda Gram boyama ve kültür yapılmalıdır.
Tedavi: Seftriakson veya sefotaksim, atipik etkenler için klaritromisin verilebilir.

2. H. İNFLUENZAE PNÖMONİSİ

- Oksidaz pozitif, fakültatif anaerob, hareketsiz, küçük Gram negatif **kokobasildir.**
- Kişiden kişiye damlacık yoluyla bulaşır.
- H.influenzae **seroptip B en sık** etkendir, bakteriyemi, menenjit, epiglottid gibi invaziv infeksiyonlara neden olabilir.
- Kapsülsüz kökenler; otit, bronşit, pnömoni yapar.
- S. aureus ve pnömokok pnömonisine göre **daha sinsi başlangıçlıdır.**
- Sıklıkla 4 ay-4 yıl arasında sık görülür.
- Suşların %30'u beta-laktamaz üretir.

Tedavi: Seftriakson, sefotaksim veya ampisilin/ sulbaktam kullanılır. Eşlik eden atipik etkenler için klaritromisin veya azitromisin kullanılabilir.

3. MORAXELLA CATARHALİS

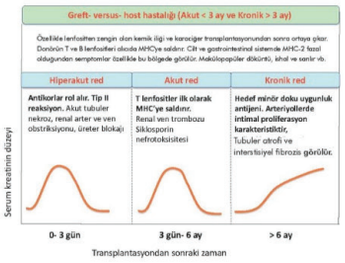
- Oksidaz, katalaz, DNA'az pozitif, **Gram negatif diplokoktur.**
- Hücre duvarı yapısında **lipooligosakkarit** içerir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. Lober pnömoni, kanlı agarda alfa hemoliz
Optokin duyarlı dafrada erir

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

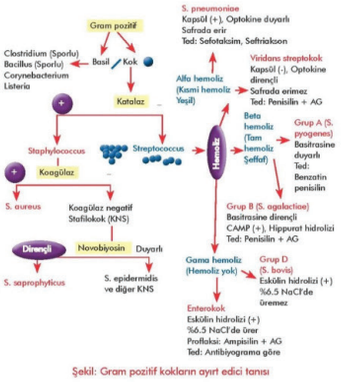
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



Şekil: Doku reddi

3 BAKTERİYOLOJİ

GRAM POZİTİF KOKLAR



Şekil: Gram pozitif kokların ayırt edici tanısı

STREPTOCOCCUS

Streptokoklar gram pozitif zincir yapmış koklardır. Fakültatif anaerob üreme özelliğine sahip olmalarına rağmen katalazlarının negatif olmasıyla stafilokoklardan ayırt edilir.

Hücre duvarında bulunan karbonhidrat antijenlerine göre yapılan Lancefield sınıflamasına göre streptokoklar gruplara ayrılır. S. pneumoniae ve viridans streptokoklar bu sınıflamanın dışında kalır.

Streptokoklarda Klinik ve Tanı

Etken	Klinik	Tanı
A grubu (S. pyogenes) Normal florada bulunmaz fakat deri ve boğazda taşıyıcılık tespit edilmiştir.	**1. Pirojenik (süpüratif) enfeksiyonlar Farenjit**, impetigo, **sellülit** ve sepsis	Kanlı agarda beta hemoliz yapar. **Basitrasine (0,04 Ü) duyarlı** ve PYR testi (+)'dir. Direkt antijen testi ve Lateks aglütinasyonuyla hızlı tanı konabilir (duyarlılığı düşük özgüllüğü yüksek).
	2. Toksijenik enfeksiyonlar Kızıl (Eritrojenik toksin = Pirojenik ekzotoksin) Toksik şok (Pirojenik ekzotoksin) Nekrotizan fasit (Pirojenik ekzotoksin)	
	3. İmmünojenik (nonsüpiratif) enfeksiyon **Akut romatizmal ateş (tip II) Akut glomerulonefrit (tip III) PANDAS** (pediyatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalık)	
B grubu (S. agalactia) Bayanların %10-20'sinde vajen florasında bulunur.	**Yenidoğanda sepsis, menenjit, pnömoni ve osteomyelitin en sık etkenidir.**	**Kanlı agarda beta hemoliz yapar. CAMP testi ve hippurat hidrolizi (+)'dir.**
D grubu Enterokok Kolon florasında bulunur.	Endokardit ve üriner enfeksiyon vb.	**Kanlı agarda alfa, beta veya gama hemoliz yapar. Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de ürer ve PYR testi (+)'dir.**
D grubu	**Endokardit** (özellikle	Kanlı agarda alfa
S. pneumoniae Nazofarinks taşıyıcılığı vardır (%20- 60).	**Toplumdan kazanılmış pnömoni**, otit, sinüzit ve menenjit vb. neden olur.	Kanlı agarda **alfa hemoliz yapar. Optokine duyarlıdır ve safrada erir.**
Viridans streptokok (S. mutans, S. mitis, S. salivarius, S. sanguinis) Orofarinks florasında bulunur.	En sık rastlanan subakut endokardit etkenidir.	Kanlı agarda **alfa hemoliz yapar. Optokine dirençli ve safrada erimez.**
F grubu S. anginosus grup	Beyin, orofarinks ve peritoneal kavitede **apse** formasyonu oluşturur.	**Kanlı agarda alfa, beta ve gama hemoliz yapar.** Voges Proskauer testi (+), koloni < 5 mm'dür ve **F anti serumuyla aglütinasyon verir.**
Peptostreptococcus Ağız, kolon ve genital sistem florasında bulunur.	**Tipik lezyon apse'dir.**	Zorunlu anaerob, gram pozitif kok.

Temel Bilimler 50. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 033

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. Lober pnömoni, kanlı agarda alfa hemoliz
Optokin duyarlı dafrada erir

- Mycoplasma pneumoniae PPLO, SP4 ve Eaton agar gibi özel besiyerlerinde, Chlamydia türleri ise doku(hücre) kültüründü
- M. pneumoniae, Chlamydia spp. ve Coxiella burnetii'de serolojik testler
- Legionella pneumophila pnömonisinde BCYE agar, solunum örneklerinde direkt floresan antikor testi veya PZR, idrarda antijen testleri tanıda kullanılabilir.
- Atipik pnömoni etkeni influenza, RSV, adenovirüs, Boca virüs ve parainfluenza gibi virüsler solunum örneklerinde IFA ile antijen araştırılması veya PZR yöntemi sık kullanılan yöntemlerdir.
- Kan kültürü pnömokoklara bağlı pnömonide %15-25 arasında pozitiftir.

TOPLUM KAYNAKLI PNÖMONİLER

- Toplum kaynaklı pnömoniler (TKP), toplumda günlük yaşam esnasında ortaya çıkan pnömonilerdir.
- Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydia pneumoniae yatılı okullar ve askeri birliklerde sıktır.
- İnfluenza sonrası sıklıkla Pnömokok, S.aureus bakteriyel pnömonileri görülür, H.influenzae ve S.pyogenes pnömonileri de görülebilir.
- Kuş ve papagan temasında C.psittaci akla gelmelidir.
- KOAH'lı hastalarda pnömokok, H.influenzae ve Moraxella catarrhalis'e bağlı pnömoni sıktır.
- Bronşlarda obstrüksiyon yapan lezyon varsa etkenler;

Temel Bilimler 50. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 185

Toplum ve Hastane Kökenli Pnömoni etkenleri

- Streptococcus pneumoniae, hem ayaktan hem de hastanede tedavi edilen hastalarda en sık karşılaşılan lober pnömoni etkendir.
- S.aureus ve Gram negatif enterik basiller ayaktan tedavi edilenlerde nadirdir.
- Mycoplasma pneumonia, TKP hastalarda en sık karşılaşılan atipik etkendir.
- TKP'lerde, sıklıkla pnömokoklarla birlikte atipik etkenlerin birlikte görülür.
- Pnömokokları H.influenzae ve Moraxella catarrhalis izler.
- TKP en sık neden olan atipik etkenler; Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae ve Legionella pneumophila'dır.
- **Hastane kaynaklı pnömonilerde** ise; aerob gram negatif basiller (Klebsiella, P.aeruginosa, A.baumanii vb.) ve MRSA etkendir.
- **Ventilatörle ilişkili pnömoni** (VİP) hastalarında ise; Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, MRSA ve Stenotrophomonas maltophilia en sık etkenlerdir.

Toplum kaynaklı pnömonilerde risk faktörleri ve etkenler

Risk faktörü	Sık karşılaşılan etken/etkenler
KOAH veya sigara kullanımı	**H. influenzae**, P. aeruginosa, Legionella, S. pneumoniae, C. pneumoniae, M. catarrhalis
Alkolizm	S.pneumoniae, oral anaeroblar (fusobacterium vb.), K. pneumoniae, Acinetobacter, M. tuberculosis
Aspirasyon	Oral anaeroplar, Gram negatif enterik basiller
Akciğer apsesi	Toplum kaynaklı - MRSA, oral anaeroblar, endemik (sistemik) mikozlar, M.tuberculosis
Kuşlarla temas	C. psittaci, kümes hayvanıyla temas varsa H5N1
Tavşanla temas	Francisella tularensis
Kuş veya yarasa çıkısıyla temas	Histoplasma capsulatum
Çiftlik hayvanlarıyla temas	**Coxiella burnetii** (Q ateşi)
Otelde kalma veya gemi seyahati	Legionella pneumophila
İnfluenza mevsimi	S. pneumoniae, S. aureus, H. influenze,S. pyogenes
HIV infeksiyonu (erken dönem)	S.pneumoniae, H.influenzae, M.tuberculosis
HIV infeksiyonu (geç dönem)	P. jirovecii, Histoplasma, Cryptoccoc spp., Atipik mikobakteriler (M.kansasii), P.aeruginosa, H. influenzae
Bronşektazi, kistik fibrozis vb. yapısal akciğer hastalığı	P. aeruginosa, Burkholderia cepacia, S. aureus
İki haftadan uzun öksürük, kusma ve iç çekme	Bordetella pertussis

TK-PNÖMONİ ETKENLERİ

1. Streptococcus pneumoniae

- Toplum kökenli pnömoninin en sık etkenidir.
- Lober pnömoniye neden olur, kaynak kolonize serotipten ziyade damlacık yoluyla bulaşır.
- Üşüme titremeyle yükselen ateş, öksürük, yan ağrısı tipik bulgulardır.
- Yaşlılarda konfüzyon, deliryum görülebilir.
- Fizik muayenede; ince krepitan raller ve bronşiyal solunum sesleri alınabilir.
- Komplikasyonları: Bakteriyemi, parapnömonik efüzyon, ampiyem, akciğer apsesidir.
- **Tanı:** Balgamda Gram boyama ve kültür, İdrarda pnömokok antijeni bakılabilir.
- **Tedavi:** Seftriakson veya sefotaksim, atipikler için klaritromisin eklenir.

2. H.influenzae pnömonisi

- Oksidaz pozitif, hareketsiz, küçük Gram negatif kokobasildir
- Kişiden kişiye damlacık yoluyla bulaşır
- H.influenzae seroptip B en sık etken, bakteriyemi, menenjit, epiglottid gibi invaziv infeksiyonlar
- Kapsülsüz kökenler; otit, bronşit, pnömoni yapar

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. Lober pnömoni, kanlı agarda alfa hemoliz
Optokin duyarlı dafrada erir

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

29. Çocuklarda enfektif endokardit etiyolojisinde en sık rol oynayan mikroorganizma aşağıdakilerden hangisidir?

A) Streptococcus pneumoniae
B) Streptococcus viridans
C) Streptococcus agalactiae
D) Haemophilus influenzae
E) Staphylococcus epidermidis

Endüstrileşmiş toplumlarda endokarditin en sık etkeni Staphylococcus aureus'tur. Gelişmekte olan ülkelerde ise S. viridans sıklığını korumaktadır. Ayrıca çocuklarda ve mitral valf prolapsusu olanlarda en sık endokardit etkeni S. viridans'tır. Erken protez kapak endokarditinde (< 1 yıl) en sık rastlanan etkenler stafilokoklar (S. aureus ve kuagulaz negatif stafilokokları)'dır. Geç protez kapak endokarditinde (> 1 yıl) etkenler doğal kapak endokarditinde olduğu gibi geçici bakteriyemi sonucunda ortaya çıkar ve en sık etken S. viridans'dır. **Doğru Cevap: B**

30. Solunum yolu enfeksiyonuna yol açan aşağıdaki bakterilerden hangisinin üretilebilmesi için burun sürüntüsü veya nazofarenks aspirasyon materyalinin kültürü gerekir?

A) Klebsiella pneumoniae
B) Bordetella pertussis
C) Staphylococcus aureus
D) Streptococcus pneumoniae
E) Haemophilus influenzae

Staphylococcus aureusta burun taşıyıcılığı önemlidir. Yoğun bakımda çalışan sağlık personeli ve yemek sektöründe çalışan personel için özellikle önem arz eder. M. lepra ve S. aureusta burun sekresyonları bulaştırıcıdır. **Doğru Cevap: C**

31. Akut romatizmal ateş profilaksisinde en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) 3-4 haftada bir intramusküler yoldan benzatin penisilin uygulanması
B) Her gün trimetoprim-sulfametoksazol verilmesi
C) Her gün tek doz rifampisin verilmesi
D) 3-4 haftada bir intramusküler yoldan seftriakson uygulanması
E) Her gün oral yoldan ampisilin verilmesi

Akut romatizmal ateş atağı geçiren bir kişide tekrar geçirmesin diye;
Kardit + rezidüel kalp hastalığı (persistan valvüler hastalık olanlarda)= 10 yıl ve 40 yaşına kadar (bazen ömür boyu)
Kardit var fakat valvüler kalp hastalığı yok ise = 10 yıl ve 21 yaşına kadar
Kardit gelişmemişse= 5 yıl ve 21 yaşına kadar proflaksi uygulanır. Bu amaçla haftada bir benzatin penisilin (≤ 27kg 600.000 U, > 27kg 1.200.000 U, IM) veya penisin V (oral) veya sulfadiyazin kullanılabilir. Penisiline alerjik kişilere makrolit verilir.
Doğru Cevap: A

32. B grubu streptokokları diğer streptokoklardan ayırmak için yapılacak test aşağıdakilerden hangisidir?

A) Katalaz
B) Basitrasin
C) CAMP
D) Optokin
E) Eskülin

Katalaz, hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalayan bir enzimdir. Stafilokokları streptokoklardan ayırmak için kullanılabilecek en yararlı testtir. Stafilokok ve mikrokokların katalazı pozitiftir.
Basitrasin, hücre duvarına etkili bir antibiyotik olup peptidoglikan tabakada bulunan şekerlerin (N- asetil glukozamin, N- asetil muramik asit) yapımını engeller. A grubu streptokokların basitrasine duyarlı, kotrimoksazole dirençli olmaları önemlidir.
CAMP testi, B grubu streptokokları diğer streptokoklardan ayırmak için kullanılabilir. Listeria'nın da CAMP testinin pozitif olduğu unutulmamalıdır. Fakat listeria'nın katalazı pozitiftir.
Doğru Cevap: C

33. Romatoid artrit hikayesi bulunan ve gastrointestinal sistemde tümör nedeniyle cerrahi girişim uygulanan bir kişide endokardit gelişmesi üzerine yapılan kan kültüründe katalaz negatif, eskülini hidrolize eden ve % 6.5 NaCl'de üremeyen etken aşağıdakilerden hangisidir?

A) Streptococcus pneumoniae
B) Staphylococcus aureus
C) Streptococcus bovis
D) Enterococcus faecium
E) Streptococcus viridans

D grubu streptokokların (S. bovis ve Enterokok) katalazı negatiftir ve eskülini hidrolize eder (bile eskülin agarda siyah pigment oluşturur). % 6.5 NaCl'de üreyebildiği için S. bovisten ayrıt edilir. Ayrıca Enterokokların PYR testi pozitiftir ve % 40 safra varlığında üreyebilir. Fakat S. bovis'in PYR testi negatiftir ve %

Temel Bilimler 50. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 052

34. Aşağıdakilerden hangisi Streptococcus pneumoniae suşlarının serotiplendirilmesinde kullanılır?

A) Optokin duyarlılığı
B) Katalaz testi
C) Antistreptolizin O tayini
D) Safrada erime testi
E) Quellung reaksiyonu

Streptococcus pneumoniae polisakkarit kapsülüne göre yaklaşık 100 serotipe ayrılır. Kapsül antifagositiktir ve kompleman aktivasyonunu engeller. Kapsül şişme reaksiyonu (Quellung testi) pnömokların laboratuar tanısında ve serotiplendirilmesinde kullanılan en duyarlı yöntemdir. Optokine duyarlı olması (≥14 mm), safrada (%10) veya sodyum deoksikolatta (%2) erime deneyiyle diğer streptokoklardan ayırt edilebilir.
Doğru Cevap E

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. Streptokok enfeksiyonlarında süpüratif olmayan
Romatizmal ateş

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 51. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı
Sayfa 082

Streptokoklarda Klinik ve Tanı

Etken	Klinik	Tanı
A grubu (S. pyogenes) Normal florada bulunmaz fakat deri ve boğazda taşıyıcılık tespit edilmiştir.	**1. Pirojenik (süpüratif) enfeksiyonlar** **Farenjit**, impetigo, **sellülit** ve sepsis	Kanlı agarda beta hemoliz yapar. **Basitrasine (0,04 Ü) duyarlı** ve PYR testi (+)'dir. Direkt antijen testi ve Lateks aglütinasyonuyla hızlı tanı konabilir (duyarlılığı düşük özgüllüğü yüksek).
	2. Toksijenik enfeksiyonlar Kızıl (Eritrojenik toksin = Pirojenik ekzotoksin) Toksik şok (Pirojenik ekzotoksin) Nekrotizan fasit (Pirojenik ekzotoksin)	
	3. İmmünojenik (nonsüpiratif) enfeksiyon **Akut romatizmal ateş (tip II)** **Akut glomerulonefrit (tip III)** **PANDAS** (pediyatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalık)	
B grubu (S. agalactia) Bayanların %10- 20'sinde vajen florasında bulunur.	**Yenidoğanda sepsis, menenjit, pnömoni ve osteomyelitin en sık etkenidir.**	**Kanlı agarda beta hemoliz yapar. CAMP testi ve hippurat hidrolizi (+)'dir.**
D grubu Enterokok Kolon florasında bulunur.	Endokardit ve üriner enfeksiyon vb.	**Kanlı agarda alfa, beta veya gama hemoliz yapar. Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de ürer ve PYR testi (+)'dir.**
D grubu Nonenterekok (S. bovis) Kolon florasında bulunur.	**Endokardit** (özellikle **kolon kanseri olanlarda**) vb.	Kanlı agarda alfa veya gama hemoliz yapar. **Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de üremez ve PYR testi (-)'dir.**
S. pneumoniae Nazofarinks taşıyıcılığı vardır (%20- 60).	**Toplumdan kazanılmış pnömoni**, otit, sinüzit ve menenjit vb. neden olur.	Kanlı agarda **alfa hemoliz yapar. Optokine duyarlıdır ve safrada erir.**
Viridans streptokok (S. mutans, S. mitis, S. salivarius, S. sanguinis) Orofarinks florasında bulunur.	En sık rastlanan subakut endokardit etkenidir.	Kanlı agarda **alfa hemoliz yapar. Optokine dirençli ve safrada erimez.**
F grubu S. anginosus grup	Beyin, orofarinks ve peritoneal kavitede **apse** formasyonu oluşturur.	**Kanlı agarda alfa, beta ve gama hemoliz yapar.** Voges Proskauer testi (+), koloni < 5 mm'dür ve **F anti serumuyla aglütinasyon verir.**
Peptostreptococcus Ağız, kolon ve genital sistem florasında bulunur.	**Tipik lezyon apse'dir.**	Zorunlu anaerob, gram pozitif kok.

STREPTOCOCCUS PYOGENES (A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK)

Yüzeyel Komponentleri (Antijenleri)

M proteini: S. pyogenes'in en önemli virülans faktörüdür.

Bakteriyi fagozitoza karşı korur ve kompleman aktivasyonunu engeller. M proteinine göre S. pyogenes'in yaklaşık 150 serotipi tanımlanmıştır.

Nekrotizan fasiit yapan serotip genellikle M3 iken akut romatizmal ateşten sorumlu olan genellikle M18'dir.

Tipe özgü bağışıklık bıraktığından farklı M proteinlerine bağlı olarak tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir. M proteini alternatif kompleman yolunun negatif düzenleyicilerinden Faktör H'a bağlanır. Faktör H, C3b'ye bağlanarak C3bBb (alternatif yolun C3 konvertazı) formasyonunun oluşumunu engeller.

Kalp kasıyla benzer antijenik yapısından dolayı M proteinine karşı meydana gelen antikorlar çapraz immünolojik reaksiyonla akut romatizmal ateşin gelişmesine neden olur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. Streptokok enfeksiyonlarında süpüratif olmayan
Romatizmal ateş

A. PİROJENİK ENFEKSİYONLAR

AKUT FARENJİT

- S.pyogenesin en sık klinik tablosudur. Bakteriyel farenjitin en sık etkenidir.
- 2-3 yaşından önce nadirdir, 5-15 yaşlarında sıktır > 15 yaş sıklığı azalır.

Klinik bulgular: 2-4 günlük inkübasyondan sonra boğaz ağrısı ve ateşle aniden ortaya çıkar. Ateşin yüksek olması streptokoksik farenjit için çok güçlü destekleyicidir. Öksürük genellikle yoktur. Baş ağrısı ve GİS semptomları sık görülür.

Fizik Muayene: farenks hiperemik, tonsiller hipertrofik ve üzerinde sarı, sızıntı şeklinde kanamalı eksüdatiftir. Yumuşak damak ve posterior farenkste peteşiler vardır. Uvula kırmızı, noktalı ve şiştir. Anterior servikal hassas lap palpe edilebilir. Bazı hastalarda kızıl bulguları görülebilir.

Tanı:

- Gold standart boğaz kültürüdür (%90-95).
- Hızlı antijen testi çok spesifiktir, pozitif saptanırsa kültüre gerek yoktur. Ancak duyarlılığı düşüktür. Negatif ise kültürle onaylanmalıdır.

Tedavi:

1. Penisilin v
2. Amoksisilin
3. Benzatin penisilin (tek doz)
4. Eritromisin ve diğer makrolidler. (azitromisin 5 gün, diğerleri 10 gün po)
5. Klindamisin
6. Dar spektrumlu sefalosporin (sefaleksin, sefadroksil)

* Trimetoprim-sulfometeksazol GAS'ların dirençli olmasından dolayı kullanılmaz.
** Tetrasiklinler kullanılmaz.

nfeksiyonlarda gerekirse klindamisin (20 mg/

Temel Bilimler 51. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 418

Komplikasyon: hastalık 9 gün içinde tedavi edilmez ise ortaya çıkar.

- Süpüratif komplikasyonlar: Peritonsiller, retrofaringeal abse, mastoidit.
- Non-süpüratif komplikasyonlar: ARA, APSGN.

İMPETİGO (PİYODERMİ)

- GAS'ın en sık cilt enfeksiyonudur. Non-büllöz veya büllöz formdadır.
- ASO yükselmez, genellikle ara görülmez. Tedavi verilmesi APSGN gelişimini engellemez.
- **Non-büllöz form:**
  - En sık görülen formdur.
  - Papülovezikül lezyon kırmızı alanla sınırlanmıştır. Veziküller hızla pürülasyona uğrar, bal rengi krutla kaplanır. 2-5 yaş arası çocuklarda yüz ve ekstremitelerde daha fazladır. Genellikle kendini sınırlar. Bölgesel LAP sık görülür. Ateş ve sistemik semptomlar nadirdir.
  - Ülsere formuna ektima adı verilir. Piyoderminin aksine iz bırakır.
  - GAS farenjiti (burun etrafında impetigöz lezyonlar olabilir) ile ilişkili değildir.
  - Sistemik antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Lokal Mupiromisin tedavisi ile iyileşir. Sistemik bulgu varsa veya piyodermi çok yaygınsa oral antibiyotik (klindamisin ± tmp-smx + amoksisilin) verilebilir.
- **Büllöz impetigo:**
  - Nadir formdur. Yenidoğan ve küçük infantlarda sık görülür.
  - Non-travmatik deride ortaya çıkar. 3 cm'den küçük yüz, kalça, göğüs ve perinede büllerle karakterizedir.
  - Büllöz impetigonun en sık nedeni S. aureus'tur. İkinci en sık nedeni GAS'lardır.

ERİZEPEL ve SELLÜLİT

- Cilt altı ve yumuşak dokuları tutar.
- Erizepel kırmızı, şiş, hassas, keskin sınırlı ve ciltten kabarıktır. Aniden başlar, lenfanjit ve sistemik semptomlar eşlik eder. İğne aspirasyonundan alınan materyalin kültürde üretilmesi ile tanı konur.
- Sellülit ciltten kabank değildir. Normal dokularla keskin sınırlarla ayrılmaz.

PERİANAL DERMATİT (Perianal Streptokoksik Hastalık)

- Kaşıntılı, ağrılı ve bazen de kanlı defekasyona neden olur. Anüse 2 cm mesafede sınırlı perianal eritem şeklindedir. Sistemik semptom ve ateş beklenmez. Eritem vulva ve vajinayı tutabilir.

VAJİNİT

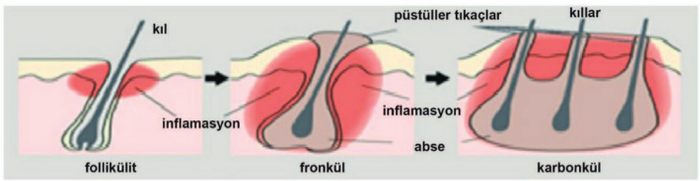
- Prepübertal kızlarda sık vajinit nedenlerindendir. Eritem vulvayı da tutup yürüme ve idrar yapmayı güçleştirebilir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. Streptokok enfeksiyonlarında süpüratif olmayan
Romatizmal ateş

Uzun süre antibiyotik ve steroid alanlarda enterik bakteriler (E.coli vb.) ve Candida etken olabilir.
Ilık pansuman, topikal antibiyotik (mupirosin) yeterlidir.



Şekil: Follikülit, karbonkül ve fronkül

Fronkül: Folliküllerin deri altı dokuya yayılması sonucu ortaya çıkan apseleşmeye yatkın derin inflamatuvar nodüllerdir.

Karbonkül: Birden fazla birbiriyle bağlantılı derin yerleşimli yağ dokusunu içeren geniş fronküllerdir.

- Her ikisinin etkeni de Staphylococcus aureus (S.aureus)'dur.
- Tekrarlayan fronküllerde Diabetes mellitus (DM), IgE yüksekliği ile seyreden Job sendromu sorumludur.



Temel Bilimler 51. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 435

Ektima: Eritemli zeminde pürülan görünümlü düzensiz kenarlı ülserdir.

- Etken S. aureus ve Streptococcus pyogenes (S. pyogenes)'dir.

Erizipel: Eritemli, endüre, deriden kabarık, keskin sınırlı, lenfatik tutulumla karakterize cilt infeksiyonudur.

- **En sık etken S.pyogenes'dir.**
- Nadiren **Grup B, C** ve **G streptokoklar** ve H.influenzae ve S.aureus etkendir.
- Lokal travma, mantar infeksiyonları, DM risk faktörleridir.
- Sağlam deri ile kesin sınırları ile ayrılır.



Şekil: Ektima, eritemli zeminde pürülan görünümlü düzensiz kenarlı ülser



Şekil: Ayak dorsali ve yüzde keskin kenarlı, ciltten kabarık eritemli lezyon (erizipel)

Selülit: Deri altı **yağ dokuyu tutan**, yayılma eğilimi gösteren infeksiyondur.

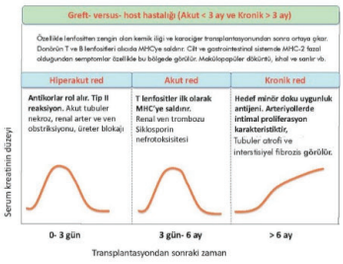
Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. Streptokok enfeksiyonlarında süpüratif olmayan
Romatizmal ateş

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 51. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 033

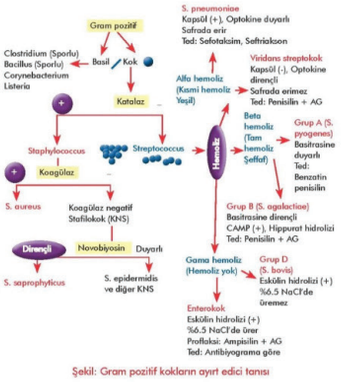


Şekil: Doku reddi

Etken	Klinik	Tanı
A grubu (S. pyogenes) Normal florada bulunmaz fakat deri ve boğazda taşıyıcılık tespit edilmiştir.	**1. Pirojenik (süpüratif) enfeksiyonlar Farenjit**, impetigo, **sellülit** ve sepsis	Kanlı agarda beta hemoliz yapar. **Basitrasine (0,04 Ü) duyarlı** ve PYR testi (+)'dir. Direkt antijen testi ve Lateks aglütinasyonuyla hızlı tanı konabilir (duyarlılığı düşük özgüllüğü yüksek).
	2. Toksijenik enfeksiyonlar Kızıl (Eritrojenik toksin = Pirojenik ekzotoksin) Toksik şok (Pirojenik ekzotoksin) Nekrotizan fasit (Pirojenik ekzotoksin)	
	3. İmmünojenik (nonsüpiratif) enfeksiyon **Akut romatizmal ateş (tip II) Akut glomerulonefrit (tip III) PANDAS** (pediyatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalık)	
B grubu (S. agalactia) Bayanların %10-20'sinde vajen florasında bulunur.	**Yenidoğanda sepsis, menenjit, pnömoni ve osteomyelitin en sık etkenidir.**	**Kanlı agarda beta hemoliz yapar. CAMP testi ve hippurat hidrolizi (+)'dir.**
D grubu Enterokok Kolon florasında bulunur.	Endokardit ve üriner enfeksiyon vb.	**Kanlı agarda alfa, beta veya gama hemoliz yapar. Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de üreR ve PYR testi (+)'dir.**
D grubu Nonenterekok (S. bovis) Kolon florasında bulunur.	**Endokardit** (özellikle **kolon kanseri olanlarda**) vb.	Kanlı agarda alfa veya gama hemoliz yapar. **Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de üremez ve PYR testi (-)'dir.**
S. pneumoniae Nazofarinks taşıyıcılığı vardır (%20- 60).	**Toplumdan kazanılmış pnömoni**, otit, sinüzit ve menenjit vb. neden olur.	Kanlı agarda **alfa hemoliz yapar. Optokine duyarlıdır ve safrada erir.**
Viridans streptokok (S. mutans, S. mitis, S. salivarius, S. sanguinis) Orofarinks florasında bulunur.	En sık rastlanan subakut endokardit etkenidir.	Kanlı agarda **alfa hemoliz yapar. Optokine dirençli ve safrada erimez.**
F grubu S. anginosus grup	Beyin, orofarinks ve peritoneal kavitede **apse** formasyonu oluşturur.	**Kanlı agarda alfa, beta ve gama hemoliz yapar.** Voges Proskauer testi (+), koloni < 5 mm'dür ve **F anti serumuyla aglütinasyon verir.**
Peptostreptococcus Ağız, kolon ve genital sistem florasında bulunur.	**Tipik lezyon apse'dir.**	Zorunlu anaerob, gram pozitif kok.

3 BAKTERİYOLOJİ

GRAM POZİTİF KOKLAR



Şekil: Gram pozitif kokların ayırt edici tanısı

STREPTOCOCCUS

Streptokoklar gram pozitif zincir yapmış koklardır. Fakültatif anaerob üreme özelliğine sahip olmalarına rağmen katalazlarının negatif olmasıyla stafilokoklardan ayırt edilir.

Hücre duvarında bulunan karbonhidrat antijenlerine göre yapılan Lancefield sınıflamasına göre streptokoklar gruplara ayrılır. S. pneumoniae ve viridans streptokoklar bu sınıflamanın dışında kalır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. Streptokok enfeksiyonlarında süpüratif olmayan
Romatizmal ateş

BİYOTERÖR AJANLARI

- Amerika'da Hastalıkı Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'ye göre biyoterör ajanları; A, B, C olmak üzere 3 kategoriye ayrılır.

Biyoterör Ajanları Kategorisi (CDC, 2020)

A	B	C
Kolay yayılabilir veya kişiden kişiye kolaylıkla bulaşır	Yayılımını önlemek orta düzeyde kolaydır	
Yüksek olgu fatalite hızına sahiptir ve potansiyel ciddi halk sağlığı tehdididir	Düşük fatalite oranına sahiptir ancak orta düzeyde morbiditeye sahiptir	
Şarbon (Bacillus anthracis)	Brucellosis (Brucella spp.)	Nipah virüs
Botulismus (Clostridium botulinum toksini)	İnsanda patogenezi bilinmeyenler (C.perfringens tip B veya D epsilon toksini)	Hantavirüs türleri
Veba (Yersinia pestis)	Gıda kaynaklı tehditler Salmonella türleri (spp.) EHEC (E.coli O157:H7) Shigella spp.	Çoklu dirençli tüberküloz
Çiçek (Variola major)	Ruam (Burkholderia mallei)	
Tularemi (Francisella tularensis)	Melloidosis (Burkholderia pseudomallei)	
Viral hemorajik ateşler Fiovirüs (Ebola virüs, marburg virüs) Arena virüs (Lassa virüs, Machupa virüs)	Psittakozis (Chlamydia psittaci)	
	Q ateşi (Coxiella burnetii)	
	S.aureus enterotoksin B	
	Tifüs ateşi (Ricakettsia prowazekii)	
	Viral ensefalitler (Alfa virüs, doğu at ensefaliti, batı at ensefaliti, Venezuella at ensafaliti)	
	Su kaynaklı tehditler Vibrio cholerae Cryptosporidium parvum	

DERİ VE DERİ ALTI DOKU İNFEKSİYONLARI

- İmpetigo, en sık etken S.aureus (Bülloz impetigo), S.pyogenes (Non-bülloz impetigo etkeni)'dir.
- **Follikülit:** Kıl follikküllerini tutan papül veya pistülle karakterize yüzeyel infeksiyondur.
- En sık etken S.aureus'dur.
- Yüzme havuzlarından kaynaklanıyorsa P. aeruginosa etkendir.
- **Fronkül:** Folliküllerin deri altı dokuya yayılması sonucu ortaya çıkan apseleşmeye yatkın derin inflamatuvar nodüllerdir.
- **Karbonkül:** Birden fazla birbiriyle bağlantılı derin yerleşimli yağ dokusunu içeren geniş fronküllerdir.
- Her ikisinin etkeni de S.aureus' dur.
- **Panton-Valentine lökosidin (PVL)** üreten S. aureus suşları da etken olabilir.
- **Ektima:** Eritemli zeminde pürülan görünümlü düzensiz kenarlı ülserdir.
- Etken S.aureus ve Streptococcus .pyogenes (S.pyogenes)'dir.




Temel Bilimler 51. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 191

ERİZİPEL

- Eritemli, endüre, deriden kabarık, keskin sınırlı, lenfatik tutulumla karakterize cilt infeksiyonudur.
- En sık etken S.pyogenes'dir.
- Nadiren Grup B, C ve G streptokoklar ve H.influenzae ve S.aureus etkendir.
- Sağlam deri ile kesin sınırları ile ayrılır.



Resim: Erizipel

SELÜLİT

- **Deri altı yağ dokuyu** tutan, yayılma eğilimi gösteren infeksiyondur.
- S.pyogenes ve S.aureus (apse ve penetran travma varlığında) en sık etkenlerdir.
- Koroner bay-pass greft alınan **safen ven selülitinde** tekrarlayan ataklar görülebilir (Etken; **B, C ve G grubu streptokok**lardır)



Resim: Selülit

Temel Bilimler 51. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 191

- **Impetigo:** Derinin yüzeyel infeksiyonu olup çocuklarda görülür.
- MRSA, S.pyogenes en sık etken. Çok bulaşıcı, çocuklarda yakın temasla bulaşır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. Yenidoğan menenjiti, beta hemoliz, kataz ve PYR negatif
S. agalactiae

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 52. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 082

A grubu **(S. pyogenes)** Normal florada bulunmaz fakat deri ve boğazda taşıyıcılık tespit edilmiştir.	**1. Pirojenik (süpüratif) enfeksiyonlar** **Farenjit**, impetigo, **sellülit** ve sepsis	Kanlı agarda beta hemoliz yapar. **Basitrasine (0,04 Ü) duyarlı** ve PYR testi (+)'dir. Direkt antijen testi ve Lateks aglütinasyonuyla hızlı tanı konabilir (duyarlılığı düşük özgüllüğü yüksek).
	2. Toksijenik enfeksiyonlar Kızıl (Eritrojenik toksin = Pirojenik ekzotoksin) Toksik şok (Pirojenik ekzotoksin) Nekrotizan fasit (Pirojenik ekzotoksin)	
	3. İmmünojenik (nonsüpiratif) enfeksiyon **Akut romatizmal ateş (tip II)** **Akut glomerulonefrit (tip III)** **PANDAS** (pediyatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalık)	
B grubu **(S. agalactia)** Bayanların %10- 20'sinde vajen florasında bulunur.	**Yenidoğanda sepsis, menenjit, pnömoni ve osteomyelitin en sık etkenidir.**	**Kanlı agarda beta hemoliz yapar.** **CAMP testi ve hippurat hidrolizi (+)'dir.**
D grubu **Enterokok** Kolon florasında bulunur.	Endokardit ve üriner enfeksiyon vb.	**Kanlı agarda alfa, beta veya gama hemoliz yapar. Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de ürer ve PYR testi (+)'dir.**
D grubu **Nonenterekok** **(S. bovis)** Kolon florasında bulunur.	**Endokardit** (özellikle **kolon kanseri olanlarda**) vb.	Kanlı agarda alfa veya gama hemoliz yapar. **Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de üremez ve PYR testi (-)'dir.**
S. pneumoniae Nazofarinks taşıyıcılığı vardır (%20- 60).	**Toplumdan kazanılmış pnömoni**, otit, sinüzit ve menenjit vb. neden olur.	Kanlı agarda **alfa hemoliz yapar**. **Optokine duyarlıdır ve safrada erir.**
Viridans streptokok **(S. mutans, S. mitis,** **S. salivarius, S. sanguinis)** Orofarinks florasında bulunur.	En sık rastlanan subakut endokardit etkenidir.	Kanlı agarda **alfa hemoliz yapar**. **Optokine dirençli ve safrada erimez.**
F grubu S. anginosus grup	Beyin, orofarinks ve peritoneal kavitede **apse** formasyonu oluşturur.	**Kanlı agarda alfa, beta ve gama hemoliz yapar.** Voges Proskauer testi (+), koloni < 5 mm'dür ve **F anti serumuyla aglütinasyon verir.**
Peptostreptococcus Ağız, kolon ve genital sistem florasında bulunur.	**Tipik lezyon apse'dir.**	Zorunlu anaerob, gram pozitif kok.

STREPTOCOCCUS PYOGENES (A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK)

Yüzeyel Komponentleri (Antijenleri)

M proteini: S. pyogenes'in en önemli virülans faktörüdür.

Bakteriyi fagozitoza karşı korur ve kompleman aktivasyonunu engeller. M proteinine göre S. pyogenes'in yaklaşık 150 serotipi tanımlanmıştır.

Nekrotizan fasiit yapan serotip genellikle M3 iken akut romatizmal ateşten sorumlu olan genellikle M18'dir.

Tipe özgü bağışıklık bıraktığından farklı M proteinlerine bağlı olarak tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir. M proteini alternatif kompleman yolunun negatif düzenleyicilerinden Faktör H'a bağlanır. Faktör H, C3b'ye bağlanarak C3bBb (alternatif yolun C3 konvertazı) formasyonunun oluşumunu engeller.

Kalp kasıyla benzer antijenik yapısından dolayı M proteinine karşı meydana gelen antikorlar çapraz immünolojik reaksiyonla akut romatizmal ateşin gelişmesine neden olur.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. Yenidoğan menenjiti, beta hemoliz, kataz ve PYR negatif
S. agalactiae

BAŞLICA AKUT BAKTERİYEL MENENJİT ETKENLERİ

H. İnfluenzae

- Gram negatif, küçük, hareketsiz kokobasildir.
- Fakültatif anaerob olup, çukulata agarda %5-10 CO2 varlığında iyi ürer.
- Üremesi için X faktörü (hematin) ve V faktörü (Nikotinamid adenin dinükleotid, NAD) gerekir. **Çukulata agarda ürer, kanlı agar, Mac Conkey ve EMB agarda üremez.**
- Kapsül yapısı önemli bir virülans faktörü olup, tekrarlayan poliribozil ribitol fosfattan oluşur.
- Menenjite en sık **serotip B** neden olur (a-f'ye kadar 6 serotipi bulunur).
- Suşların %30'u beta-laktamaz üretir, tedavide dikkate alınmalıdır.

Neisseria Meningitidis

- Sporsuz, hareketsiz, katalaz (-), oksidaz (+) Gram negatif diplokoktur.
- Kanlı agar, çukulata agar, Thayer-Martin ve Brain-heart agarda iyi ürer.
- %5-10 CO2'li ortamda iyi ürer, glukoz ve maltozu fermente eder.
- Kapsüler polisakkarit yapısına göre 13 serogrubu mevcuttur.
- **Kapsül, pilus (fibria), IgA proteaz, lipooligoskkarit, dış membran proteini (Omp), dış membran vezikülleri ve demir virülansta rol oynar.**
- En sık A,B,C,Y ve W135 ile menenjit görülür.

Streptococcus Pneumoniae

- Sporsuz, hareketsiz, katalaz(-), Gram(+), kapsüllü diplokoktur.
- **Üst solunum yollarında kolonize olabilir.**
- **Optokine duyarlı olup, safra ve safra tuzlarında çözünür.**
- Yaklaşık 100 serotipi bulunur, serotiplerle menejit ve pnömoni arasında ilişki bulunur.

Listeria Monocytogenes

- **Gram (+), sporsuz, katalaz (+), oksidaz (-), beta hemolitik** basildir.
- Buzdolabında +4 C'de üreyebilir (**Soğukta zenginleştirme yöntemi**).
- BOS'da kokobasil şeklinde olup, difteroidle karışabilir, yanlışlıkla kontaminasyon olarak raporlanabilir.
- Listeria monocytogenes menenjiti için risk faktörleri; >50 yaş, <1 yaş, immünsüpresif olmak, kronik alkolizm ve gebeliktir.
- **Listeriolizin –O virülans faktörüdür, fagozom-lizozom membranını eritir.**
- **Sefalosporinlere doğal dirençlidir.** Tedavisinde ampisilin kullanılır. Ampisilin alerjisi olanlar da kullanılacak alternatif ilaç trimetoprim / sülfometaksazoldür.

Gram Negatif Basiller

- Klebsiella spp., E.coli, Serratia, Paeruginosa, A.baumannii, Salmonella gibi aerobik basiller
- İnfeksiyon sıklıkla hastane kaynaklıdır, kafa travması, rinore-otoresi olanlar, beyin cerrahisi ve şant uygulananlarda sıktır.

Temel Bilimler 52. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 410

S. Agalactiae

- **Yenidoğanda en sık menenjit etkenidir.**
- Yenidoğanda ilk haftalarda **en sık etken alt tip 3'dür.**
- 60 yaş üzeri, DM,gebelik, postparum dönem, malignite, alkolizm, kollajen doku hastalığı, böbrek yetmezlikli hastalar, kortikosteroid kullananlarda da menenjite neden olabilir

S.Aureus

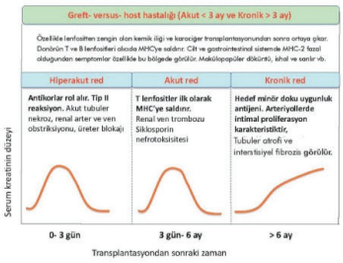
- Santral sinir sistemi şantı olanlarda **nozokomiyal menenjit etkenidir.**
- İnfektif endokardit, kafa travması, beyin ameliyatları, serebral apse, sinüzit, osteomyelit, pnömoni ,maligniteli hastalarda da etken olabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. Yenidoğan menenjiti, beta hemoliz, kataz ve PYR negatif
S. agalactiae

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



Şekil: Doku reddi

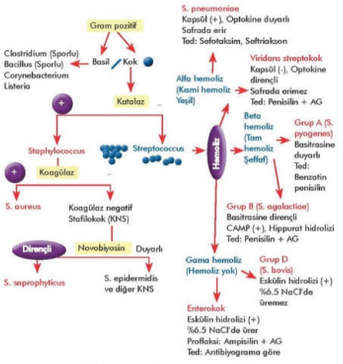
Streptokoklarda Klinik ve Tanı

Etken	Klinik	Tanı
A grubu (S. pyogenes) Normal florada bulunmaz fakat deri ve boğazda taşıyıcılık tespit edilmiştir.	**1. Pirojenik (süpüratif) enfeksiyonlar Farenjit**, impetigo, **sellülit** ve sepsis	Kanlı agarda beta hemoliz yapar. **Basitrasine (0,04 Ü) duyarlı** ve PYR testi (+)'dir. Direkt antijen testi ve Lateks aglütinasyonuyla hızlı tanı konabilir (duyarlılığı düşük özgüllüğü yüksek).
	2. Toksijenik enfeksiyonlar Kızıl (Eritrojenik toksin = Pirojenik ekzotoksin) Toksik şok (Pirojenik ekzotoksin) Nekrotizan fasit (Pirojenik ekzotoksin)	
	3. İmmünojenik (nonsüpiratif) enfeksiyon **Akut romatizmal ateş (tip II) Akut**	
B grubu (S. agalactia) Bayanların %10-20'sinde vajen florasında bulunur.	**Yenidoğanda sepsis, menenjit, pnömoni ve osteomyelitin en sık etkenidir.**	**Kanlı agarda beta hemoliz yapar. CAMP testi ve hippurat hidrolizi (+)'dir.**
D grubu Enterokok Kolon florasında bulunur.	Endokardit ve üriner enfeksiyon vb.	**Kanlı agarda alfa, beta veya gama hemoliz yapar. Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de üreer ve PYR testi (+)'dir.**
D grubu Nonenterekok (S. bovis) Kolon florasında bulunur.	**Endokardit** (özellikle **kolon kanseri olanlarda**) vb.	Kanlı agarda alfa veya gama hemoliz yapar. **Eskülin hidrolizi (+), %6.5 NaCl de üremez ve PYR testi (-)'dir.**
S. pneumoniae Nazofarinks taşıyıcılığı vardır (%20- 60).	**Toplumdan kazanılmış pnömoni**, otit, sinüzit ve menenjit vb. neden olur.	Kanlı agarda **alfa hemoliz yapar. Optokine duyarlıdır ve safrada erir.**
Viridans streptokok (S. mutans, S. mitis, S. salivarius, S. sanguinis) Orofarinks florasında bulunur.	En sık rastlanan subakut endokardit etkenidir.	Kanlı agarda **alfa hemoliz yapar. Optokine dirençli ve safrada erimez.**
F grubu S. anginosus grup	Beyin, orofarinks ve peritoneal kavitede **apse** formasyonu oluşturur.	**Kanlı agarda alfa, beta ve gama hemoliz yapar.** Voges Proskauer testi (+), koloni < 5 mm'dür ve **F anti serumuyla aglütinasyon verir.**
Peptostreptococcus Ağız, kolon ve genital sistem florasında bulunur.	**Tipik lezyon apse'dir.**	Zorunlu anaerob, gram pozitif kok.

Temel Bilimler 52. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 033

3 BAKTERİYOLOJİ

GRAM POZİTİF KOKLAR



Şekil: Gram pozitif kokların ayırt edici tanısı

STREPTOCOCCUS

Streptokoklar gram pozitif zincir yapmış koklardır. Fakültatif anaerob üreme özelliğine sahip olmalarına rağmen katalazlarının negatif olmasıyla stafilokoklardan ayırt edilir.

Hücre duvarında bulunan karbonhidrat antijenlerine göre yapılan Lancefield sınıflamasına göre streptokoklar gruplara ayrılır. S. pneumoniae ve viridans streptokoklar bu sınıflamanın dışında kalır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. Yenidoğan menenjiti, beta hemoliz, kataz ve PYR negatif
S. agalactiae

- Lyme menenjitinde de iki taraflı fasiyal paralizi ve lenfositik pleositoz olur.
- L.monocytogenes'de nöbet, fokal defisit görülebilir,beyin sapı sık tutulur.
- Naegleria menenjitinde tatlı suda yüzme, BOS'da bol eritrosit ve trofozoid olur (Olfaktor sinirle SSS yayılır).

LOMBER PONKSİYON ÖNCESİ GÖRÜNTÜLEME GEREKEN DURUMLAR

- İmmünsüpresif hastalar
- Daha önceden SSS hastalığı anamnezi olanlar (kitle, fokal infeksiyon, inme)
- Kafa içi basınç artışı kuşkusu varsa
- Son 1 hafta içinde yeni ortaya çıkan nöbet
- Papil ödemi
- Bilinç bulanıklığı
- Fokal nörolojik defisit varlığı

LOMBER PONKİSYONUN KONTRENDİKASYONLARI

1. Bilinen veya şüphe edilen kitle varlığı (kafa içi tümör, hematom, beyin apsesi, beyin ödemi) ve kafa içi basınç artışı
2. INR değeri > 1.5 kat veya trombosit sayısı < 40.000/mm^3
3. Lomber ponksiyon bölgesinde infeksiyon
4. Ciddi kardiopulmoner yetmezlik
5. Ponksiyon bölgesinde meningomyelosel gibi anomali, skolyoz varlığı

Akut Bakteriyel Menenjitte BOS Bulguları

BOS Parametresi	Ölçüm Değeri
BOS basıncı	200-500 mmH20
Lökosit sayısı	1000-5000 /mm^3 (Tbc menenjitte 100-500 arası hücre, **lenfosit** hakimdir)
Nötrofil oranı	> %80 (Tbc menenjitte lenfosit hakimiyeti olur)
Protein	100-500 mg/dl
Glikoz	≤ 40 mg
BOS/kan glikoz oranı	≤ 0.5 Bakteriyel menenjit lehine
Gram boyama	%60-90 arasında pozitif saptanır
Kültür	%70-85 arasında pozitif
Laktat	> 3.8 mmol/L

- KESİN TANI: **Klinik bulgularla birlikte BOS ve/veya kan kültüründen etkenin izole edilmesi veya BOS'un Gram boyaması, EZN boyaması veya polimeraz zincir reaksiyonu ile etkenin saptanması ile konur.**

AKUT BAKTERİYEL MENENJİT ETKENLERİ

H.influenzae

- Gram negatif, küçük, hareketsiz kokobasildir.
- Üremesi için X faktörü (hematin) ve V faktörü (NAD) gerekir.
- Çukulata agarada ürer, kanlı agar ve EMB agarda üremez.
- Kapsül yapısı virülans faktörü poliribozil ribitol fosfattan oluşur.
- Menenjite en sık serotip B neden olur (a→f'ye kadar 6 serotipi bulunur).

Neisseria meningitidis

- Sporsuz, hareketsiz, oksidaz (+), Gram negatif diplokoktur.
- Kanlı agar, çukulata agar, Thayer-Martin ve Brain-heart agarda iyi ürer.
- %5-10 CO2'li ortamda iyi ürer, glukoz ve maltozu fermente eder.
- Kapsül, pilus (fibria), IgA proteaz, lipooligoskkarit, dış membran proteini (Omp), dış membran vezikülleri ve demir virülansta rol oynar.
- En sık A, B, C, Y ve W135 ile menenjit görülür.

Streptococcus pneumoniae

- Sporsuz, hareketsiz, katalaz (-), Gram(+), kapsüllü diplokoktur.
- Üst solunum yollarında kolonize olabilir.
- Optokine duyarlı olup, safra ve safra tuzlarında çözünür (erir).
- Yaklaşık 100 serotipi mevcuttur.

Listeria monocytogenes

- Gram (+), sporsuz, katalaz (+), oksidaz (-), beta hemolitik basildir
- Buzdolabında +4 °C 'de üreyebilir (Soğukta zenginleştirme yöntemi).
- BOS'da kokobasil şeklinde olup, difteroidle karışabilir.
- **Listeria menenjiti risk faktörleri;** YD, >50 yaş, immünsüpresif, kronik alkolizm ve gebeliktir.
- Sefalosporinlere doğal dirençidir.
- Tedavide ampisilin ilk tercihtir, penisilin alerjisinde TMPS-SMZ kullanılabilir.
- **Gram negatif basiller:** Klebsiella spp., E.coli, Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii etken olabilir.

Temel Bilimler 52. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 178

- **S. agalactiae:** Yenidoğanda en sık menenjit etkenidir
- Yenidoğanda ilk haftalarda en sık etken **alt tip 3**'dür.
- 60 yaş üzeri, DM, gebelik, postparum dönem, malignite, alkolizm durumlarında menenjit yapabilir
- **S.aureus:** Santral sinir sistemi şantı olanlarda nozokomiyal menenjit etkenidir
- İnfektif endokardit, kafa travması, beyin ameliyatları, serebral apse, sinüzit sonrası görülebilir.

Tüberküloz Menenjit

- Akciğer tüberkülozunun hematojen yayılımıyla gelişir.
- Meninksler ve beyin parankimindeki granülomdan (Rich odağı adı verilir) gelişir.
- **Tool-like-2 gen polimorfizmi** miliyer tüberküloz (Tbc) ve Tbc menenjite eğilime neden olur.
- BOS'da ve serumda artmış TNF-alfa ve IFN-gama düzeyleri hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir.
- **Klinik:** Subakut veya kronik seyir gösterir, genellikle ileri evrede tanı konur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. Yenidoğan menenjiti, beta hemoliz, kataz ve PYR negatif
S. agalactiae

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

35. Spontan bakteriyel peritonitin en sık rastlanan etkeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Escherichia coli
B) Streptococcus pneumoniae
C) Staphylococcus epidermidis
D) Streptococcus pyogenes
E) Bacteroides fragilis

Primer (spontan) bakteriyel peritonit asit sıvısında nötrofil sayısının 250/mm³ üzerinde olması ve asit sıvısında üreme olmasıdır.

Peritonit etkenleri

- Primer (spontan) bakteriyel peritonit (E. coli ve pnömokok)
- Sekonder peritonit (Bacteidoides fragilis + E. coli, tedavide metronidazol + genta veya sefoksitin verilir)

Devamlı ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonit (Staphylococcus epidermidis) **Doğru Cevap: A**

36. Aşağıdaki enzimlerden hangisi plazma plazminojen sistemini aktive eder?

A) Streptokinaz
B) Lipaz
C) Hyalüronidaz
D) DNase
E) Kuagulaz

Temel Bilimler 52. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 053

37. Aşağıdakilerden hangisi kadınların %15-20'sinin genital sisteminde kolonize olarak yenidoğanda menenjite neden olabilir?

A) Streptococcus pyogenes
B) Streptococcus agalactia
C) Staphylococcus aureus
D) Streptococcus bovis
E) Enterococcus

Üst solunum yolu ve genitoüriner sistemde asemptomatik kolonizasyon vardır. Hamile kadınların %10-20'sinde vajinal kolonizasyon görülür. Genellikle annenin hamileliği sırasında veya doğum esnasında bulaşır. Tüm hamile kadınlar 35-37. gestasyon haftasında B grubu streptokok kolonizasyonu (transient, kronik veya intermittant) yönünden vajinal ve rektal kültür ile taranmalıdır (%15-35+). Kültür negatifse proflaksi uygulanmaz. Kolonizasyon tespit edilenlere doğumdan 4 saat önce mutlaka parenteral (IV) penisilin G veya ampisilin verilir. Eğer kişi penisiline alerjik ve anaflaksi açısından düşük riskli ise sefazolin, eğer yüksek riskli ise makrolit verilir. **Doğru Cevap: B**

38. Bir yaşına kadar bebeklerin oral florasında hakim olan mikroorganizma aşağıdakilerden hangisidir?

A) Streptococcus salivarius
B) Streptococcus sanguinis
C) Staphylococcus epidermidis
D) Staphylococcus aureus
E) Trichomonas tenax

Bir yaşına kadar olan bebeklerin ağız florasının %98'i streptokoklardan (en sık S. salivarius) oluşur. Bunlar genellikle alfa hemolitik ve non hemolitik streptokoklardır. Streptococcus sanguinis ve Streptococcus mutans 1 yaşından sonra IgA'nın artmasıyla diş yüzeyinde kolonize olarak kalıcı floranın önemli bir kısmını oluşturur. **Doğru Cevap: A**

39. Otuz yaşında bir erkek hasta 1-2 yıldır tekrarlayan aftlar, 1 yıldır devam eden bel ağrısı, 3 aydır sol ayak bileğinde şişlik ve 1 aydır ayak parmaklarında ağrı ve şişlik yakınmalarıyla başvuruyor. Hastanın hikâyesinden 6 ay önce üretrit ve konjunktivit, 1 yıl önce akut anterior üveit atağı geçirdiği öğreniliyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Psöriatik artrit
B) Behçet hastalığı
C) Romatoid artrit
D) Reiter sendromu
E) Enteropatik artrit

Reaktif artrit (Reiter's sendromu ve post infeksiyoz artrit: artrit + üretrit + konjuktivit + anterior üveit + deri döküntüsü): Genellikle 40 yaşın altında erkeklerde görülür. HLA B27 pozitifliği ve oligoartiküler artrit bulunur. İmmün mekanizmayla meydana geldiği için eklemde bakteri bulunmaz ve antibiyotikler etkisizdir. Cinsel ilişkiden sonra gelişirse C. trachomatis düşünülür ve invaziv gastroenteritten sonra gelişirse Campylobacter, Yersinea, Salmonella ve Shigella düşünülür. **Doğru Cevap: D**

40. Dört gündür devam eden baş ve boğaz ağrısı, ateş, titreme, öksürük ve yutma güçlüğü ile getirilen 16 yaşındaki kız çocuğun muayenesinde hipotansif ve hipoksik olduğu saptanıyor. Boyun tomografisinde sol peritonsiller apse ve sol internal juguler ven ön duvarında trombüs, toraks tomografisinde ise sağda plevral effüzyon ve septik emboli ile uyumlu olan çok sayıda nodüler lezyon tespit ediliyor. Hastadan alınan fariks örneğinin boyalı mikroskobik incelemesinde Gram negatif basiller tespit edilmiş olup aerob kültürde üreme olmamıştır.

Bu tabloya yol açması en olası etken hangisidir?

A) Listeria monocytogenes
B) Fusobacterium necrophorum
C) Cardiobacterium hominis
D) Acinetobacter baumannii
E) Eikenella corrodens

Fusobacterium necrophorum gram negatif anaerob basildir. İnsanın ağız, barsak ve genital sistem flora elemanıdır. Özellikle genç erişkinlerde endemik faranjite neden olur. Klinik olarak streptokok faranjitinden ayırt edilemez. Lemierre sendromu denen orofaringeal enfeksiyonu takiben juguler ven tromboflebiti ve septisemi ile karakterize tabloya neden olabilir. Ayrıca vincent anjini (anaerob spiroketlerle birlikte oluşturduğu nekrotizan ülseratif gingivit) ve ludwing antini (submandibuler veya sublingual selülit) yapar. Tedavide ampisilin-sulbaktam + metranidazol kullanılır. **Doğru Cevap: B**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Turist diyaresi etkeni
ETEC

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 53. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 116

E. Coli Türleri ve Özellikleri

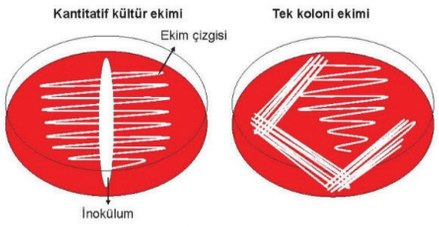
E. coli türü	Etki mekanizması	Klinik
Enterotoksijenik E. coli (ETEC)	Plazmid'le kodlanan iki tür toksini var. Isıya duyarlı (Labil toksin= LT) toksin kolera toksini gibi GM1 gangliozite bağlanarak ADP ribozilasyonuyla adenilat siklazı aktive eder. Isıya dirençli (Stabil toksin= ST, 100°C de 30 dakika'da tahrip olur) toksin guanilat siklazı aktive ederek cGMP'yi arttırır ve sekretuar ishal yapar.	Turist ishalinin en sık etkenidir. Aniden başlayan sulu ishal ve abdominal kramp 1-3 gün içinde iyileşir.
Enterohemorajik E. coli (EHEC, O157: H7)	En önemli virülans faktörü olan verotoksin lizojenik bir bakteriyofaj ile kodlanır. Verotoksine, Shigella dysenteria tip 1'in şiga toksiniyle antijenik benzerliğinden dolayı Shiga benzeri toksin (Shiga like toxin)'de denir. Vero ve şiga toksin konak hücrede 60S ribozoma (28S alt birimi) bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Diğer E. coli lerden farklı olarak SORBİTOLÜ FERMENTE ETMEZ. Sorbitol MacConkey agarda sarı koloniler	Enfektif dozu düşüktür (50-100 bakteri). Hamburger etiyle bulaşabilir. Hemorajik kolit (ATEŞSİZ, LÖKOSİTSİZ kanlı ishal) ve HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM: Akut böbrek yetmezliği + mikroanjiyopatik hemolitik anemi (Şistosit) + trombositopeniye neden olur. Şistosit en sık aort stenozunda görülür. Antibiyotik tedavisi HUS riskini arttırdığı için uygulanmaz. Bu nedenle antibiyotik duyarlılık testi çalışmaz.
Enteroinvazif E. coli (EIEC)	140 MDa büyüklüğünde plazmid invaziv özellik kazandırır (shigella gibi). Şigellaya benzer şekilde laktoza etki etmez veya geç etki eder. Hareketsizdir (H antijeni yoktur, Lizin -).	Dizanteriform ishal ve yüksek ateş
Enteropatojenik E. coli (EPEC)	Plazmid aracılı adherens. Enterositlerde YAPIŞMA-BOZMA "attaching - effacing" mekanizmasıyla mikrovilluslarda hasara neden olur.	Genellikle çocuklarda görülür. Bol sulu ishal, subfebril ateş ve bulantı/kusma.
Enteroagregatif E. coli (EAEC)	Bakterinin etrafı müsinöz bir biyofilm ile kaplı olduğundan emilim bozulur. Agregasyonu sağlayan fimbriya ve stabil toksine benzer toksini vardır (EAST1).	Sulu ishal ve subfebril ateşe neden olur. Kusma genellikle görülmez.
Diffüz adheren E. coli (DAEC)	Epitel hücrelerinin diffüz tutulumu	Sulu ishal
E. coli K1	K1 polisakkarit kapsül antijeni N. meningitidis'in grup B kapsüler polisakkariti ile çapraz immünolojik reaksiyon verir. BOS'ta lateks aglutinasyonuyla gösterilebilir.	Neonatal menenjit etkeni (2.)
E. coli (flora)	P pili en önemli virülans faktörüdür. Assenden yolla bulaşır.	İdrar yolu enfeksiyonlarının en sık etkeni ve en sık rastlanan gram (-) sepsis etkeni (endotoksiniyle).

Tanı

Kantiftatif kültür yapılan örnekler

- İdrar (Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneği hariç)
- Bronkoalveolar lavaj
- Direkt trakeal aspirat (Trakeostomi materyali)
- Santral venöz kateter üreme olması ve üreyen mikroorganizmanın periferik kan kültüründeki ile aynı olması durumunda tanı koydurucudur. Özellikle koyun kanlı agarda >100 cfu üreme anlamlıdır.
- Yanık yarası örnekleri. Yara biyopsisinde > 100.000 koloni/gr, Ca alginatlı eküvyon ile alınan örnekte > 1000 koloni/ml anlamlıdır.

İdrar (Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneği hariç), bronkoalyeolar lavaj ve direkt trakeal aspirat (Transtrakeal aspirat hariç) örnekleri anaerob kültür için uygun değildir.



Şekil: Ekim yöntemleri

116

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Turist diyaresi etkeni
ETEC

- Tedaviyle ateşi düşen ve 48 saat ateşi olmayan hastalarda i.v tedaviden oral tedaviye geçilebilir.
- Üreyen etken **GSBL (ESBL) pozitif E.coli** veya **K. pneumoniae** ise **karbapenemler (ertapenem, imipenemi meropenem)** ilk tercihtir.
- Karbapeneme dirençli çok ilaca dirençi E.coli veya K.pneumoniae etken ise kolistin + karbapenem veya kolistin +i.v. Fosfomisin verilebilir.
- Komplike üriner sistem infeksiyon (ÜSİ)'u olan hastalarda tıkanma, taş ve sonda gibi infeksiyona zemin hazırlayan faktörler ortadan kaldırılmalıdır.
- Hastane kaynaklı ÜSİ'nin **en sık** nedeni gereksiz yere sonda (üriner kateterizasyon) takılmasıdır.
- Erkeklerde ÜSİ'da tedavi öncesi kültür şarttır.
- Ürosepsis bulguları varsa yatırılarak tedavi uygulanmalıdır.
- Hastene kaynaklı komplike ÜSİ tedavisi 14 gündür.

ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ TEDAVİ ENDİKASYONLARI

1. **Gebeler** asemptomatik bakteriüri açısından taranmalı ve pozitif saptananlar tedavi edilmelidir.
   - Gebelikte asemptomatik bakteriüride (semptom olmaksızın belirgin bakteriüri) pyelonefrit riski 20 kat artar.
   - Gebelerde seftriakson veya sefaleksin 7-10 gün süreyle verilebilir.
2. **Ürolojik girişim** uygulanacak olan hastalarda da **asemptomatik bakteriüri** mutlaka girişim öncesi tedavi edilmelidir.
3. **Renal transplantlı** olgularda ilk 1 yıl içinde (bazı kaynaklara göre ilk 1 ay) asemptomatik bakteriüri tedavi edilmelidir.

İNFEKSİYÖZ (BAKTERİYEL) İSHALLER

İnfeksiyöz (inflamatuvar, kanlı) ishale neden olan başlıca bakteriler;

- Shigella türleri (spp.), Salmonella spp.
- E.coli serotipleri (EIEC, EHEC)
- Campylobacter jejuni
- Yersinia enterocolitica
- Clostridium difficile'dir.

SHİGELLA (BASİLLİ DİZANTERİ)

- Shigella spp. Enterobactericea ailesinde yer alan Gram negatif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, fakültatif intrasellüler basildir.
  - A grubunda → Shigella dysenteriae tip 1
  - B grubunda → Shigella flexneri
  - C grubunda → Shigella boydii
  - D grubunda → Shigella sonnei bulunur.
- **Shigella dysenteriae tip 1, Shiga toksinine** sahip, daha ağır seyirli, mortalite oranı , atak hızı ve antibiyotik direnç oranı yüksektir.
- **Shiga toksini** enterotoksik, nörotoksik ve sitotoksik etkinliktedir, hemolitik üremik sendroma (akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi, trombositopeni) neden olur.
- Shigellozda kolonoskopide küçük ülserler ve diffüz ttutulum, amipli dizanteride ise yüzeyi dar, tabanı geniş (şişe şeklinde) ülserler ve ülserler arasında sağlam alanlar bulunur.

Temel Bilimler 53. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 430

E. COLI İNFEKSİYONLARI

ETC

- **ETEC,** akut bakteriyel ishaller içerisinde en sık görülen ve **Turist ishalinin en sık** etkenidir.
- **LT** (isıya dayanıksız) ve **ST** (isıya dayanıklı) enterotoksinleri patogenezden sorumludur.
- LT, Vibrio cholera enterotoksinine benzer, **adenilat siklazı aktive eder**, cAMP'yi arttırır, sulu (noninvaziv) ishale yol açar.
- ST, Guanilat siklazı aktive eder, c GMP artar.
- Serotiplendirmede toksini, O ve H antijeni kulanılır.
- Dışkıda eritrosit ve lökosit görülmez, akut sekretuvar ishale neden olur.

Tedavi: Oral veya parenteral sıvı replasmanı (rehidratasyon)

- Antibiyotik tedavisi **tartışmalıdır** ancak ciddi seyirli olgularda ve etkenin ETEC olduğu saptanmışsa verilebilir (kinolonlar, azitromisin, bizmut subsalisilat)
- **Diğer Turist ishali etkenleri;** Campylobacter spp., Salmonella spp., EAEC, Shigella spp'dir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Turist diyaresi etkeni
ETEC

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 53. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 048

Enterotoksijenik E. coli (ETEC)	Plazmid'le kodlanan iki tür toksini var. Isıya duyarlı (Labil toksin= LT) toksin kolera toksini gibi GM1 gangliozite bağlanarak ADP ribozilasyonuyla adenilat siklazı aktive eder. Isıya dirençli (Stabil toksin= ST, 100°C de 30 dakika'da tahrip olur) toksin guanilat siklazı aktive ederek cGMP'yi arttırır ve sekretuar ishal yapar.	Turist ishalinin en sık etkenidir. Aniden başlayan sulu ishal ve abdominal kramp 1-3 gün içinde iyileşir.
Enterohemorajik E. coli (EHEC, O157: H7)	En önemli virülans faktörü olan verotoksin lizojenik bir bakteriyofaj ile kodlanır. Verotoksine, Shigella dysenteria tip 1'in şiga toksiniyle antijenik benzerliğinden dolayı Shiga benzeri toksin (Shiga like toxin)'de denir. Vero ve şiga toksin konak hücrede 60S ribozoma (28S alt birim) bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Diğer E. coli lerden farklı olarak SORBİTOLÜ FERMENTE ETMEZ. Sorbitol MacConkey agarda sarı koloniler	Enfektif dozu düşüktür (50-100 bakteri). Hamburger etiyle bulaşabilir. Hemorajik kolit (ATEŞSİZ, LÖKOSİTSİZ kanlı ishal) ve HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM: Akut böbrek yetmezliği + mikroanjiyopatik hemolitik anemi (Şistosit) + trombositopeniye neden olur. Şistosit en sık aort stenozunda görülür. Antibiyotik tedavisi HUS riskini arttırdığı için uygulanmaz. Bu nedenle antibiyotik duyarlılık testi çalışmaz.
Enteroinvazif E. coli (EIEC)	140 MDa büyüklüğünde plazmid invaziv özellik kazandırır (shigella gibi). Şigellaya benzer şekilde laktoza etki etmez veya geç etki eder. Hareketsizdir (H antijeni yoktur, Lizin -).	Dizanteriform ishal ve yüksek ateş
Enteropatojenik E. coli (EPEC)	Plazmid aracılı adherens. Enterositlerde YAPIŞMA-BOZMA "attaching - effacing" mekanizmasıyla mikrovilluslarda hasara neden olur.	Genellikle çocuklarda görülür. Bol sulu ishal, subfebril ateş ve bulantı/kusma.
Enteroagregatif E. coli (EAEC)	Bakterinin etrafı müsinöz bir biyofilm ile kaplı olduğundan emilim bozulur. Agregasyonu sağlayan fimbriya ve stabil toksine benzer toksini vardır (EAST1).	Sulu ishal ve subfebril ateşe neden olur. Kusma genellikle görülmez.
Diffüz adheren E. coli (DAEC)	Epitel hücrelerinin diffüz tutulumu	Sulu ishal

Tanı

Kantifatif kültür yapılan örnekler

- İdrar (Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneği hariç)
- Bronkoalveolar lavaj
- Direkt trakeal aspirat (Trakeostomi materyali)
- Santral venöz kateter üreme olması ve üreyen mikroorganizmanın periferik kan kültüründeki ile aynı olması durumunda tanı koydurucudur. Özellikle koyun kanlı agarda >100 cfu üreme anlamlıdır.
- Yanık yarası örnekleri. Yara biyopsisinde > 100.000 koloni/gr, Ca alginatlı eküvyon ile alınan örnekte > 1000 koloni/ml anlamlıdır.

İdrar (Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneği hariç), bronkoalyeolar lavaj ve direkt trakeal aspirat (Transtrakeal aspirat hariç) örnekleri anaerob kültür için uygun değildir.

Üriner sistem enfeksiyonu diyebilmek için;

- Bakteri sayısının ≥ 10. 000 CFU/ml olması ve
- Lökosit sayısının ≥ 10 /mm³ olması gerekir.

İdrarda nitrat varlığı ve lökosit esteraz testi tanıya yardımcı olabilir.

E. coli, EMB agarda laktoz pozitif metalik refle veren koloniler oluşturur. EHEC diğer E. coli'lerden sorbitolü fermente etmemesiyle ayrılır (Sorbitol Mac Conkey agar).

O, H ve K antijenine bakılarak serotip tayini yapılabilir. Neonatal menenjiti olanlarda lateks glütinasyonuyla K1 kapsül antijeni tespit edilebilir. PCR ve hibridizasyon yöntemiyle toksin veya virülan gen tespit edilebilir.

MALDI TOF Kütle Spektrometresi (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization) mikroorganizmaların protein yapılarının kütle spektrometresinde iyonizasyonu ile ölçülen değerlerin grafiksel görüntülerinin sistemin veri tabanındaki referans organizmaya uyumuna göre **1- 2 saat içerisinde mikroorganizmaları cins ve türleri düzeyinde tanımlayabilmektedir.**

Enterobacteriacea ailesi bakterilerin antiyogramında A grubunda yer alan antibiyotikler:

Enterobacteriacea idrar örnekleri için

Ampisilin (Klebsiyella pneumoniae doğal dirençli)
Sefazolin (Sadece E. coli ve Klebsiyella spp. için (Klebsiyella aerogenes hariç))
Gentamisin
Trimetoprim-sülfametoksazol
Nitrofurantoin (Proteusta kullanılmaz)
Fosfomisin (sadece E. coli için)

Enterobacteriacea idrar dışı örnekler

Ampisilin (Klebsiyella pneumoniae doğal dirençli)
Sefazolin, (Sadece E. coli ve Klebsiyella spp. (Klebsiyella aerogenes hariç) için)
Gentamisin

HASTANE ENFEKSİYONU ETKENLERİ

- **Üriner sistem enfeksiyonları (en sık):** Genellikle kateter kullanımına bağlı gelişir (%80). **En sık etken E. coli'dir.** Kısa süreli kateter (< 1ay) kullanımında tek bakteri etkendir fakat uzun süreli kullanımda etkenler polimikrobiyaldir.
- **Yara veya cerrahi yara enfeksiyonu:** Yara yüzeyinden eküvyon ile alınan sürüntü örnekleri tercih edilmez ve sürüntü örneklerinden anaerob kültür yapılmaz. Doku biyopsisi ve iğne aspirasyonu tercih edilir. **Yara kültüründen S. pyogenes saptanması durumunda mikrobiyolojik panik değer bildirimi yapılmalıdır.**
- **Kan:** Kan kültür seti, bir venden alınan kanın bir tanesi aerobik diğeri anaerobik olmak üzere iki şişe den oluşmaktadır. Her set farklı damardan olmak üzere **en az 2 set yani 4 şişe kan kültürü alınmalıdır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Turist diyaresi etkeni
ETEC

Turist ishali en sık etken ETEC (LT ve ST)

KLİNİK BULGULAR

- Çocuk yaş grubunda 2 yaş altı ve yenidoğanda; ateş, genel durumda bozukluk ve kusma görülebilir.
- Erişkinde; akut basit sistitte sık, ağrılı idrar yapma ve suprapubik hassasiyet, ateş görülmez.
- Akut komplike olmayan pyelonefritte; ateş, alt üriner sistem semptomları (pollaküri, dizüri) ve kostovertebral hassasiyet görülebilir.
- Yaşlı hastalarda pollaküri, dizüri dışında karın ağrısı, bilinç durumunda değişiklik görülebilir.
- Erkeklerde üriner sistem infeksiyonuna ürolojik problem veya immunsupresyon eşlik eder, hepsi komplike üriner sistem infeksiyonudur.
- Ürosepsis; Üriner sistem infeksiyonuna bağlı olarak sepsis sendromudur.

TANI

- Pyüri için orta akım idrarında Toma lamında mm3'de en az 10 lökosit sayılması veya santrifüj edilmemiş idrarda lam-lamel arasında en az 1 lökosit görülmesi pyüridir
- Lökosit esteraz pyüri varlığını gösterir, duyarlılığı idrarda 10 ve üzeri lökosit varsa artar.
- İdrarda eritrosit varlığında; taş, mesane tümörü, glomerülonefrit, vaskülit ve renal tüberküloz akla gelmelidir.
- Santrifüj edilmemiş idrarda orta akım idrarda X1000 büyütmede 1 bakteri saptanması 100.000 koloni bakteri demektir.
- İdrarda bakteriürinin saptanmasında hızlı indirekt test olarak idrarda nitrit bakılabilir, ancak yalancı negatif sonuç verebilir.
- Orta akım idrarında 105 (100.000) koloni oluşturan birim(kob) /ml üreme olması üriner sistem infeksiyonunu gösterir.
- Asemptomatik bakteriüri için iki ayrı idrar kültüründe 100.000 kob/ml aynı bakterinin üremesidir.
- Semptomatik sistitli kadın hastada idrar kültüründe koloni sayısı 100.000'in altında ise akut üretral sendrom adı verilir.
- Bu hasta grubunda pyüri ile birlikte C.trachomatis, N.gonorrhoeae ve Mycoplasma hominis infeksiyonu görülebilir.
- Pyüri ve bakteriyel kültürler negatifse üremesi güç bakteriler veya infeksiyon dışı nedene bağlıdır.

TEDAVİ

- Lokal ve bölgesel veriler göz önünde tutulmalıdır.
- Tedaviden 48-72 saat sonra kültürde üreme olmamalıdır.
- Akut sisttitte nitrofurantoin 5 gün, fosfomisin tek doz, TMP-SMZ 3 gün süreyle verilebilir.
- Antibiyogram yapılmış ve GSBL (ESBL) pozitif E.coli saptanmışsa duyarlı ise fosfomisin veya nitrofurantoin, dirençli ise karbapenemler (ertapenem, imipenem, meropenem) verilebilir.
- Hastanede yatış gerekiyorsa, hasta son 3 ay içerisinde antibiyotik tedavisi almamış ve yakın zamanda hastanede yatmamışsa ampirik tedavide; seftriakson, sefotaksim i.v verilebilir.
- Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı, yakın zamanda hastanede yatış öyküsü varsa ertapenem veya piperasilin/tazobaktam veya diğer karbapenemler (imipenem, meropenem) ampirik olarak başlanmalıdır.
- Üreyen etken GSBL (ESBL) pozitif E.coli veya K. pneumoniae ise karbapenemler (ertapenem, imipenemi meropenem) ilk tercihtir.
- Karbapeneme dirençli çok ilaca dirençi E.coli veya K.pneumoniae etken ise kolistin + karbapenem veya kolistin +i.v. Fosfomisin verilebilir.
- Hastane kaynaklı komplike üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) tedavisi 14 gündür.
- Hastane kaynaklı ÜSİ'nin en sık nedeni gereksiz yere sonda (üriner kateterizasyon) takılmasıdır.

ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ TEDAVİ ENDİKASYONLARI

1. Gebeler açısından taranmalı ve pozitif saptananlar tedavi edilmelidir.
   - Gebelikte asemptomatik bakteriüride (semptom olmaksızın belirgin bakteriüri) pyelonefrit riski 20 kat artar. Gebelerde seftriakson, sefaleksin 7-10 gün süreyle verilebilir.
2. Ürolojik girişim uygulanacak olan hastalarda da asemptomatik bakteriüri mutlaka girişim öncesi tedavi edilmelidir.
3. Renal transplantlı olgularda ilk 1 yıl içinde (bazı kaynaklara göre ilk 1 ay) asemptomatik bakteriüri tedavi edilmelidir.

İNFEKSİYÖZ (BAKTERİYEL) İSHALLER

Shigella (Basilli Dizanteri)

- Shigella spp. Enterobactericea ailesinde yer alan Gram negatif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, fakültatif intrasellüler basildir.
  - A grubunda→ Shigella dysenteriae tip 1
  - B grubunda → Shigella flexneri
  - C grubunda → Shigella boydii
  - D grubunda →Shigella sonnei bulunur.
- Shigella dysenteriae tip 1, Shiga toksinine sahip, daha ağır seyirli, mortalite oranı, atak hızı ve antibiyotik direnç oranı yüksektir.
- Shiga toksini, enterotoksik, nörotoksik ve sitoksik etkinliktedir, hemolitik üremik sendroma (akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi, trombositopeni) neden olur.
- Shigellozda kolonoskopide küçük ülserler ve diffüz tutulum, amipli dizanteride ise yüzeyi dar, tabanı geniş (şişe şeklinde) ülserler saptanır.
- **Tedavi:** Sıvı replasmanı (rehidratasyon) tedavinin esasını

Temel Bilimler 53. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 189

E.coli İnfeksiyonları

1. **ETEC**, akut bakteriyel ishaller içerisinde en sık görülen ve Turist ishalinin en sık etkenidir
   - Patogenez: **LT** (adenilat siklazı aktive eder), **ST**(Guanilat siklazı aktive eder)
   - Dışkıda eritrosit ve lökosit görülmez,akut sekretuvar ishale neden olur.
   - **Tedavi:** Oral veya parenteral sıvı replasmanı (rehidratasyon)
   - Antibiyotik tedavisi ciddi olgularda verilebilir (Kinolonlar, azitromisin)
2. **EIEC**, basilli dizanteri benzeri ishal yapar, Shigella türlerine benzer.
   - Patogenezinde sekretuvar enterotoksini,barsak invazyonu rol oynar.
   - Tanısında invazyonu gösteren Sereny testi (Kobay gözünde konjunktivit) önemlidir. Laktozu yavaş fermente eder, hareketsizdir.
3. **EPEC**, yenidoğanda ishal, küçük çocuklarda kronik ishal yapabilir, yapışma-bozma mekanizması ile mikrovilluslarda hasar oluşturur.Bağlanmada 'intimin' adı verilen dış membran proteini rol alır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. Yoğun bakımda pnömoni oksidaz negatif ve gram negatif
Acinetobacter

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

- Keratit

Kontak lensle ilişkili keratite neden olur ve korneada fulminan ülserasyonla karakterizedir. Kısa süre içinde tedaviye başlanmazsa panoftalmite neden olur.

- **Osteokondritin** en sık rastlanan etkenidir. Lastik ayakkabı kullananlarda eğer bir yara varsa osteokondrite neden olabilir.
- IV ilaç bağımlılarında sağ kalp endokarditine neden olan en önemli iki etkenden biridir (en sık etken S. aureus).

Tanı

Oksidaz pozitiftir (sitokrom-c oksidaz). Bu sayede Enterobacteriaceae ailesinden ayrılır.

Nonfermenter (zorunlu aerob) olduğundan TSI agarda dip kısım alkali (kırmızı), yatık kısım alkali (kırmızı) reaksiyon verir.

42 °C'de üriyebilmesi P. aeruginosa'yı diğer pseudomonaslardan ayırmak için kullanılır.

Temel Bilimler 54. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 129

Nonfermenter gram negatif basiller	Oksidaz	Hareket	Not
Pseudomonas aeruginosa	+	+	Mavi-yeşil cerahat, nötropeni, kistik fibrozis, ektima gangrenosum ve yanık yarası enfeksiyonu.
Acinetobacter baumannii	−	−	(Akinetos) Asakkarolitiktir. Direkt klinik örneklerden ve kan kültüründen yapılan preparatta gram pozitif kokobasil şeklinde boyanabilir. Fırsatçı patojen. En sık neden olduğu enfeksiyon pnömonidir ve özellikle yoğun bakım hastalarında ventilatörle ilişkili pnömoni yapar. Post operatif menenjitlerin en sık etkenlerinden biridir. Panrezistan diyebilmek için kolistine dirençli olmalıdır. Kolistin direnci özellikle A. junii'de görülür. Sulbaktam antibakteriyel etkiye sahiptir. Acinetobacter tetrasikline doğal dirençli olmasına rağmen tigesiklin ve minosiklinde böyle bir durum yoktur. Pseudomonas tetrasiklin ve tigesikline doğal dirençlidir.
Stenotrophomonas maltophilia	−	+	Antibiyotik tedavisi alan immünyetmezliklilerde pulmoner ve üriner enfeksiyon yapar. Besiyerinde amonyak kokulu lavanta yeşili şeklinde koloniler. Karbapenem ve aminoglikozitlere doğal dirençli, kotrimoksazol duyarlıdır.
Burkholderia cepacia	+	+	Kistik fibrozis ve kronik granülomatöz hastalığı olanlarda bronkopnömoni Kateterize hastalarda üriner enfeksiyon ve septisemi. Kolistin (Polimiksin) ve aminoglikozitlere doğal dirençli, kotrimoksazol duyarlı. B. pseudomallei, malleidoz (kutanöz ve pulmoner hastalık) B. mallei ruam etkenidir (biyolojik silah). Laboratuar enfeksiyonu için risktir (şarbon, brusella, tularemi vb).
Ralstonia spp.	+	+	Özellikle immün yetmezliklerden nazokomiyal enfeksiyona neden olur.
Chryseobacterium indologenes	+	−	Besiyerinde sarı-turuncu pigment üretimi önemli bir özelliktir. Fırsatçı patojen olup Chryseobacterium indologenes karbapenemlere ve sefalosporinlere intrinsik (doğal) dirençlidir.

Tedavi

Pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisi mutlaka kombine olmalıdır. Çünkü tek ilaçla tedaviye çok çabuk direnç gelişir. Direnç gelişiminden sorumlu temel mekanizma por proteinlerinde meydana gelen mutasyon sonucunda antibiyotik geçişinin engellenmesidir.

Tedavide tercih edilen kombinasyon Aminoglikozit (veya kinolon) + beta laktam antibiyotik'tir. İndüklenebilir beta-laktamaz salınımına en fazla neden olan bakteridir ve bu durumda tedavide tercih edilecek antibiyotik imipenem (karbapenemler)'dir.

Bir pseudomonas suşuna panrezistan (tüm antibiyotiklere dirençli) diyebilmek için mutlaka kolistine (polimiksin E) dirençli olması gerekir.

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. Yoğun bakımda pnömoni oksidaz negatif ve gram negatif
Acinetobacter

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Nonfermentler Gram Negatif Basillerde Ayırıcı Tanı

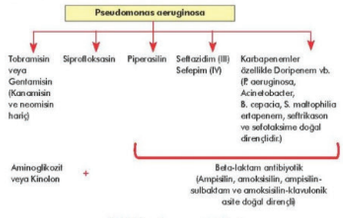
Temel Bilimler 54. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 054

Acinetobacter baumannii	−	−	(Akinetos) Asakkarolitiktir. Direkt klinik örneklerden ve kan kültüründen yapılan preparatta gram pozitif kokobasil şeklinde boyanabilir. Fırsatçı patojen. En sık neden olduğu enfeksiyon pnömonidir ve özellikle yoğun bakım hastalarında ventilatörle ilişkili pnömoni yapar. Post operatif menenjitlerin en sık etkenlerinden biridir. Panrezistan diyebilmek için kolistine dirençli olmalıdır. Kolistin direnci özellikle A. junii'de görülür. Sulbaktam antibakteriyel etkiye sahiptir. Acinetobacter tetrasikline doğal dirençli olmasına rağmen tigesiklin ve minosiklinde böyle bir durum yoktur. Pseudomonas tetrasiklin ve tigesikline doğal dirençlidir.
Stenotrophomonas maltophilia	−	+	Antibiyotik tedavisi alan immünyetmezliklilerde pulmoner ve üriner enfeksiyon yapar. Besiyerinde amonyak kokulu lavanta yeşili şeklinde koloniler. Karbapenem ve aminoglikozitlere doğal dirençli, kotrimoksazol duyarlıdır.
Burkholderia cepacia	+	+	Kistik fibrozis ve kronik granülomatöz hastalığı olanlarda bronkopnömoni Kateterize hastalarda üriner enfeksiyon ve septisemi. Kolistin (Polimiksin) ve aminoglikozitlere doğal dirençli, kotrimoksazol duyarlı. B. pseudomallei, malleidoz (kutanöz ve pulmoner hastalık) B. mallei ruam etkenidir (biyolojik silah). Laboratuar enfeksiyonu için risktir (şarbon, brusella, tularemi vb).

Tedavi

Tedavide tercih edilen kombinasyon Aminoglikozit (veya kinolon) + beta laktam antibiyotik'tir. İndüklenebilir beta-laktamaz salınımına en fazla neden olan bakteridir ve bu durumda tedavide tercih edilecek antibiyotik imipenem (karbapenemler)'dir.

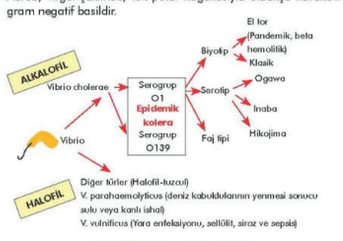
Bir pseudomonas suşuna panrezistan (tüm antibiyotiklere dirençli) diyebilmek için mutlaka kolistine (polimiksin E) dirençli olması gerekir.



Şekil: Pseudomonasta tedavi

VİBRİO CHOLERAE

Aerob, virgül şeklinde, tek polar flagellasıyla oldukça hareketli gram negatif basildir.



Şekil: V. cholera ve diğer vibriyolar

Patogenez

Kolera toksiniyle hastalık oluşturan bir etkendir.

Koleranın ekzotoksini lizojenik bir bakteriyofaj (CTX faj) ile kodlanır.

V. cholerae toksini AB toksindir ve B (bağlanma) alt birimi ile barsak hücrelerinin GM1 gangliozit resptörlerine bağlanarak hücre içine girer.

Toksinin A (aktif) parçası aynı ETEC'nin labil toksininde olduğu gibi ADP ribozilasyonu aracılığıyla adenilat siklazı aktive ederek ATP'den siklik AMP (cAMP) oluşmasını sağlar. cAMP klorun hücre dışına çıkışını sağladığı gibi barsak lümeninden NaCl emilimini azalttığından **yüksek oranda sıvı barsak lümenine geçer. Ayrıca büyük miktarda bikarbonat ve potasyumda hücre dışına atılır.**

Ayrıca zonula occludens toksini (ZOT) adı verilen endotoksini ile intestinal permiabilitenin artmasını sağlar.

Klinik

Kuluçka süresi 1-4 gündür. Aniden ortaya çıkan bulantı-kusma, bol sıvı içeren ağrısız (tenezim olmaz) **pirinç yıkantı suyu görünümünde gaitayla birlikte kişi saatte 1 lt sıvı kaybeder.**

Kolera'da ateş olmaz (tifoid kolera hariç) ve invazif bir bakteri olmadığından kolera gaitasında lökosit ve eritrosit bulunmaz.

Hipoperfüzyona bağlı böbrek yetmezliği (akut tubuler nekroz) gelişmesine rağmen gaitayla atılıma bağlı olarak hipokalemi (hipopotasemi) vardır ve bikarbonat atılımına bağlı olarak metabolik asidoz ortaya çıkar (mortalite %40).

Hastalığı geçirenlerde salmonellada olduğu gibi safra kesesi taşıyıcılığı gelişebilir (genellikle El-tor tipi). Fakat bu taşıyıcılık genellikle 3-4 ayı geçmez. Kolera gravis koleranın en ağır formudur.

Tanı

V. cholera alkali (pH: 8.5-9.5) ortamda iyi ürer. **Bu nedenle gaita örneklerinin transportu için Cary-Blair ve akalen peptonlu su kullanılır.** V. cholera oksidaz pozitif olmasıyla enterobacteriacea ailesinde bulunan bakterilerden ayırt edilir. **Otoklavlanmadan hazırlanan TCBS (Thiosülfat-sitrat-bile salt-sükroz agar) besiyerinde sükrozu fermente eden V.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. Yoğun bakımda pnömoni oksidaz negatif ve gram negatif Acinetobacter

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

163. Yara enfeksiyonu sonucunda dissemine enfeksiyon gelişen hasta yoğun bakım ünitesine alınıyor. Yeşil bir akıntı görülen yaradan yapılan kültüründe nonfermenter, oksidaz pozitif, hareketli gram negatif basiller tespit ediliyor.

Buna göre etkene yönelik en uygun tedavi yaklaşımı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Eritromisin ve ertapenem
B) Seftazidim ve vankomisin
C) Ampisilin ve gentamisin
D) Piperasilin/ tazobaktam ve sefazolin
E) Piperasilin/ tazobaktam ve tobramisin

Pseudomonasa en etkili sefalosporinler seftazidim ve sefepim, en etkili penisilin piperasilin olmakla birlikte tikarsilin de antipseudomonal penisilinler içerisinde yer almaktadır. Aminoglikozitler içinde tobramisin ve gentamisin kullanılabilir. Betalaktam antibiyotikle birlikte aminoglikozit kombinasyonu pseudomonas tedavisi için ideal bir kombinasyondur. Kistik fibrozisli hastalarda pseudomonasa bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde inhaler formda kullanılabilen antibiyotikler aztreonam, tobramisin ve kolistin'dir. **Doğru Cevap: E**

164. Kistik fibrozda akciğer enfeksiyonunun en sık etkeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pseudomonas auriginosa
B) Streptokokus pnomonia
C) Klebsiella pnomonia
D) Moraksella catarrhalis
E) Leigonella pnomofilia

Kistik fibrozda akciğer enfeksiyonunun en sık neden olan

Temel Bilimler 54. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 073

165. Post operatif menenjit tanısıyla takip edilen hastanın BOS örneğinde oksidaz negatif, hareketsiz, pigmentsiz, nonfermentatif gram pozitif kokobasil tespit edilmiştir.

Buna göre etken olarak aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir?

A) Stenotrophomonas maltophilia
B) Pseudomonas aeruginosa
C) Burkholderia mallei
D) Moraxella catarrhalis
E) Acinetobacter baumannii

Acinetobacter baumannii non fermenter, oksidazı negatif ve hareketsiz bir bakteridir. Gram negatif olmasına rağmen direkt klinik örneklerden ve kan kültüründen yapılan preparatta gram pozitif kokobasil şeklinde boyanabilir. En sık neden olduğu enfeksiyon pnömonidir ve özellikle yoğun bakım hastalarında ventilatörle ilişkili pnömoni yapar. Post operatif menenjitlerin en sık etkenlerinden biridir. Panrezistan diyebilmek için kolistine dirençli olmalıdır. Kolistin direnci özellikle A. junii'de görülür. Sulbaktam antibakteriyel etkiye sahiptir. Acinetobacter tetrasikline doğal dirençli olmasına rağmen tigesiklin ve minosiklinde böyle bir durum yoktur. Pseudomonas tetrasiklin ve tigesikline doğal dirençlidir. **Doğru Cevap: E**

166. Kızamıkçık hastalığı sırasında gelişen bakteriyel pnömonide aşağıdakilerden hangisinin etken olma ihtimali daha yüksektir?

A) Escherichiae coli
B) Klebsiyella pneumonia
C) Pseudomonas aeruginosa
D) Streptococcus pneumonia
E) Mycoplasma pneumoniae

Viral enfeksiyonlara sekonder gelişen bakteriyel pnömonilerde en sık etkenler Staphylococus aureus ve Streptococcus pneumoniae dir. **Doğru Cevap: D**

167. Ventilatörle ilişkili pnömonisi olan hastadan alınan balgam örneğinden yapılan kültürde gram negatif çomak morfolojisinde, oksidaz pozitif, TSI agar besiyerinde glukoz, laktoz ve sükrozu fermente etmeyen, kotrimoksazole dirençli bakteri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Klebsiella pneumoniae
B) Acinetobacter baumannii
C) Stenotrophomonas maltophilia
D) Pseudomonas aeruginosa
E) Burkholderia cepacia

TSI agar besiyerinde şekerleri fermente etmediği için nonfermenter bir bakteri düşünülmelidir. Nonfermenter bakteriler arasında oksidazı pozitif olanlar ise Pseudomonas aeruginosa ve Burholderia cepacia dır. Bu iki bakteri arasında Pseudomonas aeruginosa kotrimoksazole doğal dirençli olmasına rağmen Burkholderia cepacia duyarlıdır. **Doğru Cevap: D**

168. CTX faj kaynaklı sınır kaldırıcı toksin 'zot' üreten bakteri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Streptococcus pyogenes
B) Corynebacterium diffteria
C) Vibrio cholera
D) Pseudomonas aeruginosa
E) Shigella sonnei

Kolera toksiniyle hastalık oluşturan bir etkendir. Koleranın ekzotoksini lizojenik bir bakteriyofaj (CTX faj) ile kodlanır. Ayrıca zonula occludens toksini (ZOT) adı verilen endotoksini ile intestinal permiabilitenin artmasını sağlar. **Doğru Cevap: C**

169. Yediği balık konservesinden 10 saat sonra başlayan bulantı kusma ve sulu ishal yakınması bulunan kişide öncelikle aşağıdakilerden hangisinin etken olması beklenir?

A) Staphylococcus aureus
B) Vibrio parahemoliticus
C) Clostridium perfringens
D) Enterotoksijenik E. coli
E) Vibrio cholera

Orijinal Soru: Temel Bilimler 55

55. İnkübasyon süresi kısa virüs
İnfluenza

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM MİKROBİYOLOJİ / VİROLOJİ

Temel Bilimler 55. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 188

Klinik

Solunum yolu salgıları ve kontamine yüzeyler (kapı kolu, havlu vb.) aracılığıyla bulaşabilir. Kuluçka süresi 1-3 gündür. B tipi ile oluşan enfeksiyonlar A tipine göre daha hafif seyreder. İnfluenza C'de ise afebril soğuk algınlığına benzer bulgular görülür. Kuluçka süresi sonunda ani başlayan ateş (39-40 °C), titreme, miyalji, burun akıntısı ve adenopati bulunabilir. Kuru öksürük (non-prodüktif) önemli bir bugudur. Ateş yaklaşık üç gün sürer (>5 gün sürerse komplikasyon geliştiği düşünülür). Sistemik belirtiler görülmesine karşın viremi nadirdir (%10-20). Şiddetli kas ağrısı gibi sistemik belirtiler dolaşımdaki sitokinlere bağlıdır. Klinik belirtiler ortaya çıkmadan 24 saat önce ve belirtiler görüldükten 48 saat sonrasına kadar bulaştırıcıdır.

Komplikasyonlar

Çocuklarda en sık komplikasyon otit erişkinde ise bronşittir.

İnfluenzadan ölümler en sık pnömoniye bağlı gelişir. Virüsün alt solunum yollarına ilerlemesi sonucunda primer viral pnömoni gelişir, aniden başlar ve 24 saat içerisinde ARDS'ye benzer bir tablo oluşur. Mortalitesi %50'dir ve tipik olarak 4 gün içinde meydana gelir. **Sekonder bakteriyel pnömonilerde en sık etkenler S. aureus ve S. pneumoniae'dir.** Lökositoz özellikle bakteriyel pnömonide görülür. Mortalite oranı viral pnömoniden daha düşüktür.

Diğer komplikasyonlar: Krup, reye sendromu, guillian barre sendromu, miyozit (genellikle bacak kasları tutulur ve CPK yükselir), ensefalit, miyoglobinüri, miyokardit ve perikardit gibi.

Tanı

Serolojik tanıda hemaglutinasyon inhibisyon ve kompleman fiksasyon testi sık kullanılan yöntemler olmalarına rağmen düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Tedavi

Amantadin ve rimantadin (yan etkileri daha az) virüsun hedef hücreye tutunmasını ve kılıfından sıyrılmasını engeller. Sadece influenza A virüsüne etkilidir. Yaşlı kişilere (> 65 y), KOAH'lılara ve kalp hastalığı olan kişilere risk altında oldukları dönemde amantadin proflaktik olarak önerilebilir.

Nöraminidaz enzim inhibitörü oseltamivir (tamiflu) ve zanamivir (relenza) enfekte hücreden virüsün salınımına engel olur. İnfluenza A ve B, domuz gribi (H1N1) ve kuş gribinin (H5N1) tedavisinde kullanılır. Zanamivirin sprey formu vardır ve bronkospazma neden olabilir bu nedenle obstruktif akciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir. Bu ilaçlar influenza proflaksisinde kullanılmaz. influenza A ve B virüsü yanında RSV'a etkili olan Ribavirin (aerosol form) tedavide kullanılabilir.

Aşı: Mevsimsel grip aşısında influenza A (Son iki pandemi H3N2 ve H1N1) ve B virüsünün hemaglutinin ve nöraminidazı bulunur. Aşının etkinliği % 40-90 arasında değişir. Aşının grip mevsiminden önce yapılması (ekim-kasım) gerekir. 9 yaşın altındaki çocuklarda 1'er ay arayla iki doz aşı yapılması ve ikinci dozun mutlaka aralık ayından önce yapılması önerilir. Ölü aşıdan başka nazal uygulanan canlı (split) aşısı vardır.

Aşı Endikasyonları

Yaşlılara (>65y) ve 6-23 ay arası çocuklara yapılmalıdır. Eğer risk altında değilse 6 aylıktan küçük bebeklere uygulanması önerilmemektedir. Çünkü oluşacak antikor cevabı çok düşük olacaktır.

Morbit obezler (BMI >40) kronik metabolik hastalığı bulunanlar (diabetes mellitus, renal yetmezlik vb), KOAH, astım, kalp hastalığı olanlar, immün yetmezlikliler (HIV vb.) ve bu risk grubundakilere bulaştırma riski olan sağlık personeline, ikinci ve üçüncü trimestri grip sezonuna denk gelen hamilelere, uzun süre asprin tedavisi uygulanan 19 yaşın altındakilere (reye sendromu riski nedeniyle) yapılması önerilir. Hipertansiyon ve splenektomi risk faktörü değildir.

PARAMİKSOVİRÜSLER

Zarflı, helikal simetrili ve non-segmenter RNA virüsü.

Bu grupta yer alan virüsler;

1. Parainfluenza
2. RSV
3. Mumps (kabakulak)
4. Measles (kızamık)
5. Human metapneumo virüs

Paramiksovirüsler solunum yoluyla bulaşır. Kızamık ve kabakulakta viremi görülürken parainfluenza ve RSV'de viremi olmaz.

188

Orijinal Soru: Temel Bilimler 56

56. Covid ilacı
Remdesivir

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

FAVİPRAVİR

RNA-bağımlı RNA polimerazı inhibe eder. İnfluenza A-B tedavisinde oral yoldan kullanılır. COVID-19, ebola ve lassa ateşinde de etkili olabilir.

İnfluenza Virüs Tedavisi

İlaç	Mekanizma	Veriliş Yolu
• Oseltamivir	• Noraminidaz inhibisyonu	• Oral
• Zanamivir	• Noraminidaz inhibisyonu	• İnhale ve intravenöz
• Peramivir	• Noraminidaz inhibisyonu	• İntravenöz
• Amantadin	• M2 iyon kanalı inhibisyonu	• Oral
• Rimantadin	• M2 iyon kanalı inhibisyonu	• Oral
• Baloksavir	• Endonükleaz inhibisyonu	• Oral
• Favipravir	• RNA-bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu	• Oral

DİĞER İLAÇLAR

İMİKUİMOD

Human papillom virüse bağlı **kondiloma akümünata** tedavisinde %5'lik krem şeklinde lokal kullanılan **immunmodulatör etkili** ilaçtır. Kondiloma aküminata tedavisinde intralezyoner interferon alfa-2b de kullanılabilir.

PALİVİZUMAB

RSV yüzeyinde bulunan A antijenine karşı geliştirilen monoklonal antikordur. Prematür doğan bebekler veya kongenital kalp hastalığı olan çocuklarda **respiratuvar sinsityal virüs infeksiyonlarını önlemek için** intramusküler yoldan kullanılır.

NİRSEVİMAB

Respiratuvar sinsityal virüsün F-proteinine bağlanan monoklonal antikordur. Respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonlarını önlemek için intramusküler yoldan kullanılır.

TEKOVİRİMAT

Viral p37'ye bağlanır. Smallpox ve monkeypox gibi ortopoxvirüslerin yayılmasını önler. İnsan çiçek virüsü için onaylanan ilk ilaçtır. Herhangi bir biyolojik saldırı için bazı ülkeler tarafından depolanmıştır. Nükleotid analoğu **brincidofovir** de smallpox tedavisinde kullanılabilir.

PLEKONARİL

Temel Bilimler 56. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 267

REMDESİVİR

RNA-bağımlı RNA polimerazı inhibe eder. SARS koronavirüs, MERS koronavirüs ve ebola virüs gibi RNA virüs enfeksiyonlarının tedavisinde intravenöz yoldan kullanılır.

ANSUVİMAB

Çocuklarda ve yetişkinlerde Zaire ebolavirüs enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan monoklonal antikordur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 57

57. Sitoplazmada çoğalan DNA virüs
Pox

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

MİKROBİYOLOJİ / VİROLOJİ TUSEM

Temel Bilimler 57. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 173

POX VİRÜS

Bilinen en büyük virüstür. Zarflı bir DNA virüsüdür.

DNA virüsleri arasında kopleks simetri gösteren ve sitoplazmada replike olan tek virüstür.

DNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimi genomunda bulunduğundan replike olması için çekirdeğe girmesine gerek yoktur. Bu nedenle inklüzyon cisimciğide sitoplazmada oluşur.

1. ÇİÇEK (VARİOLA)

Canlı aşısı olan (çiçek aşısı virüsü: vaccinia) ve ömür boyu bağışıklık bırakan bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyadan eredike olmuştur. Çiçek döküntüleri papül-vezikül-püstül aşamalarından geçer ve lezyonların yaşları aynıdır (su çiçeğinde farklı yaşta). Ayrıca çiçekte lezyonların dağılımı kafadan vücuda doğru, su çiçeğinde vücuttan dışarı doğrudur. Çiçek virüsü biyolojik silah olarak kullanılabilir.

2. ORF (SÜTÇÜ NODÜLÜ, SIĞIR ÇİÇEĞİ)

Koyun ve sığırlardan süt sağan insanların ellerine bulaşır. Genellikle ellerde şarbona benzer döküntüye neden olur.

3. MOLLUSKUM KONTAGİOSUM

Cinsel ilişki, ortak kullanılan havlu ve yüzme havuzundan bulaşan bir viral enfeksiyondur. Siğile benzer göbekli bir görünüme sahip bening nodüler cilt lezyonlarının içinden sıkıldığında peynirimsi bir sıvı çıkar. Eozinofilik intrastoplazmik inklüzyon cisimciği (Henderson-peterson) oluşturur. Hastalık kendiliğinden iyileşir. Doku kültüründe ve hayvanlarda üretilemez.

PARVOVİRÜS

Parvovirüs B19 zarfsız, ikozahedral simetrili **en küçük yapıya sahip DNA virüsüdür ve tek ipliklidir.**

Hedef hücre reseptörü eritrosit P antijenidir (globosid).

Üç cinse ayrılır parvovirüs, erythrovirüs ve dependovirüs.

Dependovirüsün çoğalabilmesi için adenovirüse ihtiyacı olduğundan bu virüse adenovirüs ile ilişkili virüs adı verilmiştir (adeno-associated virüses) ve gen replasman tedavilerinde kullanılır.

Parvovirüs grubunda yer alan Human Boca virüs tek iplikli DNA virüsüdür ve genellikle çocuklarda bronşiyolit gibi alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. Serum ve idrarda virüs DNA'sı tespit edilebilir.

Genomunda çok az bilgi içerdiğinden ancak bölünmekte olan hücrelerde üreyebilir. Primer hedef hücreler mitotik olarak aktif eritroid prokürsör hücreleridir.

Parvovirüs B19'un tek serotipi vardır ve enfeksiyonu geçirenlerde ömür boyu bağışıklık bırakır.

Bulaş Yolları

- **Solunum yolu**
- **Kan ve kan ürünleri** (pıhtılaşma faktörleri ve immünglobülin)
- **Vertikal yol** (anneden bebeğe) ile bulaşır.

Erythema infectiosum'lu hastalar döküntüden önceki dönemde hastalığı bulaştırır fakat semptomatik dönemde bulaş riski bulunmamaktadır.

- **Aplastik krizli ve kronik anemili hastalar semptomatik dönemde de hastalığı bulaştırırlar.**

Klinik

Parvovirüs B19 Enfeksiyonları

Konakçı	Klinik	
5. Hastalık (Erythema infectiosum)	Çocuk	**Deri döküntüsü**
	Erişkin	**Artralji-artrit (RA'e benzer)**
Kronik hemolitik anemililerde	**Geçici aplastik kriz**	
İmmünyetmezliklilerde	Kronik anemi	
Fetüste	Hidrops fetalis	

Nadir görülen komplikasyonlar: Histiyositik hiperplazi, vaskülit, periferal nöropati, nefrit ve miyokardit.

173

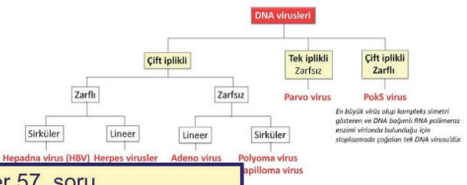
Orijinal Soru: Temel Bilimler 57

57. Sitoplazmada çoğalan DNA virüs
Pox

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

DNA VİRÜSLERİ



virüsleri

Temel Bilimler 57. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 071

POX VİRÜS

Bilinen en büyük virüstür. Zarflı bir DNA virüsüdür.

DNA virüsleri arasında kopleks simetri gösteren ve sitoplazmada replike olan tek virüstür.

DNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimi genomunda bulunduğundan replike olması için çekirdeğe girmesine gerek yoktur. Bu nedenle inklüzyon cisimciğide sitoplazmada oluşur.

1. ÇİÇEK (VARİOLA)

Canlı aşısı olan (çiçek aşısı virüsü: vaccinia) ve ömür boyu bağışıklık bırakan bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyadan eredike olmuştur.

2. ORF (SÜTÇÜ NODÜLÜ, SIĞIR ÇİÇEĞİ)

Koyun ve sığırlardan süt sağan insanların ellerine bulaşır. Genellikle ellerde şarbona benzer döküntüye neden olur.

3. MOLLUSKUM KONTAGİOSUM

Cinsel ilişki, ortak kullanılan havlu ve yüzme havuzundan bulaşan bir viral enfeksiyondur. Sigile benzer göbekli bir görünüme sahip bening nodüler cilt lezyonlarının içinden sıkıldığında peynirimsi bir sıvı çıkar. Eozinofilik intrastoplazmik inklüzyon cisimciği (Henderson-peterson) oluşturur. Hastalık kendiliğinden iyileşir. Doku kültüründe ve hayvanlarda üretilemez.

PARVOVİRÜS

Parvovirüs B19 zarfsız, ikozahedral simetrili **en küçük yapıya sahip DNA virüsüdür ve tek ipliklidir.**

Hedef hücre reseptörü eritrosit P antijenidir (gloposid).

Parvovirüs grubunda yer alan Human Boca virüs tek iplikli DNA virüsüdür ve genellikle çocuklarda bronşiyolit gibi alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. Serum ve idrarda virüs DNA'sı tespit edilebilir.

Bulaş Yolları

- **Solunum yolu**
- **Kan ve kan ürünleri** (pıhtılaşma faktörleri ve immünglobülin)
- **Vertikal yol** (anneden bebeğe) ile bulaşır.

Erythema infectiosum'lu hastalar döküntüden önceki dönemde hastalığı bulaştırır fakat semptomatik dönemde bulaş riski bulunmamaktadır.

- **Aplastik krizli ve kronik anemili hastalar semptomatik dönemde de hastalığı bulaştırırlar.**

Klinik

Parvovirüs B19 Enfeksiyonları

Konakçı	Klinik	
5. Hastalık (Erythema infectiosum)	Çocuk	**Deri döküntüsü**
	Erişkin	**Artralji-artrit (RA'e benzer)**
Kronik hemolitik anemililerde	**Geçici aplastik kriz**	
İmmünyetmezliklilerde	Kronik anemi	
Fetüste	Hidrops fetalis	

Nadir görülen komplikasyonlar: Histiyositik hiperplazi, vaskülit, periferal nöropati, nefrit ve miyokardit.

Erythema Infectiosum (İnfeksiyöz Eritem, 5. Hastalık)

En sık görülen parvovirüs enfeksiyonudur. 4-14 günlük bir inkübasyon döneminden sonra bifazik (viremik ve immün) seyir gösteren bir hastalıktır. Viremi döneminde (8 gün) nonspesifik grip benzeri semptomlar görülür. Bu dönemde solunum yollarında virüs bulunur. Daha sonra immün kompleks gelişimine bağlı olarak çocuklarda makülopapüler döküntü, erişkinde ise artrit-artralji (döküntüde olabilir) gelişir. **İmmün dönemde hastalar virüs yaymaz yani bulaştırıcı değildir. Çünkü döküntü immün komplekse bağlıdır.**

Çocuğun yüzünde eritematöz, kızamıkçık benzeri kızarıklıklar dikkat çekicidir. Burun çevresinde döküntü birleşerek kelebek tarzında eriteme ve **tokatlanmış yüz görünümüne neden olur.** Kollar, bacaklar ve vücuda da yayılan simetrik kızarıklık bir iki gün içinde hızla kaybolurken geride tipik dantel görüntüsü bırakır. Nadiren eldiven -çorap tarzında papüler- purpurik döküntüye neden olabilir. Döküntü kaybolduktan birkaç hafta veya ay içinde sıcak banyo ve stres gibi uyaranlarla tekrarlayabilir.

Özellikle genç erişkinlerde karakteristik klinik görünüm akut simetrik periferal polyarthropathy'dir. En sık tutulan eklemler metakarpofarengeal ve proksimal interfarengeal eklemlerdir (% 75) bu nedenle romatoid artritle karıştırılabilir. Hatta romatoid faktör pozitifliği tespit edilebilir.

Tanı

Aplastik kriz esnasında serumundan parvovirüs DNA'sı tespit edilebilir. En pratik yöntem ise parvovirüs IgM antikorlarının tespitidir. **Histolojik olarak kemik iliğinde dev pronormoblastlar ve karakteristik olarak intranüklear inklüzyonlar görülür.** Fetal enfeksiyonun tanısı için IgM aranabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 57

57. Sitoplazmada çoğalan DNA virüs
Pox

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

61. Aşağıdakilerden hangisi prion proteinlerine karşı etkin bir dezenfeksiyon sağlar?

CTS FOCUS

A) Formaldehit
B) Proteaz
C) Na hidroksit
D) Kaynatma
E) Ultraviyole

Prion poteinleri proteaz, formaldehit, ısı ve UV'ye dirençlidir fakat yüksek ısıda uzun süre otoklavlanarak (132oC'de 60-90 dakika), 2N Sodyum hidroksid ile 1 saatte ve %5 sodyum hipokloritle öldürülür. **Doğru Cevap: C**

62. Aşağıdaki hastalık etkenlerinden hangisine karşı konakta immün yanıt oluşmaz?

A) Candida
B) Salmonella
C) Toxoplasma gondii
D) Heptatit B virüsü
E) Prion

Prionlar protein yapıda oldukları halde immün yanıta neden olmazlar, serolojik tanıları yoktur. Bunun nedeni prionların normal vücud proteinlerine benzemeleridir. Post mortern beyin dokusunda PrPSC i birikir. Prionları tespit etmek için en duyarlı yöntem hayvan deneyleridir. Protein misfolding siklik amplifikasyon yöntemiyle tonsil biyopsisi, kan, lenfoid doku ve beyinde prion proteinleri tespit edilebilir. Genomik yöntemlerden western blot testiyle glikolize PrPSC nin glikolize olmayan PrPSC ye oranına bakılabilir ve dot blot hibridizasyon yöntemi tanı amacıyla kullanılabilir. **Doğru Cevap: E**

63. Creutzfeldt-Jacob hastalığı ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Presenil demans tablosudur
B) Otozomal dominant geçiş görülebilir
C) Sıklıkla gri cevher nöronlarını tutar
D) Doku transplantasyonuyla geçebilir
E) Serolojik yöntemlerle tanı konabilir

Creutzfeldt- Jacob hastalığı (CJH) tüm dünyada görülen sporadik bir presenil demans tablosudur. İnkübasyon periyodu 3-20 yıl arasında değişir. Hastalık genellikle pisikiyatrik şikayetlerle (davranış değişiklikleri, unutkanlık vb.) başlayarak motor bozukluklar, felç ve koma ile seyreder. Patolojik olarak gri cevherde süngerimsi değişiklikler, nöronlarda vakuolüzasyon, amiloid içeren plakların saptanması, astrositlerde proliferasyon ve hipertrofi, nöronların yakın glial hücrelerle füzyonu karakteristik patolojik bulgulardır. Prionların beyinde yüksek düzeyde birikimi doku harabiyetine neden olur.
Familyal Creutzfeldt-Jacob Hastalığı (CJD) - Somatik mutasyon, otozomal dominant geçiş
Varyant Creutzfeldt-Jacob Hastalığı- Enfekte sığır etinin yenmesi
İatrojenik Creutzfeldt-Jacob Hastalığı (iCJD)- Prionla kontamine büyüme hormonu ekstrasi veya duramater grefti vb.
Prion hastalıklarının serolojik tanısı yoktur. **Doğru Cevap: E**

64. Prion proteinleriyle ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Sialoglikoproteinlerin anormal katlanması sonucunda oluşurlar
B) Serolojik tanıları yoktur
C) Virülansları yüksektir
D) PrPsc prion proteininde beta plaklar bulunur
E) Genetik geçiş gösterirler

Prionlarsadece proteiniçeren, yapısında nükleikasit bulunmayan, kendi kendine replike olabilen, virüsten daha küçük yapıya sahip partiküllerdir (5-100 nm). Beyinde amiloid birikimine neden olurlar. Nöronlarda vakualizasyon oluşturduğundan prion hastalıklarına spongiform ensefalopatiler denir. Alzheimer hastalığı ve lewy cisimciği hastalığından farklı olarak beyincikte belirgin tutulum prion hastalıkları için tipiktir.
Prion poteinleri normal hücrelerin yüzeyindeki sialoglikoproteinlerin anormal katlanması ile oluşan bir izoformudur. Bu nedenle serolojik tanıları yoktur.
Nöron ve lenfoid hücrelerin yüzeyinde bulunan ve proteazla par- çalanabilen prionla ilişkili proteinler (PrPC) proteaza dirençli PrPsc (scrapie like prion protein) proteinlere dönüşür. PrPC de alfa plaklar, PrPSc de ise beta plaklar hakimdir.
Hastalık yıllar sonra ortaya çıkar ve virülansları düşüktür.
Doğru Cevap: C

65. Prionlar ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) İnkübasyon süresi yıllar alabilir.
B) Formaldehitle sterilizasyona dirençlidir.
C) Protein ve nükleik asitten oluşur.
D) Santral sinir sisteminde vakuoller oluştururlar.
E) Konakta immün yanıt oluşturmazlar.

Temel Bilimler 57. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 100

66. Aşağıdaki virüslerden hangisi viral replikasyon için konak hücrenin DNA polimeraz enzimine ihtiyaç göstermez?

A) Pox virüs
B) İnfluenza
C) Hepatit C
D) HIV
E) Hepatit A

Pox virüsü bilinen en büyük virüstür. Zarflı bir DNA virüsüdür.
DNA virüsleri arasında kopleks simetri gösteren ve sitoplazmada replike olan tek virüstür.
DNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimi genomunda bulunduğundan replike olması için çekirdeğe girmesine gerek yoktur. Bu nedenle inklüzyon cisimciğide sitoplazmada oluşur. **Doğru Cevap: A**

67. Cinsel ilişkiyle bulaşmasına rağmen genital ülsere neden olmayan etken aşağıdakilerden hangisidir?

A) Calymmatobacterium granulomatis
B) Molluscum contagiosum
C) Chlamydiae trachomatis
D) Herpes simpleks
E) Treponema pallidum

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. Pnömoni, B glukan pozitif ve tedavi kotrimoksazol
P. jirovecii

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM — MİKROBİYOLOJİ / MİKOLOJİ

Temel Bilimler 58. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 232

Klinik

AIDS'lilerde en sık rastalanan fırsatçı patojen, en sık rastlanan pnömoni etkeni, en sık rastlanan mantar (eskiden kandidaydı) ve ölüme en sık neden olan etkendir.

En sık rastlanan klinik formu pnömonidir. Yaptığı pnömoniye plazma hücreli pnömoni denir (diffüz bilateral interstisyel plazma hücreleri) fakat AIDS'lilerde plazma hücreleri bulunmaz. Ekstrasellüler bir patojendir. Tip 1 alveolar epitel hücre yüzeyini kapatarak gaz alışverişini bozar. Ateş, nonprodüktif öksürük ve prodüktif dispne görülür.

Laktat dehidrogenaz seviyesi 500 mg /dl'nin üzerindedir fakat spesifik değildir. HIV enfeksiyonu olanlarda **pnömotoraks** geliştiğinde P. jiroveci'den şüphelenilmelidir.

Tanı

Klasik mikolojik kültür yöntemleri ile üretilmesi zor olduğu için tanısında mikroskobik ve moleküler yöntemler tercih edilir.

Gramla boyanmaz.

Giemza ile trofozoidler boyanırken metanamin gümüş boyasıyla kistleri boyanabilir. İnce duvarlı trofozoid ve kalın duvarlı kisti vardır. Kistinin içinde sekiz adet intrakistik cisimcik bulunur.

Bronkoalveolar lavaj sıvısının direk floresan antikor mikroskobuyla incelenmesi tanıda kullanılan en çabuk ve en duyarlı yöntemdir.

Beta glukan hızlı tanıda kullanılan duyarlı ve özgül bir yöntemdir.

Tedavi

İlk tercih kotrimoksazol (doza bağımlı hipersensitivite ve kemik iliği süpresyonu), alternatif; Trimethoprim + **dapson (sülfon, methemglobinemi),** pentamidin (>60 dak IV verildiğinde lethal hipotansiyona neden olduğundan aerosol formda kullanılır), klindamisin + primakin ve **atovaquon (yemeklerle birlikte alınan oral antimalaryal).**

pO2 < 70 ise tedaviye prednizolon eklenebilir.

AIDS hastasında CD4 T lenfosit < 200 hücre/ ml indiğinde proflaksiye başlanmalıdır.

Proflaksi

İlk tercih kotrimoksazol, alternatif; Dapson, dapson + primethamin + leukovorin (folat analoğu) ve atovaquon.

HYALOHİFOMİKOZİS

Bu grupta Penicillium, Fusarium ve Scedosporium bulunur. Bu etkenler toprakta bulunan sporların inhalasyonuyla bulaşır.

1. Penicillosis (Talaromyces) Marneffei

RES'i tutan dimorfik bir mantardır (Histoplasmaya benzer). 25 °C'de besiyerinde yaygın pigment (mavi, kırmızı) yapar. Tomuciklanarak değil ikiye bölünerek çoğalır.

Özellikle Asyalı **AIDS'li hastalarda molluskum kontagiosuma benzer ortası nekrotik papüler lezyonlar** ve dissemine enfeksiyon oluşturur.

Mikoloji laboratuarlarında en sık rastlanan kontaminant mantarlardan biridir.

2. Fusarium Solani ve Scedosporium Apiospermum (Pseudallesheria Boydii)

45° açıyla dallanan septalı hif yaptıkları için aspergillusla karışır.

Fusarium, kan kültüründen izolasyon ihtimali en yüksek invaziv fungal etkendir.

Fusarium'un makrokonidyası fusiform yada muz şeklindedir ve kırmızı pigment oluşturur.

Fusarium spp. flusitozin ve flukonazole dirençlidir. **Tedavide vorikonazol** veya amfoterisin B kullanılır.

Scedosporium'da ise armut şeklinde sporlar vardır ve amfoterisin B'ye dirençlidir. **İnvaziv fusaryumda ilk tercih vorikonazol'dür.**

Scedosporium prolificans diğerlerinden farklı olarak şiş bir kök ile bağlı annelloconidia içerir ve oldukça agresif bir mantardır.

232

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. Pnömoni, B glukan pozitif ve tedavi kotrimoksazol
P. jirovecii

AKUT TOKSOPLAZMA TEDAVİSİ

Temel Bilimler 58. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 257

PNÖMOSİSTİS JİROVECİ PNÖMONİSİ

CD4+ 200/mm³'nin altındaki AIDS'li hastalarda pnömosistis jiroveci profilaksisinde ve tedavisinde ilk tercih **kotrimoksazol'dur.** Pentamidin, trimetoprim-dapson, primakin+klindamisin veya atovakuon da kullanılır.

LAYŞMANİYASİS TEDAVİSİ

Visseral veya kutanöz layşmaniyasis tedavisinde ilk tercih **sodyum stiboglukonat ve meglümin antimonyat gibi 5 değerli antimon bileşikleridir.** Beş değerli antimonlara dirençli kutanöz ve visseral layşmaniyasis tedavisinde **oral kullanılan tek ilaç miltefosindir.**

Visseral layşmaniyasis tedavisinde 5 değerli antimonlara direnç varlığında veya bu ilaçların yan tesir yapması durumunda **lipozomal amfoterisin B, paramomisin veya pentamidin** kullanılabilir.

Layşmaniyasis Tedavisi

Kutanöz	Visseral	
• Sodyum stiboglukonat	• Sodyum stiboglukonat	• Amfoterisin B
• Meglümin antimonyat	• Meglümin antimonyat	• Paramomisin
• Miltefosin (oral)	• Miltefosin (oral)	• Pentamidin

BATI AFRİKA UYKU HASTALIĞI (TRİPANOSOMİYASİS)

T.brucei gambiense bağlı Batı Afrika uyku hastalığının **erken dönemlerinde pentamidin veya suramin** kullanılır. Bu iki ilaç santral sinir sistemine yeterli düzeyde geçmedikleri için geç dönem Afrika uyku hastalığında etkili değildir.

Ornitin dekarboksilazı inhibe eden **eflornitin** T.brucei gambiense bağlı Batı Afrika uyku hastalığının **hem erken** hem de santral sinir sistemi tutulumu olan **geç döneminde** etkilidir. Eflornitin aynı zamanda **fasiyal hirşütizm** tedavisinde lokal kullanılır. Eflornitin nöroblastom tedavisinde de yararlıdır.

Batı Afrika uyku hastalığının geç döneminde **melarsaprol ve eflornitin+nifurtimoks** da kullanılır. **Feksinidazol** Batı Afrika uyku hastalığının hem erken hem de santral sinir sistemi tutulumu olan geç döneminde etkili olan oral yoldan kullanılan ilk ilaçtır.

Melarsaprol aynı zamanda T.brucei rhodense bağlı **Doğu Afrika uyku hastalığının** santral sinir sistemi tutulumu olan **geç döneminde** de kullanılır.

Nifurtimoks aynı zamanda T.cruzi'nin neden olduğu **Chagas hastalığı** diğer adıyla Amerikan tripanozomiyasisi tedavisinde de yararlıdır.

Batı Afrika Uyku Hastalığı Tedavisi

Erken Dönem	Geç Dönem
• Pentamidin	• Eflornitin
• Suramin	• Nifurtimoks
• Eflornitin	• Melarsaprol
• Feksinidazol	• Feksinidazol

DOĞU AFRİKA UYKU HASTALIĞI (TRİPANOSOMİYASİS)

T.brucei rhodense bağlı Doğu Afrika uyku hastalığının **erken dönemlerinde pentamidin veya suramin** kullanılır.

Doğu Afrika uyku hastalığının santral sinir sistemi tutulumu olan geç dönemlerinde **melarsaprol** tercih edilir. Melarsaprol aynı zamanda Batı Afrika uyku hastalığının geç döneminde de verilir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. Pnömoni, B glukan pozitif ve tedavi kotrimoksazol
P. jirovecii

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tanı

Mukormikozis şüphesi olanlarda biyopsi örneği homojenize edilmeden dilimlenerek besiyerine ekilir. **Çünkü hifler septasız olduğundan homojenize edilirse canlılığı kaybolur.**

- Besiyerindeki kolonileri başta beyazdır zamanla üzerinde **siyah noktalar oluşur (karabiber serpilmiş gibi). 48-72 saat içinde (hızlı üreme) tüm petri plağını kaplayacak şekilde kaba miçelyumlar ile doldurarak yönümsü koloniler oluşturur.**

Lezyondan alınan örneğin direk mikroskobik incelemesinde 90 °C açıyla dallanan septasız hifler görülür. Eskiyen kültürlerinde septalı hif görülebilir.

Temel Bilimler 58. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 096

PNEUMOCYSTİS JİROVECİ (ESKİ ADI P. CARİNİ)

Temel olarak solunum yoluyla bulaşmasına rağmen bulaş yolları ve rezervuarı:

Klinik

AIDS'lilerde en sık rastlanan fırsatçı patojen, en sık rastlanan pnömoni etkeni, en sık rastlanan mantar (eskiden kandidaydı) ve ölüme en sık neden olan etkendir.

En sık rastlanan klinik formu pnömonidir. Yaptığı pnömoniye plazma hücreli pnömoni denir (diffüz bilateral interstisyel plazma hücreleri).

Laktat dehidrogenaz seviyesi 500 mg /dl'nin üzerindedir fakat spesifik değildir. HIV enfeksiyonu olanlarda **pnömotoraks** geliştiğinde P. jiroveci'den şüphelenilmelidir.

Tanı

Klasik mikolojik kültür yöntemleri ile üretilmesi zor olduğu için tanısında mikroskobik ve moleküler yöntemler tercih edilir.

Gramla boyanmaz.

Giemza ile trofozoidler boyanırken metanamin gümüş boyasıyla kistleri boyanabilir. İnce duvarlı trofozoid ve kalın duvarlı kisti vardır. Kistinin içinde sekiz adet intrakistik cisimcik bulunur.

Bronkoalveolar lavaj sıvısının direk floresan antikor mikroskobuyla incelenmesi tanıda kullanılan en çabuk ve en duyarlı yöntemdir.

Beta glukan hızlı tanıda kullanılan duyarlı ve özgül bir yöntemdir.

Tedavi

İlk tercih kotrimoksazol (doza bağımlı hipersensitivite ve kemik iliği süpresyonu), alternatif; Trimethoprim + **dapson (sülfon, methemglobinemi),** pentamidin (>60 dak IV verildiğinde lethal hipotansiyona neden olduğundan aerosol formda kullanılır), klindamisin + primakin ve **atovaquon (yemeklerle birlikte alınan oral antimalaryal).**

pO2 < 70 ise tedaviye prednizolon eklenebilir.

AIDS hastasında CD4 T lenfosit < 200 hücre/ ml indiğinde proflaksiye başlanmalıdır.

Proflaksi

İlk tercih kotrimoksazol.

HYALOHİFOMİKOZİS

1. Penicillosis (Talaromyces) Marneffei

RES'i tutan dimorfik bir mantardır (Histoplasmaya benzer). 25 °C'de besiyerinde yaygın pigment (mavi, kırmızı) yapar. Tomuculdanarak değil ikiye bölünerek çoğalır.

Özellikle Asyalı **AIDS'li hastalarda molluskum kontagiosuma benzer ortası nekrotik papüler lezyonlar** ve dissemine enfeksiyon oluşturur.

Mikoloji laboratuarlarında en sık rastlanan kontaminant mantarlardan biridir.

2. Fusarium Solani ve Scedosporium Apiospermum (Pseudallesheria Boydii)

45° açıyla dallanan septalı hif yaptıkları için aspergillusla karışır.

Fusarium, kan kültüründen izolasyon ihtimali en yüksek invaziv fungal etkendir.

Fusarium'un makrokonidyası fusiform yada muz şeklindedir ve kırmızı pigment oluşturur.

Fusarium spp. flusitozin ve flukonazole dirençlidir. **Tedavide vorikonazol** veya amfoterisin B kullanılır.

Scedosporium'da ise armut şeklinde sporlar vardır ve amfoterisin B'ye dirençlidir. **İnvaziv fusaryumda ilk tercih vorikonazol'dür.**

Scedosporium prolificans diğerlerinden farklı olarak şiş bir kök ile bağlı annelloconidia içerir ve oldukça agresif bir mantardır.

6 PARAZİTOLOJİ

Parazitler ökaryottur. Protozoon ve metazoon olmak üzere iki gruba ayrılır.

A. PROTOZOONLAR (tek hücreliler)

- **Amipler** (Sarkodina)
- **Silyalılar** (Kirpikliler)
- **Kamçılılar**/ flagella (Mastigofora)
- **Sporlular** (Sporozoa) seksüel ve aseksüel üreme gösterirler.

B. METAZOONLAR (çok hücreliler)

1. **Helmintler**
   - **Nematodlar** (yuvarlak solucanlar, iki ayrı cinse sahiptir)
   - **Sestot** (yassı solucanlar, hermafrodittir)
   - **Tremotodlar** (yassı solucanlar, kan trematodları hariç hermafrodittir)
2. **Artropotlar**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. Pnömoni, B glukan pozitif ve tedavi kotrimoksazol
P. jirovecii

ARTEMİSİNİN / ARTESUNAT

- Yarı ömürleri 30 dakika ile 2-3 saat arasında değişir. Bu yüzden **sıtma profilaksisinde tercih edilmezler.** Kandaki şizontosid ve gametositlere etki yapmalarına karşın karaciğerdeki hipnozoid formlara etkisizdirler. Komplike olmayan P.falciparum tedavisinde öncelikle tercih edilirler.

KİNİN / KİNİDİN

- Kan şizontosidirler. Karaciğerdeki hipnozoid formlara etkisizdirler. Şiddetli P.falciparum tedavisinde kullanılırlar. Profilaktik amaçlı verilmezler.

MEFLOKİN

- Kan şizontosidir. Karaciğerdeki hipnozoid formlara etkisizdir. Yarı ömrü yaklaşık 20 gün olduğu için klorokine dirençli **P.falciparum profilaksisinde** sık kullanılan ilaçlardan biridir.

PRİMAKİN

- Karaciğerdeki **hipnozoid forma etkili tek ilaçtır.** Kanda şizontosid formlara etkili değildir ama gametositlere etki yapar. Primer olarak P.vivax ve P.ovalenin **radikal tedavisinde** kullanılır. **Klorokine dirençli P.falciparum tedavisinde kullanılmaz.**

ATOVAKUON

- Mitokondriyal **elektron transportunu** inhibe eden ubikinon benzeri etkiye sahip bir ilaçtır. Kan şizontosidir. Karaciğerdeki hipnozoid forma etkili değildir. Atovakuon + proguanil klorokine dirençli P.falciparum profilaksisinde kullanılır.

FOLAT ANTAGONİSTLERİ (PROGUANİL / PRİMETAMİN / SULFADOKSİN)

- **Primetamin** ile ön ilaç olan **proguanil dihidrofolat reduktazı** ve **sulfadoksin** dihidropteroat sentetazı inhibe ederek folik asit sentezini baskılar. Kandaki şizontosid formlara etkili olmalarına karşın karaciğerdeki hipnozoid formlara etki yapmazlar.

DOKSİSİKLİN

- Kan şizontositidir. Klorokine dirençli şiddetli P.falciparum sıtma tedavisinde ve profilaksisinde kullanılır. Gebelerde ve 8 yaşın altındaki hastalarda kullanılmaz.

AMİBİYASİS TEDAVİSİ

- **Metronidazol, ornidazol ve tinidazol** E. Histolytica'ya bağlı hem amibik kolit hem de amibik karaciğer apsesinde kullanılmasına karşın amibik kolitte etkileri sınırlıdır. Amibik kolitte kolona (lümene) etkili ilaçla kombine kullanılırlar.
- **Diloksanid furoat, iyodokinol, paramomisin, doksisiklin veya eritromisin** yalnızca kolonda etkili antiamibik ilaçlardır.
- **Klorokin, emetin ve dihidroemetin** yalnızca hepatik amip apsesinde kullanılırlar.

GİARDİYASİS TEDAVİSİ

- İlk tercih **metronidazol, ornidazol veya tinidazoldur.** Hasta gebeyse **oral paramomisin** verilir. Metronidazole dirençli olgularda **nitazoksanid** tercih edilir. **Nitazoksanid** aynı zamanda AIDS'li hastalarda görülen **C.parvum** tedavisinde de **ilk tercih** ilaçtır.

AKUT TOKSOPLAZMA TEDAVİSİ

- Primetamin + sulfadiazin + folinik asit veya primetamin + klindamisin + folinik asit kombinasyonu ilk tercihtir.

Temel Bilimler 58. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 088

PNÖMOSİSTİS JİROVECİ PNÖMONİSİ

- CD4+ 200/mm³'nin altındaki AIDS'li hastalarda pnömosistis jiroveci profilaksisinde ve tedavisinde ilk tercih **ko-trimoksazol'dur.**

LAYŞMANİYASİS TEDAVİSİ

- Visseral veya kutanöz layşmaniyasis tedavisinde ilk tercih **sodyum stiboglukonat ve meglümin antimonyat gibi 5 değerli antimon bileşikleridir.** Beş değerli antimonlara dirençli kutanöz ve visseral layşmaniyasis tedavisinde **oral kullanılan tek ilaç miltefosindir.**
- Visseral layşmaniyasis tedavisinde 5 değerli antimonlara direnç varlığında veya bu ilaçların yan tesir yapması durumunda **lipozomal amfoterisin B, paramomisin veya pentamidin** kullanılabilir.

BATI AFRİKA UYKU HASTALIĞI (TRİPANOSOMİYASİS)

- T.brucei gambiense bağlı Batı Afrika uyku hastalığının **erken dönemlerinde pentamidin veya suramin** kullanılır.
- **Ornitin dekarboksilazı** inhibe eden **eflornitin** T.brucei gambiense bağlı Batı Afrika uyku hastalığının **hem erken** hem de santral sinir sistemi tutulumu olan **geç döneminde** etkilidir. Eflornitin aynı zamanda **fasiyal hirşütizm** tedavisinde lokal kullanılır.
- Batı Afrika uyku hastalığının geç döneminde **melarsaprol ve nifurtimoks** da kullanılır. **Feksinidazol** Batı Afrika uyku hastalığının hem erken hem de santral sinir sistemi tutulumu olan geç döneminde etkili olan oral yoldan kullanılan ilk ilaçtır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. Pnömoni, B glukan pozitif ve tedavi kotrimoksazol
P. jirovecii

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

HIV virüsünün hücreye girişteki ilk basamak gp120 proteininin CD4 molekülüne bağlanmasıdır. gp 120'ye karşı sentezlenen antikorlar virüsü nötralize eder fakat gp120'yi kodlayan gende sürekli mutasyon olduğu için koruyuculuk söz konusu değildir. CD4 molekülü dışında HIV'in hücreye girişini sağlayan ko reseptörler vardır. Bunlar monosit ve makrofajlarda bulunan CCR5 ve CD4 T lenfositlerde bulunan CXCR4 kemokinleridir. CCR5'deki mutasyonlar virüse karşı doğal bağışıklık sağlar. gp41 ise virüs zarfı ile hücre zarının birleşmesine (füzyon) aracılık eder ve virüs hücre içine girer. **Doğru Cevap: E**

225. Baş ağrısı, şuur bulanıklığı ve ateş semptomlarıyla acil servise baş vuran AIDS hastasında CD 4 T lenfosit sayısı 80 hücre/μL tespit edilmiş olup beyin manyetik rezonans görüntülemede temporal lobda yüzük tarzında 4 adet hipodens alan görülmüştür.

Buna göre etken olarak aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir?

A) Primer santral sinir sistemi lenfoması
B) Toksoplasma ensefaliti
C) Herpes simpleks ensefaliti
D) Progresif multifokal lökoensefalopati
E) HIV ensefaliti

Toxoplasma spp. AIDS'li hastalarda beyin apsesi ve serebral yer kaplayan kitlenin en sık etkenidir. Santral sinir sisteminde en sık rastlanan fırsatçı enfeksiyon toksoplasma ensefaliti. BT de multipl yüzük şeklinde hipodens alanlar görülür. Proflakside ilk tercih kotrimoksazol, tedavide ise primetamin + sülfadiyazin/ Klindamisin kullanılır. **Doğru Cevap: B**

226. HIV virüsünün CD4 reseptörüne ek olarak tutunduğu koreseptör olarak işlev gören molekül aşağıdakilerden hangisidir?

A) CD3 B) CD2 C) ICAM-1
D) LFA-3 E) CXCR4

HIV Th lenfosit ve makrofajlardaki (beyinde mikroglia) CD4 reseptörlerine gp 120 molekülleri aracılığıyla tutunur ve gp 41 molekülleri ile füzyon yaparak hücre içine girer. Virüs hücre içine girerken ayrıca CXCR4 ve CCR5 koreseptörlerine tutunur. Hücre ye füzyonla giren virüs sitoplazmada RNA bağımlı DNA polimeraz (ters transkriptaz) aracılığıyla RNA'dan DNA sentezletir. RNA: DNA hibridi oluşur. Oluşan bu DNA çekirdeğe giderek konak hücre genomuyla bütünleşir. Daha sonra bu DNA'dan genomik RNA ve mRNA oluşur. Sitoplamada progeni olur ve virüs hücre dışına tomurcuklanarak çıkar. **Doğru Cevap: E**

227. HIV virüsünün füzyonunu inhibe eden bir ilaç virüsün hangi bölgesine etki eder?

A) p24 B) gp 41
C) gp120 D) gag gen bölgesi
E) pol gen bölgesi

Füzyon inhibitörleri Enfuvirtidin gp41'e etki ederek virionun füzyonunu inhibe eder
Beta kemokin (CCR5) reseptör blokeri marovirok ve integraz enzim inhibitörü raltegravir, dolutegravir ve elvitegravir kullanılabilir. **Doğru Cevap: B**

Temel Bilimler 58. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 125

228. Otuz yedi yaşında HIV (+) bir erkek hasta pnömoni benzeri semptomlarla hastaneye başvuruyor. Fizik muayenede öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, ateş ve solunum güçlüğü saptanıyor. Çekilen akciğer grafisinde alveolar boşlukta infiltrasyon gözleniyor. Laboratuvar incelemelerinde asidoz olmadan hipoksi tablosuna normal hemogramın eşlik ettiği belirleniyor. Yapılan bronkoalveolar lavaj sonucu elde edilen materyalin Giemsa ile boyanmasında 5-12 μm boyutlarında, 4-8 nükleuslu, rozet şeklinde yapılar saptanıyor.

Bu hastada etken olarak aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisi düşünülmelidir?

A) Pneumocystis jirovecii
B) Cryptosporidium parvum
C) Cyclospora cayetanensis
D) Sarcocystis lindemanni
E) Blastocystis hominis

Pneumocystis jirovecii AIDS'de en sık rastlanan fırsatçı patojen ve en sık rastlanan pnömoni etkenidir. Diffüz interstisyel bir pnömoni tablosu oluşturur. Tanıda bronkoalveolar lavaj sıvısında giemsa boyasıyla kistler gösterilebileceği gibi, en iyi tanı yöntemi bronkoalveolar lavaj sıvısında direk floresan antikor testiylede etkenin gösterilebilir. Proflaksi ve tedavide trimetoprim-sulfametaksazol (kotrimoksazol) kullanılır. **Doğru Cevap: A**

229. Aşağıdakilerden hangisinin HIV bulaşında önemi yoktur?

A) Kan B) Ter
C) Vajinal sekresyon D) Sperm
E) Organ transplantasyonu

HIV'in Bulaş Yolları
- Cinsel yol (en sık bulaş yolu)
- Kan ve kan ürünleri veya organ nakliyle,
- İnfekte anneden bebeğe transplasental (vertikal): Doğum sırasında (perinatal-% 1.2) yada neonatal (anne sütüyle) yolla geçer. Anneye hamileliği boyunca zidovudin verilmesi bulaş riskini %50 azaltır.
- Bulaş yönünden önemli vücut sıvıları (kan, semen, vajinal sıvı, ter ve anne sütü).
- Açık yara ve kesilerden
- Ortak iğne kullanımı (uyuşturucu, dövme).

Enjektör gibi kontamine materyalle yaralanma sonucunda HBV'nin bulaş riski %30, HCV'nin %3 ve HIV'in %0.3'dür. Deri ve mukozanın kan ve vücut sıvıları ile teması sonucunda HIV bulaş riski % 0.09'dur.
HIV'in bulaşmasında terin önemi yoktur. **Doğru Cevap: B**

230. AIDS'li bir hastada P. jiroveci proflaksisi için trimetoprim-sulfametaksazol başlanmıştır.

Bu durumda hangi enfeksiyonlara karşıda proflaksiye başlanmış olur?

A) Toxoplasma gondi ve Cyclospora
B) M. avium intrasellulare ve kandida
C) Cylospora ve Cryptococcus neoformans
D) Cryptococcus neoformans ve kandida
E) Sitomegalovirüs ve kandida

Orijinal Soru: Temel Bilimler 59

59. Balkan nefropatisi
Okratoksin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

MANTAR HASTALIKLARININ GELİŞME MEKANİZMASI

A. MANTARLAR TOKSİN ÜRETEREK HASTALIĞA NEDEN OLABİLİR

Mikotoksinler

Aflatoksin (Aspergillus Flavus)

Özellikle aflatoksin B1 karaciğerde epoksite dönüşerek P53 geninde mutasyon sonucunda **hepatosellüler kansere** neden olur. Aflatoksin bilinen en güçlü doğal karsinojendir. Özellikle tahıl ve bayat kuruyemişlerde bulunur.

Fumonizin (Fusarium Moniliforme)

Özellikle fumonizin B1 özefagus kanseri ve lökoensefalomalasi (şiddetli nekrotizan beyin hasarı)'ye neden olabilir. Mısırla beslenenlerde daha sık görülür.

Ergot Alkaloidleri (Claviceps spp.)

Ergotizim, gangren ve konvulsiyon şeklinde iki farklı klinik tablo oluşturabilir. **Gıdaların pişirilmesi ile önemli ölçüde bozulur ve etkisi azalır.**

Temel Bilimler 59. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 218

Okratoksin (Penicillum spp., Aspergillus spp.)

En toksik mikotoksinlerdir. **Nefrotoksik** olup böbreklerde nekroz sonucunda balkan endemik nefropatisine neden olur. Sitrinin ile birlikte okratoksin A sinerjistik etki gösterdiğinden nefrotoksik etki artar.

Sitreoviridin (Penicillum spp.)

Kardiak beriberi yapar.

Trikotekenler

Hematopoietik doku hasarı (Alimentary toxic aleukia) ve süt bebeklerinde akciğer kanamasına neden olur.

B. AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU SONUCU HASTALIK OLUŞTURABİLİRLER

Duyarlı kişilerin mantar sporlarını soluması sonucu meydana gelir. Örneğin alerjik bronkopulmoner aspergillozis ve çiftçi akciğeri.

İd reaksiyonu: Bazı mantar antijenlerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu (tip IV) sonucu deride ve genellikle ellerde görülen veziküler lezyonlar. Buna neden olan mantar tedavi edilirse durum düzelir.

C. KOLONİZASYON SONUCU HASTALIK OLUŞTURABİLİRLER

Mantarlar doğada serbest olarak yaşarlar. Derinin bütünlüğünün bozulması sonucunda, immün yetmezlik durumunda veya sağlıklı kişilerde solunum yoluyla bulaşarak hastalığa neden olabilirler.

Sistemik mantarlara karşı konağın gösterdiği immünolojik yanıt granülom oluşumudur. T lenfosit yetersizliğinde sistemik mantar enfeksiyonlarına yatkınlık artar. Nötropenide ise özellikle aspergillus ve mukor enfeksiyonlarının sıklığı artar.

MANTAR HASTALIKLARINDA TANI

- Mantar hastalıklarının tanısında kullanılan en pratik ve en kolay yöntem numunenin %10-20 KOH ile muamele edilmesidir. Bu durumda keratinize dokular uzaklaştırılıp hifal yapılar kolaylıkla seçilebilir.
- Bir çok mantar gram pozitif boyanır (C. neoformans ve Aspergillus gram negatif boyanır).
- Dokudaki mantarları göstermek için kullanılan en iyi boyama yöntemi metanamin gümüş boyası (siyah-koyu gri) veya periodik asit schiff (pembe) boyasıdır.
- Küfleri, hifleri ve miçelyumları göstermek için laktofenol pamuk mavisi kullanılır.

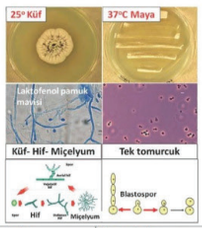
www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 59

59. Balkan nefropatisi
Okratoksin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



	Küf mantarları	Maya mantarları
45° açı ile dallanan septalı hif	Pseudallesheria spp.	Candida spp.
	Aspergiullus spp.	Malessesia furfur
	Fusaryum solani	Cryptococcus neoformans (Kapsüllü)
90° açı ile dallanan septasız hif	Mukormycetes (Zygomycetes)	Maya benzeri mantarlar
	Dermatofitler	Rhodotorula spp.(Kapsül ve karotenoid pigment oluşturur)
	Dematisiyoz septa (Esmer küf)	Trichosporon spp. (Üreaz +)
		Saprochaetea capitatus (Anellokonidyumu var)

Dimorfik (Endemik) mantarlar (25 °C'de küf, 37 °C'de maya)	Grup	Tedavi
Histoplasma capsulatum Blastomyces dermatidis Paracoccoides brasiliensis Coccidiodes immitis	Sistemik mikoz (Tamamen sağlıklı erişkinde hastalık oluşturabilirler= Primer patojen)	Dimorfik mantarların tedavisinde **ilk tercih İtrakonazol**'dür. **Şiddetli enfeksiyonlarında Amfoterisin B** deoksikolat kullanılır. **Sporothrix'in** deri enfeksiyonlarının tedavisinde potasyum iyodürlü **oral damla** verilir. **Paracoccoides'in** tedavisinde **sülfonamidler** kullanılabilir fakat etkinliği azollerden daha düşüktür.
Sporothrix schenckii	Deri altı mikozu (Gül dikeni)	
Penicillium (Talaromyces) marneffei	Fırsatçı mikoz (İmmün yetmezlik-Molluskuma benzer döküntü)	

Şekil: Dimorfik mantarlar

MANTAR HASTALIKLARININ GELİŞME MEKANİZMASI

A. MANTARLAR TOKSİN ÜRETEREK HASTALIĞA NEDEN OLABİLİR

Mikotoksinler

Aflatoksin (Aspergillus Flavus)

Özellikle aflatoksin B1 karaciğerde epoksite dönüşerek P53 geninde mutasyon sonucunda **hepatosellüler kansere** neden olur. Aflatoksin bilinen en güçlü doğal karsinojendir. Özellikle tahıl ve bayat kuruyemişlerde bulunur.

Fumonizin (Fusarium Moniliforme)

Özellikle fumonizin B1 ösefagus kanseri ve lökoensefalomalasi (şiddetli nekrotizan beyin hasarı)'ye neden olabilir. Mısırla beslenenlerde daha sık görülür.

Ergot Alkaloidleri (Claviceps spp.)

Ergotizim, gangren ve konvulsiyon şeklinde iki farklı klinik tablo oluşturabilir. **Gıdaların pişirilmesi ile önemli ölçüde bozulur ve etkisi azalır.**

Temel Bilimler 59. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 090

Okratoksin (Penicillum spp., Aspergillus spp.)

En toksik mikotoksinlerdir. **Nefrotoksik** olup böbreklerde nekroz sonucunda balkan endemik nefropatisine neden olur. Sitrinin ile birlikte okratoksin A sinerjistik etki gösterdiğinden nefrotoksik etki artar.

Sitreoviridin (Penicillum spp.)

Kardiak beriberi yapar.

MANTAR HASTALIKLARINDA TANI

- Mantar hastalıklarının tanısında kullanılan en pratik ve en kolay yöntem numunenin %10-20 KOH ile muamele edilmesidir. Bu durumda keratinize dokular uzaklaştırılıp hifal yapılar kolaylıkla seçilebilir.
- Bir çok mantar gram pozitif boyanır (C. neoformans ve Aspergillus gram negatif boyanır).
- Dokudaki mantarları göstermek için kullanılan en iyi boyama yöntemi metanamin gümüş boyası (siyah-koyu gri) veya periodik asit schiff (pembe) boyasıdır.
- Kûfleri, hifleri ve miçelyumları göstermek için laktofenol pamuk mavisi kullanılır.
- Floresan mikroskobu için kalkoflor beyazı
- Fontana - masson boyası melanini göstermek için kullanılır.
- Kapsüllü mantarları (C. neoformans ve Rhodotorula) göstermek için çini mürekkebi veya musikarmin boyama yapılabilir.
- Giemsa, intrasellüler yerleşim gösteren mantarları göstermek için kullanılır (H. capsulatum ve P. marnefii).
- H. capsulatum izolasyon için besiyerinde sistein ister.
- Mantarları üretmek için Sabouraud dextroz agar besiyeri kullanılır (yüksek oranda glukoz, modifiye pepton ve bakterileri inhibe etmek için asit pH: 5.5). Kültürde mantarların ikiye bölünme süresi (saatler) bakterilere göre (dakikalar) daha uzundur.
- İnvazif aspergilloziste galaktomannan ve D-mannitol antijeni tespit edilir.
- Serumda beta-glukan düzeyi ve limilus lizat testi candida ve aspergillus enfeksiyonlarının tanısında kullanılır. Beta glukan, zygomycetes (mukormycetes) ve Crptococcus neoformans enfeksiyonu hakkında bilgi vermez.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 59

59. Balkan nefropatisi
Okratoksin

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

05 MİKOLOJİ

1. Germ tüp oluşumundan sorumlu olan eşeysiz konidia hangisidir?

A) Klamidokonidia B) Konidiyokonidia
C) Blastokonidia D) Artrokonidia
E) Sporangiokonidia

Germ tüp klamidia sporudan gelişir. Germ tüp testi, serum içinde 35 °C'de 3 saat içinde candidaların tüpal uzantılar (germ tüp) oluşturmasıdır. Germ tüp testi C. albikans, C. stellatoidea ve C. dubliniensis'te pozitiftir. 3 saatten daha uzun süre sonra değerlendirilirse C. tropikaliste de germ tüp testi pozitif olabilir. C. dubliniensis beta glukozidazının olmaması, 42- 45 °C'de üremesi ve CHROM agarda koyu- yeşil koloniler oluşturmasıyla C. albicans'tan ayırt edilir.

Doğru Cevap: A

2. Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisi, mayaya benzeyen bir mantar cinsidir?

A) Microsporum B) Epidermophyton
C) Aspergillus D) Rhodotorula
E) Trichophyton

Küfler hif yaparlar ve bunlar bir araya gelerek miçelyum oluşturur. Mayalar blastospor yaparlar ve bunlar uç uca eklenerek yalancı hif yaparlar.

Tablo (Soru 2)

	Küf mantarları	Maya Mantarları
45° açı ile dallanan septalı hif	Pseudallesheria spp.	Candida spp.
	Aspergillus spp.	Malessesia furfur
	Fusaryum solani	Cryptococcus neoformans (Kapsüllü)
90° açı ile dallanan septasız hif	Mukormyecetes (Zygomycetes	Maya benzeri mantarlar
	Dermatofitler	Rhodotorula spp. (Kapsül ve karotenoid pigment oluşturur)
	Dematisiyoz septa (Esmer küf)	Trichosporon spp. (Üreaz +)
		Saprochaetea capitatus (Anellokonidyumu var.

Doğru Cevap: D

3. Aşağıdakilerden hangisi seksüel sporlar arasında sayılır?

CTSFOCUS

A) Blastospor
B) Bazidiospor
C) Artrospor
D) Klamidospor
E) Konidiospor

Eşeyli sporlar Bazidiospor, zigospor, oospor, askospor, eşeysiz sporlar ise blastospor, klamidospor, artrospor, konidiospor ve sporanjiyospordur.

Doğru Cevap: B

4. Aşağıdaki mantar hücresi komponentlerinden hangi kompleman sistemini harekete geçirerek inflamatuar yanıtı başlatır?

A) Kitin B) Mannan
C) Ergosterol D) Zigosterol
E) Beta glukan

İnvazif candida da mannan (%100 duyarlı, özgüllük düşük) antijeni ve İnvazif aspergilloziste galaktomannan antijeni kompleman sistemini mannoz mağlı lektin yolu üzerinden harekete geçirir. M. tuberculozis te lipoarabinomannan bulunduğu unutulmamalıdır.

Doğru Cevap: B

5. Aşağıdaki mantar toksinlerinden hangisi özofagus kanserine neden olur?

CTSFOCUS

A) Aflatoksin
B) Fumonizin
C) Ergot alkaloidleri
D) Okratoksin
E) Trikotekenler

Fumonizin (Fusarium moniliforme): Özellikle fumonizin B1 özefagus kanseri ve lökoensefalomalasi ye neden olur.

Aflatoksin (Aspergillus flavus): Özellikle aflatoksin B1 karaciğerde epoksite dönüşerek P53 geninde mutasyon sonucunda hepatosellüler kansere neden olur. Aflatoksin bilinen en güçlü doğal karsinojendir.

Ergot alkaloidleri (Claviceps spp.): Ergotizim, gangren ve konvulsiyon şeklinde iki farklı klinik tablo oluşturabilir. Gıdaların pişirilmesi ile önemli ölçüde bozulur ve etkisi azalır.

Sitrinin (Penicillum spp., Aspergillus spp.): Nefropati ile seyreden san pirinç hastalığına neden olur. Okratoksin (Penicillum spp., Aspergillus spp.): En toksik mikotoksinlerdir. Nefrotoksik olup böbreklerde nekroz sonucunda balkan

Temel Bilimler 59. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 131

6. Mantar toksini ve neden olduğu klinikle ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Fumonizin B1- Özefagus kanseri
B) Sitreoviridin- Kardiak beriberi
C) Okratoksin- Balkan endemik nefropatisi
D) Aflatoksin B1- Hepatosellüler kanser
E) Sitrinin- Gangren

Ergotizim, gangren ve konvulsiyon şeklinde iki farklı klinik tablo oluşturabilir. Gıdaların pişirilmesi ile önemli ölçüde bozulur ve etkisi azalır.

Doğru Cevap: E

131

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Makroskobik erişkin form görülmez
E. histolytica

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Basilli ve Amipli Dizanteri Farkı

Özellik	Basilli dizanteri	Amipli dizanteri
Etken	Shigella	Entamoeba histolytica
Kaynak	İnsan	İnsan
Kuluçka süresi	1-3 gün	6-10 gün
Kanlı mukuslu gaita	Var	Var
Gaitada PNL ve Makrofaj	Var	Yok veya az
Gaitada eozinofil ve eozinofillerin yıkım ürünü olan Charcot-Leyden kristalleri	Yok veya az	Var
Gaitada organizma	Çok	Az
Ateş	Yüksek	Subfebril
Kolonoskopi	Büyük ülserler ve arada hiperemik mukoza	Küçük ülserler (şişe dibi şeklinde) kanama odakları, arada sağlam mukoza
Kroniklik	Yok	Tedavi edilmezse sık

Klinik

1. En sık asemptomatik kist taşıyıcılığı görülür (%80-90). Aralıklı olarak dışkıyla atılan dört çekirdekli kist form gösterilerek tanı konur. Serolojinin tanı değeri yoktur.
2. **Barsak amibiyazisi (%10):** 1-4 haftalık inkübasyon döneminden sonra trofozoit formun penetrasyonu ile kalın **barsaklarda tipik şişe dibi şeklinde (göz yaşı damlası) ülserler görülür.** Karın ağrısı, subfebril ateş ve intermittant kanlı mukuslu dışkılama gelişir.

   Fulminan kolit: Hamilelerde, metabolik hastalığı olanlarda ve kortikosteroid tedavisi alanlarda hastalık daha şiddetli seyrederek kolon perforasyonu ve peritonite neden olabilir. Aniden başlayan şiddetli karın ağrısı, yüksek ateş ve bol miktarda ishal görülür.

   Ameboma (kronik lokalize granülom): Genellikle assenden kolonda görülür. Geniş ülserasyon zemininde sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı granülasyon dokusu ve fibrozis meydana gelir. Bu yapı kolon kanseriyle karışır.
3. **Barsak dışı amibiyazis (%0.5): Hematojen yolla yayılarak en sık karaciğer apsesine neden olur (sağ lobda tek apse). Sağ hipokondriyal ağrı ve subfebril ateş vardır. Alkalen fosfataz seviyesinde artış, lökositoz ve anemi tanıyı destekler.** Serolojik olarak amip antijeni ve gaita incelemesinde kist ve trofozoitler gösterilebilir. Karaciğer

Temel Bilimler 60. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 236

Tanı

Gaitada kist ve taze dışkıda hareketli trofozoitler gösterilebilir. **Fakat kist formlar lökositlerle, trofozoit form ise patojen olmayan Entamoeba dispar ile karıştırılabilir. Trikrom boyasıyla amplerin kist ve trofozoid yapıları (çekirdek yapıları, santral karyozom ve periferal kromatin) görülerek ayırıcı tanıya gidilebilir.** Eritrositleri fagosite etmiş trofozoitlerin gösterilmesi Entamoeba histolytica'nın patojen olduğunu gösteren en önemli kriterdir.

Oral kavitede flora elemanı olarak bulunan nonpatojen E. gingivalis'in kist formu yoktur, sadece trofozid formda bulunur.

Özgüllüğü oldukça yüksek olan **ELISA yöntemiyle** fekal antijenin yani E. histolytica'ya ait adezin antijenlerinin (Gal, GalNac lektin) **tespitiyle mikroskobik olarak ayırt edilemeyen non-patojen E. dispar ve E. moshkovskii'den ayrılmış olur.** İndirek hemaglutinasyon (IHA) yöntemiyle antikor tespiti oldukça faydalıdır.

Tedavi

Lümen içi ilaçlar: Sadece barsak lümenindeki amiplere etkilidir. **Paramomisin hamilelerde ve asemptomatik hastaların amibiyazis tedavisinde kullanılan bir aminoglikozittir** ayrıca tetrasiklin, diloksanid furoat ve iyodokinol kullanılabilir. Taşıyıcıların tedavisinde lümen içi ilaçlar kullanılabilir.

Sistemik ilaçlar: Klorokin sadece karaciğer apsesine etkilidir. Emetin'in belirgin kardiak yan etkileri vardır ve sadece doku içindeki amiplere etkilidir.

Karma etkili ilaç: Metranidazol

236

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Makroskobik erişkin form görülmez
E. histolytica

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 60. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 098

Tanı

Gaitada kist ve taze dışkıda hareketli trofozoitler gösterilebilir. **Fakat kist formlar lökositlerle, trofozoit form ise patojen olmayan Entamoeba dispar ile karıştırılabilir. Trikrom boyasıyla amplerin kist ve trofozoid yapıları (çekirdek yapıları, santral karyozom ve periferal kromatin) görülerek ayırıcı tanıya gidilebilir.**

Oral kavitede flora elemanı olarak bulunan nonpatojen E. gingivalis'in kist formu yoktur, sadece trofozid formda bulunur.

Özgüllüğü oldukça yüksek olan **ELISA yöntemiyle** fekal antijenin yani E. histolytica'ya ait adezin antijenlerinin (Gal, GalNac lektin) **tespitiyle mikroskobik olarak ayırt edilemeyen nonpatojen E. dispar ve E. moshkovskii'den ayrılmış olur.** İndirek hemaglutinasyon (IHA) yöntemiyle antikor tespiti oldukça faydalıdır.

Tedavi

Lümen içi ilaçlar: Sadece barsak lümenindeki amiplere etkilidir. **Paramomisin hamilelerde ve asemptomatik hastaların amibiyazis tedavisinde kullanılan bir aminoglikozittir.**

Sistemik ilaçlar: Klorokin sadece karaciğer apsesine etkilidir.

Karma etkili ilaç: Metranidazol

Doğada serbest yaşayan amipler Acanthamoeba, Naegleria, Sappinia pedata ve Balamuthia'dır (diffüz granülomatöz ve aksiyona neden olur).

Naegleria Fowleri

Oldukça mortal bir tablo olan primer amip meningoensefaliti etkenidir. Kontamine sularda yüzerken bulaşan trofozoid form nazal mukazaya gelir ve olfaktor sinir boyunca ilerliyerek SSS'e yayılır. **Hemorajik nekroza neden olduğundan BOS'ta eritrosit, nötrofil (pürülan) ve trofozoid görülür. Klorlamaya duyarlıdır.**

Tedavide amfoterisin B ile birlikte rifampin, azitromisin, flukonazol, miltefosin ve deksametazon kullanılabilir.

SİLYALI PROTOZOON

BALANTİDİUM COLİ (SİLİYER DİZANTERİ)

İnsanda hastalık oluşturan tek silyalı parazittir. Hayvan (özellikle domuz) ve insanların dışkısı ile çıkarmış oldukları kistlerin kontamine su ve gıdalarla fekal-oral alınmasıyla bulaşır.

E. histolytica'ya benzer şekilde trofozoid form kolon mukozasına invazyon göstererek kanlı mukuslu dizanteriform ishale neden olur.

Ekstra intestinal tutulum olmaz. Gaita mikroskobisinde V şeklide makronükleus ve bunun yanında mikronükleusu bulunan silyalı trofozoidler gösterilebilir.

Tedavide tetrasiklinler kullanılır.

SPORLULAR

Seksüel ve aseksüel üreme gösterirler.

1. Plasmodium spp
2. Babesia microti
3. Toxoplazma gondii
4. Cryptosporidium parvum
5. Cytoisospora belli

SITMA (MALARYA)

Malarya'ya neden olan dört tür plasmodium tespit edilmiştir.

1. Plasmodium falciparum (En mortal)
2. Plasmodium vivax (En sık)
3. Plasmodium ovale
4. Plasmodium malariae
5. Plasmodium knowlesi (zoonotik)

Dünyada çocuk ölümleri arasında diyareal hastalıklar ve solunum yolu enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer alır. Fakat enfeksiyona bağlı ölümler arasında ilk sıradadır.

Sivrisinekte seksüel (sporogoni) evrimini tamamladıktan sonra oluşan **sporozoidler sivrisineğin ısırmasıyla** insan kan dolaşımına geçer ve yaklaşık 30 dakika içinde karaciğer hücrelerine ulaşır. **Karaciğerde P. vivax ve P. ovale hipnozoid forma dönerek saklı kalabilir ve aralıklı olarak relapslara neden olabilir** (aylar veya yıllar sonra, en az 6 ay). **Karaciğerde oluşan merazoidler kan dolaşımına geçerek apikal kompleks vasıtasıyla eritrositleri enfekte eder ve merazoidler bir daha karaciğere geri dönmez.** Bu nedenle kan transfüzyonuyla oluşan sıtmada hipnozoid görülmez. **Plasental yolla bebeğe geçen form merazoittir, bu nedenle konjenital enfeksiyonda karaciğer dönemi bulunmaz.**

Klinik

- Genellikle sivrisineğin ısırmasından 2 hafta sonra ateş (41°C), titreme ve bol terlemeyle ani bir başlangıç gösterir. **Periyodik ateş (eritrositer şizogoni) P. malariae'de 72 saatte bir diğer türlerde 48 saatte bir ortaya çıkar.** Özellikle P. falciparum'da bu ateşli dönem 8 saatten fazla sürebilir. Ateşteki yükselme muhtemelen parazitin yeni eritrositleri enfekte ettiği döneme denk gelir.
- **Malarya'ya bağlı ölümler genellikle dalak rüptürüne bağlıdır. Sıtmada konak direncinden sorumlu en önemli organ dalaktır.**
- **P. falciparum'da eritrositlerde dikensi çıkıntılar (akantosit) gözlenir.** Bu hücrelere abetalipoproteinemide de rastlanır. **Bu ertrositler kapillerlerden geçerken hemolize olurlar ve aşırı hemolizden ötürü hemoglobinüri gelişir ve idrar siyaha boyanır buna kara su humması denir. Ayrıca bu eritrositler serebral damarları tıkarlar buna serebral sıtma denir. P. falciparum'da olgun trofozoit ve şizontlar karaciğer ve dalakta yıkıma uğradığından perifere çıkmaz. Bu nedenle kanda sadece ring şeklinde genç trofozoitler ve muz şeklinde gametosidler görülür.**

P. knowlesi zoonotik sıtma etkenidir (maymun-insan), yaptığı sıtmaya simian sıtma denir. Sıtma krizleri ve ataklar 24 saatte bir görülür. Enfekte ettiği eritrositlerin boyutunu değiştirmeden tüm yaştaki eritrositleri tutar.

P. malariae'da immün kompleks glomerulonefriti sık görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Makroskobik erişkin form görülmez
E. histolytica

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Eritrositleri fagosite etmiş trofozoitlerin gösterilmesi Entamoeba histolytica'nın patojen olduğunu gösteren en önemli kriterdir.
Doğru Cevap: C

8. Neigleria fowleri'nin neden olduğu meningoensefalitinde BOS örneğinde bu protozoona özgü evrim şekli aşağıdakilerden hangisidir?
A) Kist
B) Prekist
C) Metakist
D) Ameboid trofozit
E) Kamçılı trofozoit

Naegleria Fowleri mortal bir tablo olan primer amip meningoensefaliti etkenidir.
Kontamine sularda yüzerken bulaşan trofozoid form nazal mukazaya gelir ve olfaktor sinir
boyunca ilerliyerek SSS'e yayılır. Hemorajik nekroza neden olduğundan BOS'ta eritrosit, nötrofil (pürülan) ve trofozoid görülür.
Doğru Cevap: D

9. Aşağıdakilerden hangisi kronik granülomatöz ensefalit etkenidir?
A) Acanthamoeba
B) Plasmodium
C) Trypanozoma
D) Cryptosporidium
E) Giardia

Acanthamoeba castellanii
Kontak lensle ilişkili keratit: Dikensi çıkıntısıyla keratite neden olur. Herpes simpleks keratitiyle karıştırılabilir fakat acanthamoeba'da şiddetli göz ağrısı vardır.
Granülomatöz amip ensefaliti: Acanthamoeba ve Balamuthia vücuda penetrasyonla (deri ülseri, keratit vb.) girdikten sonra özellikle immün yetmezliklilerde (AIDS vb.) granülomatöz amip ensefalitine neden olur.
Doğru Cevap: A

10. Trofozoid formlarla ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
A) Aeroptur
B) Toksin üretir
C) Aktif beslenme ve üreme dönemidir
D) Flagellanın bağlandığı bölgedir
E) Ara konakta bulunur

Trofozoitler mikroaerofilik olduğundan GIS'in anaerob ortamında hızlı replike olurlar fakat dışkıyla atıldığında kısa sürede tahrip olurlar. Trofozoitler ikiye bölünerek çoğalır (binary fission), yalancı ayaklan (stoplazmik organel) sayesinde hareket eder ve beslenme sağlarlar.
Doğru Cevap: C

11. Karaciğer apsesi düşünülen bir hastada, amebik veya piyojenik nedenli apsenin ayırıcı tanısında aşağıdaki tetkiklerden hangisi yararlıdır?
A) Kan albümin düzeyi tayini
B) Lökosit sayısı tayini
C) Apsenin karaciğerdeki lokalizasyonu
D) İndirekt hemaglütinasyon testi
E) Alkalen fosfataz yüksekliği

Karaciğer kist hidatiğinde ilk tercih edilen yöntem Ultrasonografi'dir. Bilgisayarlı tomografiyle 1 cm'den küçük kistler saptanabilir ama indirek hemaglutinasyon testiyle antikor tespit edilerek karaciğer kistinin amip veya ekinokoka bağlı olup olmadığı tespit edilebilir.
Doğru Cevap: D

12. I. Entamoeba gingivalis
II. Trichomonas vaginalis
III. Endolimax nana
Yukarıdaki protozoonlardan hangisinin/ hangilerinin kist formu görülememiştir?
A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve III

Kisti olmayan protozoonlar Entamobea gingivalis, Trichomonas tenax ve Trichomonas vaginalis'tir. Entamoeba histolytica amipli dizanteri etkenidir. Trofozoidinin içinde eritrositlerin görülmesi patojen olduğunu gösterir. Kistinde 1-4 çekirdek bulunur.
Entamoeba hartmanni kalın bağırsakta yaşar. Patojen değildir. Trofozoidin içinde eritrosit görülmez. Kisti içinde 2-4 çekirdek bulunur. Endolimax nana kalın bağırsakta yaşar. Trofozoidinin içinde eritrosit görülmez. Patojen değildir. Kisti 1 veya 4

Temel Bilimler 60. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 149

13. Nativ preparatta Entamoeba dispar ve Entamoeba moshkovskii türlerinden ayrılamadığından tanımlanmasında serolojik yöntemler ile doğrulama yapılması gereken protozoon aşağıdakilerden hangisidir?
A) Entamoeba coli
B) Endolimax nana
C) Cystoisospora belli
D) Giardia lamblia
E) Entamoeba histolytica

Günümüzde, morfolojik olarak Entamoeba histolytica tanısı konan amiplerin gerçekte 3 farklı tür oldukları anlaşılmıştır. Entamoeba histolytica, Entamoeba dispar ve Entamoeba moshkovskii türleridir. Bu nedenle direkt bakıda klinik ile uyumlu amip raporlanırken bu üç tür birlikte anılır.
Entamoeba dispar: Nonpatojen amip olarak kabul edilir, morfolojik olarak Entamoeba histolytica'ya benzer. Tedavi ve izlem açısından E.histolytica'dan ayırt edilmesi önemlidir. İleri tanı yöntemleri ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir.
Entamoeba moshkovskii: Serbest yaşayan amip olarak kabul edilir. Patojen E. histolytica ve nonpatojen E. dispar'dan morfolojik olarak ayırt edilemez. Dünyada sporadik vakalar şeklinde görülür, ülkemizde de tespit edilmiştir.
Entamoeba coli: Kalın bağırsakta yaşar. Genelde apatojendir, fakat patojen olabildiği hakkında yayınlarda bulunmaktadır.
Entamoeba gingivalis: Ağızda yaşar. Genelde apatojendir, fakat patojen olabildiği de bildirilmiştir. Ağız hijyeni bozuk kişilerde sık görülmesi de bu görüşü desteklemektedir.
Endolimax nana ve Iodamoeba bütschlii kalın bağırsakta yaşarlar ve apatojendirler.
Doğru Cevap: E

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Trichomaonas vaginalis
Kisti yoktur

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Tedavi

İlk tercih beş değerli antimon bileşiği olan stiboglukonat'tır (Fosfofruktokinaz ile reaksiyona girerek glikolizi inhibe eder). Tedavide allopurinol, lipozomal amfoterisin B, paramomisin, pentamidin ve miltefosin kullanılabilir. Tedavi edilmezse sekonder enfeksiyon veya iç kanamadan kişi kaybedilir. Hastalığı geçirenlerde kalıcı bağışıklık bırakır.

Leismania Tropica

Kutanöz laişmanyozis (Şark çıbanı) etkenidir. Ülkemizde doğu ve güneydoğu anadolu bölgesinde görülür. Visseral laişmanyozdan en önemli farkı iç organları tutmamasıdır. Flebotomun sokmasıyla promastigot form bulaşarak üzeri kabukla kaplı ülsere lezyon oluşur. **Kabuk kaldırılınca çivimsi çıkıntılar görülür (Hulusi behçetin çivi belirtisi).** Lezyondan alınan örnekte amastigot form tespit edilir. **Hastalık kalıcı sıkar bırakır ve ömür boyu bağışıklık bırakır. Tedavide stiboglukonat kullanılır.**

Leismania Braziliensis

Temel Bilimler 61. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 244

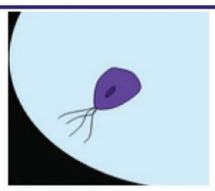
TRİCHOMONAS VAGİNALİS

Ürogenital sistem paraziti olup anaerob'dur (mitokondrisi yok). **Kist formu bulunmaz sadece trofozoid formla hastalık oluşturur. Bu nedenle monoksen parazit diye bilinir (Dsentamoebea frapilis ve Entamoeba ginginalis gibi).** Trofozoid form idrar içinde 24 saat canlı kalabildiği için klozetlerden bulaşabilir fakat **temel olarak cinsel yolla bulaşır.**

Klinik

Kadınlarda genellikle semptomatik olup vajinite neden olur. **Semptomlar tipik olarak menstruasyon döneminden sonra görülür. Yeşil vajinal akıntı,** kötü koku, kaşıntı, yanma, **vajinal eritem ve servikste peteşiler görülür.** Vajen pH'sı artmıştır (>4.5).

Erkeklerde genellikle asemptomatik olmasına rağmen prostatit veya üretrite neden olabilir.



Şekil: T. vaginalis'in mikroskobik görünümü

Tanı

Vajinal sürüntü veya beyaz üretral akıntıdan trofozoidler gösterilebilir. Trofozoidler 4 adet anteriyor flagellasıyla titreme veya dönme hareketi yapar. Kültürü yapılabilir.

Tedavi

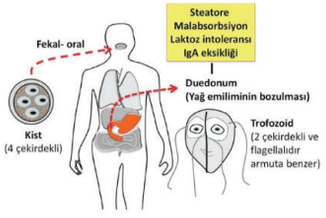
Metranidazol kullanılır ve mutlaka partneriyle birlikte tedavi edilmesi gerekir.

GİARDİA LAMBLİA (G. İNTESTİNALİS)

Enfekte kistin fekal-oral yolla alınmasıyla bulaşır.

Duodenum ve jejunumda trofozoid forma dönüşerek enflemasyona neden olur. Diğer bölgelere yayılmaz.

İnvazyon yapmadığından gaitada kan ve lökosit olmadığı gibi hastalarda ateş görülmez. Yağ emilimini bozarak steatore ve malabsorbsiyona neden olur. Genellikle %50 oranında asemptomatik seyreder ve asemptomatik taşıyıcılık gelişebilir. IgA eksikliği ve intestinal divertikülü bulunan hastalar semptomatik enfeksiyon ve enfeksiyonun kronikleşmesi (safra kesesi) için önemli bir risk faktörüdür. Kronik giardiyaziste sekonder laktoz intoleransı gelişir.



Şekil: T. vaginalis'in mikroskobik görünümü

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Trichomaonas vaginalis
Kisti yoktur

TRİKOMONAS VAJİNİTİ

- Cinsel yolla **en sık** bulaşan **non-viral** (ve non-klamidyal)ajandır.

Temel Bilimler 61. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 045

leri yaşta

- **Anaerop**, flajellalı (4 tane), sadece **trofozoit** formu bulunan protozoondur. Kist formu yoktur. Monoksendir.
- Sıklıkla asemptomatiktir. **Köpüklü, sarı - yeşil** ve kötü kokulu lökore esas semptomudur. Vulvar pruritus (**kaşıntı**) görülebilir ancak kandidanın aksine labium ve vestibülde sınırlıdır. Disparoni beklenir. Mensten hemen sonra ya da gebelikte şiddetlenir
- Vajen pH'sı artmıştır (**ph >5.0**). Vajende eritem ve servikste çilek görüntüsü (kolpitis maküla=subepitelial peteşiyel hemoraji) görülebilir.
- Pap - **smear**da rapor edilebilir. **Taze** preparatta **kamçılı** (hareketli) trikomonas ve artmış lökosit ile tanı alır. BV birlikteliği yüksek olduğu için Amsel tanı kriterleri görülebilir. Kültür altın standarttır. Tanı konulduğunda CYBH olduğu için diğer **CYBH** taranmalıdır. **Eş** tedavisi önerilir.

Tedavi: Metronidazol (sadece oral), tinidazol kullanılabilir.

VULVOVAJİNAL KANDİDİYAZİS (VVC) (MONİLİAZİS)

- **Candida albicans** vajinal **flora** elemanıdır ve **%90**'ından sorumludur. CYBH değildir. Ayrıca tedaviye dirençli ve tekrarlayıcı C. Glabrata, C. krusei ve C.tropicalis de nden olabilir.
- Vajinitin ikinci en sık etkeni ve vulvovajinitin en sık etkenidir.
- DM, AIDS, obezite, gebelik, antibiyotik, kortikosteroid, KOK risk faktörüdür.
- En sık vajinal ve /veya vulvar kaşıntı (kronikte yanma-batma) görülür. **Süt kesiği** gibi kokusuz beyaz akıntı vardır. Klinik bulgular mensturasyona yakın kötüleşebilir. Vulva-vajen hiperemiktir, serviks normaldir. Servikste beyaz akıntı görüntüsü kenara itilebilir. Vulvada püstülopapüler lezyonlar görülür. Disparoni sıktır.
- Vajinal pH normaldir (pH nın normal olduğu tek vajinit; ph < 4.5). Whiff testi negaftir.
- **Smear**in ya da **vajen yan duvarı**ndan alınan materyale %10 **KOH** ile muamele edilmesi ile miçel ve pseudohiflerin görülmesi ile konur. Tanıda doğrulamak için ya da **dirençli** vakada **kültür** kullanılabilir. Kültür altın standarttır. Smear tesitinin en spesifik en sensitif olduğu vajinittir.

Tedavi

- Fluk**onazol (oral** - tek doz) ve/veya topikal ajan (klotrimazol, butakonazol, izokonazol, ketokonazol, flukonazol > nistatin). Terkonazol non- albikan vakalarda etkindir. Zayıf tropikal steroid eklenebilir.Topikaller gebede güvenle kullanılırken; flukonazol gebede kullanılmaz. Rekürren, **dirençli** olgularda etken C. tropicalis, C. glabrata ve C. krusei olabilir. Kültür ve **eş** tedavisi önerilir. Ayrıca **erkek semptomatik**se de tedavi önerilir.

Dirençli, tekrarlayan kandida: Yılda 4'ten fazla atak olması durumunda dirençli - tekrarlayıcı durum düşünülür. En sık semptom vulvovajinal **yanma**dır. Sıklıkla **non- albikans** türlerle ilişkilidir. **Kültür** yapılmalıdır. Partnerde kandida kolonizasyon tespiti olur ise **partner** tedavisi önerilir. **Flukonazol** üç günde ara ile 1 hafta (**1. 4. 7. gün**), ardından 6 ay boyunca **haftada bir** alınır. C. glabrata azollere, c. krusei ise flukanazole dirençlidir. Flukanazole direnç var ise borik asid 600 mg intravajinal ovul önerilir. Dirençli vakada terkonazol etkili olabilir.

DİĞER VAJINITLER

İnflamatuar (Deskuamatif): **Pürülan vajinal akıntı** ile vardır. Gram pozitif basillerin (**laktobasiller**) azlığı ve özellikle **streptokok** gibi gram pozitif kokların artışı saptanmıştır. Vajende erozyon ve çilek noktaları (**kolpitis makülaris**) şeklinde peteşiler ve ekimotik spotlar izlenir. Vajen pH'sı sıklıkla >4.5'tir. Tedavisinde **topikal klindamisin** ve **steroid** kullanılır. Postmenapozalde estrojen düşünebilir.

Atrofik vajinit: Postmenopozal dönemde ya da östrojen eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuar vajinit örneğidir. Vajinal ph bazikleşmiştir. Disparoni, kaşıntı ve postkoital kanama izlenir. Parabazal hücre ve lökosit artmıştır. Topikal estrojen ya da ospemifen kullanılır.

Sitolitik vajinit: **Premens**truel **laktobasil**lerin aşırı artması ile gelişir. **Hiperasidite**ye, çok düşük pH vardır. Tedavide sodyum bikarbonatlı vajinal duşlar önerilir

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Trichomaonas vaginalis
Kisti yoktur

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

LEİSMANİA DONAVANİ

Visseral laişmanyozis (Kala-Azar, dumdum ateşi) etkenidir.

Flebotom (tatarcık, kum sineği)'un insanı sokmasıyla promastigot form bulaşır. Promastigot makrofajları enfekte eder ve amastigot forma dönüşür. **Amastigot form çoğalarak makrofajları parçalayıp diğer makrofajları enfekte eder.** Temel olarak RES organları olan lenf bezleri, kemik iliği, dalak ve karaciğer etkilenir.

Klinik

- İlk bulgusu tatarcığın ısırdığı bölgede oluşan noddür. Diğer bulgular;
- **Günde iki kez inip çıkan ateş**
- **Hepatosplenomegali: Dalak aşırı derecede büyümüştür (KAL'de olduğu gibi).**

Hipertibrinojenemi

- **Hipergamaglobulinemi (Formol gel testi serum proteinlerinin artışını gösterir)**
- Dalak ve kemik iliği tutulumuna bağlı pansitopeni (lökopeni, trombositopeni) ve anemi
- Böbrek tutulumu (normokrom normoster anemi)
- İleri dönemde cilitte hiper pigmentasyon meydana gelir (siyah hastalık).

Tanı

- **En duyarlı tanı yöntemi dalak aspirasyon materyalinden Wright-Giemza boyası ile makrofajların içinde amastigotların gösterilmesidir. Kemik iliği ve lenf bezi aspirasyon materyallerinde kullanılabilir. NNN besiyerinde (Novyi, McNeal, Nicolle, tavşan kanıyla hazırlanan besiyeri) veya Tobie's besiyerinde promastigotlar gösterilebilir.** Formol-jel testi pozitiftir (aşırı globülin artışı hasta serumuna formalin damlatılarak serumun katılaşması şeklinde gösterilebilir) fakat nonspesifiktir. **Özellikle visseral leismanioziste rK39 antijeni ile hazırlanmış hızlı immünokromatografik yöntem kullanılabilir.**

Tedavi

İlk tercih beş değerli antimon bileşiği olan stiboglukonat'tır (Fosfofruktokinaz ile reaksiyona girerek glikolizi inhibe eder). Tedavide allopurinol, lipozomal amfoterisin B, paramomisin, pentamidin ve miltefosin kullanılabilir. Tedavi edilmezse sekonder enfeksiyon veya iç kanamadan kişi kaybedilir. Hastalığı geçirenlerde kalıcı bağışıklık bırakır.

Leismania Tropica

Kutanöz laişmanyozis (Şark çıbanı) etkenidir. Ülkemizde doğu ve güneydoğu anadolu bölgesinde görülür. Visseral laişmanyozdan en önemli farkı iç organları tutmamasıdır. Flebotomun sokmasıyla promastigot form bulaşarak üzeri kabukla kaplı ülsere lezyon

Temel Bilimler 61. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 101

TRİCHOMONAS VAGİNALİS

Ürogenital sistem paraziti olup anaerob'dur (mitokondrisi yok). **Kist formu bulunmaz sadece trofozoid formla hastalık oluşturur. Bu nedenle monoksen parazit diye bilinir (Usentamoebea trapitis ve Entamoeba gingivalis gibi).** Trofozoid form idrar içinde 24 saat canlı kalabildiği için klozetlerden bulaşabilir fakat **temel olarak cinsel yolla bulaşır.**

Klinik

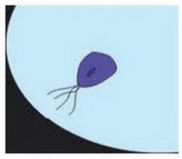
Kadınlarda genellikle semptomatik olup vajinite neden olur. **Semptomlar tipik olarak menstruasyon döneminden sonra görülür. Yeşil vajinal akıntı,** kötü koku, kaşıntı, yanma, **vajinal eritem ve serviksite peteşiler görülür.** Vajen pH'sı artmıştır (>4.5).

Tanı

Vajinal sürüntü veya beyaz üretral akıntıdan trofozoidler gösterilebilir. Trofozoidler 4 adet anteriyor flagellasıyla titreme veya dönme hareketi yapar. Kültürü yapılabilir.

Tedavi

Metranidazol kullanılır ve muttaka partneriyle birlikte tedavi edilmesi gerekir.



Şekil: T. vaginalis'in mikroskobik görünümü

GİARDİA LAMBLİA (G. İNTESTİNALİS)

- **Enfekte kistin fekal-oral yolla alınmasıyla bulaşır.**
- Duodenum ve jejunumda trofozoid forma dönüşerek enflemasyona neden olur. Diğer bölgelere yayılmaz.
- İnvazyon yapmadığından gaitada kan ve lökosit olmadığı gibi hastalarda ateş görülmez. Yağ emilimini bozarak steatore ve malabsorbsiyona neden olur. Genellikle %50 oranında asemptomatik seyreder ve asemptomatik taşıyıcılık gelişebilir. IgA eksikliği ve intestinal divertikülü bulunan hastalar semptomatik enfeksiyon ve enfeksiyonun kronikleşmesi (safra kesesi) için önemli bir risk faktörüdür. Kronik giardiyaziste sekonder laktoz intoleransı gelişir.

Tanı

- **Gaitada armut şeklinde trofozoid (iki çekirdekli ve flagellalı) düşen yaprak tarzında hareket eder** ve hareketsiz oval kist formlar (4 çekirdekli) gösterilebilir. Gaita incelemesi negatif bulunursa duodenumdaki trofozoidleri gösterebilmek için enterik kapsüller aracılığıyla **string test (ip testi, enterotest) veya duodenum tubajı yapılabilir.** Fekal antijen testi kullanılabilir.

Tedavi

- Metranidazol (flagyl) veya quindkrin hidroklorid kullanılır.

TRYPANOSOMA CRUZİİ

- **Chagas hastalığının etkenidir. Kan emici Raduviid böceklerinin (öpen böcek) insanı sokması sonucu bulaşır (dışkasıyla).** Dört farklı morfolojik formu vardır; Trypomastigot (kanda), Epimastigot, Promastigot ve Amastigot (makrofaj ve kas hücreleri).

Klinik

- Etkenin giriş yerinde şagom denen eritematöz bir lezyon görülür. Enfeksiyon genellikle yüz veya göz bölgesinde görülür. Gözde preseptal sellülit geliştiğinde Romana belirtisi (göz kapağında şişlik, konjuktivit ve lokal LAP) tespit edilir ve okuloglandüler sendrom (tek taraflı oküler yüz ödemi ve submaksiller lenfadenopati) görülür.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Trichomaonas vaginalis
Kisti yoktur

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Eritrositleri fagosite etmiş trofozoitlerin gösterilmesi Entamoeba histolytica'nın patojen olduğunu gösteren en önemli kriterdir.

Doğru Cevap: C

8. Neigleria fowleri'nin neden olduğu meningoensefalitinde BOS örneğinde bu protozoona özgü evrim şekli aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kist
B) Prekist
C) Metakist
D) Ameboid trofozit
E) Kamçılı trofozoit

Naegleria Fowleri mortal bir tablo olan primer amip meningoensefaliti etkenidir.

Kontamine sularda yüzerken bulaşan trofozoid form nazal mukazaya gelir ve olfaktor sinir

boyunca ilerliyerek SSS'e yayılır. Hemorajik nekroza neden olduğundan BOS'ta eritrosit, nötrofil (pürülan) ve trofozoid görülür.

Doğru Cevap: D

9. Aşağıdakilerden hangisi kronik granülomatöz ensefalit etkenidir?

A) Acanthamoeba
B) Plasmodium
C) Trypanozoma
D) Cryptosporidium
E) Giardia

Acanthamoeba castellanii

Kontak lensle ilişkili keratit: Dikensi çıkıntısıyla keratite neden olur. Herpes simpleks keratitiyle karıştırılabilir fakat acanthamoeba'da şiddetli göz ağrısı vardır.

Granülomatöz amip ensefaliti: Acanthamoeba ve Balamuthia vücuda penetrasyonla (deri ülseri, keratit vb.) girdikten sonra özellikle immün yetmezliklilerde (AIDS vb.) granülomatöz amip ensefalitine neden olur.

Doğru Cevap: A

10. Trofozoid formlarla ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

A) Aeroptur
B) Toksin üretir
C) Aktif beslenme ve üreme dönemidir
D) Flagellanın bağlandığı bölgedir
E) Ara konakta bulunur

Trofozoitler mikroaerofilik olduğundan GIS'in anaerob ortamında hızlı replike olurlar fakat dışkıyla atıldığında kısa sürede tahrip olurlar. Trofozoitler ikiye bölünerek çoğalır (binary fission), yalancı ayaklan (stoplazmik organel) sayesinde hareket eder ve beslenme sağlarlar.

Doğru Cevap: C

11. Karaciğer apsesi düşünülen bir hastada, amebik veya piyojenik nedenli apsenin ayırıcı tanısında aşağıdaki tetkiklerden hangisi yararlıdır?

A) Kan albümin düzeyi tayini
B) Lökosit sayısı tayini
C) Apsenin karaciğerdeki lokalizasyonu
D) İndirekt hemaglütinasyon testi
E) Alkalen fosfataz yüksekliği

Karaciğer kist hidatiğinde ilk tercih edilen yöntem Ultrasonografi'dir. Bilgisayarlı tomografiyle 1 cm'den küçük

Temel Bilimler 61. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 149

12. I. Entamoeba gingivalis
II. Trichomonas vaginalis
III. Endolimax nana
Yukarıdaki protozoonlardan hangisinin/ hangilerinin kist formu görülememiştir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve III

Kisti olmayan protozoonlar Entamobea gingivalis, Trichomonas tenax ve Trichomonas vaginalis'tir. Entamoeba histolytica amipli dizanteri etkenidir. Trofozoidinin içinde eritrositlerin görülmesi patojen olduğunu gösterir. Kistinde 1-4 çekirdek bulunur.

Entamoeba hartmanni kalın bağırsakta yaşar. Patojen değildir. Trofozoidin içinde eritrosit görülmez. Kisti içinde 2-4 çekirdek bulunur. Endolimax nana kalın bağırsakta yaşar. Trofozoidinin içinde eritrosit görülmez. Patojen değildir. Kisti 1 veya 4 çekirdeklidir.

İodamoeba buetschlii kalın bağırsakta yaşar. Patojen değildir. Kist ve trofozoid formları vardır.

Doğru Cevap: C

13. Nativ preparatta Entamoeba dispar ve Entamoeba moshkovskii türlerinden ayrılamadığından tanımlanmasında serolojik yöntemler ile doğrulama yapılması gereken protozoon aşağıdakilerden hangisidir?

A) Entamoeba coli
B) Endolimax nana
C) Cystoisospora belli
D) Giardia lamblia
E) Entamoeba histolytica

Günümüzde, morfolojik olarak Entamoeba histolytica tanısı konan amiplerin gerçekte 3 farklı tür oldukları anlaşılmıştır. Entamoeba histolytica, Entamoeba dispar ve Entamoeba moshkovskii türleridir. Bu nedenle direkt bakıda klinik ile uyumlu amip raporlanırken bu üç tür birlikte anılır.

Entamoeba dispar: Nonpatojen amip olarak kabul edilir, morfolojik olarak Entamoeba histolytica'ya benzer. Tedavi ve izlem açısından E.histolytica'dan ayırt edilmesi önemlidir. İleri tanı yöntemleri ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

Entamoeba moshkovskii: Serbest yaşayan amip olarak kabul edilir. Patojen E. histolytica ve nonpatojen E. dispar'dan morfolojik olarak ayırt edilemez. Dünyada sporadik vakalar şeklinde görülür, ülkemizde de tespit edilmiştir.

Entamoeba coli: Kalın bağırsakta yaşar. Genelde apatojendir, fakat patojen olabildiği hakkında yayınlarda bulunmaktadır.

Entamoeba gingivalis: Ağızda yaşar. Genelde apatojendir, fakat patojen olabildiği de bildirilmiştir. Ağız hijyeni bozuk kişilerde sık görülmesi de bu görüşü desteklemektedir.

Endolimax nana ve Iodamoeba bütschlii kalın bağırsakta yaşarlar ve apatojendirler.

Doğru Cevap: E

Orijinal Soru: Temel Bilimler 62

62. Aşırı sitokin üretimi süper antijen sorusu
S. aureus enterotoksini

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

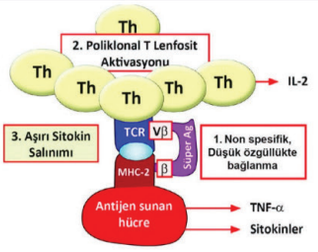
TUSEM MİKROBİYOLOJİ / TEMEL MİKROBİYOLOJİ

Temel Bilimler 62. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 030

2. Süper Antijenler

Bir toksinin süper antijen olabilmesi için gerekli olan şartlar

1. Nonspesifik bağlanma (AB toksin değildir): Süper antijenler antijen sunan hücrelerde MHC-II'nin β bölgesi ve Th lenfositinde TCR'nin variable β (Vβ) bölgesine dışarıdan bağlanır. Diğer antijenlerde olduğu gibi sunulmayı beklemez.
2. Poliklonal T lenfosit aktivasyonu: Th lenfositlerin yaklaşık %25'i aktive olur.
3. Aşırı sitokin yanıtına (TNF-alfa, IL-1, IL-2) neden olurlar. En yüksek sitokin yanıtına neden olan toksinler süper antijenlerdir.



Şekil: Süperantijenlerin etki mekanizması

Süper Antijenler

1. Stafilokokal ve streptokokal toksik şok sendromu toksini (TSST)
2. S. pyogenes'in eritrojenik toksini (kızıl hastalığına neden olur).
3. S. aureus'un enterotoksini (besin zehirlenmesi)
4. Bacillus cereus'un ısıya dirençli enterotoksini (besin zehirlenmesi)
5. C. perfringens'in enterotoksini (besin zehirlenmesi)

S. aureus'un enterotoksini ve B. cereus'un enterotoksini ekzotoksin olmasına rağmen ısıya dirençlidir (100 °C'de 30 dakika). Gıda maddesinde oluşturdukları toksinle hastalığa neden oldukları için en kısa kuluçka süreli besin zehirlenmesi etkenleridir (1-6 saat). Gitada kan ve lökosit görülmez ve antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Tedavisi semptomatiktir.

3. Hedef Hücre Membranında Hasara Neden Olan Ekzotoksinler (TİP II Toksin)

Hedef hücre membranında hasara neden olan toksinlerden bazıları

1. Streptococcus pyogenes'in streptolizin O'su, S. pneumoniae'nin pneumolizin O'su, Listeria'nın listeriozin O'su ve S. aureus'un sitotoksinleri por oluşturur.
2. C. difficile'nin toksin B'si
3. C. perfringens'in lesitinaz (alfa toksin) enzimi fosfolipitleri parçalar.

Toksinler ve Etki Mekanizmaları

Grup	Mekanizma	Etken	Hastalık
ADP RİBOZİLASYONU (A-B toksin)	Adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP artışı	Bordetella pertusis'in ekzotoksini (Gi protein)	Boğmaca
		V. cholera enterotoksini (Gs protein)	Kolera
		ETEC-LT (ısıya duyarlı toksini) (Gs protein)	Turist diyaresi
		Bacillus anthracis'in anthrax toksini (ödem faktörü)	Şarbon
		Bacillus cereus'un ısıya duyarlı enterotoksini (HLET)	Besin zehirlenmesi
	EF2 inhibisyonu (protein sentezini translokasyon aşamasında inhibe eder)	Difteri toksini (Corynebacterium diphtheriae)	Difteri
		Pseudomonas aeruginosa (Eksotoksin A)	Doku hasarı
SÜPER ANTİJEN (A-B toksin değilidir)	Poliklonal T-lenfosit aktivasyonu (hücrelerin yaklaşık %20'si)	Toksik şok sendromu toksini (TSST-1)	Toksik şok sendromu
		Streptokokal eritrojenik toksin	Kızıl
		Stafilokokal enterotoksin (ısıya dirençli)	Besin zehirlenmesi
		Bacillus cereus'un enterotoksini (ısıya dirençli)	Besin zehirlenmesi
		C. perfringens'in enterotoksini (tip A)	Besin zehirlenmesi
NÖROTOKSİN (A-B toksin) Proteaz	Asetil kolin salınımının inhibisyonu	Clostridium botulinum	Botulismus (Falsk paralizi)
	Glisin ve GABA salınımının inhibisyonu	Clostridium tetani	Tetanus (Spastik paralizi)
PROTEİN SENTEZİNİ İNHİBE EDEREK ETKİ GÖSTEREN A-B TOKSİNLER	60S (28S) rRNA'ya etkiyle	EHEC (E. coli 0157:H7) - verotoksin	HÜS
		Shigella dysanteria tip-1 - sigatoksin	Basilli Dizanteri
	EF2 inhibisyonu	Corynebacterium diphtheriae	Difteri
		Pseudomonas aeruginosa (Eksotoksin A)	Doku hasarı
Guanilat siklaz aktivasyonu	cGMP'nin artması	ETEC-ST (ısıya dirençli toksini)	Turist diyaresi
SİTOTOKSİN	Hücre hasarı	Clostridium difficile toksin B (Aktin flamanlarını depolimerize eder)	Pseudomembranöz enterokolit
		Clostridium perfringens alfa toksini	Gazlı gangren
		S. aureus'un alfa toksini (por oluşturur)	Doku hasarı

30

Orijinal Soru: Temel Bilimler 62

62. Aşırı sitokin üretimi süper antijen sorusu
S. aureus enterotoksini

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Toksinler ve Etki Mekanizmaları

Grup	Mekanizma	Etken	Hastalık
ADP RİBOZİLASYONU (A-B toksin)	Adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP artışı	Bordetella pertusis'in ekzotoksini (Gi protein)	Boğmaca
		V. cholera enterotoksini (Gs protein)	Kolera
		ETEC-LT (ısıya duyarlı toksini) (Gs protein)	Turist diyaresi
		Bacillus anthracis'in anthrax toksini (ödem faktörü)	Şarbon
		Bacillus cereus'un ısıya duyarlı enterotoksini (HLET)	Besin zehirlenmesi
	EF2	Difteri toksini	
SÜPER ANTİJEN (A-B toksin değildir)	Polikllonal T-lenfosit aktivasyonu (hücrelerin yaklaşık %20'si)	Toksik şok sendromu toksini (TSST-1)	Toksik şok sendromu
		Streptokokal eritrojenik toksin	Kızıl
		Stafilokokal enterotoksin (ısıya dirençli)	Besin zehirlenmesi
		Bacillus cereus'un enterotoksini (ısıya dirençli)	Besin zehirlenmesi
		C. perfringens'in enterotoksini (tip A)	Besin zehirlenmesi
NÖROTOKSİN (A-B toksin) Proteaz	Asetil kolin salınımının inhibisyonu	Clostridium botulinum	Botulismus (Falsk paralizi)
	Glisin ve GABA salınımının inhibisyonu	Clostridium tetani	Tetanus (Spastik paralizi)
PROTEİN SENTEZİNİ İNHİBE EDEREK ETKİ GÖSTEREN A-B TOKSİNLER	60S (28S) rRNA'ya etkiyle	EHEC (E. coli 0157:H7) - verotoksin	HÜS
		Shigella dysanteria tip-1 - sigatoksin	Basilli Dizanteri
	EF2 inhibisyonu	Corynebacterium diphtheriae	Difteri
		Pseudomonas aeruginosa (Eksotoksin A)	Doku hasarı
Guanilat siklaz aktivasyonu	cGMP'nin artması	ETEC-ST (ısıya dirençli toksini)	Turist diyaresi
SİTOTOKSİN	Hücre hasarı	Clostridium difficile toksin B (Aktin flamanlarını depolimerize eder)	Pseudomembranöz enterokolit
		Clostridium perfringens alfa toksini	Gazlı gangren
		S. aureus'un alfa toksini (por oluşturur)	Doku hasarı

Temel Bilimler 62. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 016

Protein kinaz A, Gs proteinini aktive ederken, Gi proteinini inhibe eder. Gi proteinin aktivasyonu ikinci haberci olan cAMP'yi azaltırken, Gs proteinin aktivasyonu cAMP'yi arttırır.

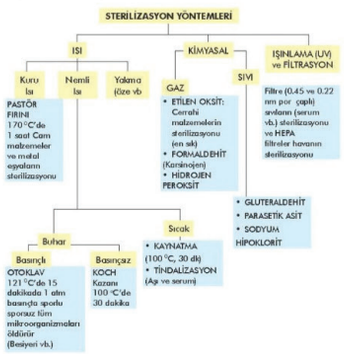
DEZENFEKSİYON VE STERİLİZASYON

Dezenfeksiyon: Mikroorganizmaların vejetatif şekillerinin ölmesi ve virüslerin inaktive edilmesi işlemidir. Bazı bakteri endosporları dezenfeksiyonda canlı kalabilir.

Antisepsi: Cilde yapılan dezenfeksiyon işlemidir.

Sterilizasyon: Sporlar dahil tüm mikroorganizmaların öldürülmesi işlemidir.

Germisid: Hem canlı dokuya, hemde cansız nesnelere uygulanabilen kimyasal ajanlardır.



Şekil: Sterilizasyon yöntemleri

Sporosidal (Yüksek Düzey) Dezenfektanlar

Gluteraldehit (%2): Endoskop ve bronkoskop gibi aletler %2'lik glutaraldehitin çözeltisinde 20 dakika beklendikten sonra su ile durulanarak kullanılır. Eğer 3 saat bekletilirse sporosidal etki sağlanmış olur.

Formaldehit (%3-8)

Sodyum hipoklorit (100-1000 ppm serbest klor)

Perasetik asit (%1): Organik doku çözücü özelliğe sahiptir.

Hidrojen peroksit (%10-25)

Sterilizasyon Kontrolü

Bakteriyolojik (biyolojik) yöntem: Sterilizasyonun kontrolünde en duyarlı yöntemdir. Bu amaçla Geobacillus stearothermophilus (otoklav için) ve Geobacillus subtilis (etilen oksit için) sporları kullanılır. Geobacillus subtilis guthrie testinde kullanılır.

Spaulding Sınıflamasına Göre Enfeksiyonsiyon Riski Taşıyan Tıbbi Malzemeler

1. **Kritik malzemeler:** Normalde steril olan dokulara, vücut boşluklarına ve vücut sıvılarına doğrudan temas eden aletlerin (endoskop, bazı cerrahi aletler vb) sterilizasyonunda otoklav ve etilen oksit kullanılabileceği gibi sporosidal olan gluteraldehit ve parasetik asitte kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 62

62. Aşırı sitokin üretimi süper antijen sorusu
S. aureus enterotoksini

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Kızıl, Streptococcus pyogenes'in eritrojenik toksinine bağlı gelişen döküntülü bir hastalıktır. Eritrojenik toksin bakteriyofaj ile kodlanan bir süper antijendir. Süper antijenler ekzotoksin olup protein yapıdadırlar ve poliklonal T lenfosit aktivasyonu neden olurlar. Süper antijenler antijen sunan hücrelerden MHC-2'nin beta bölgesine ve T lenfositlerde TCR'nin variable beta bölgesine bağlanır. **Doğru Cevap: B**

71. Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisi enterotoksin üretmez?
A) Clostridium difficile
B) Bacteroides fragilis
C) Escherichia coli
D) Vibrio cholare
E) Clostridium botulinum

C. botulinum'un toksini kan- beyin bariyerini geçmeden presinaptik ortamda asetik kolin salınımını inhibe ederek etki gösteren bir nörotoksindir. Ptoz, dilate pupiller ve paralizi gibi nörolojik semptomlar C. botulinumda gıda zehirlenmesinde görülür. Tetanoz toksini inhibitör nörotransmitter GABA ve glisin salınımını inhibe ederek devamlı asetil kolin salınımı sonucunda spastik felçlere neden olur. Tetanoz toksini plazmidle, botulizim toksini bakteriyofajla kodlanır. **Doğru Cevap: E**

72. Mikroorganizmaların yüzeyel reseptörleri makrofaj üzerinde bulunan aşağıdaki reseptörlerden hangisi ile etkileşime girer?
A) Antijen reseptörü
B) Kompleman reseptörü
C) Fc reseptörü
D) Patern düzenleyici reseptör
E) Membran immünglobülinleri

Patern düzenleyici reseptörler (pattern recognition receptor) içinde membrana bağlı olanlar ki bunlardan en çok bilineni toll-like reseptör (TLR) ve mannoz reseptördür. Sitoplazmik olanlara ise apopitotik cevaba neden olan NOD like reseptör örnek gösterilebilir. **Doğru Cevap: D**

73. Aşağıdakilerden hangisi streptokokal toksik şok sendromu toksininin özelliklerinden biridir?
A) AB toksindir
B) Enterotoksindir
C) Poliklonal T lenfosit aktivasyonuna neden olur
D) MHC-2'in Vβ bölgesine bağlanır
E) Düşük sitokin yanıtına neden olur

Streptokokal toksik şok sendromu toksini bir süper antijendir. Bir toksinin süper antijen olabilmesi için gerekli olan şartlar
1. Nonspesifik bağlanma (AB toksin değildir). Süper antijenler antijen sunan hücrelerde MHC-II'nin β zinciri ve Th lenfositinde TCR'nin variable β (Vβ) bölgesine dışarıdan bağlanır.
2. Poliklonal T lenfosit aktivasyonu
3. Aşırı sitokin yanıtına (TNF- alfa, IL-1, IL-2) neden olur. En yüksek sitokin yanıtına neden olan toksinler süper antijenlerdir. **Doğru Cevap: C**

74. Isıya dirençli enterotoksin oluşturan bakteri aşağıdakilerden hangisidir?
A) Bacillus subtilis
B) Salmonella typhi
C) Streptococcus pyogenes
D) Staphylococcus aureus
E) Clostridium botulinum

Ekzotoksinler ısıya duyarlıdır. Bazı bakterilerin ekzotoksinleri ise

Temel Bilimler 62. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 014

75. Aşağıdaki toksinlerden hangisi süper antijen aktivitesi göstermez?
A) Toksik şok sendromu toksini
B) Eritrojenik toksin
C) Staphylococcus aureus'un enterotoksini
D) Clostridium perfringens'in enterotoksin
E) Bacillus anthracis'in antraks toksini

Süper Antijenler:
- Stafilokokal ve streptokokal toksik şok sendromu toksini (TSST)
- S. pyogenes'in eritrojenik toksini (Kızıl hastalığı)
- S. aureus'un enterotoksini (Besin zehirlenmesi)
- Bacillus cereus'un ısıya dirençli enterotoksini (Besin zehirlenmesi)
- C. perfringens'in enterotoksini (Besin zehirlenmesi)

Doğru Cevap: E

76. Endotoksinin etkinlik gösterebilmesi için hücre yüzeyinde bağlanmak zorunda olduğu toll benzeri reseptör aşağıdakilerden hangisidir?
A) TLR- 1
B) TLR- 2
C) TLR- 3
D) TLR- 4
E) TLR- 5

Endotoksin (lipopolisakkarit), makrofajlarda bulunan CD14 reseptörüne bağlanır ve uyarı TLR4 (Toll like reseptör-4) vasıtasıyla hücre içine iletilir. Gram pozitif bakterilerde endotoksin benzeri etki gösteren hücre duvarı yapı taşı lipoteikoik asit TLR 2'yi kullanır. S. aureus'ta endotoksin benzeri etki gösteren hücre duvarı yapı taşı ise peptidoglikandır. Peptidoglikanın sitoplazmik reseptörü NOD'dur. **Doğru Cevap: D**

77. Aşağıdaki Toll benzeri reseptörlerden hangisi viral ds RNA'ya bağlanan sitoplazmik bir reseptördür?
A) TLR- 1
B) TLR- 2
C) TLR- 3
D) TLR- 4
E) TLR- 5

Toll benzeri reseptörlerden 1, 2, 4, 5, 6 hücre yüzeyinde sunulurken 3, 7, 8, 9 sitoplazmik yani endozomaldir. Endozomal TLR genellikle viral nükleik asit ile harekete geçirilir. İnterferon yanıtına en fazla neden olan yapı taşı olan viral dsRNA, TLR 3 üzerinden etki gösterir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 63

63. Ataksi-telenjektazi
IgA düşer

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK (KİY)

Çocuklarda 2.sıklıkta görülen immün yetmezliktir. Çoğunlukla otozomal resessif geçiş gösterir **T lenfosit fonksiyonu vardır ancak azalmıştır.** Ağır kombine immün yetmezliklilere göre **daha geç ölürler.** İleri yaşlarda tanımlanırlar. **Malignite ve otoimmün hastalıklara daha sık** olarak rastlanır.

KİY'li hastalarda bebeklik dönemlerinde, tekrarlayan veya kronik pulmoner enfeksiyonlar, gelişme geriliği, oral veya kutanöz kandidiyazis, kronik diyare, tekrarlayan deri enfeksiyonları, Gram (-) negatif sepsis, idrar yolu enfeksiyonları veya ağır varisella enfeksiyonları görülür.

Nötropeni ve eozinofili sık görülür. Serum immünglobulinleri normal ya da tüm gruplar için artmış olabilir, fakat bazı hastalarda selektif IgA eksikliği, IgE'de belirgin artış ve artmış Ig D düzeyleri ile de karşılaşılabilir. **Antikor üretme kapasitesi çoğu hastada azalmıştır ancak tümüyle kaybolmamıştır.** Hastalarda lenfopeni ve T hücre defekti bulunur. Bu hastalarda **otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni ve nötropeni** görülebilir. Ayrıca hastalarda eozinofili ve egzema ortaya çıkabilir.

Tedavide immünglobülinler kullanılır. Hastalar kemik iliği transplantasyonundan fayda görürler.

OMENN SENDROMU

OR geçişli bir kombine immün yetmezlik tipidir. **Kanda B hücrelerinin yokluğu ya da azlığı ve T hücrelerinin sayısında artışa karşın T-hücre fonksiyonunda bozulma görülür.**

Hastalarda **persistan lökositoz (eozinofili + lenfositoz) söz konusudur.** Serumda **IgE (↑),** IgG, IgA, IgM (↓)'tür. **Alopesi ve ishal** olgularda izlenebilen diğer özellikleridir. **(Omenn'in E'si: E**ozinofili, **IgE**'de artış, **E**nterit, **E**gzema)

WİSKOTT-ALDRİCH SENDROMU

X'e bağlı resesif geçişli, **CD43** yüzey proteini ekspresyonunun azalmasına bağlı ortaya çıkan **sendromdur.** Etken protein WAS proteini olarak adlandırılır.

Normal görünen megakaryositlere karşın **küçük volümlü, defektif trombositlere sekonder purpura ve atopik dermatitle (1 yaş civarı ortaya çıkar) karakterizedir.**

IgG normal, IgM azalmış, **IgA ve IgE artmıştır. B hücre sayısı normaldir.** Laboratuvarda, bebeklik döneminde lenfosit sayıları normal olabilir, **çocuk büyüdükçe lenfosit sayıları azalır.** B ve NK hücre sayıları normaldir. Mitojenlere lenfosit yanıtı değişken düzeyde baskılanmıştır. **Pnömokok antikorları gelişmez ve izohemaglütininler yoktur.**

Pnömokok, P.jiroveci ve herpes enfeksiyonları sıklığı artmıştır. **Kronik böbrek hastalıklarına eğilim görülen sendromda EBV-ilişkili malignite ana ölüm nedenidir.**

Klinik olarak WAS genellikle **erken bebeklik döneminde trombositopeniye** (10000-50000/mm^3) bağlı kanamalarla kendini gösterir. **Kanlı ishal, intrakraniyal kanama, göbekten aşırı kanama veya sünnet sonrası aşırı kanamanın varlığı ilk bulgu olabilir. Atopik dermatit ve rekürren enfeksiyonlar genellikle ilk 1 yaşta ortaya çıkar.** Enfeksiyonlara, pnömokok ve diğer polisakkarit kapsüllü bakteriler sebep olur. Enfeksiyonlar otitis media, pnömoni, menenjit ya da sepsis olarak karşımıza çıkar. Daha ileri yaşlarda, P. carinii ve herpes virüs gibi etkenlere bağlı enfeksiyonlar daha sık görülmeye başlar. **Otoimmün hastalıklar** (otoimmün hemolitik anemi, artrit, vaskulit) **sıktır.**

Ayırıcı tanıda ITP düşünülmelidir. Trombosit volüm ölçümüyle tanı desteklenir. **ITP'den farklı olarak WAS'da trombositlerin ortalama volümü (MPV) 3,8-5 fL arasındadır (normal: 7.1-10.5).**

Tedavide immünglobülinler, antibiyotik tedavisi ve kemik iliği transplantasyonu denenebilir.

Temel Bilimler 63. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 353

11. kromozomda mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Nörodejenerasyon (**ataksi-ilk bulgudur,** koreaetoz, ekstrapiramidal bulgular, **MR**), cilt bulguları (**telenjiyektazi,** sebore, atopik dermatit, vitiligo, hiperpigmentasyon) ve immün yetmezlikle karakterizedir.

IgA (±IgG2) ↓ ve IgE ↓'tır. Lenfopeni vardır. Hastalarda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar görülür. Ciltte esneklik kaybı vardır.

Hastalarda fetal dönemde α-**FP↑↑↑** ve CEA**↑↑↑**'tır. Ayrıca bu hastalarda **lösemi, lenfoma ve adeno kanser riski artmıştır.**

Genellikle sekonder gelişen maligniteler ve enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 63

63. Ataksi-telenjektazi
IgA düşer

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER

AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK

- Çocuklardaki **en ağır** immün yetmezliktir. **Timus küçüktür; tonsil, lenf nodu, adenoid ve peyer plakları yoktur. İlk 6 ayda** bulgu verir. İlk bulgular **büyüme geriliği, moniliyazis ve P.carinii pnömonisidir.** T lenfositler yok ya da çok azdır, **lenfopeni** vardır. **Tüm immunglobulinlerin düzeyleri azalmıştır.** Küçük yaşta enfeksiyonla **kaybedilirler. GVH sıktır,** ADA düzeyi eksik olanlarda raşitizmdeki gibi kemik değişiklikleri görülebilir. Hastaların tek tedavi şansı **kemik iliği transplantasyonudur.**

KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK (KİY)

- **T lenfosit fonksiyonu azalmıştır.** Ağır kombine immün yetmezliklilere göre **daha geç ölürler. İleri yaşlarda tanımlanırlar. Malignite ve otoimmün hastalıklar** daha sıktır.
- **Antikor üretme kapasitesi çoğu hastada azalmıştır** ancak tümüyle kaybolmamıştır. Lenfopeni ve T hücre defekti bulunur. **Otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni ve nötropeni** görülebilir.
- Tedavide immünglobülinler kullanılır. Hastalar kemik iliği transplantasyonundan fayda görürler.

OMENN SENDROMU

- **B hücrelerinin yokluğu/azlığı ve T hücrelerin fonksiyonunda bozulma** görülür.
- **Persistan lökositoz (eozinofili + lenfositoz) vardır. IgE (↑),** IgG, IgA, IgM (↓)'tür. **Alopesi ve ishal** olabilir. **(Omenn'in E'si**: Eozinofili, **IgE**'de artış, Enterit, **Egzema**)

WİSKOTT-ALDRİCH SENDROMU

- Xr, **CD43** ekspresyonunun azalmıştır, etken protein WAS proteini olarak adlandırılır.
- IgG normal, IgM azalmış, **IgA ve IgE artmıştır.** B hücre sayısı normaldir. **Çocuk büyüdükçe lenfositler azalır.** Lenfosit yanıtı baskılanmıştır. Pnömokok antikorları gelişmez ve izohemaglütininler yoktur.
- Pnömokok, P.jiroveci ve herpes enfeksiyonları sıktır. **Kronik böbrek hastalıklarına eğilim vardır, EBV-ilişkili malignite ana ölüm nedenidir.**
- **Erken bebeklik döneminde trombositopeniye** bağlı **kanlı ishal, intrakraniyal, göbekten veya sünnet sonrası aşırı kanamanın varlığı ilk bulgu olabilir. Atopik dermatit ve rekürren enfeksiyonlar genellikle ilk 1 yaşta ortaya çıkar. Otoimmün hastalıklar sıktır.**
- ITP'den farklı olarak trombositlerin ortalama yolömü **(MPV)**

Temel Bilimler 63. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 118

ATAKSİ-TELENJİEKTAZİ SENDROMU

- **IgA (±IgG2) ↓ ve IgE↓'tir. Lenfopeni** vardır. Ciltte **esneklik kaybı** vardır.
- Fetal dönemde **α-FP ve CEA↑'tir. Lösemi, lenfoma ve adeno kanser** riski artmıştır.
- Sekonder gelişen maligniteler ve enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler.

HİPER IGE SENDROMU (JOB)

- **STAT-3 gen defektine** bağlıdır. **Kaba yüz görünümü, eozinofili ve egzema** vardır.
- **Yüksek IgE + Soğuk staflokoksik enfeksiyonlar (apse, pnömoni) + Egzema ile karakterizedir.**
- Alerjik solunum yolu semptomları genellikle bulunmaz. **Birincil dişlerin dökülmesinde gecikme,** tekrarlayan kırıklar, hiperekstansibl eklemler ve skolyoz görülebilir. Serum **Ig D↑.** Dissemine candida enfeksiyonu riski artmıştır.
- Kan ve balgamda **eozinofili görülür.** Anormal düşük anamnestik antikor yanıt vardır.
- **Fagositoz, kompleman aktivitesi, kemotaksis normaldir.**

> + **Hiper IgE Sendromu: Kaba yüz görünümü, Yüksek IgE + Soğuk staflokoksik enfeksiyonlar (apse, pnömoni) + Egzema ile karakterizedir.**

KIKIRDAK SAÇ HİPOPLAZİSİ

- **Kısa uzuvlu cücelik ve hiperekstensible eklemler** ile karakterizedir. **Fatal varicella** sıktır.

OTOİMMÜN LENFOPROLİFERATİF SENDROM (ALPS)

- Apopitoz bozuldur. CD4 ve CD8 negatif **(double negatif) T hücreleri artmıştır. LAP ve hepatosplenomegali** karakteristik fizik muayene bulgusudur. Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni vardır. **Hipergamaglobulinemi** gelişir. HL, NHL ve solid organ tümör riski artmıştır. **Vitamin B12** ve IL-10 **yükselmiştir.** ITP, SLE, **coombs (+) hemolitik anemi** sıklır ve **sık enfeksiyon geçirirler.**

IPEX SENDROMU

(İmmün disregülasyon-poliendokrinopati-enteropati-X geçiş)

- FOXP3 gen mutasyonludur. CD4+ CD25+ regulatör T hücre (Tregs) oluşamaz.
- **Kök hücre nakli,** IPEX'in iyileştirilmesi için tek olasılıktır.

NEZELOF SENDROMU

- T ve B hücre bozukluğuna bağlı **kombine immün yetmezliktir. İmmünglobinler anormal düzeyde yüksek ancak antijene yanıtları düşüktür.** Egzema ve LAP, HSM görülebilir.
- **Nijmegan breakage sendromu DNA tamir defekti olup** T lenfositlerde progresif azalma, mikrosefali ve dismorfik bulgular görülür. Lenfoma, solid tümör, hiper IgM eşlik edebilir.

Şiddetli Candida Enfeksiyonu

- IL-17 sinyalleme kusurları mukokutanöz kandidiya enfeksiyonlarına yatkınlık yapar. STAT1 mutasyonları, IL-17 üretiminin azalmasına neden olur. Sistemik kandida enfeksiyonu genellikle görülmez. CARD9 gen mutasyonlarında sistemik enfeksiyon olabilir.
- Otoimmün poliendokrinopati kandidiyaz ektodermal distrofi, otoimmün regülatuvar genindeki mutasyonların neden olduğu bir hastalıktır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 64

64. Apse, gram pozitif flementöz yapı ve ARB pozitif ise tedavi
Trimethoprim sülfametaksazol

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Temel Bilimler 64. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 108

NOCARDİA

Aerob, katalaz pozitif ve flamentöz yapıda gram pozitif bir bakteridir.

Zayıf asidorezinstans boyanır. Boyama sırasında düşük konsantrasyonda asit (%1 sülfirik asit veya %1 hidroklorik asit) kullanıldığı için bu ad verilmiştir.

Ekzojen bir bakteridir, doğada ve özellikle toprakta bulunur. En sık inhalasyon yoluyla bulaşır fakat kişiden kişiye bulaşmaz.

Tipik lezyonu actinomyces'te olduğu gibi ağrısız apse formasyonudur.

İki tipi vardır;

1. **Nokardia asteroides en sık görülen etkendir.** Akciğerde kronik lober pnömoni ve kaviter lezyon oluşturabileceği gibi hücresel immünyetmezliği (AIDS, tüberküloz, alkolizim vb) bulunan kişilerde beyin, deri ve böbreklerde apse oluşturur. Akciğerde kaviter lezyonu olan bir kişide beyin apsesi tespit edilmişse nokardia düşünülmelidir.
2. **N. brasiliensis, myçetoma ve kontak lensle ilişkili keratite neden olur. ABD'de myçetomanın en sık rastlanan etkeni N. brasiliensis'tir.** Ciltte kronik granülom, eritematöz subkutan nodüller ve ülser oluşumuyla karakterize lenfokutanöz hastalığa neden olabilir.

Tanı

Dallanmış **flamentöz yapı gösteren gram pozitif veya zayıf asidorezinstans boyanan basiller.** Bakteriyolojik besi yerlerinde (kanlı agar, BCYE, SDA) aerobik ortamda birkaç günde üretilerek tanı konabilir.

Tedavi

Penisiline dirençli olduğundan **tedavide trimetoprim sülfametaksazol** kullanılır.

ACTİNOMYCES

A. israelii anaerop gram pozitif basildir. Katalaz negatiftir, flamentöz yapı oluşturduğundan mantar hiflerine benzer.

Flora elemanıdır;

- Oral
- Genital sistem ve
- Gastrointestinal sistem florasında bulunur.

Genellikle travma veya cerrahi girişimden sonra tipik lezyonu olan ağrısız apse oluşturur.

Klinik

Servikofasiyal tip: En sık görülen klinik formudur. Lezyonlar en sık perimandibular veya submandibular bölgede ortaya çıkar. **Genellikle oral cerrahi girişimlerden sonra ortaya çıkan,** fluktuasyon veren ve fistülize olabilen kitle oluşturur.

Toraks tipi aspirasyon sonucu meydana gelir.

Abdominal aktinomikoz apandisit rüptürü veya ülserasyon sonucu meydana gelir.

Pelvik tip aktinomyces: Rahim içi araç kullanan kadınlarda tuba-overian apseye neden olur.

Ayrıca beyin apsesine ve nokardia'da olduğu gibi myçetomaya (ağrısız kronik granülomatöz cilt lezyonu) neden olur. Kişiden kişiye bulaşmaz.

Baş-boyun tümörü nedeniyle radyoterapi alan hastalarda ve bifosfanat kullanımına bağlı mandibula ve maksilla da gelişen osteonekrozdan sorumlu bakteri aktinomyces'tir.

Termofilik actinomyces sporlarının solunması sonucunda meydana gelen çiftçi akciğeri tip III ve tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Alerjik pnömoni, eozinofili ve IgE'de yükseklik vardır. Aynı zamanda bu tablo aspergillus sporlarının solunması sonucunda meydana gelen alerjik bronkopulmoner aspergilloziste görülür.

Tanı

Aktinomyces flora bakterisi olduğundan oral, genital ve GİS örneklerden etkenin üretilmesi tanı koydurmaz. **Apse örneğinde gram pozitif flamentöz yapıda basiller ve sarı sülfür granüllerinin (kalsiyum fosfat + filamentöz bakteri) gösterilmesiyle tanı konur. Sülfür granülleri Nocardia spp. ve Streptomyces spp.'de de görülebilir. Kültürde üretilebilmesi için uzun süre (≥ 2 hafta) gerekir ve oluşturduğu koloniler molar diş görünümündedir.** Serolojik testler tanıda kullanılmaz.

Tedavi

Apse drenajı ve uzun süre penisilin G (4-12ay) tedavisi uygulanır. Bir çok tür metranidazole ve aminoglikozitlere dirençlidir.

108

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 64

64. Apse, gram pozitif flementöz yapı ve ARB pozitif ise tedavi
Trimethoprim sülfametaksazol

Oral aktif **sulfadiazin,** primetamin ile kombine edilerek toksoplazma tedavisinde ilk sıra ilaçtır.

Oral aktif ve **en uzun etkili sulfadoksin,** primetamin ile kombine edilerek (fansidar) sıtma tedavisinde ikinci sıra ilaçtır.

Sulfasalazin, olsalazin ve balsalazid barsak bakterileri tarafından 5-ASA'ya dönüştürülür. İnflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılırlar.

Sulfasetamid bakteriyel konjuktivit ve trahomda, **gümüş-sülfadiazin ve mefenid** yanıkta lokal kullanılır. Mafenid karbonik anhidrazı inhibe ederek metabolik asidoza neden olur.

YAN TESİRLERİ

En sık görülen yan tesirleri bulantı-kusma, diyare, eksfolyatif dermatit ve fotosensitivitedir. **Stevens-Johnson sendromu** en ciddi ama nadir görülen yan tesirlerindendir.

Aplastik anemi, granülositopeni, trombositopeni ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemolitik anemi gibi hematolojik yan tesirleri vardır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda kullanılmazlar.

Temel Bilimler 64. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 246

KO-TRIMOKSAZOL

Trimetoprim ile sulfametoksazolun 1/5 kombinasyonudur. Kombinasyon **bakterisid** etki yapar.

CD4+ 200/mm³'ün altındaki AIDS'li hastalarda **pnömosistis jiroveci** pnömonisinin profilaksisinde ve tedavisinde **ilk tercihtir.**

Nokardiya enfeksiyonlarının tedavisinde **ilk tercih** ko-trimoksazol veya sulfadiazindir.

Prostat ve üriner sistem enfeksiyonlarında sıklıkla verilir.

Metisiline dirençli S.aureus, H.influenza, M.catarrhalis ve klebsiella tedavisinde kullanılır.

Penisilinlere alerjisi olan hastalarda **listeria menenjitinde** ilk tercihtir.

Mikoplazma, psodomonas ve anaerob bakteri enfeksiyonları ile **streptokokal tonsillofaranjitte tam eradikasyon sağlamaz.**

YAN TESİRLERİ

En sık görülen yan tesiri makülopapüler döküntüdür. **Stevens-Johnson sendromu** en ciddi ama nadir görülen yan tesirlerindendir.

Folik asit eksikliğine bağlı **megaloblastik anemi** yapar. Sulfonamidlerin ve ko-trimoksazolun hematolojik yan tesirlerini önlemek için **folinik asit** kullanılır.

Nötral ve asit pH'da **kristalüriye bağlı nefropatiye** neden olur. **Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde** hemolitik anemi yaptığı için bu enzimi eksik olanlarda kullanılmaz. Doğuma yakın dönemde veya yeni doğanda kernikterusa neden olur.

Antibiyotikler

Bakterisid		Bakteriyostatik	
• Penisilinler	• Florokinolonlar	• Makrolidler	• Tigesiklin
• Sefalosporinler	• Metronidazol	• Klindamisin	• Sulfonamidler
• Karbapenemler	• Rifampin	• Kloramfenikol	• Primetamin
• Aztreonam	• Aminoglikozidler	• Linezolid	• Nitrofurantoin
• Glikopeptitler	• Streptograminler	• Tetrasiklinler	• Etambutol
• Basitrasin	• Ko-trimoksazol		
• Fosfomisin	• Ketolidler		
• Daptomisin	• İzoniazid		
• Polimiksin	• Pirazinamid		

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 64

64. Apse, gram pozitif flementöz yapı ve ARB pozitif ise tedavi
Trimethoprim sülfametaksazol

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

CLOSTRİDİUM BOTULİNUM

Botulizim etkenidir.

Toksin motor nöronların presinaptik membranında SNARE proteinlerine etkiyle asetil kolin salınımını engeller.

Toksin üretimi bakteriyofaj kontrolündedir ve bilinen en kuvvetli toksindir. Botulizim toksini çeşitli myoklonik ve spastik hastalıkların tedavisinde kullanılır.

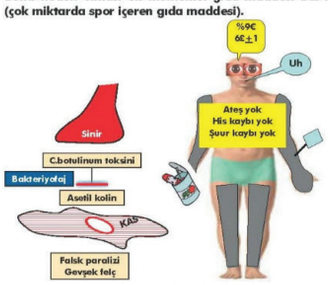
Klinik

Dört klinik tabloya neden olur

Besin zehirlenmesi (Toksikoz): En zehirli toksindir ve en mortal besin zehirlenmesi etkenidir. Gıda maddesinde salınan toksinin alınmasıyla hastalık gelişir. Konserve gıdalar ve özellikle evde hazırlanan konserveler anaerob ortam oluşturması nedeniyle risk teşkil eder. Kranial sinirlerin bilateral paralizisini takiben ekstremitelerde bilateral dessenden gevşek felçlerin görülmesi tipiktir. His kaybı ve ateş olmaz. Hastanın şuuru açıktır. Ölüm solunum felcine bağlıdır.

İnfantil botulizim (Toksi-enfeksiyoz): ABD'de en sık görülen botulizim kliniğidir. Oral yolla alınan C. botulinum sporları gastrointestinal sistemde kolonize olur ve toksin üretir.

Buna neden olması en muhtemel gıda maddesi bal'dır (çok miktarda spor içeren gıda maddesi).



Şekil: Botulizim toksini

CLOSTRİDİOİDES (CLOSTRİDİUM) DİFFİCİLE

Antibiyotikle ilişkili ishal ve antibiyotikle ilişkili kolitin en sık rastlanan etkenidir. Bu nedenle nazokomial gastroenteritlerin en sık rastlanan etkenidir. Hastaneye yatıştan en az 3 gün sonra ortaya çıkar.

Bir yaşın altındaki çocuklarda C. difficile'nin bağlanması için gerekli reseptörler henüz gelişmediğinden C. difficileye bağlı PME gelişmez. **Bu yaş grubunda PME geliştiğinde S. aureus (enterotoksin B) düşünülmelidir.**

Virülans Faktörleri

Yüzeyel adezin proteini: Kolon epiteline tutunma

Toksin A (enterotosin): Kemotaktiktir bu nedenle hipersekresyona ve hemorajik nekroza neden olur.

Toksin B (sitotoksin): Aktini depolimerize ederek hücre yapısını bozar ve enterositleri öldürür bu nedenle pseudomembran gelişimine neden olur.

Binary toksin: C. difficile'nin hipervirülan suşları tarafından salınır.

Spor: Dirençten sorumludur.

Yüsek riskli antibiyotikler: Klindamisin (En sık suçlanan antibiyotik), kinolonlar, ikinci kuşak ve üstü sefalosporinler, penisilin ve betalaktamaz inhibitörlü kombinasyonlar ve karbapenemler.

Orta riskli antibiyotikler: Makrolit, trimethoprim-sulfametaksazol ve dar spektrumlu penisilinler.

Düşük riskli antibiyotikler: Aminoglikozit, vankomisin, metranidazol ve tetrasiklin vb.

Toksin veya bakteri kan dolaşımına geçmez. Eğer kolonik enflamasyon (kolit) ilerlerse pseudomembranöz enterokolit, fulminan kolit veya toksik megakolon (mortalite %65) gelişebilir ve %20 vakada relaps görülebilir.

Kolit ve PME bulunanlarda gaitada lökosit görülür ve gizli kan pozitiftir. Ateş, karında şişlik, hassasiyet ve lökositoz tespit edebilir.

Tanı dışkıda toksin A ve B'nin gösterilmesiyle konur (ELISA vb.). Duyarlılığı düşük özgüllüğü yüksektir.

Tanı Testlerinde Duyarlılık Sıralaması

1. **PCR ile toksin üreten genin tespiti en duyarlı yöntemdir.**
2. Sitotoksik etkinin gösterilmesi. Toksinin B'nin hücre kültüründe sitopatik etkisi gösterilebilir.
3. **EIA testi ile Toksin A/B + Glutamat dehidrogenaz'ın tespit edilmesi. Glutamat dehidrogenaz testinin (GDH) duyarlılığı yüksek özgüllüğü düşüktür bu nedenle tarama testi olarak kullanılır.**

PME tanısında ise altın standart kolonoskopidir.

Tedavi

Bu duruma neden olduğu düşünülen antibiyotik kesilir.

Tedavide ilk tercih oral vankomisindir. RNA polimerazın sigma subünitine etki ederek protein sentezini inhibe eden **fideksomisin (makrolit) kullanılabilir.** Alternatif olarak şiddetli olmayan vakalarda metranidazol kullanılabilir.

C. difficile'in toksinine bağlanan monoklonal antikor bezlotoksumab kullanılabilir.

Korunmak için sabunla ellerin yıkanması ve hipoklorit içeren dezenfektanlarla odaların temizlenmesi gerekir.

FLAMENTÖZ YAPIDA GRAM POZİTİF BAKTERİLER

Baş-boyun tümörü nedeniyle radyoterapi alan hastalarda ve bifosfanat kullanımına bağlı mandibula ve maksilla da gelişen osteonekrozdan sorumlu bakteri aktinomyces'tir.

Bazı Bakterilerin Önemli Özellikleri

Bakteri	Klinik	Kaynak	Üreme	Boya	Tedavi
Nokardia asteroides ve N. brasiliensis	Fırsatçı patojen Tipik lezyon ağrısız apse formasyonu, İmmünyetmezlikte beyin ve böbrekte apse, pnömoni, miçetoma, kontak lensle ilişkili göz enfeksiyonu	Doğa	Aerob	Gr (+) flamentöz yapı, ARB (+)	Kotrimoksazol
Rhodococcus equi	Fırsatçı patojen. İmmün yetmezliklide akciğerlerde lober tutulum, granülom, kavite oluşumu ve mikroapseler	Doğa	Aerob	Pleomorfik Gram (+) ARB (+) makrofajların içinde intrasellüler, besiyerinde somon balığı pembesi koloniler	Rifampisin + Eritromisin

Temel Bilimler 64. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 044

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 64

64. Apse, gram pozitif flementöz yapı ve ARB pozitif ise tedavi
Trimethoprim sülfametaksazol

GEPOTİDASİN

- Bakteride topoizomeraz-2'yi (DNA-giraz) inhibe eden florokinolon grubunda olmayan yeni bir ilaçtır. Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde oral yoldan kullanılır.

NİTROİMİDAZOLLER (METRONİDAZOL / ORNİDAZOL / TİNİDAZOL / SEKNİDAZOL)

- Non-enzimatik ferrodoksine indirgenerek toksik metabolitlerine bağlı **DNA replikasyonunu** bozarlar. **Konsantrasyona bağlı bakterisid** etki yaparlar. **Aerobik bakterilere yeterli etki yapmazlar.**
- B.fragilis gibi anaerobik bakterilere karşı değerli ilaçlardır. C.difficile'ye bağlı hafif-orta **psodomembranöz enterokolit** tedavisinde **metronidazol** ilk tercihtir. Metronidazol **H.pylori** eradikasyonu için de kullanılır.
- **T. vajinalis, G. vajinalis, G. intestinalis (lamblia)** enfeksiyonlarında ilk tercih ilaçlardır. **E.histolytica'ya** bağlı hem kolonik ve hem de hepatik amibiyasiste etkili olmalarına karşın kolonik amibiyasiste etkileri sınırlıdır.

YAN TESİRLERİ

- Periferik nöropati, konvülsiyon ve ensefalopatiye neden olabilirler. Santral sinir sistemi hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmaları gerekir. Lityumun yan tesir riskini artırırlar.
- **Metronidazol** alkolle alındığında bulantı, flushing, karın krampları, sıcak basması, tremor, hipotansiyon ve taşikardi gibi **disülfiram reaksiyonu bulgularına** neden olur.
- **Steven Johnson sendromu riskinden dolayı** metronidazol ile mebendazolun birlikte kullanılması **kontrendikedir.**

Antibiyotikler

Özellik	Antibiyotik
• B.fragilis gibi anaeroblara etkili olan	• Sefoksitin / Sefotetan / Metronidazol / Ornidazol / Tinidazol / Klindamisin / Kloramfenikol / Karbapenem / Tigesiklin
• MRSA'ya etkili olan	• Vankomisin / Teikoplanin / Linezolid / Daptomisin / Tigesiklin / Streptogramin / Ko-trimoksazol / Kinolon / Rifampin / Seftarolin / Seftobiprol
• Psodomonasa etkili olan	• Piperasilin / Azlosilin / Mezlosilin / Seftazidim / Sefaperazon / Sefepim / Seftolozan / Ertapenem dışındaki karbapenemler / Aztreonam / Aminoglikozidler / Kinolonlar / Kolistin

SULFONAMİDLER

- Dihidropteroat sentazı inhibe eden PABA analoglarıdır. Riketsiyaların üremelerini artırdıkları için **riketsiya enfeksiyonlarında kontrendikedirler.** Psodomonasa ve anaerobik bakterilere etki yapmazlar.

Anti-Folat İlaçlar

Dihidropteroat Sentaz İnhibisyonu	Dihidrofolat Reduktaz İnhibisyonu
• Sulfonamidler	• Trimetoprim
• Dapson	• Primetamin
• Para-amino salisilat (PAS)	• Proguanil
• Mafenid	

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ VE KULLANIMLARI

- Santral sinir sistemine en fazla geçen **sulfadiazindir.** Oral aktif **sulfadiazin,** primetamin ile kombine edilerek toksoplazma tedavisinde ilk sıra ilaçtır.
- Oral aktif ve **en uzun etkili sulfadoksin,** primetamin ile kombine edilerek (fansidar) sıtma tedavisinde ikinci sıra

Temel Bilimler 64. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 085

KO-TRİMOKSAZOL

- Trimetoprim ile sulfametoksazolun 1/5 kombinasyonudur. Kombinasyon **bakterisid** etki yapar.
- CD4+ 200/mm³'ün altındaki AIDS'li hastalarda **pnömosistis jiroveci** pnömonisinin profilaksisinde ve tedavisinde **ilk tercihtir.**
- Nokardiya enfeksiyonlarının tedavisinde **ilk tercih** ko-trimoksazol veya sulfadiazindir. Penisilinlere alerjisi olan hastalarda **listeria menenjitinde** ilk tercihtir.
- Mikoplazma, psodomonas ve anaerob bakteri enfeksiyonları ile **streptokokal tonsillofaranjitte tam eradikasyon sağlamaz.**

YAN TESİRLERİ

- En sık görülen yan tesiri makülopapüler döküntüdür. **Stevens-Johnson sendromu** en ciddi ama nadir görülen yan tesirlerindendir.
- Folik asit eksikliğine bağlı **megaloblastik anemi** yapar. Sulfonamidlerin ve ko-trimoksazolun hematolojik yan tesirlerini önlemek için **folinik asit** kullanılır.
- Nötral ve asit pH'da **kristalüriye bağlı nefropatiye** neden olur. **Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde** hemolitik anemi yaptığı için bu enzimi eksik olanlarda kullanılmaz. Doğuma yakın dönemde veya yeni doğanda kernikterusa neden olur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 64

64. Apse, gram pozitif flementöz yapı ve ARB pozitif ise tedavi
Trimethoprim sülfametaksazol

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Botulizm toksini kanla yayılarak asetil kolin salınmasını engelleyerek yumuşak felçlere neden olur.

Doğru Cevap: A

84. Aşağıdakilerden hangisi gazlı gangrene (klostridiyal myonekroz) neden olmaz?

A) Clostridium novi
B) Clostridium septicum
C) Clostridium tetani
D) Clostridium histolyticum
E) Clostridium perfringens

Clostridium tetani tetanoz etkenidir. İnvazif olmadığı için gazlı gangerene yol açmaz. Doğru Cevap: C

85. Karın içi enfeksiyon nedeniyle ameliyat edilen 52 yaşında bir kadın hastada antibiyotik tedavisinin dördüncü gününde ateş, abdominal kramp ve sulu diyare yakınmaları ortaya çıkmıştır.

Bu hastadaki klinik tabloya aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisinin neden olduğu düşünülmelidir?

A) Staphylococcus aureus
B) Adenovirus tip 40
C) Clostridium difficile
D) Enterohemorajik Escherichia coli
E) Cryptosporidium parvum

Antibiyotik tedavisi alan bir kişide kanlı ya da sulu ishal gelişmiş ise Clostridium difficile düşünülmelidir. Bu nedenle nazokomial gastroenteritlerin en sık rastlanan etkenidir. Hastaneye yatıştan en az 3 gün sonra ortaya çıkar. En sık suçlanan antibiyotik klindamisin'dir. Doğru Cevap: C

86. Piyojenik apseye yol açan aerob, Gram pozitif, katalaz pozitif, aside dirençli boyanan mikroorganizma aşağıdakilerden hangisidir?

CTS FOCUS

A) Nocardia asteroides
B) Bacillus anthracis
C) Mycobacterium leprae
D) Actinomyces israelii
E) Staphylococcus aureus

Nocardia spp. ve Actinomyces spp. nin ortak özelliği gram pozitif flamentöz yapılar oluşturmaları ve ağrısız apseye neden olmalarıdır. Nokardia aerob ve katalazı pozitif Aktinomyces anaerob ve katalazı negatiftir. Nocardia spp en önemli özelliği aside dirençli boyanmasıdır. Doğru Cevap: A

87. Kronik süpüratif deri enfeksiyonu olan miçetomanın en sık etkeni hangisidir?

A) Nocardia asteroides
B) Actinomyces israili
C) Nocardia brasiliensis
D) Staphylococus aureus
E) Streptococus pyogenes

Nocardia cinsi aktinomiçesten farklı olarak aerobtur. Aerop olduğu için katalaz pozitiftir. Normal florada yoktur. Çevrede özellikle toprakta bol miktarda bulunur. EZN boyama ile zayıf olarak aside dirençli (asid fast) boyanır. Bu nedenle modifiye kinyon boyama ile boyanır. Fırsatçı patojendir. İmmün süprese hastalarda hastalık yapar. Nocardia asteroides akciğerlerde kaviter lezyonlara ve % 30 hastada beyin abselerine neden olur. Nocardia brasiliensis ise travma sonucu deriden girmesi ile lokalize cilt ve cilt altı enfeksiyonlarına (miçetoma) neden olur. Bakterilere bağlı gelişen mycetomanın en sık etkeni N. brasiliensis'tir. Tedavide kotrimoksazol (trimetoprim-sülfometoksazol) IV yoldan kullanılır. IV kotrimoksazol endikasyonları nokardiyoz ve Stenotrophomonas maltophilia enfeksiyonlarıdır. Doğru Cevap: C

88. Baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda ve bifosfonat kullananlarda osteonekroza neden olan bakteri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Clostridium perfringens
B) Actinomyces israelii
C) Pseudomonas aeruginosa
D) Bacteroides fragilis
E) Bacillus anthracis

Temel Bilimler 64. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 061

89. Elli beş yaşındaki hastanın bacaklarında aşırı derecede şişme ve çok sayıda direne olan ağrısız apse tespit ediliyor. Radyografide lezyon bölgesinde doku altı ödemi ve osteomyelit bulguları gözleniyor. Apse örneğinin kanlı agar, çukulatalı agar, MacConkey agar ve BCYE agara yapılan ekimlerinden üreme tespit ediliyor.

Buna göre etken olarak aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir?

A) Actinomyces israeli
B) Mycobacterium fortuitum
C) Sporothrix schenckii
D) Nocardia brasiliensis
E) Vibrio vulnificus

Nocardia brasiliensis aerob, katalaz pozitif ve flamentöz yapıda gram pozitif bir bakteridir. Zayıf asidorezinstans boyanır. Boyama sırasında düşük konsantrasyonda asit (%1 sülfirik asit veya %1 hidroklorik asit) kullanıldığı için bu ad verilmiştir. Etkzojen bir bakteridir, doğada ve özellikle toprakta bulunur. En sık inhalasyon yoluyla bulaşır fakat kişiden kişiye bulaşmaz. Tipik lezyonu actinomyces'te olduğu gibi ağrısız apse formasyonudur. Dallanmış flamentöz yapı gösteren gram pozitif veya zayıf asidorezinstans boyanan basiller. Bak-teriyolojik besi yerlerinde (kanlı agar, BCYE, SDA) aerobik ortamda birkaç günde üretilerek tanı konabilir.

Penisiline dirençli olduğundan tedavide trimetoprim sülfametaksazol kullanılır. Doğru Cevap: D

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Doğumsal timüs gelişim bozukluğu görülen hastalık...
Di George sendromu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

HÜCRESEL İMMÜN YETMEZLİKLER

KLİNİK ÖZELLİKLER

- Klinik bulgular yaşamın erken döneminde, **genellikle ilk 3 ayda** ortaya çıkar.
- Her türlü **sistemik ve lokal enfeksiyona** yatkınlık vardır.
- Özellikle **intraselüler patojenler** enfeksiyonlarda rol alır ancak **fırsatçımikroorganizmalar** (Pnömosistis carini, kriptosporidiyum); yüzeyel **mantar** enfeksiyonları (oral moniliyazis); virüs enfeksiyonları (CMV, EBV, HSV) da kliniğin önemli parçalarıdır.
  - ✓ **Canlı aşılarla yaygın enfeksiyon riski vardır. BCG en önemlilerindendir.**
  - ✓ P-A akciğer grafisi veya tomografide timus atrofik olarak görülür veya görülemez.
  - ✓ Kan ve kan ürünleri ışınlanmadan kullanılırsa GVHD gelişebilir.

Tedavi: Kök hücre transplantasyonudur.

LABORATUVAR ÖZELLİKLER

- **Candida deri testi, T-hücre fonksiyonunun en ekonomik testidir. Ancak PPD de kullanılabilir.**
- T hücre ve hücre alt populasyonların sayımı, T hücreleri (CD2, CD3, CD4 ve CD8) üzerinde bulunan CD antijenleri tanıyan antikorlar kullanarak flow sitometri ile yapılabilir.
- **Hastalarda öncelikle yapılmış gecikmiş tipte aşırı duyarlılık testlerine yanıt alınmışsa başka teste gerek yoktur.** Ancak yanıt alınamayan hastalarda total T hücreleri sayılır. Bu hücreler yüzeylerindeki belirleyiciler yardımıyla sayılabilir (koyun alyuvarları-Rozet ya da immünfloresan yöntemiyle).

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 352

1- Dİ GEORGE SENDROMU

En sık **22q11 mikrodelesyonu** sonucu embriyonel **dönemde 3-4. faringeal keseden** gelişen **paratiroid bezi ve timusun gelişim kusurları** en önemli özelliğidir. Diğer organlara ait konjenital anomaliler de görülebilir.

Paratiroid aplazisi-hipoplazisine bağlı olarak **yenidoğanda konvülsiyon** şeklinde ortaya çıkan **geç**, kalıcı **hipokalsemi** olur. Timus aplazisi-hipoplazisinden dolayı hastalar **doğumdan itibaren mantar, virüs ve P. Jiroveci enfeksiyon riski** altındadır. Bu hastalarda kan transfüzyonundan sonra **graft-versus-host** hastalığı ortaya çıkabilir.

Eşlik eden anomaliler arasında konjenital kalp defektleri (en sık **konotrunkal kalp anomalileri-BAT, trunkus arteriozus, fallot, parsiyel venöz dönüş anomalisi),** baş anomalileri **(bifid uvula, üst dudak kasa filtrum-balık ağzı görünümü, hipertelorizm, mandibular hipoplazi-mikrognati, düşük çentikli kulak)** yer alır. Hastalar CHARGE sendromu ile ilişkili olabilir. Hastarda **sağırlık**, konuşma bozukluğu ve mental retardasyon görülebilir.

2- KRONİK DERİ VE MUKOZA KANDİDİAZİSİ

Otozomal resesif geçişli, **T supresör hücre yetmezliği olup kandidaya geç tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu bozuktur.** İnatçı kandida enfeksiyonları ile karakterizedir, **sistemik bulgular görülmez.**

Otoimmün ve endokrin hastalıklar (**hipoparatiroidizm, Adisson hastalığı,** hipogonadizm, kronik aktif hepatit, alopesi, vitiligo, pernisiyöz anemi, Sjögren sendromu) eşlik eder.

KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER

AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK

OR, X geçişli genetik veya sporadik olabilir. **Çocuklarda görülen en ağır immün yetmezliktir. Hastalarda timus küçüktür; tonsil, lenf nodu, adenoid ve peyer plakları yoktur.** Hastalık yaşamın **ilk 6 ayında** mutlak bulgu verir. **İlk bulgular büyüme geriliği, moniliyazis ve P.carinii pnömonisidir.** T lenfositler yok ya da çok azdır, lenfopeni (<2500/mm³) vardır. **Tüm immunglobulinlerin düzeyleri azalmıştır.** Genellikle **küçük yaşta enfeksiyonla kaybedilirler. Graft-versus-host hastalığı sıktır,** adenozin deaminaz düzeyi eksik olan OR tiplerde raşitizmdeki gibi kemik değişiklikleri görülebilir.

Hastaların tek tedavi şansı **kemik iliği transplantasyonudur.**

İLGİLİ NOTLAR

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Doğumsal timüs gelişim bozukluğu görülen hastalık...
Di George sendromu

X'e Bağlı Agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)

X'e bağlı resesif geçiş gösterir ve B lenfosit maturasyonu için gerekli olan stoplazmik tirozin kinazı kodlayan gende (btk) mutasyon sonucu gelişir (pre B lenfosit).

Özellikle erkek çocuklarda maternal antikorların kaybolduğu 6. aydan sonra görülür.

Ekstraselüler bakteri enfeksiyonları ve kapsüler bakterilere bağlı gelişen otit, sinüzit ve pnömoni ataklarına neden olur.

Enteroviral ensefalit veya enteroviral ve mycobakteriyel artrit görülür.

B lenfosit sayısı (< %2) ve tüm immünglobulinlerde düşüklük vardır. Hücresel immün sistem normaldir.

Ağır kombine immün yetmezlikte olduğu gibi bruton hastalığında tonsil ve lenf nodlarının germinal merkezinde kayıp sonucunda küçülme görülür.

İzole growth hormon eksikliği vardır. Tedavide ömür boyu immünglobulin preparatları kullanılır.

İnfantil Geçici Hipogammaglobulinemi

B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşümünde bozukluk vardır. **B lenfosit sayısının normal olmasıyla bruton hastalığından ayrılır.** Plazma hücreleri ve immünglobülinler düşük düzeydedir. Otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir (addison, tiroidit vb). Piyojenik enfeksiyonlar sık görülmesine rağmen hastalık kendiliğinden iyileşir. Tedavide antibiyotikler ve immünglobulin verilebilir.

Hiper IgM Sendromu

T lenfositlerinde bulunan CD 40L eksikliği sonucunda gelişir. B lenfosit sayısı normaldir. IgM artmış (normal 45-250 mg/dl), IgG ve IgA seviyesi azalmıştır. Nötrofil, trombosit ve eritrositlere karşı otoantikorlar gelişir. **İntermittant nötropeni sonucunda** (%50) çocuklarda ekstraseller bakterilere bağlı tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve P.jiroveci enfeksiyonu görülür.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (Common Variable İmmunodeficiency)

Erişkinde en sık görülen primer immün yetmezlik tablosudur. Aile hikayesi yoktur. B lenfosit farklılaşması bozulduğu için immünglobülin üretimi azalmıştır (hipogammaglobülinemi). **IgG, IgA ve/veya IgM azalmıştır.** IgM ve B lenfosit sayısı normal olabilir fakat dolaşan hafıza B lenfosit (CD27+B) sayısı azalır.

- **Hastalarda sık tekrarlayan otit ve sinüzit ataklarıyla sino-pulmoner ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının sıklığı artar.** Lenf bezleri büyür. **Protein (Tetanoz vb.) ve polisakkarit (Pnömokok vb.) aşılara karşı yanıt yok veya çok azdır.** Tedavide immünglobülin preparatları kullanılır.

HÜCRESEL İMMÜN YETMEZLİK

Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis

Candida'nın T lenfosit klonunda bozukluk vardır. Patogenezinde IL-17 eksikliği üzerinde duruluyor. Deri ve mukozalarda

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 068

Di George Sendromu (Konjenital Timus Aplazisi)

Bu nadir görülen konjenital hastalık **kromozomun 22q11 delesyonu** sonucunda üçüncü ve dördüncü bronşial arkların gelişim bozukluğu sonucunda ortaya çıkar. Herediter geçiş gözlenmez.

Özellikleri (KATCH 22)

Kardiyak anomaliler (transpozisyon, fallot tetralojisi gibi)
Anormal yüz görünümü (düşük kulak, hipertelorizim)
Timus ve paratiroid bezlerinde gelişim bozukluğu
Yarık damak (Cleft palate)
Hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemik tetani
Canlı aşılar kontrendikedir.
Hastada sıklıkla görülen enfeksiyonlar: Kandidiyazis, pneumocystis'e bağlı pnömoni ve persistan diyare.
İmmünglobulin düzeyleri normal olmasına rağmen T lenfosit sayısı azaldığı için hücresel immünite bozulmuştur. Tedavide timus dokusu transplantasyonu yapılır.

68

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Doğumsal timüs gelişim bozukluğu görülen hastalık...
Di George sendromu

Dördüncü ve altıncı Faringeal arkus

- Larinks kıkırdakları ve kasları gelişmektedir.
- **4.** faringeal arkusun siniri **Vagusun süperior laringeal** dalıdır.
- 6. faringeal arkusun sinir **Vagusun rekkurent laringeal** dalıdır.
- Larinks **konstriktörleri 4. faringeal arkus**tan köken alırken, larinksin **intrinsik kasları 6. faringeal arkus**tan köken alır.

Faringeal cep

- **1. faringeal cepten** timpanik boşluk, mastoid, antrum ve östaki borusu oluşur.

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 266

bu nedenle **lenfoepitelyal organ** olarak adlandırılır).
- **4. faringeal ceptenüst** paratiroid bezi ve **parafoliküler C** hücreleri oluşur.
- **Parafoliküler C hücreleri, 4. faringeal cebin ventral bölgesinden** gelişen **ultimobrankiyal (ultimofaringeal) cisimden** gelişir. Hücreleri nöral kreste aittir.
- 5. faringeal cep insanlarda rudimenterdir.
- **Tiroid bezi, primordial yutak tabanından** köken alır.

Faringeal Cep (Poş) Türevleri

Faringeal Cep (Poş)	Türevi
1	Timpanik (orta kulak) boşluk Östaki borusu
2	Palatin tonsiller Tonsiller fossa
3	İnferior paratiroid bezi Timus
4	Süperior paratiroid bezi Ultimobrankial cisim (tiroid bezinin parafolliküler C hücreleri)

Faringeal yarık

- 1. faringeal yarık hariç diğerleri kaybolmaktadır.
- 1. faringeal yarıktan **dış kulak yolu** oluşur.
- Yarıklar geçici olarak ektodermal epitelle döşeli bir boşluk olan **servikal sinusü** oluşturur, ardından spontan kaybolurlar.
- Eğer kaybolmazlarsa **brankial fistül** ya da kistler oluşur.

Faringeal membran

- 1. faringeal membran hariç diğerleri kaybolmaktadır.
- 1. faringeal membrandan timpanik membran oluşur.
- **Timpanik membran** her **3 germ yaprağından** da köken alır.

Faringeal anomaliler

Anomali	Köken aldığı yapı
Yarık damak-dudak Treacher Collins Sendromu Pierre Robin Sendromu	1.faringeal arkus

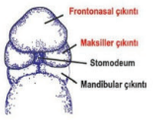
Temel Bilimler 66. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 266

DiGeorge Sendromu	3. ve 4.faringeal cep

Pierre Robin sendromunun karakteristik özellikleri;
Mandibular mikrognati, glossoptozis, izole damak yarığı

YÜZÜN GELİŞİMİ

- Yüz gelişimi 4-8.haftalar arası gerçekleşir. İnsana özgü yüz görünümü embriyonik dönem bitiminde ortaya çıkar.
- Yüz taslakları **Prosensefalon** ve **Rombensefalonun** indüklemesiyle oluşmaya başlar. Böylece stomadeum etrafında 5 adet yüz kabartısı belirir:
- **Frontonazal** kabartı **(1)**
- **Maksiller** kabartı **(2)**
- **Mandibuler** kabartı **(2)**



- Yüzün **ilk oluşan** kısmı **alt çene** ve **alt dudaklar**dır.
- Medial ve ve Lateral nazal kabartılar **6. haftada** oluşmaya başlarlar.
- **Medial nazal** ve **Maksillar** kabartıların kaynaşması **üst çene ve üst dudağı** oluşturur.
- Medial nazal kabartıların kaynaşması ise **İntermaksiller segmenti** oluşturur.

İntermaksiller segmentten aşağıdaki yapılar gelişir:

- Üst dudak orta kısmı (**filtrum**)
- Üst çene **premaksiller** bölümü
- Üst çene premaksiller bölüme eşlik eden **gingiva**
- **Primer damak**

Maxilla, postnatal dönemde sadece intramembranöz kemikleşme ile gelişir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Doğumsal timüs gelişim bozukluğu görülen hastalık…
Di George sendromu

- İlk 6 ay anneden gelen antikorlar bebeği koruduğu için 6 aydan büyük bebeklerde tekrarlayan enfeksiyonlarla kendini gösterir.
- En sık solunum yolu enfeksiyonları görülür ve en sık etkenler H. influenza, S. pnömoni ve S. aureus'tur.
- IgA sentezi bozuk olduğu için persistan giardia enfeksiyonları sıktır.
- Ayrıca canlı poliovirüs aşısı sonrası poliomyelit ve ekovirüs enfeksiyonları sonrası fatal ensefalit görülebilir.
- İmmün yetmezliklerle paradoksal olarak bu hastalıkta artrit ve dermatomyozit gibi otoimmün hastalık görülme riski artmıştır.

YAYGIN DEĞİŞKEN (COMMON VARİABLE) İMMÜN YETMEZLİK

- B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümü bozulmuştur. Bunun sonucunda antikor üretimi bozulur.
- Genel olarak diffüz hipogamaglobulinemi vardır fakat bazen sadece IgG azalır.
- Kanda ve lenfoid dokularda B hücre sayısı normaldir ancak plazma hücre dönüşümleri bozuktur.
- Histolojik olarak lenfoid dokular hiperplazilidir.
- Familyal tiplerde en sık mutasyonlar BAFF ve İCOS (CD28 homologu) 'tur.
- Her iki cinsiyeti aynı oranda tutar.
- Klinik olarak semptomlar çocukluk ya da adelösan dönemde başlar.

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 072

DİGEORGE SENDROMU

- Timüs gelişiminde konjenital bozukluk ile giden ve T hücre matürasyon bozukluğu ile sonuçlanan bir hastalıktır.
- 3. ve 4. faringeal yarıkların gelişim bozukluğuna bağlı hastalarda timus aplazisi veya hipoplazisi, paratiroid bez gelişiminde bozukluk (hipokalsemik tetani), dismorfik yüz, (hipertelorizm, balık ağzı) ve aort kavisinde anomaliler (fallot tetralojosi, aort koartaksiyonu) izlenir.
- Vakaların %90'ında **22q11 delesyonları** vardır.
- T hücreleri periferik kanda, lenf nodlarında ve dalakta yoktur, tekrarlayan viral, fungal ve protozal enfeksiyonlar görülür.

HİPER IGM SENDROMU

- Çok büyük ölçüde X'e bağlı geçiş gösteren T hücre yüzeyindeki **CD40L mutasyonu** ile karakterize immün yetmezlik hastalığıdır.
- CD40L (CD154) mutasyonuna bağlı olarak B hücrelerinde IgG, IgA ve IgE üretimi olmaz (IgA ve IgE yok, IgG çok az düzeyde vardır).
- IgM düzeyi normal ya da yüksek olabilir. Ayrıca T ve B lenfositlerin sayıları da normaldir.
- Tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar sıktır. P. jiroveci enfeksiyonları sık görülür.
- Dolasımda bulunan IgM'ler kan elemanlarına saldırıp hemolitik anemi, trombositopeni ve nötropeni yapabilir.

X'E BAĞLI LENFOPROLİFERATİF SENDROM

- Bu hastalıkta EBV'yi elimine etmede yetersizlik vardır. Bunun soncunda ağır enfeksiyoz mononükleoz ve B hücreli lenfomalar gelişir.
- En sık saptanan defekt **SLAM ilişkili protein (SAP)** defektidir. Bu protein ayrıca folliküler T helper hücreleri için de gereklidir.
- Lenf nodlarına germinal merkezler gelişmemiştir. Bu kişilerde sadece EBV enfeksiyonları artar diğer viral patojenlerin sayısında artış yoktur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Doğumsal timüs gelişim bozukluğu görülen hastalık...
Di George sendromu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

1. X GEÇİŞLİ AGAMAGLOBULİNEMİ (BRUTON)

- **B lenfosit bulunmaz.** Ağır agamaglobulinemi vardır. **Tonsil dokusu yok** ya da çok küçüktür. **Lenf bezleri** genellikle **palpe edilemezler.**

Klinik

- **6 aydan sonra otit, sinüzit, sepsis ve menenjit** şeklinde enfeksiyonlar başlar. **En sık** etkenler **S.pnömonia ve H.influenza**'dır. Enfeksiyon sırasında **nötropeni** görülebilir. **Echovirüs miyoziti** juvenil dermatomiyoziti taklit eder. **Canlı OPV aşısı sonrası paralizi** sıktır.
- Tirozin kinaz gen defekti hem Bruton hastalığına hem de GH **eksikliğine** yol açabilir.
- **Serum IgG, IgA, IgM, IgE** düzeyleri yaş normallerinin **%95 altındadır. Kesin tanı** flow sitometri ile dolaşımda **B lenfosit yokluğunun gösterilmesi** ile konur.
- Ömür boyu **İVİG** verilir.

2. BEBEKLİK ÇAĞININ GEÇİCİ HİPOGAMAGLOBULİNEMİSİ (BÇDH)

- B lenfositlerin **plazma hücresine dönüşmesinde geçici defekt** vardır. **Fizyolojik hipogamaglobulineminin 6. aydan sonraya uzamasıyla** karakterizedir. Aşıya karşı immun yanıt normaldir. **Çoğu asemptomatiktir,** bazen **solunum yolu enfeksiyonu sıklığında artış** görülebilir.
- **B ve T hücre sayıları ve T hücre fonksiyonları normaldir. İzohemaglütinin titreleri saptanabilir. IVIG** endikasyonu **yoktur.**

3. SELEKTİF IGA EKSİKLİĞİ

- **En sık** görülen immün yetmezliktir. **Erkeklerde** sıktır. **B lenfositler normaldir**. IgA sentez ve salgılanması defektiftir. **IgA'ya karşı IgE yapısında antikor** olabilir; İVİG ile anafilaksi gelişebilir, **İVİG kontrendikedir.**
- **IgG_2 subgrup eksikliği ve sık görülen değişken immün yetmezliklilere (SGDİY) eşlik edebilir.** SGDİY'e neden olabilen ilaçlar (fenitoin, penisilamin, altın, sulfasalazin) IgA eksikliğine neden olabilmektedir.
- İntestinal **giardiazis sık** görülür. **İnek sütüne karşı IgG** saptanabilir. **Sprue benzeri** tablo yapabilir. **Otoimmün hastalık birlikteliği ve malignite riski** artmıştır.

4. SIK GÖRÜLEN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK (SGDİY)

- Dolaşımda B lenfositler vardır **ancak plazma hücrelerine dönüşemezler. İzohemaglütininler çok düşük** düzeydedir.
- Bruton'dan **daha geç** (3.dekad) ortaya çıkar, **daha hafiftir,** echovirüs meningoensefaliti nadirdir, **tonsil ve lenf dokusu saptanır,** splenomegali ve otoimmün hastalıklar görülebilir. İVİG kullanılır.
- **Kronik AC hastalığı en sık komplikasyonudur.** Kan transfüzyonu ve İVİG ile anafilaksi görülebilir.

5. IGG ALT GRUP EKSİKLİKLERİ

- Çocukluk çağında **en sık** görülen **IgG_2** eksikliğidir.

+ **IgG2 eksikliğinde polisakkarit antijenine antikor yanıtı oluşmaz.**
+ **IgG1 eksikliği ağır seyirli panhipogamaglobülinemilere benzer.**
+ **IgG3 eksikliğine Wiskott-Aldrich sendromu eşlik edebilir.**

6. HİPERİMMÜNGLOBULİN M SENDROMU

- B hücre sayısı normaldir. **Plazma IgM artmış; IgA, IgE ve IgG azalmıştır. T lenfositlerin antijene yanıtları düşüktür.**
- **Tonsil ve lenf dokuları küçüktür.** Yaygın verruca vulgaris, kriptosporidyum gastroenteriti ve karaciğer hastalığı ortaya çıkar. Otoimmün hastalıklar sıktır.

7. DUNCAN SENDROMU (X'E BAĞLI GEÇİŞ GÖSTEREN LENFOPROLİFERATİF SENDROM-XLPS)

- **EBNA'ya karşı antikor yapılamadığından fatal enfeksiyöz mononükleoz ve B hücreli lenfoma ile karakterizedir.** Tedavi kök hücre naklidir.

HÜCRESEL İMMÜN YETMEZLİKLER

Klinik Özellikler

- Klinik bulgular **genellikle ilk 3 ayda** ortaya çıkar.
- Özellikle **intraselüler patojenler** enfeksiyonlarda rol alır ancak **fırsatçı mikroorganizmalar** (Pnömosistis carini, kriptosporidiyum); yüzeyel **mantar** enfeksiyonları (oral moniliyazis); virüs enfeksiyonları (CMV, EBV, HSV) kliniğin önemli parçalarıdır.
- **Canlı aşılarla yaygın enfeksiyon riski** vardır. **BCG** en önemlilerindendir.
- P-A akciğer grafisi veya tomografide **timus atrofik** olarak görülür veya görülemez.
- Kan ve kan ürünleri ışınlanmadan kullanılırsa **GVHD** gelişebilir.
- **Tedavi:** Kök hücre transplantasyonudur.

Laboratuvar Özellikler

- **Candida deri testi, T-hücre fonksiyonunun en ekonomik testidir. Ancak PPD de kullanılabilir.**

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 117

1. Di George Sendromu

- **22q11 mikrodelesyonu** sonucu **paratiroid bezi ve timusun gelişim kusurları** vardır.
- Paratiroid aplazisi-hipoplazisine bağlı olarak **yenidoğanda konvülsiyona** neden olan **geç,** kalıcı **hipokalsemi** olur. Timus aplazisi-hipoplazisinden dolayı **doğumdan itibaren mantar, virüs ve P. Jiroveci enfeksiyon riski** altındadır. Kan transfüzyonundan sonra **graft-versus-host** hastalığı ortaya çıkabilir.
- Konjenital kalp defektleri (en sık **konotrunkal kalp anomalileri**-BAT, trunkus arteriozus, TOF, PVDA), baş anomalileri olabilir. **Sağırlık,** konuşma bozukluğu ve mental retardasyon görülebilir.

2. Kronik Deri ve Mukoza Kandidiazisi

- **T supresör yetmezliğidir, kandidaya geç tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu bozuktur.** İnatçı kandida enfeksiyonları vardır, **sistemik bulgular görülmez.** Otoimmün ve endokrin hastalıklar eşlik eder.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Doğumsal timüs gelişim bozukluğu görülen hastalık…
Di George sendromu

Faringeal Arkuslardan (Yay) Köken Alan Yapılar

ARKUS	SİNİR	KASLAR	İSKELET YAPILARI
1. (mandibula)	Trigeminal (V) (Maksiller-V2 ve mandibuler-V3 dalları)	Çiğneme kasları (Temporal, masseter, Medial ve lateral pterigoidler) Milohiyoid ve digastrik kas (ant) Tensor timpani Tensor veli palatini	Maksilla Premaksilla Mandibula Meckel kıkırdağı Temporal kemiğin squamöz parçası Zigomatik kemik Malleus İnkus
2. (hiyoid)	Fasiyal (VII.)	Stapedius Stilohiyoid Digastrik kas (post) Mimik Kasları (buksinatör, auriküler, frontal, platisma, orbikülaris oris-oküli)	Stapes Stilohiyoid çıkıntı Hiyoid kemik (küçük boynuz) Hiyoid kemik gövdesi (üst)
3.	Glossofaringeal (IX.)	Stilofaringeus	Hiyoid kemik (büyük boynuz) Hiyoid kemiğin gövdesi (alt)
4 ve 6.	Vagus'un sup ve rekurren laringeal dalı (X.)	Krikotiroid Levator veli palatini Farinksin konstriktörleri Larinksin intrinsik kasları Özofagusun çizgili kasları	Tiroid k. Krikoid k. Aritenoid k. Kornikulat k. Kuneiform k.

FARİNGEAL CEP

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 107

2	Palatin tonsiller Tonsiller fossa
3	İnferior paratiroid bezi Timus
4	Süperior paratiroid bezi Ultimobrankial cisim (tiroid bezinin parafolliküler C hücreleri)

FARİNGEAL YARIK

- 1. faringeal yarık hariç diğerleri kaybolmaktadır.
- 1. faringeal yarıktan **dış kulak yolu** oluşur.
- Yarıklar geçici olarak ektodermal epitelle döşeli bir boşluk olan **servikal sinusü** oluşturur, ardından spontan kaybolurlar.
- Eğer kaybolmazlarsa **brankial fistül** ya da kistler oluşur.

Faringeal Yapı Anomalileri

Anomali	Köken Aldığı Yapı
Yarık damak-dudak Treacher Collins Sendromu	1.faringeal arkus

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 107

DiGeorge Sendromu	3. ve 4.faringeal cep

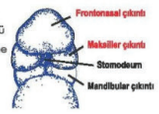
FARİNGEAL MEMBRAN

- 1. faringeal membran hariç diğerleri kaybolmaktadır.
- 1. faringeal membrandan timpanik membran oluşur.
- **Timpanik membran** her **3 germ yaprağından** da köken alır.

YÜZÜN GELİŞİMİ

Yüz gelişimi 4-8.haftalar arası gerçekleşir. İnsana özgü yüz görünümü embriyonik dönem bitiminde ortaya çıkar.

- Yüz taslakları **Prosensefalon** ve **Rombensefalonun** indüklemesiyle oluşmaya başlar. Böylece stomadeum etrafında 5 adet yüz kabartısı belirir:
- **Frontonazal** kabartı **(1)**
- **Maksiller** kabartı **(2)**
- **Mandibuler** kabartı **(2)**
- Yüzün **ilk oluşan** kısmı **alt çene** ve **alt dudaklar**dır.
- Medial ve ve Lateral nazal kabartılar **6. haftada** oluşmaya başlarlar.
- **Medial nazal** ve **Maksillar** kabartıların kaynaşması **üst çene ve üst dudağı** oluşturur.
- Medial nazal kabartıların kaynaşması ise **İntermaksiller segmenti** oluşturur.
- **İntermaksiller segmentten aşağıdaki yapılar gelişir:**
- Üst dudak orta kısmı **(filtrum)**
- Üst çene **premaksiller** bölümü
- Üst çene premaksiller bölüme eşlik eden **gingiva**
- **Primer damak**



DAMAK GELİŞİMİ

- Palatogenez 6-12.haftalarda oluşur.
- **Primer damak,**
- **İntermaksiller segment**ten (Median Palatal çıkıntılar) oluşur.
- Maksillanın **Premaksiller parça**sını oluşturur.
- Üst dudak ve primer damak yapısı, maksiller prosesler ile medial nazal prosesin birleşiminden meydana gelir.
- **Embriyolojik gelişim sırasında primer damağın oluşumu, 28.-38. Günlerde gerçekleşir.**
- **Sekonder damak,**
- **Maksiller kabartı**dan oluşur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Doğumsal timüs gelişim bozukluğu görülen hastalık...
Di George sendromu

İmmün Yetmezlikler - Özet

B hücre Yetmezlikleri	• **Ağırdan hafif kliniğe doğru:** Bruton → CVID → İzole IgA eksikliği	
	Bruton	• **BTK** gen mutasyonu **(X'e bağlı agammaglobülinemi)** • **Pre-B** ve **pro-B** lenfositlerin **matür B** hücrelerinde **dönüşümü** bozuktur
	CVID	**B** hücrelerinin **plazma** hücrelerine **dönüşümü** bozulmuştur
	İzole IgA eksikliği	**En sık** görülen primer immün yetmezliktir
T hücre Yetmezlikleri		• **X'e bağlı ortak gama zincir** • **ADA Eksikliği (OR)**
	Di George	**3. ve 4. faringeal yarıkların** gelişim kusuru → timus ve paratiroid ∅ **(timik hipoplazi)**
	Hiper IgM	T hücre yüzeyindeki **CD40L (CD154)** mutasyonu **(B_L antikor switching** ∅)
	MHC II eksikliği	**Boş lenfosit sendromu** da denir. **SCID** benzeri klinik görülür.

CVID: yaygın değişken immün yetmezlik; SCID: şiddetli kombine immün yetmezlik

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 026

Wiskott-Aldrich Sendromu: X'e bağlı resesif geçiş (WASP gen mut.)
- W → IgM anormal, miktrombositopeni
- A → IgA ↑
- T → Trombositopeni
- E → Egzema, IgE ↑

- R → Reküren piyojenik enfeksiyon
  - IgG, IgM → ↓ veya değişmez
  - Otoimmün hastalık, malignite (AML, MSS lenforetiküler hastalık, B hücreli lenfoma) riski ↑

AMİLOİDOZ

Amiloidoz Sınıflaması

Klinikopatolojik sınıf	İlişkili hastalıklar	Majör fibril proteini	Kimyasal ilişkili prekürsör protein
Sistemik (jeneralize) Amiloidozis			
Amiloidozla birlikte plazma hücre proliferasyonları (primer amiloidozis)	Multiple miyelom ve diğer monoklonal B hücre proliferasyonları	AL	İmmünglobülin **hafif zincirleri**, başlıca λ tip
Reaktif sistemik amiloidozis (sekonder amiloidozis)	Kronik iltihabi durumlar	AA	SAA
Hemodiyalize bağlı amiloidozis	Kronik renal yetmezlik	Aβ2m	β2-mikroglobülin
Herediter Amiloidozis			
Ailevi Akdeniz ateşi		AA	SAA
Ailesel amiloidotik nöropatiler (birçok tip)		ATTR	Transtiretin
Sistemik senil amiloidoz		ATTR	Transtiretin
Lokalize Amiloidozis			
Senil serebral	Alzheimer hastalığı	Aβ	APP
Endokrin	Tip 2 diyabet		
Meduller tiroid karsinomu		ACal	Kalsitonin
İzole atriyal amiloidozis		AANF	Atrial natriüretik faktör

Amilodoza Dair
- %95 fibril proteinlerinden ve **%5 P komponentinden** oluşur. **P komponenti** bütün amiloid tiplerinde **aynıdır**.
- Kongo red ile boyanmasının ve polarize mikroskopta **yeşil renge dönmesinin sebebi** yapısında bulunan **kıvrımlı (çapraz)** β **tabakalardır.**
- **β2-mikroglobulin: Hemodiyalize** giren hastalarda tendon (**en sık** klinik **karpal tünel**) ve sinoviyada birikir.
- Amiloidin kendisi inflamatuar süreçlerin sonucu olmasına rağmen ekstrasesüler biriken amiloid protein **inflamasyona neden olmaz !!!**
- **Sekonder (Reaktif) amiloidoz:**
  - Kronik inflamasyonlarda makrofajlardan sentezlenen **IL-1** ve **IL-6**'ya bağlı. **Nedenleri: Romatoid artrit** (en sık neden), Anklizoan spondilit, FMF, inflamatuar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit, **crohn hastalığı**), bronşiektazi, **tüberküloz**, kronik osteomyelit, eroin kullanımı, kronik deri enfeksiyonları, RCC, **Hodkgin lenfoma**
- **Heredofamilyal amiloidoz:** En sık görüleni **ailevi akdeniz ateşi (FMF)**dir. **Pyrin** gen mutasyonu **(OR)** ilişkilidir.
- **Familyal amiloid polinöropatisi, mutant transtiretin (TTR) (OD) periferik** sinirlerde birikimi ile gider
- **Senil amiloidoz:** en sık **kalpte (RKMP, aritmi), transtiretin** birikimi ile karakterize amiloid formudur.
- **Organ tutulumları:**
  - **Primer** amiloidoz, **sekonderin tuttuğu organları ve ayrıca** kalp, sindirim sistemi, periferik sinirler, deri ve dili tutar.
  - **Sekonder** amiloidoz tutulum → **böbrek, karaciğer, dalak lenf nodu, adrenal** ve **tiroid**
  - **En sık** ve en **ciddi** tutulum **böbrek** tutulumudur. **En sık ölüm** nedeni de budur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Doğumsal timüs gelişim bozukluğu görülen hastalık...
Di George sendromu

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

52. Aşağıdaki primer immün yetmezlik sendromlarından hangisi tirozin kinaz gen mutasyonu nedeniyle lenfositlerin matürasyonunda defekt sonucu gelişir?

A) X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom
B) Hiper IgM sendromu
C) Bruton'un X'e bağlı agammaglobülinemisi
D) İzole IgA eksikliği
E) DiGeorge hastalığı

*"**Bruton'un X'e bağlı agammaglobulinemisi BTK gen mutasyonuna bağlıdır. Bu mutasyon B lenfositlerinin matürasyonunu engelleyerek ağır hipogammaglobulinemi ile sonuçlanır.**"*

Bruton'un X'e bağlı agammaglobülinemisi, *Bruton tirozin kinaz* **(BTK)** genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. BTK, **B lenfosit gelişiminde** kritik rol oynayan bir tirozin kinazdır. Mutasyon nedeniyle **pre-B hücrelerinden olgun B hücrelerine geçişte blokaj** olur ve perifere olgun B hücreleri çıkamaz. Bu da dolaşımdaki **immünglobulinlerin** ciddi şekilde **azalmasına** yol açar. Klinik olarak **bebeklik** döneminde **tekrarlayan bakteriyel** enfeksiyonlarla kendini gösterir.
X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom, *SAP* (SLAM-associated protein) gen mutasyonları sonucu gelişir.
Hiper IgM sendromu, CD40L veya CD40 mutasyonlarına bağlı olarak izotip switching defekti ile karakterizedir.
İzole IgA eksikliği, en sık görülen primer immün yetmezliklerden biri olup, B hücrelerinde selektif IgA üretiminde bozukluk vardır.
DiGeorge hastalığı, 22q11.2 delesyonuna bağlı timik hipoplazi/aplazi ve T hücre yetmezliği ile karakterizedir.

Doğru Cevap: C

53. Primer immün yetmezlik ön tanısıyla araştırılan üç yaşındaki erkek çocuğun fizik muayenesinde lenf nodları güçlükle palpe ediliyor. Lenf nodu biyopsisinde rudimenter germinal merkezler görülüyor.

Bu hastada aşağıdaki hücre tiplerinden hangisinin gelişiminde bozukluk olması beklenir?

A) Foliküler dendritik hücre
B) CD4 (+) T lenfosit
C) Monosit
D) B lenfosit
E) CD8 (+) T lenfosit

Rudimenter germinal merkez varlığı, gelişiminde temel rol oynayan **B lenfosit** eksikliği veya fonksiyon bozukluğu düşündürür. **Germinal merkezler,** antijenle uyarılmış B hücrelerinin yoğun proliferasyon, somatik hipermutasyon ve izotip değişimi geçirdiği yapılardır. **Eğer B hücre gelişimi bozuk**sa bu merkezler tam olarak oluşamaz. **Bruton'un X'e bağlı agammaglobulinemisi** gibi B hücre yetmezliklerinde, kanda ve sekonder lenfoid organlarda **B hücreleri azalır** ve lenfoid organlarda **germinal merkezler yok ya da rudimenter** halde bulunur. Bu nedenle bu hastada B lenfosit gelişim bozukluğu beklenir.
Foliküler dendritik hücre gelişimi stromal kökenlidir ve doğrudan B hücre gelişiminden etkilenmez.
CD4 (+) T lenfosit eksikliği bu tabloda tipik değildir; germinal merkez oluşumuna yardımcı olur ama rudimenterlik temel olarak B hücre eksikliğine bağlıdır.
Monosit gelişimi normaldir; germinal merkez oluşumunda primer rolleri yoktur.
CD8 (+) T lenfosit gelişimi de bu tabloda normaldir ve germinal merkez yapısından doğrudan sorumlu değildir. **Doğru Cevap: D**

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 063

54. Yenidoğan bir bebekte hipokalsemi, dismorfik yüz, timik hipoplazi ve kardiyak anomaliler saptanıyor.

I. 3. ve 4. faringeal cepler defektiftir
II. İleri yaşlarda şizofreni riski artmıştır
III. 22q11 del saptanabilir

Bu hasta için yukarıdakilerden hangisi/hangileri doğrudur?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) Yalnız III
D) I ve III E) I, II, III

Verilen bulgular **hipokalsemi, dismorfik yüz, timik hipoplazi** ve **kardiyak anomaliler** olup bu tablo **DiGeorge sendromu** ile tam uyumludur. **3. ve 4. faringeal ceplerin gelişim defekti** nedeniyle **timus** ve **paratiroid bezleri** gelişemez, bu da **T hücre yetmezliği** ve **hipokalsemi** ile sonuçlanır. Hastaların %90'ında **22q11 delesyonu** saptanır,.
Ayrıca, **şizofreni riski** bu hastalarda artmış bulunmuştur.
Dolayısıyla I, II ve III ifadelerinin **tamamı doğrudur**.

Doğru Cevap: E

55. Otuz yaşında kadın hasta normal vajinal yolla termde bir kız çocuğu dünyaya getiriyor. Doğumdan bir saat sonra bebekte tetani gelişiyor. Fizik muayenede boyunun ve kilosunun 55 persentil olduğu görülüyor. Laboratuvarda serum kalsiyumu 6.3 mg/dl, fosfat 3.0 mg/dl olarak saptanıyor. Sonraki bir yıl boyunca bebekte *P. jirovecii* ve *A. fumigatus*'a bağlı tekrarlayan pnömoni atakları ve parainfluenza virüse ve herpes simpleks virüse bağlı üst solunum yolu enfeksiyonları gelişiyor.

Aşağıdakilerden hangisi bu durumu <u>en iyi</u> açıklar?

A) Doğum esnasında anneden HIV enfeksiyonunun geçişi
B) Pre-B hücrelerinin matür B hücrelerine dönüşmesinde defekt
C) B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesinde defekt
D) Adenozin deaminaz geninde defekt
E) Üçüncü ve dördüncü faringeal ark gelişiminde defekt

Soruda tarif edilen tablo **DiGeorge sendromuna** tipiktir. **Üçüncü ve dördüncü faringeal ceplerin gelişim defekti** sonucu **timus** ve **paratiroid bezleri** gelişemez. **Timik hipoplazi** nedeniyle **T hücre yetmezliği** gelişir ve bu da hücresel immünitenin zayıflamasına yol açar. Bu yüzden hastada **tekrarlayan fungal (P. jirovecii, A. fumigatus)** ve **viral (parainfluenza, herpes simpleks)** enfeksiyonlar görülür. **Hipokalsemi** ise **paratiroid bezlerinin gelişim eksikliği** sonucu gelişir ve buna bağlı olarak **tetani** gelişebilir.
Bu tablo diğer seçeneklerle açıklanamaz ve **en iyi açıklayan mekanizma üçüncü ve dördüncü faringeal ark gelişim defektidir**.
Doğum esnasında anneden HIV enfeksiyonunun geçişi → HIV enfeksiyonunun bu kadar erken dönemde böyle bir tablo yaratması beklenmez.
Pre-B hücrelerinin matür B hücrelerine dönüşmesinde defekt → Bu tablo daha çok **Bruton agammaglobulinemisi** ile ilişkilidir; bu hastada ise **T hücre yetmezliği** esas belirleyici sorundur.

İLGİLİ NOTLAR

Sınavda sorgulanan bilgi kitabımızda farklı şekilde sorgulanmış...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör…
IL-8

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

PATOLOJİ / İNFLAMASYON — TUSEM

- Nörotransmitter transportu bozuk ➔ **nörolojik defisit**
- Trombositlerde granül transportu bozuk ➔ **kanama**
- Ayrıca mikrotübüllerdeki bozukluk sonucu kemotaksis de bozuk

NÖTROFİL EKSTRASELÜLER TUZAKLARI (NET)

Özellikle bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı nötrofiller tarafından oluşturulmuş **ekstraselüler fibriler ağlardır (nükleer kromatin içerirler).**

- Bu kromatinin **antimikrobiyal peptid ve enzimleri bağlar,** dolayısı ile mikrobisid özellik gösterir. Enfeksiyon alanlarında nötrofiller mikroorganizmaları fibrillerde tuzaklayarak, fagositoz yapmadan mikroorganizmaların öldürülmesinde ek bir mekanizma sağlar. **Enfeksiyonun yayılmasını engellerler.**
- NET oluşum sürecinde nötrofillerin çekirdekleri kaybolur ve hücre ölür. **(NETozis)**
- Nötrofiller dışında yanında eozinofil ve mast hücrelerinde de görülebilir. Bu kromatin



Şekil: NETozis gelişimi

Temel Bilimler 67. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 015

ANTİİNFLAMATUAR AJANLAR

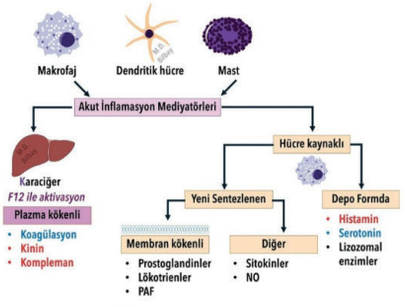
IL-4/IL-10/IL-13, TGF-beta, Lipoksinler, Nitrik oksit, Resolvin-Protektin

* Hem inflamatuar hen anti-inflamatuar => NO

İNFLAMASYONUN MEDİYATÖRLERİ

Hücreler tarafından üretebilir ya da **plazmada çözünür halde bulunan proteinlerdir.**

- **Plazma kaynaklı** medyatörler **kompleman** sistemi, **koagülasyon** sistemi ve **kinin** sistemidir.
- Bir kısmı inflamatuar hücre granüllerinde **depo**lanır ve hücre aktive olduğunda hızla salınarak erken dönem etkilerde rol oynarlar. **(histamin, seratonin gibi)** Kalan mediyatörler ise uyarana yanıt olarak o esnada **de novo** sentezlenir.
- Akut inflamasyon mediyatörlerini üreten ana hücreler doku **makrofaj**ları, **dendritik** hücreler ve **mast** hücreleridir. Ancak endotel hücreleri, trombositler, nötrofiller ve epitel hücreleri mediyatörlerin bazılarının sentezine neden olurlar.
- Mediyatörlerin **çoğu kısa ömürlü**dür.



Şekil: İnflamasyonun kimyasal mediyatörleri

15

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör…
IL-8

IL-8, *kemotaktik* moleküldür, dolayısıyla **inflamasyonu azaltıcı** etkisi söz konusu **değildir.**

Temel Bilimler 67. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 013

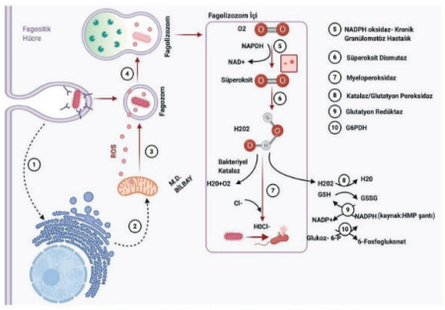
- **Kemotaksis:** lökositlerin **inflamasyon alanına spesifik hareketine** denir. En önemli kemotaktik moleküller;

Majör:
- **N-formilmethyonin (Bakteride üretilir! En sık ekzojen kaynak !)**
- Sitokinlerden özellikle **IL-8 (İnsanda üretilir! Alfa kemokin' dir ! IL-8 = alfa kemokin = C X C kemokin)**
- **Kompleman C5a**
- **Araşidonik asit metabolitlerinden Lökotrien B_4**

Minör:
- **Doku yıkım ürünleri**
- **C-C kemokinler:** Eotaksin (eozinofil için), MCP-MİP (makrofaj için), **RANTES (lenfosit için)**

Akut inflamasyonda genel olarak ilk **24 saatte** olay bölgesine önce **nötrofiller, 24-48 saatten sonra makrofajlar** gelir. Ancak bunun **istisnaları** olabilir. **Pseudomonas** enfeksiyonlarında **nötrofil** infiltrasyonu **günlerce** sürebilir. Bazı **viral** enfeksiyonlarda **lenfositler, alerjik** reaksiyonlarda **eozinofiller dominant** hücre olabilir.

FAGOSİTOZ VE ZARARLI AJANIN ORTADAN KALDIRILMASI



Şekil: Fagositik hücrede patojen yok etme süreci

- Zedelenme alanında toplanan lökositler ölü hücreleri ve mikroorganizmaları tanımak için önce **aktive olurlar,** sonra yabancı partikülleri **fagosite eder ve öldürürler.**
- **Fagositoz 3 aşamada** gerçekleşir:
  - Partikülün **tanınması** ve **lökosite bağlanması,**
  - Partikülün **hücre içerisine alınması ve fagositik vakuol** oluşumu,
  - Partikülün **öldürülmesi ve parçalanması**

- **Partikülün Tanınması ve Lökosite Bağlanması:**
  - Lökositler yüzeyinde bulunan mannoz ve scavenger reseptörleri gibi birçok reseptör ve opsoninler aracılığıyla mikroorganizmaları tanır ve tutunur.
  - Bazı **konak proteinleri** mikroorganizmaların ve ölü hücrelerin **üzerini kaplar** ve lökositlerde bulunan **spesifik reseptörlerine bağlanarak lökositlerin mikroorganizmalara tutunmasını ve fagositozunu** kolaylaştırırlar. Bu işleme **opsonizasyon,** bunu gerçekleştiren protein yapılarına **opsonin** denir.
  - **En önemli opsoninler;**
    - Kompleman sisteminden **C3b**
    - **IgG (Fc parçası üzerinden)**
    - **Kollektinler** (mannoz bağlayan protein/ plazma lektinleri)
    - Fibronektin, CRP, fibrinojen
    - Makrofajlarda bulunan integrinlerden özellikle **MAC1** integrini de mikroorganizmaları fagositoz için bağlayabilir. Bu yüzden makrofajlardaki MAC1 integrinine **non opsonin tanıma molekülü** denir.
- **Partikülün Hücre İçerisine Alınması ve Fagositik Vakuol Oluşumu:**
  - Bu yollarla tanınan mikroorganizmaların etrafında lökositten uzanan yalancı ayaklar ile partikülün çevresi sarılarak fagostik vakuol oluşturulur.
  - Fagositik vakuol sitoplazmada lizozom membranı ile birleşir ve **fagolizozom** meydana getirilir.
- **Partikülün Öldürülmesi ve Parçalanması:**
  - Fagositoz sonrası lökositlerde mikropların öldürülmesi, serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit radikalleri ve lizozimlerde bulunan çeşitli moleküller ile gerçekleşir.
  - Fagositoz sonrası lökositlerde, fagolizozom membranında yoğunlaşan **fagosit oksidaz (NADPH oksidaz)** oksijeni hızla **süperoksite** dönüştürür. Süperoksit, süperoksit dismutaz ile **hidrojen perokside (H2O2)** dönüşür. H2O2, **myeloperoksidaz (MPO)** enzimi ile ortamda Cl varlığında **hipoklor ($HOCl^-$)** radikaline döner. Hipoklor radikali mikroorganizmaları halojenizasyonla veya protein ve lipit peroksidasyonuyla öldürür.

13

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör...
IL-8

APOPTOZİS

- **Kullanım süresi dolan hücrelerin ortadan kaldırılmasıdır. Çevre dostu** ölümdür. Etrafa zarar vermeden kendi kendine ölümdür. **Apoptozisin özellikleri; programlıdır; enerji bağımlıdır; inflamasyon yoktur. Apoptozisin aşamaları;** hücre daralması, kromatin yoğunlaşması, apoptotik cisim formasyonu ve DNA kırılmasıdır. **Nötrofil apoptozisini inhibe edenler: TNF, IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF ve INF-γ gibi inflamatuvar ürünler (proinflamatuvarlar) Aktive makrofajlarda apoptozisi hızlandıranlar: IL-4 ve IL-10 (antiinflamatuvar)**

NEKROPTOZİS

- **Nekroz, plazma membran bütünlüğünün bozulması, sitoplazmik içeriklerin dışarı çıkması, hücre yıkımı bulguları ile birlikte genelde hücre çekirdeğinin sağlam kalması** ile karakterizedir. **Nekroptozis** ise belirli uyarılara cevap olarak **programlı şekilde nekroz gelişmesidir.**

PİROPİTOZİS

- **Piropitozis inflamazom ile aktive olan proinflamatuvar kaspaz enzimlerinin aktivitesine bağlı olarak görülen düzenli hücre ölümüdür. Kaspaz 1 düzeyi yüksek olanlarda,** makrofaj, dentritik hücre ve nötrofillerde görülür. **Travma hastalarında artmıştır.**

TRAVMAYA İMMÜN CEVAP

Temel Bilimler 67. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı
Sayfa 034

Proinflamatuvar ve Anti-inflamatuvar sitokinler

Proinflamatuvar	Anti-inflamatuvar
• TNF-α • IL-1- α/β • IL-2 • IL-6 • IL-8 • IFN-Y • PAF • TNFR 1/TNFR 2	• IL-4 • IL-10 • IL-13 • IL-1ra • PGE2 • TGFβ • TNF alfa bağlayıcı faktör

- Sitokinler yara iyileşmesinin ve enfeksiyonlara karşı immün cevabın unsuru olarak **endokrin, parakrin ve otokrin yollarla hücre-hücre iletişimini sağlarlar. Sitokinler inflamatuvar cevabın en güçlü medyatörleridir. Ateş, lökositoz, solunum ve kalp hızında değişikliklere** yol açarlar. Yara iyileşmesini sağlarlar. Septik şokta gözlenen karakteristik değişikliklerden aşırı üretilmiş proinflamatuvar sitokinler sorumludur.
- **Hemodinamik dengenin bozulması** (septik şok), **metabolik düzensizlikler** (kas kaybı) **kontrolden çıkarsa,** oluşabilecek abartılı sitokin cevabının sonucu **organ yetmezliği ve ölüm** gelişebilir. **Proinflamatuvar sitokinler;** diğer sitokinlerin sentezlenmesini ve fonksiyonunu arttıranlar, antiinflamatuvar sitokinler ise diğer sitokinlerin sentezlenmesini ve fonksiyonunu azaltanlardır.
- İnflamatuar bir uyarıdan sonra ortaya çıkan sitokin sinyali karşıt yönlerde yapılan ince ayar gibidir; sadece **"siyah ve beyaz" Grinin tonları** olarak düşünmek bir orkestra gibi çalıştığını algılamak gerekir.
- **Th1 hücrelerinin görevi intraselüler patojenlerin tanınması ve öldürülmesidir (hücresel immünite). Th2 hücrelerinin görevi antikor yapımıdır (humoral immünite). Th17 hücrelerinin görevi mukozal bağışıklık ve bariyer bütünlüğüdür.**
- Yardımcı T lenfositleri genel olarak Th1 ve Th2 olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. **TH1 hücreleri hücresel immün yanıtı düzenler** ve IFN-gama, IL-2, ve IL-12 salgılar. **Th2 hücreleri, humoral immüniteyi düzenler** ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL -13 üretir.
- **Th1 hücrelerinin aktivitesi proinflamatuvar, Th2 hücrelerininki antiinflamatuvar olarak tanımlanır.** Sağlıklı bağışıklık sisteminde **Th1 / Th2 cevabında bir denge** vardır. **Yaralanma sonrasında Th1 diferansiyasyonu ve sitokin yapımı azalır; Th2 diferansiyasyonu ve onların sinyalizasyon ürünleri artar.** Sonuç olarak hem makrofaj aktivasyonu hem de proinflamatuvar sitokin sentezi inhibe edilir. Ameliyat ve travma sonrasında aktive monosit ve makrofajların IL-12 üretiminde azalma ile giden bu dengesizlik enfeksiyon komplikasyonu riskini arttırır.
- **TH1 aktivasyonu bakteriyel patojenlere karşı savunmada çok önemlidir.** Ancak, **ağır travma veya sepsis ile indüklenen kritik hastalık sırasında TH2 baskındır.** Bu durum güçlendirilmiş sitokin sinyalizasyonu aracılığıyla immün regülasyon bozukluğunu şiddetlendirebilir. Yanık yaralanmasında **T düzenleyici hücreleri, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-beta), salgılamasıyla T- hücre fonksiyonu baskılanabilir.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör…
IL-8

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Partikülün tanınması ve lökosite bağlanması:

- Bazı **konak proteinleri** mikroorganizmaların ve ölü hücrelerin **üzerini kaplar** ve lökositlerde bulunan **spesifik reseptörlerine bağlanarak lökositlerin mikroorganizmalara tutunmasını ve fagositozunu** kolaylaştırırlar. Bu işleme **opsonizasyon,** bunu gerçekleştiren protein yapılarına **opsonin** denir.
  - **En önemli opsoninler;**
    - Kompleman sisteminden **C3b**
    - **IgG (Fc parçası üzerinden)**
    - **Kollektinler** (mannoz bağlayan protein/ plazma lektinleri)
    - Fibronektin, CRP, fibrinojen
    - Makrofajlarda bulunan integrinlerden özellikle **MAC1** integrini de mikroorganizmları fagositoz için bağlayabilir. Bu yüzden makrofajlarda MAC1 integrinine **non opsonin tanıma molekülü** denir

LÖKOSİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI VE HASTALIKLAR

Lökositler damar duvarına **adeze olamaz** (yapışamaz) → **rekürren bakteriyel enfeksiyon, yara iyileşmesinde gecikme** (MAC-1 ÖNEMLİ), **göbek bağının geç düşmesi görülür.**

LÖKOSİT ADEZYON DEFEKTİ-1 (LAD-1)

Adezyonda rol oynayan Beta2 integrinlerinden LFA-1 ve MAC-1 (CD11/18) eksikliği

LÖKOSİT ADEZYON DEFEKTİ-2 (LAD-2)

Yuvarlanmada (Rolling) rol oynayan Sialyl-Lewis X'i kodlayan fukozil transferaz enzim mutasyonu

ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK GRANULOMATÖZ HASTALIĞI

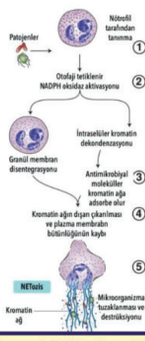
NADPH (fagosit oksidaz) oksidaz defekti

- **Süperoksit ve diğer radikaller oluşturulamaz** → bakteri ölmez
- Makrofajdan çok zengin iltihap → **granülom**
- Nitro blue tetrazolium **(NBT) testi** → **negatif**
  - Miyeloperoksidaz defekti → NBT testi pozitif
- **Katalaz pozitif** bakterilerin (S.aureus) **enfeksiyon sıklığında artış**

CHEDİAK HİGASHİ: LYST (LİZOZOMAL MEMBRAN TRAFİĞİ) GEN MUTASYONU

- Nötrofillerde defektif degranülasyon ve buna sekonder fagolizozom füzyon bozukluğu → nötropeni ve nötrofiller içerisinde dev (defektif) lizozomal granüller
- Melanin transportu bozuk → **albinizm**
- Nörotransmitter transportu bozuk → **nörolojik defisit**
- Trombositlerde granül transportu bozuk → **kanama**
- Ayrıca mikrotübüllerdeki bozukluk sonucu **kemotaksis** de **bozuk**

NÖTROFİL EKSTRASELÜLER TUZAKLARI (NET)



Özellikle bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı nötrofiller tarafından oluşturulmuş **ekstraselüler fibriler ağlardır (nükleer kromatin içerirler).**

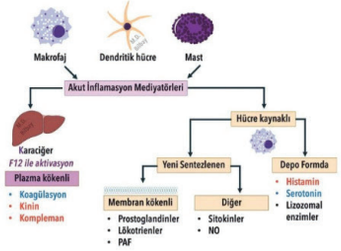
- Bu kromatin **antimikrobiyal peptid ve enzimleri bağlar,** dolayısıyla mikrobisid özellik gösterir. Enfeksiyon alanlarında nötrofiller mikroorganizmaları fibrillerde tuzaklayarak, **fagositoz yapmadan** mikroorganizmaların öldürülmesinde ek bir mekanizma sağlar. **Enfeksiyonun yayılmasını engellerler.**
- Nötrofillerin çekirdekleri kaybolur ve hücre ölür.

Temel Bilimler 67. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 012

ANTİİNFLAMATUAR AJANLAR

- IL-4/IL-10/IL-13, TGF-beta, Lipoksinler, Nitrik oksit, Resolvin-Protektin
- * Hem inflamatuar hem anti-inflamatuar → NO

İNFLAMASYONUN MEDYATÖRLERİ



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör…
IL-8

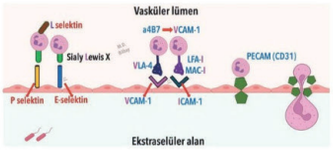
moleküld
ür,
inflamasyonu
etkisi söz
konusu **değildir.**

TRANSSİTOZ ARTIŞI

- VEGF etkisi ile endotelyal geçirgenlik artışıdır.

Lökositlerin inflamasyon alanında toplanması:

- **Sırasıyla; marjinasyon- yuvarlanma-adezyon-transmigrasyon-kemotaksis** aşamalarından meydana gelir.
  - Hepsinden **önce staz** vardır ! Aralarından **sadece kemotaksis ekstravasküler** alanda gerçekleşir.



- **1. Marjinasyon ve Yuvarlanma (rolling)**
  - Yuvarlanma → Selektin
- **2. Adezyon**
  - Adezyon → İntegrin
- **3. Diapedez (transmigrasyon)**
  - PECAM (CD31)
- **4. Kemotaksis**
  - Kemotaktik maddeler

Klinik özellikler:

- **Sialy Lewis X'ı** sentezleyen enzim; **fukozil transferaz** (mutasyonunda LAD-2)
- **VLA-4 (α4-integrin) monoklonal antikoru** ⇒ Natalizumab: MS ve Crohn tedavisi
  - Yan etki: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
- **Diapedez (Transmigrasyon)**: En sık görüldüğü alan postkapiller venüller
  - CD31 ⇒ Vasküler neoplazm marken

Endotel ve Lökosit Adezyon Molekülleri

Molekül	Ligand
• **L selektin:** Lenfosit ve Lökosite (nötrofil, monosit)	• Endotel hücrelerindeki GlyCAM-1, CD34 ve MadCAM-1'e yapışır
• **E-selektin: TNF ve IL-1 ile ekspresyonu artar (endotel)** • **P selektin:** Endotel, Weibel Palade cisimciklerinde (trombosit) bulunur. Histamin, trombin, TNF ve IL-1 ile ekspresyonu artar.	• Sialy Lewis X glikoproteini (nötrofil, monosit ve T lenfosit)
• **β1 integrin** (VLA-4): lökosit • **β2 integrin** (LFA-I VE MAC-I): lökosit	• VCAM-1: endotel • ICAM-1: endotel • VCAM-1: endotel

Temel Bilimler 67. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 011

- **Kemotaksis:** lökositlerin **inflamasyon alanına spesifik hareketine** denir. En önemli kemotaktik moleküller;

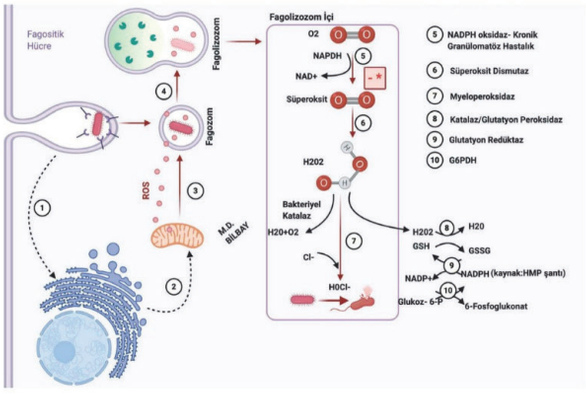
Majör:

- **N-formilmethyonin (Bakteride üretilir ! En sık ekzojen kaynak !)**
- Sitokinlerden özellikle **IL-8 (İnsanda üretilir ! Alfa kemokin' dir ! IL-8 = alfa kemokin = C X C kemokin)**
- **Kompleman C5a**
- **Araşidonik asit metabolitlerinden Lökotrien B_4**

Minör:

- **Doku yıkım ürünleri**
- **C-C kemokinler:** Eotaksin (eozinofil için), MCP-MİP (makrofaj için), **RANTES (lenfosit için)**

FAGOSİTOZ VE ZARARLI AJANIN ORTADAN KALDIRILMASI



Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör…
IL-8

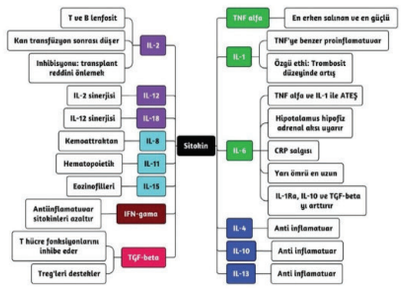
3 TRAVMAYA SİSTEMİK CEVAP VE METABOLİK DESTEK

- **İnflamasyon olmazsa iyileşme olmaz.** Her tür travmatik yara, cerrahi insizyon ve anastomoz iyi kontrol edilen inflamasyon süreciyle iyileşir.
- **Hasarla ilişkili moleküller (DAMP)** → HMGB1, Isı şok proteinleri, S 100 protein, Hyalüronan, Formil peptitler (mitokondriyel), IL-1 alfa
- **HMGB1 uyarısına bağlı ortaya çıkan proinflamatuvar uyarılar** → Makrofaj, monosit ve dendritik hücrelerden sitokin ve kemokin salınımı, Nötrofil aktivasyon ve kemotaksisi, Artmış geçirgenliği de içeren epitelyal bariyer fonksiyonunu bozar, Platelet yüzeyinde artmış **prokoagülan aktivite**
- **Kalıp tanıma reseptörleri sinyalleşmesi** → **Toll benzeri reseptörlerin** hücre içindeki kısmı IL-1 reseptörü ile benzerdir. TLR3 ise miyeloid diferansiyasyon faktörü 88 **(MyD88)** ile birleşerek sinyal aktarımı yapar. Bu sinyaller sonuçta **nükleer faktör-kappa B** genlerini uyarırlar ve **inflamatuvar sitokin** üretimi artar.
- **Vücutta hücre harabiyeti ile oluşan değişiklikler** → Negatif nitrojen dengesi, Yeni protein sentezinin kısıtlanması, İntrasellüler elektrolitlerin kaybı, **Glikojenoliz, glukoneogenez, plazma yağ asitlerinde artış.**
- **Azalan Hormonlar** → T3, T4 **(serbestler normal totaller azalmış)**
- **Bifazik Hormonlar** → Glukagon, İnsülin **(önce azalır sonra artar)**
- **Arka Hipofiz** → ADH, Oksitosin
- **CRH, ACTH ve Kortizol** → Kortizol Toll like reseptörleri ve nükleer faktör kappa B'nin hedef genlere ulaşmasını inhibe eder. **Antiinflamatuvar**
- **Makrofaj İnhibitör Faktör (MİF)** → Glukokortikoid antagonisti
- **Ötiroid hasta sendromu** → Yaralanmayı takiben periferik T4'ün T3'e dönüşümü bozulmuştur. T3 düzeyi azalır, rT3 artar, TSH salınımı olmaz.
- **Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)-1** → Yanıklı çocuklarda olumlu, Kritik hastalarda olumsuz
- **Aldosteron** → Nükleer faktör kappa B aktivasyonunu inhibe eder. İnsülin direncine katkıda bulunur
- **Vazopressin (=ADH)** → **Splanknik alanda vazokonstriksiyon**
- **Katekolaminler** → TNF-alfa yapımını azaltır; IL-10 yapımını uyarır. IL-12 yapımını azaltır. Th1 sitokin yapımını azaltır.
- **Isı Şok Proteinleri (HSP)** → Steroidlerin hücre nükleusuna girmesini engeller. Hücre içinde proteinlerin uygun şekilde katlanmasını sağlar ve denetlerler. HSP70'in antiinflamatuvar etkileri vardır.
- **Büyük atıklar + membran** = Fagofor
- **Fagofor + organel** = Otofagozom
- **Otofagozom + lizozom** = Otolizozom

Temel Bilimler 67. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 008

Proinflamatuvar ve Anti-İnflamatuvar sitokinler

Proinflamatuvar	Anti-İnflamatuvar
• TNF-α	• IL-4
• IL-1- α/β	• IL-10
• IL-2	• IL-13
• IL-6	• IL-1ra
• IL-8	• TNF alfa bağlayıcı faktör
• IFN-γ	• PGE2
• PAF	• TGFβ
• TNFR 1/TNFR 2	



- **Kısa süreli açlıkta** (<5 gün) temel enerji kaynağı kas proteinleri ve vücut yağıdır. **Yağlar vücutta en bol bulunan enerji kaynağıdır. Açlık durumunda hepatik glikojen** saatler içinde (<16 saat) tükenir.
- **Travma sonrası ve yoğun bakım hastalarında** temel enerji kaynağı **trigliseridlerdir.**

8

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör…
IL-8

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

24. Aşağıdaki sitokinlerden hangisi başlıca makrofaj kökenlidir ve endotel aktivasyonundan sorumludur?

CTS FOCUS

A) İnterlökin-1 (IL-1)
B) İnterlökin-4 (IL-4)
C) İnterlökin-5 (IL-5)
D) İnterferon-gama (INF- γ)
E) Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β)

Makrofajların fonksiyonlarını sorgulayan bir soru, benzerleri daha önce de çıkmıştı!
Başlıca makrofaj kökenli olan **İnterlökin-1** ve **tümör nekroz faktör (TNF- α)** endotel aktivasyonunu sağlar. Bu sayede damar **endoteli** üzerinde **E-selektin** ve **P-selektin** ekspresyonunu arttırarak inflamatuvar hücrelerin olay yerine gelmesine yardım eder.
Lökotrien B4, araşidonik asit metabolizmasının bir ürünüdür ve kemotaktik etkilidir.
C3b, kompleman sisteminin önemli bir ara bileşenidir ve opsonizan etkili bir maddedir.
TGF-β, özellikle alternatif (M2) makrofajlardan sentezlenir. Yara iyileşmesinde fibrozisten ve antiinflamatuvar etkiden sorumludur.
CXC kemokinler adından da belli olacağı gibi kemotaktik etkili bir moleküldür.
IL-4 ve **IL-5** ise T lenfositlerden salınır, B lenfositleri etkiler.
Endotel aktivasyonunu sağlayan ve makrofajlardan salınan sitokinler… IL-1 ve TNF- α
Doğru Cevap: A

25. Aşağıdaki proteinlerden hangisi bu hastanın akciğerlerinde fibrinoliz, kompleman sistemi aktivasyonu ve proteaz aracılı hasarı inhibe eder?

A) α2-makroglobulin
B) Lizozim
C) Katepsin
D) Laktoferrin
E) Nitrik oksit

İnflamasyonda nötrofillerin başlıca rolü konak defansı ve hasarlı dokunun yok edilmesidir. Bununla birlikte inflamatuvar cevap aşırı veya düzensiz olduğunda kimyasal mediyatörler doku hasarına neden olabilir. Nötrofil kaynaklı **lizozomal enzimler** intrasellüler olarak aktif iken yararlıdır, ekstrasellüler alana salındıklarında ise zararlı olabilir.
İnflamasyon esnasında fagositik hücrelerin salgıladığı proteolitik enzimler **α1-antitripsin** ve **α2-makroglobulini** içeren proteaz inhibitörleri ailesi tarafından düzenlenir. Bu plazma kökenli proteinler **plazmin** ile aktive olan fibrinolizi ve **kompleman sistemi aktivasyonunu inhibe eder.** Böylece akut inflamasyon sırasında nonspesifik doku hasarına karşı korunmaya yardım ederler.
Doğru Cevap: A

26. Aşağıdakilerden hangisi tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa)'nın fonksiyonlarından birisi değildir ?

A) Tümör hücreleri için sitotoksik etkilidir
B) Endotel ve lökosite adezyon moleküllerinin artışına neden olur
C) Fibroblast büyümesinin stimülasyonu yapar
D) Akut faz proteinlerinin sentezini azaltır
E) Nötrofil kemotaksisi, doku hasarı yapar

TNF-alfa:
- Bazı tümör hücreleri için sitotoksik etki.
- Endotel ve lökositte adezyon moleküllerinin artışı. Fibroblast büyümesinin stimülasyonu, damar sentezi (anjiyogenez).
- Akut faz proteinlerinin sentezinde artış (ateş, kaşeksi oluşturmak).
- Nötrofil kemotaksisi, doku hasarı fonksiyonları vardır.

Doğru Cevap: D

27. Aşağıdakilerin hangisinde komplemanverilen özellik doğru eşleşmemiştir?

CTS FOCUS

A) C5a- Kemotaksis
B) C3b-Opsonizasyon
C) C3a-Anafilatoksin
D) C5-9-Hücre yılamı
E) C5a- CD8 aktivasyonu

- **C3a ve C5a:** Anafilatoksin olarak bilinir ve histamin sentezini arttırır
- **C3b:** Opsonindir
- **C5a:** Kemotaktik etkilidir.
- **C5-9:** Membran atak kompleksidir. Hücre yıkımından sorumludur.

Temel Bilimler 67. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 018

28. İnflamasyon sürecinde rol oynayan moleküller ile ilgili verilen ifadelerden hangisi doğrudur?

CTS FOCUS

A) Lipoksin ve prostasiklin, vazokonstriksiyon ve bronkokonstriksiyon yapar.
B) TGF-beta ve EGF, granülom oluşumunda görev alan medyatörlerdir.
C) IL-1 ve TNF-alfa, endotel hücrelerinde E-selektin ekspresyonunu artırarak nötrofil adezyonuna yardımcı olur.
D) IL-2 ve IL-12, B lenfositlerini IgE sentezi yönünde uyarır.
E) IL-8 ve IL-10, endojen pirojen, sedimentasyon artışı ve granülom oluşumunu sağlar.

Nötrofillerin damar içinde yaptığı hareketler konusunda hem nötrofillerin hem de onlara karşılık gelen endotel hücrelerinin yüzey moleküllerini bilmemiz gerekir.
Lökositlerin damar içinde yaptığı hareketler sırasıyla:
- **Marjinasyon**
- **Yuvarlanma (Rolling)**
- **Adezyon**
- **Göç (Transmigrasyon)**
- **Kemotaksis**
- **Fagositoz'dur.**

Selektinler, lökositlerin damarda yaptığı **rolling (yuvarlanmA)** bhareketinden sorumludur. Endotel yüzeyinde **E-selektin ve CD-34,** lökosit yüzeyinde **L-selektin ve Sially-Lewis X** proteinleridir.
P-selektin ise hem endotel, hem de plateletlerde bulunur.
Normalde endotel hücresinin yüzeyinde bulunmayan **E-selektin,** inflamatuvar mediyatörlerden **IL-1 ve TNF etkisi ile hücre yüzeyine eksprese edilir.**
P-selektin normalde membran iç tarafındaki Weibel-Palade cisimciklerinin içinde bulunur ve histamin, trombin ya da PAF ile (platelet aktive edici faktör) dakikalar içinde hücre yüzeyine dağılır.
İntegrinler, lökositlerin adezyon hareketinde rol oynar. Endotelde **ICAM ve VCAM,** lökositlerde ise **LFA-1 ve MAC-1** olarak bulunur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör…
IL-8

Temel Bilimler 67. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 019

IL-8 kemotaktik etkili sitokindir **(kemokin). IL-10, makrofaj kaynaklı,** immün cevabın baskılanmasında görev alan **inhibitör** etkili sitokindir. IL-2, lenfosit büyümesini/çoğalmasını tetikler, natürel killer ve makrofaj aktivitesini artırır. **IL-12** kronik inflamasyonda **makrofajlar** tarafından üretilir. **Th1 hücrelerini** uyarır ve **interferon gama** sentezinin yapılmasını tetikler. Bu yol **granülomatöz iltihap** oluşması açısından önemlidir. IL-12 ayrıca **NK hücrelerini** ve sitotoksik T hücrelerini aktive eder.
Trombositler, lökotrien A4'ü (LTA4) kullanarak 12-lipoksigenaz enzimi ile **lipoksinleri** yapabilirler. **Lipoksinler vazodilatatör, nötrofil kemotaksis inhibitörü, monosit uyarıcıdır. Nötrofil kemotaksisini inhibe ederek ve lökotrien B4'ün yaptığı kemotaktik etkiyi antagonize ederek akut inflamasyonun sonlanmasında rol alır.**
COX sisteminin genel son ürünleri **prostaglandinlerdir**. En potent son ürünler prostaglandin (PG) E1, E2 ve D2'dir. Bu ürünler **VD** ve permeabilite artışı yapar. **PGI2 (prostasiklin)** diğer PG'ler gibi vazodilatasyon yapar, ayrıca trombosit agregasyonunu inhibe eder.
TGF- β potent bir fibrojenik ajandır. Kollajen, fibronektin ve proteoglikan yapımını aktive ederken, proteinaz aktivitesini azaltıp doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMPs) aktivitesini artırarak kollajen yıkımını engeller. Lenfosit proliferasyonunu inhibe ederken, güçlü bir anti-inflamatuvar etki gösterir.
EGF, Keratinositler ve fibroblastlar için mitojenik, keratinosit göçünü ve granülasyon dokusu oluşumunu uyarıcı etki gösterir.
Nötrofillerin rolling hareketi esnasında endotel hücrelerinde membranın iç yüzünde bulunan selektinlerin membranın dış yüzeyine ekspresyonunu sağlayan uyarılar nelerdir... TNF-alfa, IL-1 **Doğru Cevap: C**

29. Aşağıda verilen inflanatuvar medyatörlerden hangisinin kemotaktik fonksiyonu yoktur?

CTS FOCUS

A) Lökotrien B4
B) Kompleman 5a
C) Interlökin-8
D) Bakteri yıkım ürünleri
E) Prostasiklin

Başlıca kemotaktik ajanlar (sistein rezidülerine göre):

- **C-X-C Kemokinler (Alfa kemokinler):**
  - IL-8
- **C-C kemokinler (Beta kemokinler):**
  - Monosit kemoatraktan protein
  - Eotaksin
  - Makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa (MIP-1 alfa)
  - RANTES (Regulated and normal T-cell expressed and secreted)
- **C Kemokinler (Gama kemokin):**
  - Lenfotaksin
- **CX3C kemokinler:**
  - Fracalcine
- **Diğer kemotaktik ajanlar:**
  - **Bakteri parçalanma ürünleri**
  - **LT B4**
  - 5-HETE
  - C5a

Lökotrien B4 ve bakteriyel yıkım ürünleri (peptitler) kemotaktik ajanlardır.
Prostaglantin I2 (prostasiklin), araşidonikasitiksiklooksijenaz yolağında üretilen bir medyatördür. Vazodilatasyon yapar ve trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Lökositlerin damar dışına çıktıktan sonra hasar bölgesine doğru hareketine **"kemotaksis"** denir. Kemotaktik hareketin yönü, kemotaktik ajan-reseptör etkileşmesinin olduğu yöndür. Lökositler, **mikrotübül** sistemini kullanarak **psödopod** denilen yalancı ayaklarını çıkarır ve hedefe doğru hareket eder.
En önemli kemotaktik maddeler nelerdir.... C5a, IL-8, LT-B4, Bakteri parçalanma ürünleri, Eotaksin, 5-HETE
Doğru Cevap: E

30. Altmış üç yaşında erkek hasta ateş ve mukopürülan balgam çıkarma şikayetiyle başvuruyor. Balgam kültüründe Gram-pozitif diplokok üremesi ve balgam hücre sayımında 50 adet polimorfonükleer lökosit saptanıyor.

Aşağıdaki mediyatörlerden hangisi bu hastada inflamatuvar hücrelerin alveoler hava boşluklarına göçü için potent kemotaktik faktördür?

A) Plazmin
B) N-formillenmiş peptidler
C) Bradikinin
D) Histamin
E) Miyeloperoksidaz

Hangisi kemotaktik bir moleküldür diye soruluyor. En önemli kemotaktik moleküllerin başında bakteride üretilen N-formillenmiş peptidler, insanda üretilen C5a, LTB4 ve kemokinler mutlaka bilinecek.

- **Kemotaksis:** lökositlerin **inflamasyon alanına spesifik hareketine** denir. En önemli kemotaktik moleküller;

Majör:
- **N-formilmethyonin (Bakteride üretilir ! En sık ekzojen kaynak !)**
- Sitokinlerden özellikle **IL-8 (İnsanda üretilir ! Alfa kemokin'dir ! IL-8 = alfa kemokin = C X C kemokin)**
- **Kompleman C5a**
- **Araşidonik asit metabolitlerinden Lökotrien B_4**

Minör:
- **Doku yıkım ürünleri**
- **C-C kemokinler:** Eotaksin (eozinofil için), MCP-MİP (makrofaj için), **RANTES (lenfosit için)**

Plazmin aktive Hageman faktör (faktör XII) tarafından oluşturulan fibrinolitik enzimdir.
Bradikinin plazma protein kaynaklı mediyatördür. Başlıca etkileri artmış vasküler permeabilite, düz kas kontraksiyonu, vazodilatasyon ve ağrıdır.
Histamin artmış vasküler permeabilitenin primer mediyatörlerinden biridir.
Miyeloperoksidaz nötrofillerde bulunan ve en güçlü oksidan ve anti-mikrobiyal madde olan hipoklor radikalini oluşturan enzimdir
Doğru Cevap: B

31. Kemokin ve grubu eşleşmesi için aşağıdakilerden hangisi doğru değildir?

A) C-C kemokin, Eotaksin
B) CX3C kemokin, Fracalkine
C) C kemokin, Lenfotaksin
D) C-C kemokin, Makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa
E) C kemokin, İnterlökin- 8

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Ön mediastinal kitle, fibröz bantlarla ayrılan nodüler yapı, veziküler nükleus ve epitelyal hücreler (vaka) izlenen…
Timoma

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

TUSEM — PATOLOJİ / HEMOTOPOETİK SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

DALAK TÜMÖRLERİ

- **En sık benign tümörü kavernöz hemanjiom, en sık nonlenfoid malign tümörü ise anjiosarkomdur.**
- Hairy cell lösemi **kırmızı pulpayı** tutarkeni diğer lösemi ve lenfomalar **beyaz pulpayı** tutarlar.
- **Litoral cell anjiom** kırmızı pulpadan çıkan bir tümördür ve dalağa özgüdür.
- Diğer dalağa özgü durum ise **sklerozan anjiomatoid noduler transformasyon (SANT)'tır.**

TİMUS HASTALIKLARI

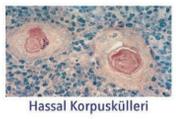
TİMİK HİPERLAZİ

- Kronik inflamasyon ve immünolojik hastalıklarda görülen, germinal merkez yapmış B hücre proliferasyonuna **folliküler hiperplazi** denir.
- En sık sebebi **myastenia gravistir (en sık eşlik eden bozukluk → timik hiperplazi).**
- Ayrıca graves hastalığı, SLE, skleroderma, romatoid artrit ve diğer otoimmun hastalıklarda da görülebilir.

Temel Bilimler 68. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 154

TİMOMA

- **Timik epitel hücrelerden** kaynaklanan tümörlerdir.
- 40 yaşından büyüklerde sıktır. Kadın ve erkekler eşit oranda etkilenirler.
- Sıklıkla **alt anterior** ve **süperior mediastenden** gelişirler
- **3 histolojik alt gruba ayrılır:**
  - **Benign ve non invaziv** (en sık) → **medüller tip epitelyal hücreler**
  - **Benign ve invaziv** (kapsül invasyonu vardır) → **kortikal tip epitelyal hücreler**
  - **Malign/timik karsinom:** En sık **skuamoz hücreli karsinom** morfolojisindedir. İkinci sıklıkla EBV kaynaklı lenfoepitelyoma benzeri karsinom görülür.


Hassal Korpusculleri

Timoma ile Birlikte Görülen Klinik Tablolar:

- **Myastenia gravis** (en sık)
- Hipogamagloblunemi
- Saf eritroid aplazisi
- Graves hastalığı
- Pernisiyöz anemi
- Dermatomiyozit-polimiyozit
- Cushing sendromu

154

İLGİLİ NOTLAR

Ön mediasten kitlesi olduğu için öncelikle şıklardan lenfoma ve timoma akla gelir...
Bu sorudaki **anahtar** kelimelerimiz **ön mediastende kitle** ve **epitelyal hücreler!** Bu bilgiler ışığında **"en olası"** yanıtımız timoma olmalı *(Robbins 'te nükleoller belirsizdir diyor ancak bu özellik kafa karıştırmak için verilmiş, en olasıyı sorduğu için takılmayalım bu kısma)*

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

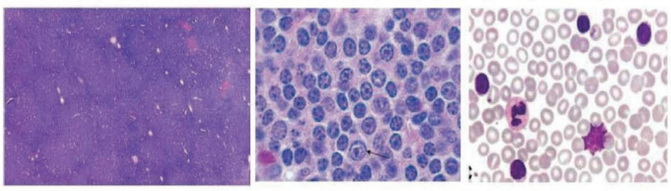
68. Ön mediastinal kitle, fibröz bantlarla ayrılan nodüler yapı, veziküler nükleus ve epitelyal hücreler (vaka) izlenen...
Timoma

Lenfositik lenfoma yaşlı kişilerde görülür ve diffüz infiltrasyon yapar. Fibröz bantlarla ayrılmış nodüler yapılar görülmez. Epitelyal hücre görülmez.

PATOLOJİ / HEMOTOPOETİK SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ TUSEM®

Temel Bilimler 68. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 137

- **Klinik:**
  - Hastalar genellikle tanı esnasında asemptomatiktir. En sık başlangıç semptomları yorgunluk, kilo kaybı ve iştahsızlıktır.
  - **Generalize LAP** ve **HSM** sıktır. Ekstranodal tutulum nadirdir.
  - Kanda **mutlak lenfositoz** vardır fakat Ig ekspresyonu bozulduğu için **hipogamaglobulinemi** gözlenir. Bu nedenle **bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık** görülür.
  - Vakaların bir kısmında nonneoplastik B hücrelerinden üretilen antikorlar ile **otoimmün hemolitik anemi** ve **trombositopeni** tablosu da gözlenebilir.
- **Morfoloji:**
  - Lenf nodunda normal yapıyı ortadan kaldıran **diffüz infiltrasyon** izlenir.
  - Prolenfosit tabakalarına **proliferasyon zonu** denir ve KLL/SLL için patognomiktir.
  - **İmmünfenotiplendirmede** tümör hücreleri **CD19, CD20, PAX5, CD5** ve **CD23 pozitiftirler.** Genelde CD10, BCL6 ve FMC7 negatiftirler.
  - **CD200 pozitifliği** KLL/SLL'de görülürken diğer lenfomalarda görülmez.
  - Hemen hemen bütün vakalarda lenf nodu ile beraber kemik iliği, dalak ve karaciğer tutulmuştur.
  - Kemik iliğinde diffüz, intertisyel veya nodüler tutulum görülebilir.
  - Periferik yaymada prolinefositlerle beraber tümör hücreleri frajil olduğu için **smudge cell (leke hücre)** izlenir.



Şekil: KLL/SLL; Lenf nodu yapısını bozan küçük lenfositlerin ve etraflarında prolenfositlerin diffüz infiltrasyonu **(sol),** büyük büyütmede küçük lenfositler ve prolenfosfitler **(orta),** periferik yaymada smudge cell yaygındır **(sağ).**

- **Prognoz:**
  - Klinik seyir ve prognoz değişkendir ve hastalığın evresine ve genetik bulgularına bağlıdır.
  - Vakaların %10-15'inde **diffüz büyük B hücreli lenfomaya transformasyon (Richter sendromu)** ve **prolenfositik lösemi** gelişebilir. Bu vakalarda prognoz kötüdür.

KLL/SLL'de Kötü Prognostik Faktörler

17p delesyonu
11q delseyonu
Somatik hipermutasyon yokluğu, dolayısıyla **ZAP70 ekspresyonu**
NOTCH1 mutasyonu
β2 mikroglobülin seviyesi yüksekliği

FOLİKÜLER LENFOMA

- **Germinal merkez B hücrelerinden** köken alan, genellikle **orta- ileri yaşlarda** görülen matür B hücreli neoplazidir.
- Batı dünyasında **ikinci en sık görülen non Hodgkin lenfomadır.** Kadın erkek oranı eşittir.
- **Genetik:**
  - Vakaların %90'ında **t(14;18) (IGH;BCL2)** vardır. **BCL2 overekspresyonuna** bağlı **apoptoz inhibisyonu** görülür.
  - Ayrıca **yüksek** oranda (%85) **MLL2 (KMT2D)** mutasyonu görülür.
  - **EZH2, EPHA7, BCL6** ve **CREBBP** mutasyonlarında görülebilir.
- **Klinik:**
  - Hastalarda **ağrısız generalize LAP** gözlenir.
  - Gastrointestinal sistem, SSS ve testis gibi **ekstranodal tutulumlar nadirdir.** Ayrıca dalakta beyaz pulpa ve karaciğerde portal alan tutulumu sıktır.

137

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Ön mediastinal kitle, fibröz bantlarla ayrılan nodüler yapı, veziküler nükleus ve epitelyal hücreler (vaka) izlenen…
Timoma

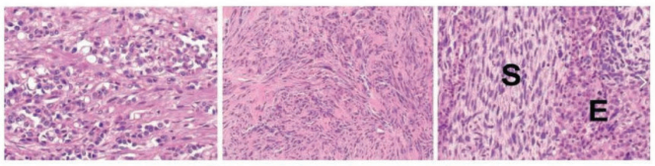
- Asbest ile ilişkisi **yoktur.**
- Mikroskopide fibroblastlara benzer iğsi hücrelerle beraber kollajen ve retikülin liflerinin girdapsı yapılanması görülür. Tümör hücreleri **CD34** ve **STAT6 (+),** sitokeratin (-)'dir
- Neoplastik hücrelerden insülin-like growth faktör 2 salgısı sonucu hipoglisemi gelişebilir. Buna **Doege-Potter** sendromu denir.

MALİGN MEZOTELYOMA

- Visseral ve pariyetal plevradaki mezotelyal hücrelerinden köken alan malign bir tümördür. Nadiren periton ve perikardda da oluşur.
- Etiyolojide en önemli faktör **asbest maruziyetidir.** Asbest maruziyetinden yaklaşık 25-40 yıl sonra mezotelyoma gelişebilir. Ayrıca patogenezde SV40 virüsü de suçlanmaktadır. Sigara ile ilişkisi **yoktur.**
- Toraks duvarına ve subplevral akciğer dokusuna lokal invazyon yapar. Uzak metastaz nadirdir.
- **En sık** görülen mutasyon **9p delesyonudur (CDKN2A). NF2** ve **BAP1 mutasyonları** da görülebilir.
- Tümör hücreleri genel olarak mezotelyal belirteçler olan **sitokeratin 5/6, podoplanin (D2-40), WT-1, kalretinin** ile pozitif boyanır. Bu markırlar reaktif ve hiperplastik mezotel hücrelerinde de boyanır. Bunlardan ayrımda BAP1 ve MTAP kullanılır. Mezotelyomada **BAP1** ve **MTAP** ile boyanma **izlenmez;** nonneoplastik mezotel hücrelerinde boyanır.
- **Üç Histolojik Alt Tipi Vardır:**
  - **Epiteloid mezotelyoma (%60-80):** Adenokarsinoma benzer şekilde tubüler, papiller, trabeküler yapılar içerir. Lokalizasyon ve morfolojisi nedeniyle akciğerin adenokarsinomu ve metastatik adenokarsinomlarla karışır. Ayrımda immünohistokimyasal belirteçler kullanılır.
  - **Sarkomatoid mezotelyoma (%10-12):** İğsi hücrelerden oluşur ve fibrosarkoma benzer.
  - **Bifazik mezotelyoma (%10-15):** Epiteloid ve sarkomatoid mezotelyomanın karışımından oluşur.

Temel Bilimler 68. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 185

CEA, MOC31, TTF-1,Claudin 4, Napsin A, BerEP4	Negatif	Pozitif
Calretinin, WT-1, CK 5/6, D2-40 (podoplanin)	Pozitif	Negatif



Şekil: Mezotelyoma; Epiteloid (sol), sarkomatoid (orta), bifazik (sağ).

ÜST SOLUNUM YOLU LEZYONLARI

SİNONAZAL PAPİLLOM (SCHNEİDERİAN PAPİLLOMA)

- En sık etken **HPV 6-11'dir.**
- 30-60 yaş arası, erkeklerde daha sık görülür.
- **3 Türü Vardır:**
  - **Ekzofitik papillom** (en sık tipi)
  - **Endofitik / inverted papillom** (en tehlikeli tipi)
  - **Silindrik / onkositik papillom**
- İnverted/ endofitik papillomlar duvar içine, derin stromaya ve paranazal sinüsler içerisine doğru ilerleyen lokal agresif tümörlerdir. Orbita ve kafa tabanı kemiklerinde destrüksiyon oluştururlar, Nadiren malignleşirler (%10). Endofitik papillomlarda EGFR mutasyonları görülebilir.

185

Soliter fibröz tümör (üstte) morfolojiye uymuyor, epitelyal hücre olmaz.

Mezotelyomada lenfositlerle karışık epitel hücresi olmaz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Ön mediastinal kitle, fibröz bantlarla ayrılan nodüler yapı, veziküler nükleus ve epitelyal hücreler (vaka) izlenen…
Timoma

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

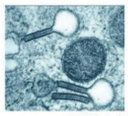
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

PRİMER MİYELOFİBROZİS

- Kemik iliğinde **obliteratif fibrozis** ile karakterizedir. **Fibrozis iliği doldurur** → sitopeniler, **ekstramedüller hematopoez (masif splenomegali** (>4000gr)) ve **ciddi anemi** görülür.
- KI'de fibrozis → immatür kırmızı, beyaz hücre öncülleri dolaşıma çıkar → **lökoeritroblastik tablo,** dakriyosit (**göz yaşı eritrositleri**) görülür.

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZLAR

- En sık mutasyon **BRAF'tır.**
- Normal langerhans hücreleri CCR6 ekspere ederler. Fakat neoplastik langerhans hücreleri hem **CCR6** hem de **CCR7** eksprese ederler.




⊙ EM; tenis raketi görünümünde Bierbeck granülleri
⊙ İHK; CD1a, S-100, CD207 (langerin) ⊕

Özel isim içeriyor → Malign

- **İki özel isim var → <2 yaşta → Letter-Siwe hastalığı**
- **Üç özel isim var → > 3 yaşta görülür → Hand-Schüller-Christian hastalığı**

Malign seyirlilerde cilt tutulumu görülür.

Langerhans Hücreli Histiyositozların Özellikleri

Subtip	Seyir	Klinik
Letterer-Siwe (akut dissemine LHH) • **Multifokal multisistem tutulum**	• Malign	• En kötü prognozlu tip • Genellikle 2 yaştan önce görülür. Rekürren otitis media ve mastoidit izlenir. • Multifokal **seboreik deri lezyonları, HSM, LAP,** akciğer tutulumu • Kafatası/pelvis, uzun **kemik kistik/litik lezyonları** • Zamanla kemik iliği tutulumu → pansitopeni
Eozinofilik granülom • **Unifokal/multifokal unisistem tutulum**	• Benign	• En sık görülen ! En iyi prognozlu ! • Vertebra (torakal), kafatası, kosta, femur tutulumu • **Adölesan, genç yaşta asemptomatiktir** • Semptom görülürse sıklıkla kemik ağrısı, **patolojik kırık**
Hand-Schüller-Christian • **Multifokal unisistem tutulum**	• Malign	• **Klasik triad:** - Kafatasında litik kemik lezyonları, raş - Posterior hipofiz invazyonu → DI (%50) - Orbita invazyonu → Ekzoftalmi • Ağır otitis media, mastoidit, ÜSYE

DALAK HASTALIKLARI

SPLENOMEGALİ

- Malarya (sıtma), histoplazmozis, kala-azar, siroz, KLL (İmfositi lösemiler), KMPH, hairy cell lösemi ve Gaucher'de görülür. **(MDS'de görülmez!)**
- Konjestif splenomegalinin **en sık** nedeni sirozdur.
- **Dalak enfarktının** en sık görüldüğü durum **orak hücreli anemi**dir. Fibrozis gelişirse demir birikimlerinin etkisiyle **Gama Gandy nodülleri** izlenir.

DALAK TÜMÖRLERİ

- En sık benign tümörü **kavernöz hemanjiom,** en sık nonlenfoid malign tümörü ise **anjiosarkomdur.**
- Hairy cell lösemi **kırmızı pulpayı** tutarken diğer lösemi ve lenfomalar **beyaz pulpayı** tutarlar.
- **Litoral cell anjiom** kırmızı pulpadan çıkan bir tümördür ve **dalağa özgüdür.**

TİMUS HASTALIKLARI

TİMİK HİPERLAZİ

- Germinal merkez yapmış **B** hücre proliferasyonuna denir.
- En sık sebebi **myastenia gravistir (en sık eşlik eden bozukluk → timik hiperplazi).**

Temel Bilimler 68. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 042

TİMOMA

- **Timik epitel hücrelerden** kaynaklanan tümörlerdir. 40 yaşından büyüklerde sıktır. Sıklıkla **alt anterior mediastenden** gelişirler. **Üç histolojik alt gruba ayrılır.**
  - **Benign ve non invaziv** (en sık) → **medüller tip epitelyal hücreler**
  - **Benign ve invaziv** (kapsül invasyonu vardır) → **kortikal tip epitelyal hücreler**
  - **Malign/timik karsinom:** En sık **skuamoz hücreli karsinom** morfolojisindedir. İkinci sıklıkla EBV kaynaklı **lenfoepitelyoma benzeri karsinom** görülür.

9 DAMAR HASTALIKLARI

ARTERİOSKLEROZ

ATEROSKLEROZ

- Gelişiminde **ilk basamak endotel hasarı** → geçirgenlik artar, **lökosit adezyonu ve tromboz** gelişir.
- **Damar duvarında LDL** birikmeye başlar.
- **Monositlerin adezyonu:** monositler intimaya geçer → **makrofajlara** dönüşür → kolesterolü fagosite eder → **köpüksü makrofajlar** oluşur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Ön mediastinal kitle, fibröz bantlarla ayrılan nodüler yapı, veziküler nükleus ve epitelyal hücreler (vaka) izlenen…
Timoma

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

DALAK HASTALIKLARI

56. I. Saçlı hücreli lösemi
II. Enfeksiyöz mononükleozis
III. Miyelodisplastik neoplazi

CTS FOCUS

Yukarıda verilen hastalıkların hangilerinde splenomegali görülme ihtimali yüksektir?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) Yalnız III
D) I ve II E) II ve III

***Splenomegali olabilmesi için dalakta parçalanabilecek deforme hücrelerin olması ya da ya da tümör hücrelerinin dalağı infiltre etmesi gerekir.* Miyelodisplastik neoplazide bunların hiçbiri olmadığı için splenomegali beklenmez.**
Miyelodisplastik neoplazi, kök hücrelerde matürasyon defekti, inefektif eritropoez ve yüksek risk ile AML dönüşümü görülen bir hastalıktır. Daha sık **yaşlı erkeklerde** görülür. Kemik iliği **hiperselüler,** periferik kan **pansitopeniktir**. Tüm hücre serilerinde matürasyon yavaşlamıştır. Periferik kan pansitopenik olduğu için splenomegali görülmesi beklenmez.
Karaciğer sirozu, portal hipertansiyona neden olacağı için splenomegali görülür.
Enfeksiyöz mononükleozis, EBV ile meydana gelen bir hastalıktır. Oral yolla bulaşır. Önce nazo/oro-faringeal epiteli, sonra bölge lenfoid dokulardaki B lenfositleri enfekte eder. Reseptörü CD 21'dir. Klasik semptom üçlüsü; lenfadenopati, splenomegali ve eksüdatif farenjit olup bunlara yüksek ateş, halsizlik ve sıklıkla hepatosplenomegali eşlik eder.
Önemli splenomegali nedenleri nelerdir..... KML, miyelofibrozis, saçlı hücreli lösemi, polistemia vera, Gaucher hastalığı, lenfoma, malarya, enfeksiyöz mononükleozis, hemolitik anemilerdir. Miyelodisplastik neoplazide splenomegalil görülmez.

Doğru Cevap: D

TİMÜS HASTALIKLARI

57. I. Post sinaptik asetil kolin reseptörlerine karşı antikor vardır
II. Timus hiperplazisi eşlik edebilir
III. Sıklıkla ptozis ile klinik verirler

CTS FOCUS

Miyastenia gravis için yukarıdakilerden hangisi/hangileri doğrudur?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) Yalnız III
D) I ve III E) I, II ve III

Miyastenia gravis, post sinaptik asetil kolin reseptörlerine

Temel Bilimler 68. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 134

58. Aşağıdaki tümör tiplerinden hagisi epitel kaynaklıdır?

CTS FOCUS

A) Timoma
B) Ewing sarkomu
C) Kaposi sarkomu
D) Desmoid tümör
E) Rabdomiyom

Temel Bilimler 68. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 134

Timomalar, timik epitelden köken alan benign ya da malign olabilen tümörlerdir. En sık **antero-superior mediyastenden,** bazen de boyun, tiroid bezi, pulmoner hilustan köken alabilir. Benign **immatür T lenfositleri** (timositler) içerirler. **Erişkinlerde** daha sık görülür. Benign ya da malign olabilir.

- **Benign veya kapsüllü timoma:** Sitolojik ve biyolojik olarak benign
- **Malign timoma:**
  - **Tip 1:** Sitolojik benign fakat infiltratif ve lokal agresif
  - **Tip 2 (timik karsinom):** Sitolojik ve biyolojik olarak malign

Timomanın myastenia gravis ile birlikteliği yüksektir. Timoma çıkarılırsa miyasteni düzelir. Timomalarda malignite yönünde **en iyi veri kapsül invazyonunun** bulunuşudur **(invaziv timoma). Timik karsinom,** en sık **skuamöz hücreli karsinom** tipindedir. En sık akciğerlere metastaz yapar.
Birden fazla germ yaprağına farklılaşma gösteren tümörler **teratomlardır.**
Ewing sarkomu primitif nöroektodermal hücrelerden, **Kaposi sarkomu** damar endotelinden, **Desmoid tümör** fibroblastlardan ve **rabdomiyom** çizgili kaslardan gelişen tümörlerdir.
Timoma en sık nerden köken alır.... Timik epitel hücrelerinden

Doğru Cevap: A

ERİTROSİT HASTALIKLARI

59. Folik asit eksikliğinde görülmesi beklenen bulgular aşağıdaki seçeneklerden hangisinde doğru olarak verilmiştir?

A) Kemik iliğinde fibrozis, gözyaşı damlası eritrositler
B) Megaloblastik anemi, hipersegmente nötrofiller
C) Eritrositlerde bazofilik noktalanma, mikrositik görünüm
D) Kemik iliğinde fibrozis, saçlı çıkıntısı olan lenfositler
E) Hipersellüler kemik iliği, ring sideroblastlar

Folik asit eksikliği; makrositik aneminin en sık nedeni olup, B12 eksikliği ile aynı klinik ve hematolojik bulgulara sahiptir. Kemik iliğinde hatalı DNA sentezine bağlı nükleer matürasyon ve hücre bölünmesi bozulur; hücrelerde aşırı büyüme saptanır (sellüler gigantism). Tipik bulgular;

- Kemik iliğinde anormal boyutta büyük eritroid prekürsörler (megaloblastlar), dev metamiyelositler, büyük multilobe nüveli megakaryositler, inefektif eritropoez ve kompansatuvar megaloblastik hiperplazi saptanır.
- Periferik yaymalarda anizositoz, anormal büyük ve yumurta formunda eritrositler (makro-ovalosit)
- Periferik yaymalarda hipersegmente nötrofillerin bulunuşu (5'ten fazla segment varlığı)dır.

Diğer seçeneklerde verilen klinik bulgular folik asit eksikliğinde izlenmez.
Kemik iliğinde fibrozis ve gözyaşı damlası eritrositler **miyelofibroziste,** eritrositlerde bazofilik noktalanma ve mikrositik görünüm **talasemide,** kemik iliğinde fibrozis ve saçlı çıkıntısı olan lenfositler **saçlı hücreli lösemide,** hipersellüler kemik iliği ve ring sideroblastlar **Miyelodisplastik neoplazide** görülür.
Periferik yaymada hipersegmente nötrofiller, kemik iliğinde hipersellülarite ve normalden büyük eritroblastların görüldüğü durum…Folik asit eksikliği

Doğru Cevap: B

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. İncelmiş sağ ventrikül, miyokard yerini alan yağ dokusu (vaka) hastalık...
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 69. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 291

ARİTMOJENİK SAĞ VENTRİKÜLER KARDİYOMİYOPATİ

- İtalya'da en sık KMP nedenidir. OD geçiş sıktır.
- Sağ ventrikül duvarının yağlı, fibröz infiltrasyonuna bağlı sağ ventrikül dilatasyonu ile karakterizedir. Sol ventrikülde tutulabilir.
- Global veya bölgesel sağ ve sol ventriküler disfonksiyon ve ventriküler taşikardiler major klinik bulgulardır.

ENDOKARDİYAL FİBROELASTOZİS (EFE)

- Primer EFE'de predispozan DKH'na ait işaret bulunamaz (**kabakulak** enfeksiyonuyla ilişki). Sekonder EFE'de ise altta **sol tarafın ciddi obstrüktif lezyonları (Aort stenozu, aort atrezi, hipoplastik sol kalp, ciddi aort koarktasyonu)** vardır.
- Klinik değişkendir. 6 aydan küçük sağlıklı görünen bir infantta solunum yolu enfeksiyonunca presipite edilen şiddetli kalp yetmezliğinde akla gelir. Dispne, öksürük, anoreksi, hepatomegali, ödem, büyüme geriliği, tekrarlayan pnömoni olur. Kalp genişlemiştir.
- EKG'de **sol atrial ve sol ventriküler** hipertrofi görülür. Eko'da endokard yüzeyi **parlaktır**.
- Kardiyak transplantasyon gerekebilir.

MİYOKARDİTLER

En sık neden viraldir. (Coxackievirüs B ve Adenovirüs)

Myokarditin Sık Nedenleri

İnfeksiyöz		İmmun aracılı		Toksik
Viral	Adenovirüs Parvovirüs Koksakivirüs HCV HIV	Otoantijen	Churg-Strauss İnflamatuvar barsak hastalığı Dev hücreli miyokardit Diyabetes mellitus Sarkoidoz SLE Tirotoksikoz Takayasu arteriti	Antrasiklinler Kokain İL-2 Etanol Ağır metaller
Bakteriyel	Mycobakteri Streptokok spp. Mycoplazma pnömonia T. pallidum			
Fungal	Aspergillus Candida Kriptokok Histoplazma	Hipersensivite	Wegener Sülfonamidler Sefalosporinler Diüretikler Trisiklikantidepresanlar Dobutamin	
Parazitik	Şistomiyazis Larva migrans			
Protozoal	Tripanozoma cruzi			

Klinik

- İnfantlar ve küçük çocuklar ateş, ağır kalp yetmezliği, solunum sıkıntısı, siyanoz, zayıf nabız, taşikardi, MY üfürümü, galo ritmi, asidoz ve şok olur. Viral hepatit bulguları, aseptik menenjit, döküntü sıktır.
- Daha büyüklerde akut ancak daha az fulminan şekildedir. Fulminan formda 1-7 günde ölüm olur.

Tanı

- Tele → Kardiyomegali ve pulmoner ödem
- EKG → **QRS voltajında azalma, ST ve T anormallikleri**
- EKO → Zayıf ventriküler fonksiyon, perikardial efüzyon, mitral regürjitasyon görülebilir.
- Sedimentasyon, kalp enzimleri (CPK, LDH), troponin yükselebilir.
- PCR ile viral genom gösterilebilir. Endomiyokardiyal biyopsi ile tanı kesinleştirilir.
- Ayırıcı tanıda karnitin eksikliği, mitokondriyal defektler, idiopatik dilate KMP, perikardit, endokardiyal fibroelastozis ve anormal çıkışlı sol koroner arter vardır.

Prognoz ve Tedavi

- Yenidoğanda semptomatik miyokardit %75 mortaldir. Çocuk ve adolesanlarda daha iyidir ama onlar da dilate KMP ve kalp transplantasyonuna progrese olurlar.
- Tedavi destek tedavisidir.

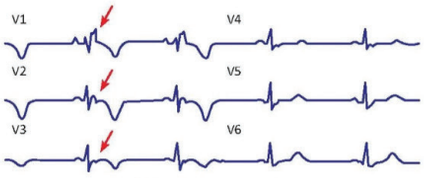
Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. İncelmiş sağ ventrikül, miyokard yerini alan yağ dokusu (vaka) hastalık…
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati

Temel Bilimler 69. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 055

ARİTMOJENİK SAĞ VENTRİKÜL DİSPLAZİSİ (ARİTMOJENİK KARDİYOMİYOPATİ)

- Özellikle sağ ventrikül miyokardında kas tabakası yerine yağ doku infiltrasyonu gelişmesiyle meydana gelir.
- Malign aritmilere bağlı ani ölüm riski vardır.
- İleri evre vakalarda anevrizmatik dilatasyonlar tespit edilebilir.
- **EKG'de**
  - V2-V3'te t negatifliği ve geniş QRS
  - V1-V2-V3'te sağ ventrikül aktivasyonunu gösteren epsilon dalgaları görülür.



Şekil: T negatifliği ve epsilon dalgası

- **Biyopsi** → Yer yer hipertrofik yer yer displastik yağ infiltrasyonu olan ama bu infiltrasyonun heterojen olduğu bir yapı mevcuttur.
- **Tedavi** → Malign aritmilere bağlı ani ölümü engellemek için ICD takılması gerekir.

KARDİYAK TÜMÖRLER

- Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır.
- Erişkinde en sık primer tümör → **miksom**
- Erişkinde en sık primer malign tümör → **anjiyosarkom**
- Çocukta en sık primer tümör → **rabdomiyom**
- Çocukta en sık primer malign tümör → **rabdomiyosarkom**
- Kalbin en sık malign tümörü → **metastaz**
- Kalbe en sık metastaz yapan malign tümör → **akciğer ca (erkek), meme ca (kadın)**
- Kalbe metastaz yapma olasılığı en yüksek olan malignite → **malign melanom**

ATRİYAL MİKSOM

- Kalpte **en sık görülen primer tümördür.**
- **En sık sol atriyum** yerleşimlidir.
- Pozisyonel nefes darlığı ve **mitral stenoz kliniği** vardır.
- **Platipne** tarifler.
- **Kapak açılma sesi (tümör plop sesi)** duyulur.
- Tümör embolisi görülebilir.
- **Tanı** → EKO
- **Tedavi** → Cerrahi

ARİTMİLER

- Kalbin elektriksel aktivitesindeki dağılım bozukluğunu ifade eder.
- Tipik klinik bulgusu **çarpıntıdır.** Buna ek olarak senkop, baş dönmesi gibi tablolara yol açabilir.
- Aritmi oluşumunda iki temel mekanizma mevcuttur.
  - **Reentery** → en sık görülen mekanizmadır.
  - **Artmış otomatisite**
- Kalp tepe atımı normali 60-100 vuru/dakikadır. 100 vuru/dakikanın üzerine çıkmasına taşikardi, 60 vuru/dakikanın altına inmesine bradikardi adı verilir.
- Aritmiler **supraventriküler, nodal** ve **ventriküler aritmiler** olmak üzere üç gruba ayrılır.

55

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. İncelmiş sağ ventrikül, miyokard yerini alan yağ dokusu (vaka) hastalık...
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati

TUSEM®
PATOLOJİ / KALP HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Temel Bilimler 69. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 114

+ **Aritmojenik Sağ Ventrikül Hipertrofisi: Sağ ventrikül yetmezliği** ve **aritmi** ile kendini gösteren ve ani kardiyak ölüme neden olabilen **OD** bir hastalıktır. Sağ ventrikülde **miyositler azalır** yerini **yoğun yağ dokusu** ve bir miktar fibrozis alır. Duvar ileri derecede incelmiştir. Sıklıkla desmozomal bileşke proteinleri **(plakoglobin gibi)** ve desmozomlarla etkileşime giren protein **(desmin gibi)** mutasyonları vardır.
+ **Naxos sendromu: Aritmojenik sağ ventrikül hipertrofisi ve palmoplantar hiperkeratoz** kliniği ile giden bir hastalıktır. **Plakoglobin** mutasyonu vardır.

HİPERTROFİK KMP

- Sol ventrikülde miyokardiyal hipertrofinin görüldüğü, **diastolik disfonksiyon**la karakterizedir.
- **Tamamen kalıtsal** bir hastalıktır ve **OD** geçer.
- **Sarkomer** proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon vardır.
- En sık izlenen mutasyon **beta miyozin ağır zincir** gen mutasyonudur. Ayrıca myozin bağlayan protein C ve troponin T mutasyonları da görülebilir.
- Sol ventrikülde hipertrofiye sekonder **daralma** oluşur. (banana like görünümü) Sol ventriküler septumda serbest duvara kıyasla kalınlaşma daha fazladır. **(asimetrik septal hipertrofi).**
- Ventriküler septum alanında subaortik hipertrofi (İHSS) → Aort stenozu benzeri klinik (senkop) görülür.
- **Histolojik** olarak ağır **miyosit hipertrofisi, miyofibril düzensizliği** ve **interstisyel fibrozis** vardır.
- Komplikasyon olarak atrial fibrilasyon, sol ventriküler yetmezlik ve mural trombüs yapabilir.
- **Genç sporcularda ani ölüm**lerin sık sebebidir.
- Freidreich ataksisi görülebilir.

RESTRİKTİF KMP

- **En az** görülen kardiyomiyopati tipidir.
- **Kalbin duvarları serttir**, diyastolde ventrikül dolusu azalmıştır yani **diastolik disfonksiyon** vardır.
- Mikroskopik incelemede değişken derecede intertisyel fibrozis görülür.
- **Nedenleri**
  - Sıklıkla **radyasyon**a bağlı **fibrozis, sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatozis** ve **metastatik tümörlere** bağlı ortaya çıkar.
  - Desmin ilişkili KMP
  - **Endomiyokardiyal fibrozis:** Afrika ve diğer tropikal bölgelerde çocuklarda sıktır. Yaygın fibrozis vardır.
  - **Endokardiyal fibroelastozis:** Sol ventrikül duvarında fibroelastozik kalınlaşma vardır. Kabakulak ve tafazzin gen mutasyonları ile ilişkilidir.
  - **Löffler endomiyokarditi:** Endomiyokardial fibroelastozise ek olarak kalp dokusunda eozinofil infiltrasyonu ve periferik eozinofili vardır. Hasarı yapan esas madde majör basic proteindir. Ayrıca PDGFR mutasyonları ile de ilişkilidir.

MYOKARDİT

- En sık nedeni **viral** enfeksiyonlardır. Özellikle **Coxsackivirüs A ve B** ile diğer **enterovirüsler**dir. Bunun dışında diğer virüsler, bakteriler, parazitler neden olabilir.
- **Morfoloji:** Aktif miyokarditte interstisyel alanda **lenfositlerden zengin mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu** olur. Fokal miyosit nekrozu görülebilir. İlerleyen dönemde fibrozis eşlik eder.

Myokardit Nedenleri

Enfeksiyöz	İmmün aracılı
• Virüsler: Coxsackivirüs A ve B, ECHO, influenza, HIV, CMV • Klamidya: C. psittaci • Riketsiya: R. typhii, tifüs ateşi • Bakteriler: C. difteria, N. menengitis, Borrelia (Lyme) • Mantar: Kandida türleri • Protozoa: T. cruzi (Chagas hastalığı), Toxoplazma • Helmint: **Trişinella** (en sık miyokardit yapan helmint)	• Postviral • Poststreptokokal (ARA) • SLE • İlaç hipersensitivitesi (metildopa, sülfonamid) • Transplant reddi
	Bilinmeyen • Sarkoidoz • Dev hücreli myokardit

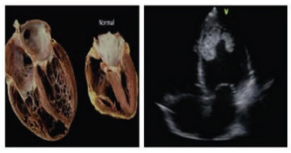
114

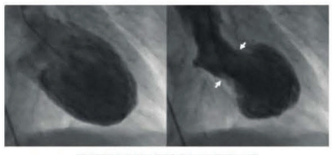
Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. İncelmiş sağ ventrikül, miyokard yerini alan yağ dokusu (vaka) hastalık…
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati

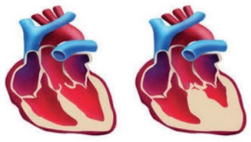
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

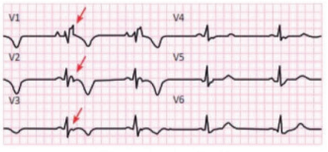
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu





Şekil: Takotsubo KMP de ventrikülografi





Şekil : T negatifliği ve epsilon dalgası

Tamponad-Konstriktif Perikardit- Restriktif KMP Karşılaştırılması

Özellikler	Tamponad	Kons. Perikardit	Restriktif KMP
Pulsus paradoksus	+++	+	+
Belirgin y inişi	-	++	+
Belirgin x inişi	+++	++	+++
Kussmaul işareti	-	+++	+
3. kalp sesi	-	-	+
Perikardiyal knock	-	++	-
Düşük EKG voltajı	++	++	++
Elektriksel alternans	++	-	-
Perikard kalınlaşması	-	+++	-
Perikard kalsifikasyonu	-	++	-
Perikard efüzyonu	+++	-	-
RV boyutu	Küçülmüş	Normal	Normal
Artmış solunumsal akım değişimi	+++	+++	-

Temel Bilimler 69. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 023

Diğer Kardiyomiyopatiler

Takotsubo Kardiyomiyopatisi	Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi (Aritmojenik Kardiyomiyopati)
• Orta ileri yaş kadında emosyonel stres sonrası göğüs ağrısı • EKG'de ST elevasyonu +- kardiyak biyobelirteç artışı • Koroner anjiyografide darlık yok • EKO'da ventrikül apeksinde balonlaşma	• Miyokardın fibro-lipomatöz doku ile infiltrasyonu • Genellikle sağ ventrikülden başlar • EKG'de V1-V3'de epsilon dalgası ve geniş QRS • Ani ölüm riski → ICD takılmalı

ARİTMİLER (B1)

Aritmilerin Sınıflandırılması

Supraventriküler Aritmiler	Av Nodu Etkileyen Aritmiler	Ventriküler Aritmiler
Atrial ekstrasistol	1. Derece AV blok	VES
PAT (SVT, AVNRT)	Mobitz tip 1 AV blok	Monomorfik VT
Atrial Fibrilasyon	mOBİTZ TİP 2 AV blok	Polimorfik VT
Atrial Flutte	Tam AV blok	VF
↓		↓
• QRS normal • Adenozin • Beta blokör • KKB • Digital		• QRS geniş • Amiodaron • Lidokain

Sinüs Aritmilerinin Karşılaştırılması

Sinüs Bradikardisi	Sinüs Taşikardisi
• KTA <60 /dakika • **Hipotermi, hipotiroidi, beta blokör veya digital kullanımı** • Semptomatik ise atropin	• KTA >100 /dakika • **Ateş, tirotoksikoz, gebelik, hipoglisemi, sepsis, Paget hastalığı** • Altta yatanın düzeltilmesi

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. İncelmiş sağ ventrikül, miyokard yerini alan yağ dokusu (vaka) hastalık...
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati

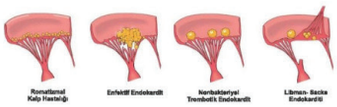
- Protez kapaklarda en sık etken koagülaz negatif **S. epidermidis**'dir.

İnfektif Endokardit Tipleri

Akut infektif endokardit	Subakut infektif endokardit
• En sık S. aureus (normal kapaklar) • Miyokartta **yüzük (ring) abseler** • Fibrozis, granülasyon görülmez. • Daha **fatal**	• Daha sık! En sık etken Streptokok viridans **(virulansı daha düşük, HACEK)** • Protez, anomalili kapaklar • Yüzük abseleri görülmez fakat granülasyon dokusu görülür. • Daha iyi

- **Komplikasyonlar:** septik infarkt ve mikotik anevrizmalardır. Splinter kanamalar (tırnak yatağı kanamaları), retinal kanamalar (Roth spot), avuç içi ve ayak tabanında ağrısız eritemli lezyonlar (Janeway lezyonları), ağrılı parmak ucu nodülleri (Osler nodülleri) gelişebilir. İmmünkompleks nedenli glomerülonefrit, RF pozitifliği olabilir.

NON İNFEKTİF VEJETASYONLAR



NONBAKTERİYEL TROMBOTİK ENDOKARDİT (MARANTİK ENDOKARDİT)

- **Steril fibrin ve trombositler** den oluşan **küçük** vejetasyonlarla karakterizedir. Verrüler yumuşaktır ancak sistemik emboli yapabilirler.
- Daha çok **aort** ve **mitral** kapağı tutar. **Müsin üreten maligniteler** ve **hiperkoagülopati** ilişkilidir.

LİBMAN SACKS ENDOKARDİTİ (LSE)

- **Mitral (daha sık)** ve triküspit **kapağın hem alt hem üst yüzlerini** tutan **steril, küçük** vejetasyonlardan oluşur.
- **SLE**'de görülür. Mitral yetmezlik gelişebilir.

Vejetatif endokardın başlıca şekilleri
(Romatizmal ateş → en küçük vejetasyonlar; İnfektif endokardit → en büyük vejetasyonlar)

KARSİNOİD KALP HASTALIĞI

- Karsinoid tümörlü hastalarda serotonin yıkım ürünlerinin neden olduğu bir hastalıktır. İshal, flushing, dermatit, bronkokonstrüksiyon görülür. **En çok sağ kalp** etkilenir → **triküspit yetmezliği** ve **pulmoner stenoz** yapabilir.
- ASD/VSD/bronşiyal kitle varsa nadiren sol kalp tutulabilir. Endokardda **parlak beyaz intimal kalınlaşma** görülür.

KARDİYOMİYOPATİLER (KMP)

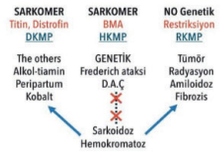
DİLATE KMP

Aile öyküsü olan, kardiyak arrest gelişen ve düşük EF' saptanan genç erkek!

- **En sık KMP** şeklidir. **Sistolik disfonksiyon** görülür.
- **Çoğu** vaka **aileseldir. (% 50)**
- **Morfoloji: Kalp aşırı büyük** ve **gevşektir, tüm odacıklar genişlemiştir.** Çoğu zaman mural trombüsler bulunur. **Myositlerde** nükleus büyümesinin eşlik ettiği **hipertrofi** vardır. Değişen oranda interstisyel ve endokardiyal fibrozis hipertrofiye eşlik eder.

Temel Bilimler 69. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 049

  - **Kokain, supratizyolojik stres** (Aşırı katekolamin)
- **Aritmojenik Sağ Ventrikül Hipertrofisi: Sağ ventrikül yetmezliği, aritmi** ve ani kardiyak ölüme neden olabilen **OD** hastalıktır. **Miyositler azalır, yoğun yağ dokusu** ve fibrozis görülür. Desmozomal bileşke proteinleri **(plakoglobin gibi)** ve onlarla etkileşen protein **(desmin gibi)** mutasyonları vardır.
- **Naxos sendromu: Aritmojenik sağ ventrikül hipertrofisi + palmoplantar hiperkeratoz (plakoglobin** mutasyonu)



HİPERTROFİK KMP (ASİMETRİK SEPTAL HİPERTROFİ; İDİYOPATİK HİPERTROFİK SUBAORTİK STENOZ)

- **Diastolik disfonksiyon**la karakterizedir. **Tamamen kalıtsal (OD)** geçer. **Sarkomer** kodlayan gen mutasyonu!
- En sık **beta miyozin ağır zincir** gen mutasyonu, protein C ve troponin T mutasyonları da görülebilir.
- Sol ventrikülde **banana like** görünümü, **asimetrik septal hipertrofi** (İHSS) → Aort stenozu benzeri klinik (senkop) izlenir. **Histolojide** ağır **miyosit hipertrofisi, miyofibril düzensizliği** ve **interstisyel fibrozis** vardır.
- **Komplikasyon:** atriyal fibrilasyon, sol ventriküler yetmezlik ve mural trombüs.
- **Genç sporcularda ani ölüm**lerin sık sebebidir. Freidreich ataxisinde görülebilir.

RESTRİKTİF KMP

- **En az** görülen kardiyomiyopati tipidir. **Diastolik disfonksiyon** vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. İncelmiş sağ ventrikül, miyokard yerini alan yağ dokusu (vaka) hastalık…
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Aort odağında sistolik ejeksiyon üfürümü görüldüğünde akla **aort darlığı** ve **hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati** gelmelidir. Aort darlığı üfürümü boyuna yayılır ancak bu hastada boyuna yayılan üfürüm olmadığı belirtiliyor. O zaman tanı **hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatidir**. HOKMP'de **venöz dönüş ile üfürüm ters orantılıdır**. Valsalva manevrasında venöz dönüş azalır, bu durumda normalde üfürümler zayıflar ancak MVP ve HOKMP'de üfürüm şiddeti artar.

Doğru Cevap: C

119. Aşağıdaki bulgulardan hangisi konstriktif perikarditte beklenmez?

A) Belirgin y inişi
B) Belirgin x inişi
C) Kardiyotorasik indekste artış
D) Pulsus paradoksus
E) Perikardiyal knock

Kalp yetmezliği varlığı **halde kardiyotorasik indekste artış**

Temel Bilimler 69. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 028

120. Otuz beş yaşında erkek hasta çarpıntı ve senkop şikayeti ile acil servise başvuruyor. Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan hastanın çekilen EKG'si sinüs ritminde olup V1'den V4'e kadar epsilon dalgası ve T negatifliği tespit ediliyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Dilate kardiyomiyopati
B) Apikal hipertrofik kardiyomiyopati
C) Apikal balonlaşma sendromu
D) Aritmojeik kardiyomiyopati
E) Restriktif kardiyomiyopati

Vakada verilen EKG bulgulan anteriyor derivasyonlarda 't' negatifliği ve 'epsilon' dalgası **aritmojenik kardiyomiyopati** tanısı koydurur.

- Hastalığın histolojisinde yer yer hipertrofik yer yer displastik yağ infiltrasyonu olan ama bu infiltrasyonun heterojen olduğu bir yapı mevcuttur.

Tablo (Soru 120): Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi (Aritmojenik Kardiyomiyopati)

- Miyokardın fibro-lipomatöz doku ile infiltrasyonu
- Genellikle sağ ventrikülden başlar
- EKG'de V1-V3'de epsilon dalgası ve geniş QRS
- Ani ölüm riski → ICD takılmalı



Şekil (Soru 120)

Doğru Cevap: D

121. Kırk beş yaşında kadın hasta nefes darlığı şikayeti ile kliniğe başvuruyor. Hastanın alınan öyküsünde 2 yıldır KBY nedeni ile diyalize girdiği öğreniliyor. Hastanın fizik muayenesinde tansiyonu 110/80 mmHg, nabzı 70/dakika, pulsus paradoksus, boyun venöz dolgunlukta inspiryum ile hafif belirginleşme, kardiyak oskültasyonda ventriküler galo, batında asit ve pretibial ödem tespit ediliyor. Yapılan ekokardiyografide her iki atriumda dilatasyon ve pulmoner hipertansiyon saptanıyor.

Bu hastanın kesin tedavisi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Yoğun diüretik tedavisi
B) Kardiyak transplantasyon
C) ACEi veya ARB
D) Perikardiyektomi
E) Perikardiyosentez

Vaka bir **restriktif kardiyomiyopati** vakasıdır bu nedenle restriktif kardiyomiyopatinin kesin tedavisi **kardiyak transplantasyondur**. Yoğun diüretik tedavi ve ACEi, ARB kesin tedavisi değildir. **Perikardiyektomi konstriktif perikardit** tedavisidir. Perikardiyosentez ise tamponadın tedavisidir.

Doğru Cevap: B

122. Kırk beş yaşında kadın hasta nefes darlığı şikayeti ile kliniğe başvuruyor. Hastanın alınan öyküsünde 2 yıldır KBY nedeni ile diyalize girdiği öğreniliyor. Hastanın fizik muayenesinde tansiyonu 110/80 mmHg, nabzı 70/dakika, pulsus paradoksus, boyun venöz dolgunlukta inspiryum ile hafif belirginleşme, kardiyak oskültasyonda ventriküler galo, batında asit ve pretibial ödem tespit ediliyor. Yapılan ekokardiyografide her iki atriumda dilatasyon ve pulmoner hipertansiyon saptanıyor.

Bu hastanın kesin tedavisi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Yoğun diüretik tedavisi
B) Kardiyak transplantasyon
C) ACEi veya ARB
D) Perikardiyektomi
E) Perikardiyosentez

Vaka bir **restriktif kardiyomiyopati** vakasıdır bu nedenle restriktif kardiyomiyopatinin kesin tedavisi **kardiyak transplantasyondur**. Yoğun diüretik tedavi ve ACEi, ARB kesin tedavisi değildir. **Perikardiyektomi konstriktif perikardit** tedavisidir. Perikardiyosentez ise tamponadın tedavisidir.

Doğru Cevap: B

123. Yukarıdaki vakada hastaya en uygun tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Furosemid
B) Kalıcı pacemaker
C) Implantibl defibrilatör
D) B-bloker
E) Amiodaron

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. İncelmiş sağ ventrikül, miyokard yerini alan yağ dokusu (vaka) hastalık...
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati

Sınavda sorgulanan bilgi sorumuzun E seneçeğinde ve soru açıklamamızda irdelenmiştir.

Temel Bilimler 69. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 093

18. Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan 21 yaşındaki erkek hasta egzersiz yaparken birden bayılıyor ve acil servise getiriliyor. Soygeçmişinde babasının ve amcasının da ani kardiyak ölüm nedeniyle 42 ve 44 yaşlarında öldüğü öğreniliyor. Yapılan ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %65 olarak hesaplanıyor. Herhangi bir kapak hastalığı saptanmayan hastada interventirküler septumda asimetrik kalınlaşma izleniyor.

Bu hastada "en olası tanı – morfolojik değişiklik" aşağıdaki seçeneklerin hangisinde doğru olarak verilmiştir?

A) Restriktif kardiyomiyopati – yoğun insterstisyel fibrozis
B) Hipertrofik kardiyomiyopati – masif miyosit hipertrofisi
C) Dilate kardiyomiyopati – miyositlerde nükleer büyüme içeren hipertrofi
D) Takotsubo kardiyomiyopatisi – apikal balonlaşma
E) Aritmojen sağ ventrikül kardiyomiyopatisi – Sağ ventrikülde yoğun yağ dokusu

Aile öyküsü olan, genç yaşta açıklanamayan ani kardiyak ölümlerin en sık sebebi hipertrofik KMP'dir.

Hipertrofik KMP:

Genetik geçiş paterni **en yüksek** kardiyomiyopatidir. En sık **beta miyozin ağır zincir** (B-MHC/MYH7) mutasyonu görülür. Genetik faktörlerin dışında **Friederich ataksisinde** ve **diyabetik anne çocuklarında** da görülme sıklığı artar. Dilate KMP'nin tersine **sistolik fonksiyon korunmuştur** ve kan ventriküldeн kolayca boşaltılır.

Miyokartta özellikle **interventriküler septumda orantısız kalınlaşma (asimetrik septal hipertrofi) (muz şeklinde sol ventrikül)** izlenir. Bu sistol esnasında çıkışı önemli ölçüde azaltabilir (idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz). Bazen aort kapağı ters dönüp aort ağzını tıkayabilir ve senkoplara neden olur.

(2025 Robbins)

Hastaların %70'inde sistol sırasında ön mitral kapakçık ventriküler septuma doğru hareket ettiğinden sol ventrikül çıkışında tıkanıklık oluşur.

Sistol sırasında fonksiyonel bir sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (hipertrofi en çok **subaortik bölgede;** sol ventrikül çıkış yolunda sıklıkla **fibröz bir endokardiyal plak** ve **anterior mitral kapakçığın kalınlaşması**) ortaya çıkar. Bu duruma **hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati** denir.

Ventriküler aritmi ve **ani ölüm** sıklığı artmıştır ve **genç atletlerde** görülen **açıklanamayan ölümlerin en sık** nedenidir. Mikroskopide miyositlerde büyüme **(masif miyosit hipertrofisi),** miyosit demetlerinde ve sarkomerlerdeki kasılma elemanlarında gelişigüzel dağılma **(miyofiber düzensizliği),** küçük intramural arterlerde fibrotik daralma ve **interstisyel fibrozis** izlenir.

Restriktif KMP en az görülen kardiyomiyopatidir. Kalbin duvarları serttir, diyastolde ventrikül dolusu azalmıştır yani **diastolik disfonksiyon** vardır. Mikroskopik incelemede değişken derecede **intertisyel fibrozis** görülür.

Dilate KMP en sık görülen kardiyomiyopatidir. **İlerleyici** ventrikül dilatasyonu ve **kontraktil (sistolik) disfonksiyon** ile karakterizedir. Çoğu vaka **aileseldir (% 50).** Morfolojide kalp aşırı büyük ve gevşektir, tüm odacıklar genişlemiştir. Çoğu zaman **mural trombüsler** bulunur. **Myositlerde nükleus büyümesinin eşlik ettiği hipertrofi** vardır. Değişen oranda **intertisyel ve endokardiyal fibrozis** hipertrofiye eşlik eder.

Takotsubo kardiyomiyopatisi, suprafizyolojik stres nedeniyle **katekolaminlerin** multifokal miyokardiyal kasılma bant nekrozuna neden olduğu bir hastalıktır **(kırık kalp sendromu).** Sol ventriküler **kasılma disfonksiyonu** mevcuttur. Sol ventriküler **apeks en sık** etkilenir ve **apikal balonlaşma** izlenir. Katekolamin kardiyotoksisitesinin mekanizması muhtemelen kalsiyum aşırı yüklenmesine bağlı miyosit toksisitesidir.

Temel Bilimler 69. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 093

(2025 Robbins)

Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi: Sağ ventrikül yetmezliği ve **aritmi** ile kendini gösteren ve ani kardiyak ölüme neden olabilen **OD** bir hastalıktır. Sağ ventrikülde **miyositler azalır** yerini **yoğun yağ dokusu** ve bir miktar fibrozis alır. Duvar ileri derecede incelmiştir. Sıklıkla desmozomal bileşke proteinleri **(plakoglobin gibi)** ve desmozomlarla etkileşime giren protein **(desmin gibi)** mutasyonları vardır. Dejenerasyona uğrayan kardiyomyositlerin etrafında mononükleer inflamasyon olsa da bu hastalık **primer** inflamatuar KMP olarak **kabul edilmez.**

- **Naxos sendromu: Aritmojenik sağ ventrikül hipertrofisi ve palmoplantar hiperkeratoz** kliniği ile giden bir hastalıktır. **Plakoglobin** mutasyonu vardır.

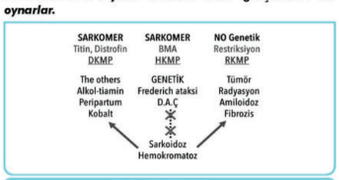
Doğru Cevap: B

19. I. Hemokromatozis
II. Alkol
III. Suprafizyolojik stres
IV. Amiloidozis

Yukarıdaki etiyolojik faktörlerden hangisi/hangileri dilate kardiyomiyopati patogenezinde önemlidir?

A) I ve II B) II ve IV C) I, II ve III
D) II, III ve IV E) I, II, III ve IV

Dilate kardiyomiyopati en sık izlenen kardiyomiyopati tipi olup aynı zamanda etiyolojik olarak en zengin kardiyomiyopati tipidir. Amiloidoz, radyasyon ve tümörler ise DKMP'den ziyade restriktif KMP gelişiminde rol oynarlar.



Şekil (Soru 20)

Kardiyomiyopatilerin Etiyolojisi:

Dilate KMP:

En sık KMP şeklidir.

Genetik En sık geçiş paterni **OD**'dir. En sık **titin** proteini kodlayan **TTN** gen mutasyonu görülür. X'e bağlı tipi distrofin gen mutasyonlarına (**Duchene** ve **Becker** ile ilişkili).

- **Genetik dışı nedenler:**
  - **Enfeksiyonlar:** Coxasckievirüs (miyokardit) ve diğer enterovirüslere bağlı gelişebilir.
  - **Alkol, kobalt, kemoterapotikler:** Doksorubisin (Adriamisin), siklofosfamid, imatinib, **Kokain peripartum KMP, sarkoidoz, aşırı demir yüklenmesi:** (Demir birikimi restriktif KMP'ye de neden olabilir)
  - **Suprafizyolojik stres** (Takotsubo sendromu)

Hipertrofik KMP: **Tamamen kalıtsal** bir hastalıktır ve **OD** geçer. **Sarkomer** proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon vardır.

Restriktif KMP: Sıklıkla **radyasyona** bağlı **fibrozis, sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatozis** ve **metastatik tümörlere** bağlı ortaya çıkar.

- **Endomiyokardiyal fibrozis:** Afrika ve diğer tropikal bölgelerde çocuklarda sıktır. Yaygın fibrozis vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 70

70. Proksimal üretra yerleşimli tümör…
Ürotelyal karsinom

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

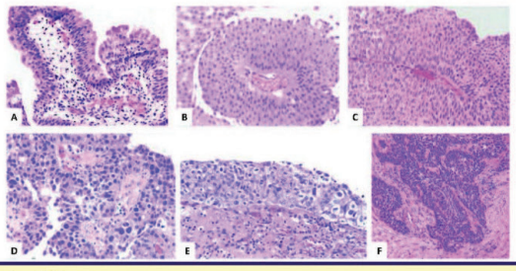
İLGİLİ NOTLAR

Tümör progresyonunda 2 ana moleküler yol vardır

- **Kas invazyonu göstermeyen** papiller kanserlerde sıklıkla FGFR3 ve RAS mutasyonları vardır. Bu tümörlerde rekürrens oranı yüksektir ancak kas invazyonu yaklaşık %20'dir.
- **Kas invazyonu gösteren** mesane kanserlerinin çoğu flat CIS zemininde gelişirler. Bu kanserlerde **erken** dönemde RB ve P53 mutasyonları dikkat çeker.
- RB ve P53 mutasyonları papiller kanserlerde **geç dönemde** görülebilir.
- Ürotelyal **mesane kanserinde en erken** genetik değişiklik ⇒ **9. kromozom delesyonu**
- **RCC**'de **en erken ve en sık** genetik değişiklik ⇒ **3p delesyonu**

Ürotelyal Tümörlerde Morfolojik Değişiklikler:

- **Papillom:** Sıklıkla genç yaşlarda görülür. Normal kalınlık ve sitolojide ürotelyal hücreler ile döşeli, ortasında fibrovasküler koru bulunan papiller lezyonlardır. Benign lezyonlardır. Rekürrens ve progresyon nadirdir.
- **Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi:** Ürotelyal papilloma benzer ancak epitel tabakası daha **kalın**dır. Hücrelerde hafif nükleer atipi vardır. Polarite kaybı görülmez. High grade tümörlere nadiren ilerleyebilir.
- **Low grade papiller ürotelyal karsinom:** Hiperkromatik hafif pleomorfik çekirdekli hücrelerin koheziv gruplarından meydana gelir. Polarite kaybı izlenmez. Mitoz azdır. Rekürrens görülebilir, nadiren de invazyon yaparlar.
- **High grade papiller ürotelyal karsinom:** Büyük hiperkromatik nüveli, nükleol belirginliği gösteren anaplastik hücrelerin diskoheziv gruplarından oluşur. Polarite kaybı belirgindir. Atipik mitozlar sıktır. İnvazyon potansiyeli yüksektir.
- **Karsinoma in situ (CIS):** Ürotelyal hücre tabakasında anaplastik hücrelerin diskoheziv gruplarından oluşur. Sistoskopide lümende bir kitle görülmez; mukozada kalınlaşma vardır. Genellikle multifokaldir. Tedavi edilmezse %50-75'i invaziv kansere progrese olur.
- **İnvaziv ürotelyal karsinom:** Lamina propria veya daha derine invazyon gösteren ürotelyal tümörlerdir. Genellikle high grade papiller ürotelyal karsinom veya CIS zemininde gelişir.



Temel Bilimler 70. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 285

ÜRETRA HASTALIKLARI

- **Üretrit** gonokokal ve non gonokokal olmak üzere ikiye ayrılır.
- **Gonokokal üretrit** veneryal hastalıkların erken bulgularından biridir. N. gonorrheae erkeklerde primer olarak üretrite neden olur.
- **Non gonokokal üretrite** Chlamydia suşları (özellikle C. trochomatis) sık neden olur. Ureaplasma urealyticum da non gonokokal üretritin nadir nedenlerindendir.
  - **Üretranın benign epitelyal tümörleri** ürotelyal ve skuamöz papillomlar, invert ürotelyal papillomlar ve kondilomları içerir.
  - **Üretranın primer karsinomları** nadiren görülür. Proksimal üretrada sıklıkla ürotelyal karsinomlar, distal üretrada sıklıkla **HPV ilişkili skuamöz hücreli karsinom** gelişir.

285

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

CİLDİN VASKÜLER MALFORMASYONLARI (SIKLIKLA KONJENİTAL, MALFORMASYON)

NEVUS FLAMMEUS (PORTO ŞARABI LEKESİ): Konjenital, dermatomal dağılımlı, nadiren orta hattı geçen kırmızıdan maviye değişen makül. Kendiliğinden gerilemez, çocuğun büyümesiyle orantılı olarak büyür. En sık ensede izlenir. Nadiren Sturge-Weber sendromu ile ilişkilidir (V1, V2 dağılımı)

NEVUS SİMPLEKS (SOMON LEKESİ): Pembe-kırmızı düzensiz yamalar. Glabellada orta hatta "Melek Öpücüğü", ense bölgesinde "Leylek Isırığı" olarak bilinir. Yenidoğanların 1/3'ünde bulunur. Çoğunluğu kendiliğinden geriler. Dermal kapillerlerin konjenital dilatasyonudur.

ÇEŞİTLİ CİLT HASTALIKLARI

AKANTOZİS NİGRİKANS: Kıvrım (intertriginöz) yerlerinde (boyun, aksilla, kasık), kadifemsi, koyu kahverengi hiperpigmente alanlar. Papillomatozis ve hiperkeratozis izlenir. Genellikle insülin direnci (tip 2 DM, PKOS, metabolik sendrom) ile ilişkilidir, ancak malignite ile de bağlantılı olabilir. Benign-malign ayrımında malignite lehine en önemli bulgu ağız mukozasında papiller proliferasyon ve fissürlerin olmasıdır. Mide adenoca. ve **GİS maligniteleri, Akciğer,** over, meme kanseri ilişkili olabilir. Akrokordonlarla birlikte bulunabilir.

İKTİYOZİS VULGARİS: Filaggrin gen mutasyonlarına bağlı, kusurlu keratinosit deskuamasyonu sonucu deride non-inflamatuar yaygın pullanma (balık pulu) ile karakterize hastalıktır. En sık ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde ve gövdede görülür. Bebeklik veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Atopik dermatit ile güçlü ilişkisi vardır. Otozomal dominant kalıtım gösterir.

GÜNEŞ YANIĞI: Aşırı UV ışınımına bağlı akut kutanöz enflamatuar bir reaksiyondur. DNA mutasyonlarına neden olarak keratinositlerin apoptozunu tetikler. Güneş yanığında UVB baskınken, UVA bronzlaşmada ve foto yaşlanmada etkindir. UVA ve UVB'ye maruz kalmak cilt kanseri riskini artırır.

RADYASYON DERMATİTİ: Akut, radyoterapiden sonraki ≤ 90 gün içinde bazal keratinositlerin apoptozu ve epidermal ödem nedeniyle ortaya çıkar. Eritem, deskuamasyon, yüzeyel ülserasyon ve bül oluşumu ile kendini gösterir. Geç, RT'den aylar veya yıllar sonra, histolojide dermal kollajen liflerinin homojenizasyonu ile karakterize fibrozis, vasküler hasar ve telenjiektaziler nedeniyle ortaya çıkar.

KSANTOM: Deride papül, plak veya nodül şeklinde ortaya çıkan lokalize lipid birikintileri. Eruptif (1-5 mm eritemli-sarı renkli papüller); tüberöz (3 cm'ye kadar sarı-turuncu veya eritemli papül/nodül); tendinöz (pürüzsüz, sert, hareketli, ten rengi nodüller); düz (yumuşak, sarı, ince plaklar) olabilir. Hiperlipidemi ile ilişkili olmayan düz ksantom: Monoklonal gamopati, multipl miyelom ve diğer hematolojik hastalıklarla ilişkili olarak gelişir.

BEHÇET HASTALIĞI: Her çaptaki arter ve venleri tutabilen otoimmün sistemik vaskülit olup en sık 20-40 yaş arasında başlar. Tekrarlayan ağrılı oral aftöz ülserler (%95-100), Tekrarlayan genital ülserasyonlar (%60-90) (Kadınlarda labium/vulva, erkeklerde skrotumu tutar ve skarla iyileşir), Paterji Fenomeni (ön kol derisinde dermise steril iğne batırılır, 24-48 saat sonra eritematöz bir papül veya püstül görünümü), Göz (%50-80) (Bilateral Üveit (iridosiklit, koryoretinit), keratit ve/veya retinal vaskülit), Cilt lezyonları (%35-85) (Eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, piyoderma gangrenozum, psödofolikülit veya akneiform erüpsiyonlar, Dermatografizm), Artrit (%30-70) (Non-eroziv, non-deforman, asimetrik monoartrit veya oligoartrit). HLA B51 pozitifliği kötü prognoz göstergesidir. Başlıca mortalite nedenleri vasküler anevrizma rüptürü, bağırsak ülserasyonu rüptürü, büyük venlerin trombozu (DVT, Budd-Chiari sendromu), Arteriyel tromboz, Anevrizmalar (pulmoner arter) ve Nöro-Behçet sendromu (%5-10) (davranış değişiklikleri, ataksi, hemiparezi, ani işitme kaybı, serebral venöz tromboz, intrakraniyal HT).

Nöro-Behçet sendromu, vasküler hastalık (pulmoner arter anevrizmaları) ve Gİ hastalık, Behçet hastalığında mortalitenin ana nedenleridir ve derhal tanımlanıp tedavi edilmelidir. Paterji testini pozitif yapanlar 1. Rekürren aftöz stomatit 2. İridosiklit 3. İdiyopatik eritema nodozum 4. Herpes genitalis 5. Romatoid artrit

ERİTEMA NODOZUM: Deri altı yağ dokusunun (septal panniküzit) akut, ağrılı, kabarık, kırmızı, enflamatuar lezyonlarıdır ve genellikle bilateral alt bacakların ÖN yüzünde artralji ile görülür. Sıklıkla idiyopatiktir (%50), ancak enfeksiyon (%30) (koksidioidomikoz

Temel Bilimler 71. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 096

ERİTEMA İNDURATUM: Genellikle TBC ile ilişkili panniküzit türüdür. Ancak, lezyonlar tipik olarak alt bacak ARKA yüzlerinde (baldırlarda) yerleşir ve ilişkili ülserasyon ve akıntısı vardır. Biyopsi, lobüler (septal değil) bir panniküzit ve ayrıca ilişkili bir vaskülit (EN'de görülmez) gösterir. Belirgin vasküler tutulumu göz önüne alındığında, eritema induratuma bağlı panniküzit bazen "nodüler vaskülit" olarak adlandırılır.

ERİTEMA MİGRANS: LYME (Borrelia Burgdorferi), kene ısırır, ortası soluk, çevreye anüler genişler.

ERİTEMA MARJİNATUM (anulare romatikum): Pembe, ortası soluk, ağrısız, kaşıntısız, A.R.A lezyonu (JONES)

ERİTEMA MULTİFORME: hedef (target) tahtası lezyon, HSV, Mycoplasma

ERİTEMA ENFEKSİYOZUM: 5. Hastalık (parvovirus B19), tokatlanmış yanak

E. GİRATUM REPENS: belirgin figürlü 'ahşap damar' görünümünde nadir bir paraneoplastik anüler eritem türüdür. Malignite ile güçlü ilişkisi vardır.



96

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

TBC cilt tutulumlarının nekrozlu ve granülomatöz olduğuna dikkat ederek çözebileceğimiz bir soru

NEKROTİZAN FASİİT: Sıklıkla perineal bölge (Fournier gangreni) ve ekstremitelerde Subkutan doku ve derin fasya hasarı (Clostridium perfringens veya S pyogenes/S.aureus). Muayene ile orantısız ağrı. Krepitasyon alınabilir, tedavide acil cerrahi debridman ve geniş spektrumlu IV antibiyotik.

- **LUDWİG ANJİNASI:** Ağız tabanını oluşturan submandibular, sublingual ve submental boşluktan içeren hızla ilerleyen nekrotizan selülittir. Vakaların çoğu dental enfeksiyon nedenlidir. Ateş, ağız ağrısı, salya, disfaji ve boğuk ses vardır. Submandibular ödem, dilin büyümesine ve yükselmesine neden olarak hayatı tehdit eder. LAP tipik olarak yoktur. Viridans streptokoklar ve Fusobacterium etkendir.
- **LEMİERRE SENDROMU:** Orofaringeal enfeksiyon (Fusobacterium necrophorum) nedenli juguler ven tromboflebiliti ve septisemi

ERİTRAZMA: Corynebacterium minutissimum etkendir. Koltuk altı, meme altı ve kasıkta görülür. Wood lambası ile KİREMİT KIRMIZISI renk. Eritromisin ile tedavi.

PYODERMA GANGRENOZUM: Ağrılı, hızla ilerleyen, kutanöz ülserlerle karakterize kronik likefaksiyon yapan nötrofilik dermatoz. Çoğunda İnflamatuar barsak hastalıkları (ÜLSERATİF KOLİT, Crohn), romatoid artrit veya malignitelerle birliktelik vardır. PG klinik tanıdır çünkü biyopsi bulguları spesifik değildir.

EKTİMA GANGRENOZUM: *Pseudomonas elastaz enzimiyle nötropenik hastalarda vasküler invazyon sonucu hemorajik nekrotik ülser oluşur (gluteal, perineal). Piyoderma gangrenozumdan farklı olarak, hastalarda tipik olarak sistemik enfeksiyon belirtileri (ateş) bulunur ve ağrı belirgin şekilde daha azdır.

STAFİLOKOKSİK HAŞLANMIŞ DERİ SENDROMU (RİTTER) (<6 yaş): Staf. Aureus eksfolyatif toksin st. granülosumdaki Dsg-1'i parçalar (dermo-epidermal sağlamdır). Keratinositler ayrılır, kopar ve soyulma oluşur. Üst epidermis dökülür. Mukoza KORUNUR. Perioral eritem ve kurutlanma vardır. NİKOLSKY (+), İNTRAepidermal eritematöz gevşek bül, erozyon (skarsız iyileşir) görülür. TEN ve SJS'de ise hem bül SUBepidermaldir hem de mukoza tutulur.

Temel Bilimler 71. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 086

Temel Bilimler 71. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı
Sayfa 086

DERİ TÜBERKÜLOZLARI

Kutanöz TB Tipleri

Tip	Patofizyoloji	Klinik özellikler	Histopatolojik
EKZOJEN			
Primer inokülasyon (tüberküloz şankr)	• Kırık, deri veya mukoza yoluyla inokülasyon • Bireyin TB'ye karşı önceden bağışıklığı yoktur • Sıklıkla çocuklarda yüz ve ekstremitelerde	• Sert ve hassas olmayan ülser • Kalsifikasyon ile iyileşen LAP ve apse	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
Postprimer inokülasyon (TBC verrukoza kutis)	• Kırık, deri veya mukoza yoluyla inokülasyon • Bireyin TB'ye karşı önceden bağışıklığı vardır • Deri tutulumu ekzojen aşılamadan kaynaklanabilir.	• Elde Hiperkeratotik papül • Lenfadenopati yok • paucibasiller	• Hiperkeratoz
ENDOJEN			
SKROFULODERMA (Türkiye'de sık)	• TB ile enfekte olmuş bitişik yapıların (lenf nodu, eklem, epididim) üzerindeki derinin tutulumu	• Akıntılı sinüs traktı, ülser, şişlik • Elementer lezyonu GOM	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
Otoinokülasyon	• Salgılar balgamla çıkarıldığında (pulmoner TB) veya geçtiğinde (GÜS veya GİS TB) vücut açıklıklarına inokülasyon	• Ağız boşluğu veya perine bölgesi • Hassas ülserler	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
HEMATOJEN			
LUPUS VULGARİS (EN SIK) (+endojen)	• Yüksek derecede TB'ye karşı önceden duyarlılaşmış • Tbc basilinin en az görüldüğü form (paucibasiller)	• Yüz veya boyun paucibasiller • Ülserasyon/skar ile plak veya nodül • Diaskopi: ELMA JÖLESİ nodülleri	• Spesifik olmayan özellikler
Primer Tbc MİLİARİS kutis diseminata	• Bağışıklığı baskılanmış bireylerde (kızamık / HIV) primer enfeksiyon odağından (akciğerler, meninksler) akut yayılım	• Gövde, uyluklar, kalçalar genital • Yaygın papüller ve kurutlu veziküller	• Nekrotizan vaskülit ile nonspesifik enflamasyon • Aside dirençli basiller
Tüberküloz gumma (metastatik TBC apsesi)	• Bağışıklığı baskılanmış bireylerde subakut yayılımı	• Akıntılı sinüs traktı, ülser, nodüller	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- **Junktional epidermolizis bülloza (Junctional):** BPAG2, integrin, laminin 5 gibi değişik proteinlerde mutasyon vardır. Sıklıkla OR geçer.
- **Distrofik epidermolizis bülloza (Dermolitik):** Tip VII kollajen gen mutasyonu vardır. OD veya OR geçer.

• **Edinsel epidermolizis bülloza (epidermolizis bülloza acquisita)** tip VII kollajene karşı gelişen otoantikorlarla meydana gelir.

PORİFİRİA

- Hem biyosentezinde yer alan enzimlerin eksikliği ya da disfonksiyonuna bağlı gelişir.
- Çeşitli tipleri bulunmaktadır. Porfiria kutanea tarda dışındakiler herediterdir.
- **Porifira kutanea tarda** en sık görülen porfiri tipi olup deri bulgularıyla karakterizedir. Sıklıkla 3-4. dekatlarda el sırtında bül, erozyon, pigmentasyon değişikliği görülür. Mikroskobik incelemede non inflamatuar subepidermal ayrışma görülür.

DERİNİN DİĞER HASTALIKLARI

AKNE VULGARİS

- Sebaseöz foliküllerin inflamatuar hastalığıdır.
- Pubertal dönemde hormonal etkiyle kıl folliküllerinin olgunlaşmasındaki değişikliklerden kaynaklanır.
- Kıl folliküllerinin keratinle dolması **(komedon)** sonucu oluşur. **Açık komedon** melaninin okside olması sonucu ortası siyah renkte keratin plak içerir, inflamasyon yoktur. **Kapalı komedonda** ise follikül ağzında keratin izlenmez. Folliküllerde rüptür ve inflamasyon söz konusudur.
- Komedon dışında aşırı sebum üretimi, Propionibacterium acne kolonizasyonu da akne oluşumuna neden olabilir.

ROZASEA

- Orta yaş kadınlarda sık görülen yaygın bir hastalıktır.
- En sık yanakları tutar ama bazen alın, çene ve burun da etkilenir.
- Etyolojisi net değildir.
- Hastalarda deride **kathelisidin** seviyesi yüksektir.
- **Hastalığın 4 evresi vardır:**
  - Flushing epizodları (pre-rozaea)
  - Eritem ve telenjektezi

Temel Bilimler 71. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 435

PANNÜKİLİTLER

- **Subkutan yağ** dokusunun iltihabıdır.
- **Bacaklarda** daha sık görülür.

<u>Eritema Nodosum:</u> Pannikülitin **en sık** formudur. **Ön tibia** üzerinde **ağrılı hassas** kötü sınırlı nodüller karakteristiktir. İnfeksiyonlar (özellikle **β-hemolitik streptokok** ve tüberküloz), ilaçlar (sülfonamidler, oral kontraseptifler), **sarkoidoz, inflamatuar bağırsak hastalıkları,** maligniteler, **tüberküloz, Behçet** neden olabilir.

<u>Eritema İnduratum:</u> Subkutan damarları etkileyen granülomatöz bir vaskülittir. Kadınlarda **(postmenopoz)** daha sık görülür. Subkutan lobüller içinde kazeifiye granülomatöz inflamasyon izlenebilir. Tüberkülozda veya **altta yatan bir hastalık olmadan da** görülebilir.

Kitabımızda eritema induratum için "granülomatöz vaskülit" olarak tariflenmiş. Vaskülitlerde (damar duvarında fibrinoid nekroz) ve granülomlarda nekroz izlendiği bilgisine temel patoloji kısmından hakimiz zaten. Bu nedenle eritema induratum vaka sorusunda verilen nekrotizan vaskülit bulguları ifadesini rahatlıkla çözümleyebiliyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. Monoklonal plazma hücre hastalığı ile en az ilişkili durum…
Papiller nekroz

Tusem Konu Kitabı

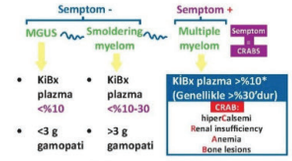
Tusem Konu Kitabı

Temel Bilimler 72. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 141

PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİLER/DİSKRAZİLER

- **Tek bir immünglobulin (Ig)** veya **tek bir hafif zincir** tipini sentezleyen B hücrelerinin neoplastik çoğalmasıdır.
- Serumda artan Ig hafif zincir tipine **M proteini**, idrarla atılan Ig hafif zincirlerine **ise Bence jones proteinürisi** denir.

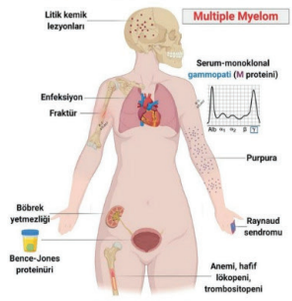
MONOKLONAL GAMOPATİYLE SEYREDEN KLİNİKOPATOLOJİK ANTİTELER



Şekil: Plazma hücreli neoplaziler

- **Multipl myelom** (plazma hücreli myelom)
- Soliter plazmositom
- **Smoldering myelom**
- **Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS)** (Non-IgM *MGUS, IgM MGUS)
- Primer veya immünosit ilişkili amiloidoz
- Paraneoplastik sendrom ilişkili plazma hücreli neoplaziler
- Waldenström makroglobulunemisi

MULTİPL MYELOM (PLAZMA HÜCRELİ MYELOM)



Şekil: Multipl myelom

- **En sık malign plazma hücre** neoplazisidir. Aynı zamanda **en kötü prognozlu** ve ölüme en çok sebep olan monoklonal gamopatidir.
- **65-70 yaşlarında** ve **erkeklerde** sık görülür.
- **Litik kemik lezyonları, hiperkalsemi, anemi,** böbrek yetmezliği, **sedimentasyon yüksekliği (CRABS)** ve humoral immün yetmezlikle karakterizedir.
- En fazla artan M proteini **IgG (IgG3)** 'dir. Sonrasında ise IgA yüksekliği görülür. Serum **M protein seviyesi ≥3 gr/dl'dir.** Protein elektroforezinde **M spike** görülmesi **aşırı Ig** sentezini gösterir.

Patogenez: **14. kromozomda** bulunan **IgH** geninin translokasyonları vardır.

- **t (11,14)** ile siklin D1, **t(6,14)** ile siklin D3, **t(4,14)** ile FGFR3 translokasyonları olur.
- Ayrıca **17p (p53)** delesyonları ve ileri evrelerde **MYC translokasyonları** ile plazma hücreli lösemi formu görülebilir.
  - Patogenezden sorumlu temel sitokin ise **IL-6'dır.** IL-6'nın yükselmesinin net etkisi **kemik rezorpsiyonu/litik lezyonlar,** kemik ağrıları, **hiperkalsemi** ve **patolojik fraktürlerdir.**
  - Yüksek IL-6 düzeyleri **kötü prognozu** gösterir.

Klinik:

- **En sık etkilenen kemikler** azalan **sırayla vertabralar, kostalar, kafatası,** skapula, **klavikula, pelvis** ve uzun kemiklerdir.
- **Direkt grafide** 1-4 cm çapındaki **litik lezyonlar zımba deliği** şeklinde görülürler.
- **Hiperkalsemi** nörolojik bozukluklara, güçsüzlüğe, konstipasyona ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olur.
- Normal Ig seviyelerinin azalması ile **humoral immünite bozulur** ve **tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar** görülür.
- Böbrek yetmezliğinin temel nedeni **Bence-Jones proteinürisi'dir.** Ayrıca gelişen **AL tipi amiloidoz** da böbrek yetmezliğine katkıda bulunur.
- En sık ölüm **enfeksiyonlar** ve **sonrasında böbrek yetmezliği** nedeni ile olur.

Morfoloji:

- **Kemik iliği aspirasyonunda** matür ve immatür plazma hücreleri genellikle artmıştır. Multinüklee ve multilobüler atipik **plazma hücreleri** görülür.
- Plazma hücrelerinde sitoplazmada biriken Ig'ler alev şeklini alırsa **flame hücresi,** üzüm salkımına benzer ise **mott hücresi** denir. Ig inklüzyonları sitoplazmada ise **Russel cismi,** çekirdekteyse **Dutcher cismi** adını alır.

141

İLGİLİ NOTLAR

Hiperkalsemi bilgisi üzerinden cevap seçeneklerinde verilen nefrokalsinozis varlığı yorumla çıkarılıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. Monoklonal plazma hücre hastalığı ile en az ilişkili durum…
Papiller nekroz

Papiller nekroz nedenleri arasında monoklonal plazma hücre neoplazileri yok.

Temel Bilimler 72. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 205

Papiller Nekroz Nedenleri
+ Akut pyelonefrit
+ Diabetes mellitus
+ Orak hücreli anemi
+ Üriner onstrüksiyon
+ Tüberküloz

Transplante böbreklerde normalde latent halde bulunan ve immünsüpresyona bağlı reaktive olan **polyomavirüs nefropatisi** görülebilir. Bu durum **greft yetmezliğine** neden olabilir. Tübül epitel hücrelerinde **nükleomegali** ve **intranükleer inklüzyonlar** izlenir.

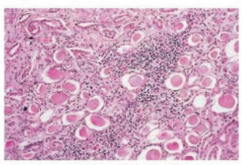
Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda
JCV → PML
BKV → Nefropati, hemorojik sistit, üreteral stenoz
+ **BKV allograft kaybına** yol açabilir

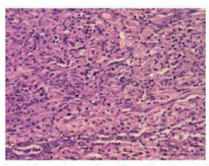
Kronik Pyelonefrit ve Reflü Nefropatisi:

- Pelvikaliksiyel sistemde skar ve deformite ile beraber kronik tübülointerstisyel inflamasyonla karakterizedir ve kronik böbrek yetmezliğinin sık nedenlerinden biridir.
- Kronik pyelonefrit **kronik obstrüktif pyelonefrit** (tıkanıklıklara sekonder tekrarlayan enfeksiyonlar) ve **reflü nefropatisi** (en sık nedeni, VUR ve intrarenal reflü üzerine tekrarlayan enfeksiyonlar) olmak üzere 2 tiptir.
- Tubulointerstisyel nefrit nedenlerinden sadece **kronik pyelonefrit** ve **analjezik nefropatisinde** kaliks tutulumu ve pelvikaliksiyel hasar gözlenir.
- **Makroskopide papillalarda silinme** ve belirgin **kaliks şekil bozukluklarına** neden olan pelvis ve/veya kalikslerde **skar dokusu** izlenir.
- Tutulum kronik glomerülonefritten **farklı** olarak **asimetrik** ve **irregülerdir.**
- **Mikroskopide** düzensiz intetisyel fibrozis ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, epitelde atrofi ve tübüllerde dilatasyon izlenir. Dilate tübüllerde pembe renkli **PAS pozitif kolloid cisimler** içerir. Buna **böbreğin tiroidizasyonu** denir.

Ksantogranülomatöz Pyelonefrit:

- Kronik pyelonefritin nadir bir formudur. **Proteus** infeksiyonları veya obstrüksiyona sekonder gelişebilir.
- Plazma hücreleri, lenfositler, nötrofiller ile beraber **köpüksü makrofaj birikimi** ile karakterizedir.
- Sarımsı renkte büyük nodüler kitleler oluşturmasından dolayı **makroskopik** olarak **renal hücreli karsinomla karışabilir.**


Resim: Kronik pyelonefrit; tübüllerde dilatasyon ve atrofi, bazı tübüllerde kolloid benzeri birikim, interstisyumda kronik iltihabi hücre infiltrasyonu


Resim: Ksantogranülomatöz pyelonefrit; mikst tipte iltihabi hücrelerle birlikte köpüksü makrofaj infiltrasyonu

İLAÇ VE TOKSİNLERE BAĞLI GELİŞEN TİN

- En sık **penisilinler,** diğer antibiyotikler (rifampin), **diüretikler (furosemid), proton pompa inhibitörleri** (omeprazol), **non steroid anti inflamatuar** ajanlar ve simetidin, **allopürinol** gibi ilaçlar ile gelişebilir.
- İlaçların kullanımına bağlı **akut interstisyel nefrit** gelişebilir. **Reversible** bir tablodur ve ilacın kesilmesi ile bulgular düzelir.
- İlaç alımını takiben **2-40 gün** içinde **ateş, eozinofili, deri döküntüleri** ve böbrek bozuklukları ile karakterizedir.
- İdrarda proteinüri, hematüri veya lökositüri görülebilir.
- Hastaların %50'sinde **oligüri, serum kreatinin seviyesinde yükselme** ve **akut böbrek hasarı** gelişir.
- Bazı ilaçlarda (metisilin, tiyazidler) **non nekrotizan granülomlar** görülebilir.
- NSAİİ kullanımı **hariç** glomerüller genellikle korunmuştur.

205

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. Monoklonal plazma hücre hastalığı ile en az ilişkili durum…
Papiller nekroz

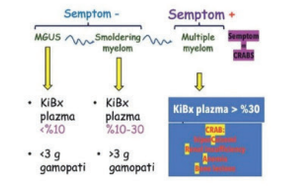
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

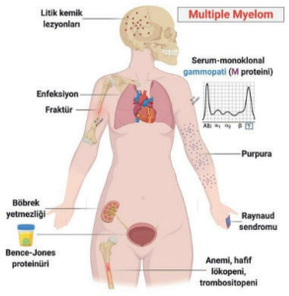
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 72. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 038

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİLER/ DİSKRAZİLER





MULTİPL MYELOM (PLAZMA HÜCRELİ MYELOM)

Yaşlı erkek hasta, vertebrada çökme kırığı, hiperkalsemi, anemi, renal yetmezlik ve litik kemik lezyonları!

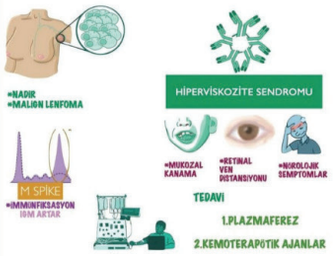
- Kemik iliği biyopsisinde plazma hücre genellikle oranı %30'nun üzerindedir (CRABS ve M protein artışı varlığında kemik iliğinde >%10 plazma hücresi olması da tanısal kabul edilir.)
- **En sık, en kötü malign plazma hücre** neoplazisidir. **65-70 yaş erkeklerde** sıktır.
- **CRABS** ve humoral immün yetmezlikle karakterizedir.
- Patogenezde temel sitokin → **IL-6** → **kemik rezorpsiyonu/ litik lezyonlar, hiperkalsemi, patolojik fraktürler**
- **En sık etkilenen kemikler** azalan sırayla **vertabralar, kostalar, kafatası,** skapula, **klavikula, pelvis**tir.
- **Direk grafide zımba deliği** litik lezyonlar görülür.
- **Humoral immünite bozulur** → **tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar** görülür.
- Böbrek yetmezliğinin temel nedeni **Bence-Jones proteinürisi'dir. AL tipi amiloidoz ve hiperkalsemi de** böbrek yetmezliğine katkıda bulunur.
- En sık ölüm **enfeksiyonlar** ve **sonrasında böbrek yetmezliği** nedeniyle olur.
- Ig inklüzyonları sitoplazmada ise **Russel cismi,** çekirdekteyse **Dutcher cismi** adını alır.
- **Periferik yaymada** (serum M protein ↑ nedeniyle) eritrositlerde karakteristik **rulo formasyonu** görülür.
- **Siklin D1** translokasyonu **iyi** prognozla, 13q, 17p delesyonları, t(4,14) ve yüksek IL-6 seviyeleri **kötü** prognozla ilişkilendirilir.

ANLAMI BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ (MGUS)

- **En sık izlenen** plazma hücre diskrazisidir. **Multipl myelomun öncül lezyonudur.**

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ / LENFOPLAZMOSİTİK LENFOMA

- **6-7. dekatlarda izlenen, agresif B hücreli lenfomadır. Histolojisi KLL/SLL'ye benzer** fakat plazma hücre diferansiasyonu vardır.
- **Yaygın LAP, HSM** ve **anemi** görülür. Böbrek yetmezliği, amiloidoz ve kemik lezyonları görülmez.
- **IgM** birikmesine bağlı olarak hiperviskosite sendromu gelişir **(Waldenstrom makroglobulinemisi).**
- Tamamında **MYD88** mutasyonu bulunur.



MATÜR T VE NK HÜCRELİ NEOPLAZİLER

ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA (ABHL)

- %90'ında **t(2;5)** overekspresyonu vardır.
- **At nalı şeklinde nükleuslu,** nükleus çevresinde eozinofilik alan içeren **(Hallmark hücreleri)** hücreleri izlenir.
- **Sinüzoidleri** infiltre edip **venüllerin çevresinde** kümelenmeler yapar. **Metastatik karsinomlarla karışabilir.**
- **CD30** ve **ALK pozitiftir.**

YETİŞKİN T HÜCRELİ LÖSEMİ/LENFOMA

- Etkeni **HTLV-1** virüsüdür.**TAX proteini** ile **IL-2 artışı** yapar.
- **Hiperkalsemi (sık), kemikte litik lezyonlar, deri lezyonları, lenfadenopatiler, HSM** izlenir.
- Periferik yaymada **yonca yaprağı şeklinde** nükleuslara sahip atipik T lenfositler görülür.
- Bazen **SSS** ve **spinal kordda demiyelinizasyona** sebep olabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Hiperkalsemi bilgisi üzerinden cevap seçeneklerinde verilen nefrokalsinozis varlığı yorumla çıkarılıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. Monoklonal plazma hücre hastalığı ile en az ilişkili durum…
Papiller nekroz

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Multiple miyelom (MM), malign plazma hücre diskrazilerinin en sık görülen formudur.
- Multiple miyelomda **malign plazma hücreleri** kemik iliğinde birikir ve monoklonal immünoglobulin veya onun parçalarını (genellikle **IgG veya IgA**) aşırı üretir.
- Klinik bulgular: **anemi, litik kemik lezyonları, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği**
  - **Monoklonal gamopati r(M proteini)** serumda ve/veya idrarda tespit edilir.

Yanlış seçeneklerin açıklamaları:
A) Ağır zincir hastalığı → **çok nadirdir**; izole ağır zincir senteziyle karakterize edilir.
B) Waldenström makroglobülinemisi → **lenfoplazmasitik lenfoma** ile birlikte **IgM** tipi paraprotein üretimi görülür; MM kadar sık değildir.
C) Plazmasitom → sıklıkla **soliter** tutulum izlenen **plazma hücre tümörüdür**; genellikle **ekstramedüller** veya **kemik plazmasitomu** şeklindedir; yaygın MM'den çok daha nadirdir.

Temel Bilimler 72. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 128

38. Aşağıdakilerden hangisi multipl miyelomun tipik bulgularından değildir?

A) Böbrek yetmezliği
B) Amiloidozis
C) Bence Jones proteinemisi
D) Hipokalsemi
E) Monoklonal gamapati

Multipl miyelomun karakteristik **klinik ve laboratuvar bulguları** CRAB kısaltmasıyla özetlenir:
- **C → Calcium elevation (Hiperkalsemi)**
- **R → Renal insufficiency (Böbrek yetmezliği)**
- **A → Anemia (Anemi)**
- **B → Bone lesions (Litik kemik lezyonları)** → litik kemik lezyonları

Ek bulgular:
- **Monoklonal gamopati (M proteini)** → serum veya idrarda izlenir.
- **Bence Jones proteinürisi** → idrarda serbest hafif zincirlerin saptanmasıdır; **%50'den fazla** hastada görülür.
- **Amiloidozis (AL tipi)** → plazma hücrelerinden sentezlenen **monoklonal hafif zincirlerin** amiloid fibrillerine dönüşmesiyle **sekonder** olarak gelişebilir.

Hipokalsemi, multipl miyelomun **tipik** veya **beklenen** bir bulgusu değildir; tam tersine, **kemik rezorpsiyonuna bağlı hiperkalsemi** görülür. **Doğru Cevap: D**

39. Altmış dokuz yaşındaki erkek hasta; hâlsizlik, köprücük kemiği ve sağ üst kaburgalarında ağrı şikâyetleriyle başvuruyor. Laboratuvar tetkiklerinde normokrom normositer anemi, sedimentasyon yüksekliği ve hiperkalsemi saptanıyor. Radyografilerinde litik kemik lezyonları dikkati çekiyor. Kemik iliği biyopsisinde, plazma hücrelerinin kemik iliğini diffüz olarak infiltre ettiği tespit ediliyor.

Bu hastanın tetkiklerinde aşağıdakilerden hangisinin saptanmış olması en olasıdır?

A) Kanda yüksek ürik asit düzeyi
B) Serumda yüksek prostat spesifik antijen düzeyi
C) Protein elektroforezinde M-spike varlığı
D) İdrar sedimentinde birim alanda 10'dan fazla eritrosit
E) Ultrasonografide böbrek kisti

Bu olgu, **multipl miyelom**un klasik bir klinik sunumunu tarif etmektedir:
- **Halsizlik + normokrom normositer anemi** → kemik iliği infiltrasyonu ilişkili
- **Hiperkalsemi** → artmış osteoklast aktivitesi ilişkili
- **Sedimentasyon yüksekliği** → artmış serum immünoglobulinleri ve anemi ilişkili
- **Litik kemik lezyonları** → karakteristik bulgudur
- **Kemik iliğinde diffüz plazma hücre infiltrasyonu** → tanısaldır

Bu bulgular doğrultusunda, en olası laboratuvar sonucu:
→ **Serum protein elektroforezinde (SPEP), monoklonal immünoglobulin bandı (M-spikE)** saptanmasıdır. Bu M-protein, **IgG** (en sık) veya **IgA** tipi immunglobülin artışı ile olur.

A) Kanda yüksek ürik asit düzeyi → olabilir ama **tanısal değildir**; tümör lizis ilişkili olabilir.
B) Prostat spesifik antijen (PSA) → **prostata özgül** bir markerdir; multipl miyelomla ilgisi yoktur.
D) İdrarda 10'dan fazla eritrosit → **glomerüler hastalıklarda** veya üriner sistem tümörlerinde beklenir; multipl miyelomda ön planda beklenmez.
E) Böbrek kisti → toplumda oldukça yaygındır, ancak multipl miyelom ile doğrudan ilişkili değildir. **Doğru Cevap: C**

40. Kırk sekiz yaşında kadın bel ağrısı nedeni ile doktora geliyor. Hastanın bel ağrısı iki haftadır mevcut ve giderek şiddetleniyor. Hastaya direkt grafisinde lomber vertebrada litik kemik lezyonu saptanıyor. Tam kan sayımında normositik anemi ve yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı, idrar tetkikinde şiddetli proteinüri, serum protein elektroforezinde monoklonal IgG piki saptanıyor.

Aşağıdakilerden hangisi bu hastanın vertebral lezyonundan sorumludur?

A) Bence-Jones proteinleri
B) Lenfoplazmositoid proliferasyonu
C) Osteoblast aktive edici faktör
D) Osteoklast aktive edici faktör
E) Primer amiloidoz

Bu olguda da yine **multipl miyelom**un tipik bir tablosu tarif edilmiştir:
- **Bel ağrısı + litik kemik lezyonu** → multipl miyelomda en sık kemik tutulumu **vertebral kemiklerdedir.**
- **Normositik anemi** → kemik iliği infiltrasyonuna bağlı gelişir.
- **Yükselmiş sedimentasyon** → monoklonal IgG artışına gelişir.
- **Proteinüri** → Bence Jones proteinürisi gelişir.
- **Monoklonal IgG piki** → tanıda önemlidir.

Kemik lezyonlarının patogenezi:
- Multipl miyelomda **kemik rezorpsiyonunu** tetikleyen başlıca faktör **osteoklast aktivasyonudur.**
- **Osteoklast aktivasyonunu sağlayan faktörler:**
  - **RANKL (Receptor activator of NF-kB ligand)**
  - **MIP-1α (Macrophage inflammatory protein-1α)**
  - **IL-6** ve diğer sitokinler.
- Bu süreçte **osteoblast aktivitesi baskılanır** → yeni kemik yapımı azalır → net etki: **litik kemik lezyonları**.

Yanlış seçeneklerin açıklamaları:
A) Bence-Jones proteinleri → kemik lezyonundan değil, **böbrek hasarından** sorumludur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Human Papilloma Virus (HPV) ilişkili skuamöz lezyonlarda görülmeyen özellik...
Epitelde incelme

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Temel Bilimler 73. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 301

VULVA TÜMÖRLERİ

KONDÜLOMA AKÜMİNATA

- **Düşük riskli** HPV'ler; özellikle **HPV tip 6** ve **11**'in neden olduğu **genital siğillerdir.**
- Vulva, perineal ve perianal bölgenin yanı sıra vajen ve nadiren servikste tek veya sıklıkla multifokal papiller lezyonlardır.
- **Mikroskopik olarak** fibrovasküler kor etrafında, akantotik skuamöz epitelle döşeli dallanmış papillalar ile karakterizedir. Hücreler düzensiz sınırlı, **büyük hiperkromatik çekirdekli** ve **pernükleer halo (boşluk)** ile karakterize **koilositoz** içerirler.
- Nadir bir alt tipi immünsüprese hastalarda görülebilen **dev kondiloma akuminatum (Buschke-Lowenstein tümörü)**'dur. Lokal agresif davranabilir, malign transformasyon gösterebilir.

+ **Kondüloma aküminata** prekanseröz değildir.
+ Bütün HPV enfeksiyonlarında görülen sitopatolojik değişiklik koilositozdur.

VULVAR (SKUAMÖZ) İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (VIN)

- İntraepitelyal veya in situ lezyonlar, epitelde **displazi ile** karakterizedir ancak **bazal membran sağlamdır.**
- VIN'ler **HPV ilişkili** ya da **HPV ilişkisiz** gelişebilirler.
- Vulvada intraepitelyal lezyonların çoğunu **HPV ilişkili yüksek dereceli VIN'ler** oluşturur.
- HPV ilişkili intraepitelyal lezyonlara **klasik VIN** denir. Epitel tabakasındaki displazi derecesine göre düşük dereceli VIN (VIN1) ve yüksek dereceli VIN (VIN 2-3) şeklinde sınıflandırılır. Genç yaşlarda görülür. En sık **HPV tip 16** neden olur. Sıklıkla multisentriktir ve olguların %10-30'unda beraberinde vajinal veya servikal HPV ilişkili lezyonlar bulunur. Skuamöz hücreli karsinoma ilerleme riski düşüktür.
- **HPV ilişkisiz** intraepitelyal lezyonlara **diferansiye VIN (dVIN)** denir. Postmenopozal kadınlarda gelişir. **Uzun süreli liken skleroz** zemininden gelişebilir. **TP53** mutasyonu sıktır. Malign transformasyon riski yüksektir.

VULVA KARSİNOMU

- Vulva kanserleri nadir tümörlerdir, kadınlarda tüm genital kanserlerin %3'ünü oluşturur.
- 2/3'ü **60 yaş üstü kadınlarda** izlenir. En sık labium majörde gelişir.
- **En sık** görülen vulva kanseri **skuamöz hücreli karsinomdur (SCC).**
- Etiyoloji, patogenez ve histolojik özelliklerine göre vulva SCC'leri 2 gruba ayrılır:
  - **Bazaloid ve Warty Karsinomlar:**
    - **HPV tip 16** gibi yüksek riskli HPV'lerle ilişkilidir.
    - Prekürsör lezyonu **klasik VİN**'dir.
    - Vulvar SCC'lerin %30'nu oluştururlar ve daha genç kadınlarda (ort 60 yaş) meydana gelirler.
  - **Keratinize SCC:**
    - **HPV ile ilişkili olmayan tiptir,** daha yaşlı kadınlarda (ort 75 yaş) görülür.
    - Prekürsör lezyonu **diferansiye VİN**'dir.
    - Vulvar SCC'lerin %70'ini oluşturur.
    - Uzun süreli liken sklerozu veya skuamöz hücre hiperplazisi olan kadınlarda gelişir.
- Vulvar kanserlerde metastatik yayılım riski tümörün boyutuna, invazyon derinliğine ve lenfatik invazyon varlığına bağlıdır.
- **İlk** olarak **bölgesel LN'larına** (inguinal, iliak, periaortik ve pelvik) yayılır. Hematojen yolla akciğer, karaciğer ve diğer organlara metastaz yapar.
- Prognozda **en önemli** faktör **tümörün evresidir.**

301

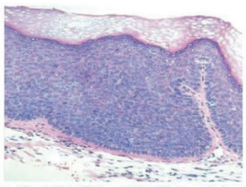
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

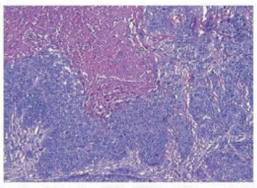
73. Human Papilloma Virus (HPV) ilişkili skuamöz lezyonlarda görülmeyen özellik...
Epitelde incelme

Epitelde kalınlaşma görülür, **incelme değil!**

TUSEM — PATOLOJİ / KADIN GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ



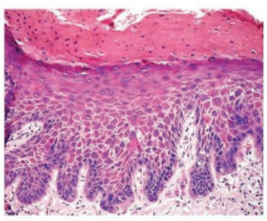
Resim: Klasik VIN; HPV pozitif, küçük immatür bazaloid hücreler ve epitelde kalınlaşma (H&E)



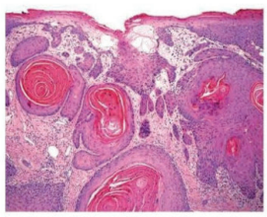
Resim: Bazaloid vulvar SCC; HPV pozitif, immatür küçük bazaloid hücrelerin invazyonu (H&E)

Temel Bilimler 73. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 302

- 6-7. dekatlarda sıktır.
- **Agresif** bir tümördür ve **prognozu kötüdür.**



Resim: Diferansiye VİN; HPV negatif, bazal epitelyal hücrelerde atipi ve hiperkeratoz, süperfisyal tabakalarda matürasyon (H&E)



Resim: Vulvada keratinize SCC; HPV negatif, ortasında keratin incileri içeren invaziv tümör nestleri

GLANDÜLER NEOPLASTİK LEZYONLAR

PAPİLLER HİDRADENOM

- Labium majör ve interlabial kıvrımda gelişen **düzgün sınırlı nodüler** lezyondur.
- Ülsere olma eğiliminden dolayı klinikte kanserlerle karışır.
- **Memenin intraduktal papillomuna benzer** şekilde; yüzeyde sekretuar kolumnar hücreler, altında düz myoepitelyal hücrelerden oluşan **çift sıralı epitelle döşeli papiller projeksiyonlar** içerirler.

VULVAR (MEME DIŞI) PAGET HASTALIĞI

- Memenin Paget hastalığına benzer.
- Genellikle **yaşlı kadınlarda,** sıklıkla labium majörde **kaşıntılı, kırmızı, kabuklu,** harita benzeri lezyonlarla karakterizedir.
- Sıklıkla **epidermal progenitör hücrelerden** köken alır.
- Memenin Paget hastalığında her zaman altta yatan bir karsinom varken; vulvanın Paget hastalığında olguların az bir bölümünde altta yatan bir tümör mevcuttur.
- **Histolojik olarak** geniş berrak sitoplazmalı, nükleol belirginliği gösteren büyük çekirdekli hücrelerin **intraepitelyal tek tek** ya da **küçük gruplar** halinde yayılımından oluşur. Mitoz sıktır. PAS veya PAS-AB boyası ile boyanan müsin içerirler.
- İmmünohistokimyasal olarak skuamöz epitel hücrelerinden farklı olarak **sitokeratin-7** ekspresyonu görülür.

302

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Meme kanserini diğerlerine göre daha fazla arttıran…
Birinci derece akrabasında meme kanseri olması

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Temel Bilimler 74. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı
Sayfa 092

Gail meme kanseri risk değerlendirmesi modeli
- Yaş
- Menarş yaşı
- İlk canlı doğum yaşı
- Atipik hiperplazi öyküsü
- 1. derece akrabalarında olan meme kanseri öyküsü
- Meme biyopsi sayısı
- Irk kriter olarak alınır.

3 yaş, 2 öykü, 1 sayı, 1 ırk

Gail modeli için göreceli risk tahminleri

Parametre			Göreceli risk
Menarş yaşı	Yaş	>14	**1.00 *****
		12-13	1.10
		<12	1.21
Biyopsi örneği sayısı / geçmişi iyi huylu meme hastalığı	<50 yaş	0	**1.00 *****
		1	1.70
		>2	2.88
	>50 yaş	0	1.02
		1	1.27
		>2	1.62
İlk canlı doğumdaki yaş	<20 yaş	Birinci dereceden meme kanseri öyküsü olan akraba sayısı	
		0	**1.00 *****
		1	2.61
		>2	**6.80 *****
	20-24 yaş	Birinci dereceden meme kanseri öyküsü olan akraba sayısı	
		0	1.24
		1	2.68
		>2	5.78
	25-29 yaş	Birinci dereceden meme kanseri öyküsü olan akraba sayısı	
		0	1.55
		1	2.76
		>2	4.91
	>30 yaş	Birinci dereceden meme kanseri öyküsü olan akraba sayısı	
		0	1.93
		1	2.83
		>2	4.17

- **Gail modeli, genetik faktörler hakkında ayrıntılı bilgi içermez** ve BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu taşıyıcıları için riski olduğundan az tahmin edebilir ve taşıyıcı olmayanlar için riski olduğundan fazla tahmin edebilir.
- **Model, LKİS veya DKİS tanısı olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Gail modeli ayrıca İnvaziv meme kanseri, DKİS veya LKİS veya Afrika kökenli Amerikalılar geçmişi olan kadınlar için geçerli değildir.** Gail modeli **premenopozal veya iki taraflı meme kanseri birinci derece akraba için ayarlamalar** yapmaz ve genetik mutasyonları dikkate almaz.
- **Fibrokistik hastalık meme kanseri riski artmaz.** Ancak **eşlik eden atipik duktal hiperplazi meme kanseri riskini 5 kat arttırır.**

Bilateral meme kanseri riski
- Aile öyküsü olması
- İlk tümörün multisentrik olması
- İlk tümörün lobüler komponentinin olması

- **Birinci derece akrabalarda meme kanseri olan kişilerde meme kanseri riski artar,** akrabalardaki meme kanseri premenopozal dönemde ortaya çıkmış ve bilateral ise bu oran iyice artar. Bir memesinde kanser olan kadının diğer memesinde kanser gelişme olasılığı her yıl %1'dir.

- **Herediter meme kanseri sendromu:** Aile öyküsü olanlarda meme kanseri riski 2-3 kat artmaktadır. Birinci derece akrabalarında **premenopozal devrede ve bilateral meme kanseri** olan kadınlarda meme kanseri gelişme olasılığı %50'dir.

MEME KANSERİ İNSİDANS DAĞILIMI

Meme kanseri insidans dağılımı

Sporadik meme kanseri	%66-75
Ailevi meme kanseri (Ailede kalıtsal meme kanseri tanımı dışı vakalar)	%20-30
Herediter meme kanseri	%5-10
BRCA 1	%45
BRCA 2	%35
p53 (Li Fraumeni)	%1
STK11/LKB1 (Peutz-Jeghers) PTEN (Cowden) MSH2/MLH1 (Muir-Torre) ATM (Ataksi-telanjiektazi) CHEK2 (Ailesel meme kanseri)	<%1
Bilinmeyen	%20

PALB2 geni
- Meme kanseri için potansiyel yüksek riskli bir gendir. BRCA2'nin nükleer lokalizasyonuna izin verir. BRCA1- PALB2-BRCA2 kompleksi için iskelet oluşturur. Meme kanseri riski BRCA2 mutasyon taşıyıcıları kadar yüksektir. Mamografi taraması ile birlikte MRG önerilmektedir. 30 yaşından itibaren risk azaltıcı mastektomi düşünülebilir. Over kanseri riski ve tedavi konusunda yeterli kanıt yoktur.

- Genetik faktörler tüm meme kanseri vakalarının %5-10'undan sorumludur. Ancak 30 yaşın altındaki kadınlarda vakaların %25'ini oluşturur.
- **BRCA1 veya BRCA2'de mutasyona sahip kadınlar over kanseri** için de yüksek risk altındadır. **BRCA1** taşıyıcıları için yaşam boyu **over kanseri risk %45'tir. BRCA2** taşıyıcıları için yaşam boyu over kanseri riski **%20-30'dur.**
- **BRCA1 veya BRCA2 taşıyıcılarının yaşam boyu meme kanseri riski %50-70'tir.**

92

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Meme kanserini diğerlerine göre daha fazla arttıran…
Birinci derece akrabasında meme kanseri olması

ATİPİLİ PROLİFERATİF MEME HASTALIĞI

- Meme kanseri gelime riskini orta derecede arttırır.
- Bu grupta atipik duktal hiperplazi ve atipik lobüler hiperplazi bulunmaktadır.
- **Atipik Duktal Hiperplazi (ADH):** Histolojik olarak duktal karsinoma in situ (DCIS)'ya benzer. Duktusları dolduran hücreler **monomorfiktir** ve **keskin sınırlı boşluklar** oluşturur. DCIS'den ayrımda en önemli kriter hücreler duktusları **parsiyel doldurur.**
- **Atipik Lobüler Hiperplazi (ALH):** Lobüler karsinoma in situ (LCIS)'ya benzer ancak hücreler lobül içindeki asinusları **%50'den fazla doldurmaz** ve **genişletmez.**

MEME KANSERİ

- Dünyada kadınlarda **en sık görülen** ve **ikinci sık ölüme** neden olan visseral malign tümördür.
- ABD ve Avrupa'da 4-7 kat daha fazla görülür.
- Tüm meme kanserleri **ER** ve **HER2 (ERBB2)** protein ekspresyonuna göre 3 ana grupta sınıflandırılır:
  - **Luminal kanserler: ER pozitif, HER2 negatif** kanserlerdir. En sık görülen gruptur.
  - **HER2 pozitif kanserler:** Yüksek oranda **HER2 overekspresyonu** vardır. ER pozitif veya negatif olabilir. İkinci sık görülen gruptur.
  - **Triple negatif (bazal-like) meme kanserleri (TNMK): ER, PR** ve **HER2 negatif** kanserlerdir.

Risk Faktörleri:

- Luminal kanserler genellikle ileri yaşlarda; HER2 pozitif ve TNMK orta yaşlarda pik yapar.
- En önemli risk faktörü **cinsiyettir.** %99'dan fazlası kadınlarda görülür.
- Cinsiyet dışında yaş, yaşam boyu östrojen maruziyeti, genetik kalıtım diğer önemli risk faktörleridir.
- Bunların dışında çevresel faktörler (organoklorin pestisidler ve bazı plastiklerin östrojenik etkisi olabilir) ve yaşam tarzı da risk faktörleri arasında sayılabilir.

Temel Bilimler 74. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 328

Meme Kanseri Gelişmesinde Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Rölatif risk
Kadın cinsiyet, İleri yaş, Yüksek penetrans germline mutasyonlar, Güçlü aile öyküsü (1. derece akrabada kanser, genç yaşta kanser, multiple kanser) Geçirilmiş meme kanseri Yüksek meme dansitesi	>4
Orta penetrans germline mutasyonlar Öncesinde göğüs duvarına yüksek doz radyasyon öyküsü Aile öyküsü (1. Derece akrabada meme kanseri)	2,1-4
Erken menarş (<12 yaş) Geç menopoz (>55 yaş) İlk gebeliğin 35 yaşından sonra olması Nulliparite Emzirmeme Ekzojen hormon tedavisi Postmenopozal obezite Sedanter yaşam Yüksek miktarda alkol tüketimi	1,1-2

Moleküler Sınıflama ve Patogenez:

- Meme kanserleri gen ekspresyon profiline göre 3 gruba ayrılır:
  - Luminal kanserler,
  - HER2 pozitif kanserler,
  - Bazal- like kanserler.
- Bu sınıflama hücrelerin ER ve HER2 protein ekspresyonu ile koreledir.

328

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Meme kanserini diğerlerine göre daha fazla arttıran…
Birinci derece akrabasında meme kanseri olması

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

morfolojik olarak tanımlanan en erken klonal lezyondur. **Tek başına kanser riskinin arttırmaz** ancak kanser riskini arttıran lezyonlarla beraber görülebilir.

ATİPİSİZ PROLİFERATİF MEME HASTALIĞI

İntraduktal papillom: meme başında kanlı akıntı; düzgün sınırlı, duktus içini dolduran parmaksı uzantılar; fibrotik stromada damar ve bunları çevreleyen birkaç sıra epitel!

Sklerozan adenozis: Artmış sayıda asinuslarla beraber **asinuslarda distorsiyon** bulunur.

Papillom: Büyük duktal papillom, meme başının altında **laktiferöz sinüslerde** ve **büyük duktuslarda** izlenir ve genellikle **solid** lezyonlardır. **Küçük duktal papillomlar**

Temel Bilimler 74. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 085

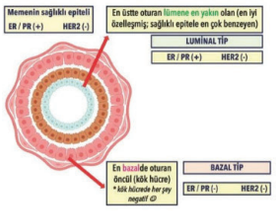
MEME KANSERİ

Meme Kanseri Gelişmesinde Risk Faktörleri

Risk Faktörü		Rölatif Risk
Kadın cinsiyet İleri yaş Yüksek penetrans germline mutasyonlar Güçlü aile öyküsü (1. derece akrabada kanser, genç yaşta kanser, multiple kanser) Geçirilmiş meme kanseri Yüksek meme dansitesi		>4
Orta penetrans germline mutasyonlar Öncesinde göğüs duvarına yüksek doz radyasyon öyküsü Aile öyküsü (1. derece akrabada meme kanseri)		2,1-4
Erken menarş (<12 yaş) Geç menopoz (>55 yaş) İlk gebeliğin 35 yaşından sonra olması Nulliparite Emzirmeme	Ekzojen hormon tedavisi Postmenopozal obezite Sedanter yaşam Yüksek miktarda alkol tüketimi	1,1-2

Familyal Meme Kanserlerinin Patogenezi

- **Yüksek penetrans TSG mutasyonları:** BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, STK11, CDH1, PALPB2. **(APC yok !!!)**
- **Orta penetrans TSG mutasyonları:** ATM, CHEK2.



Moleküler Sınıflama ve Patogenez

Lüminal Tip	HER2 +	Bazal Tip
• **En sık** • **En iyi** • Düşük proliferasyonlu • Yüksek proliferasyonlu • **BRCA2**	• Genç kadın • **P53 (Li Fraumeni)** • Öncül lezyon yok • **Kötü prognoz / Metastaz**	• Genç premenopozal kadın • BRCA1 • Kötü prognoz
• **ER/PR (+)** • HER2 (-)	• HER2 (+)	• ER/PR (-) • HER2 (-)
• 1q kazanıcı / 16q kaybı • Atipik duktal hiperplazi	• Apokrin • Mikropapiller	• Medüller • Sekretuar karsinom
• **Düşük proliferasyon:** Mamografi, rekürrens düşük, Tübüler, Lobüler, Kribriform, Müsinoz, Papiller • **Yüksek proliferasyon:** Kötü, BRCA2		

İnvaziv Meme Kanserinin Moleküler Subtipleri

Tanımlayıcı Özellik	Luminal (ER+ HER2-)		Öncül lezyon YOK (Güncel bilgi) HER2 (HER2+)	Triple negatif (ER- HER2-)
Sıklığı	• %40-55 (Düşük proliferasyon hızı)	• %10 (Yüksek proliferasyon hızı)	• %20	• %15
Olası hücre profili	• Luminal A (BRCA2)	• Luminal B (BRCA2)	• HER2'den zengin • ER negatif (luminal B) • ER pozitif	• Bazal like (BRCA1)
En sık gen mutasyonu	• PIK3CA (%45) • P53 (%12)	• PIK3CA (%29) • P53 (%29)	• PIK3CA (%39) • P53 (%70-80)	• PIK3CA (%9) • 53 (%70-80)
Tipik spesifik histolojik tip	• Tübüler, grade 1 veya 2 lobüler, papiller (iyi), musinöz	• Grade 3 lobüler	• Apokrin ve mikropapiller (kötü) karsinomların bazıları	• Medüller, sekretuar
Tipik hasta grubu	• Yaşlı kadın ve erkekler	• BRCA2 taşıyıcıları	• Genç kadınlar, P53 mutasyonu (Li-Fraumeni'deki meme ca'lar), HER2 pozitif (ER pozitif)	• Genç kadınlar, BRCA1 taşıyıcıları
Kemoterapiye komple yanıt	• <%10	• %10	• ER pozitifler %15-30 • ER negatifler %30-60	• %30
Metastatik pattern	• Kemik (%70), • Visseral organlar (%25), • Beyin (>%10)	• Kemik (%80), • Visseral organlar (%30), • Beyin (%10)	• Kemik (%70), • Visseral organlar (%45), • Beyin (%30)	• Kemik (%40), • Visseral organlar (%35), • Beyin (%28)

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Meme kanserini diğerlerine göre daha fazla arttıran…
Birinci derece akrabasında meme kanseri olması

Temel Bilimler 74. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 026

Gail Meme kanseri risk değerlendirmesi modeli
- Yaş
- Menarş yaşı
- İlk canlı doğum yaşı
- Atipik hiperplazi öyküsü
- 1. derece akrabalarında olan meme kanseri öyküsü
- Meme biyopsi sayısı
- Irk kriter olarak alınır.

3 yaş, 2 öykü, 1 sayı, 1 ırk

Bilateral meme kanseri riski
- **Aile öyküsü** olması
- İlk tümörün **multisentrik** olması
- İlk tümörün **lobüler** komponentinin olması

- **PALB2 geni** → Meme kanseri riski BRCA2 mutasyon taşıyıcıları kadar yüksektir. Mamografi taraması ile birlikte MRG önerilmektedir. 30 yaşından itibaren risk azaltıcı mastektomi düşünülebilir.
- BRCA1 veya BRCA2 taşıyıcılarının yaşam boyu **meme kanseri riski %50-70'tir.**

Meme kanseri insidans dağılımı

Sporadik meme kanseri	%65-75
Ailevi meme kanseri (Ailede kalıtsal meme kanseri tanımı dışı vakalar)	%20-30
Herediter meme kanseri	%5-10
BRCA 1	%45
BRCA2	%35
p53 (Li Fraumeni)	%1
STK11/LKB1 (Peutz-Jeghers), PTEN (Cowden), MSH2/MLH1 (Muir-Torre), ATM (Ataksi-telanjiektazi) , CHEK2 (Ailesel meme kanseri)	<%1
Bilinmeyen	%20

Genetik mutasyon test endikasyonları
- 50 yaşından önce teşhis edilmiş meme kanseri
- Aynı kişide iki taraflı meme kanseri
- Meme ve over kanseri
- Erkeklerde meme kanseri
- Ailede meme veya over kanseri olan iki veya daha fazla kişi (anne veya baba)
- Meme kanseri olan yakın bir erkek akraba
- Erken başlangıçlı (<50 yaş) meme veya over kanseri ve bilinen BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan yakın akraba

BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonları ile gelişen meme kanserlerinin özellikleri

	BRCA-1	BRCA-2
Yaş	Erken	
Lokalizasyon	Bilateral	
Histoloji	• Kötü diferansiye, Yüksek grade, Anöploid, S-faz fraksiyonu yüksek, Bazal-like kanserler	• İnvaziv duktal İyi diferansiye
Gen lokalizasyonu	17q12-21	13q12-13
Hormon reseptörü	Negatif	Pozitif
Erkekte risk	Yok	Var
Kanser riski	**Meme, over, kolon, prostat**	Meme, over, kolon, prostat **Safra kesesi ve safra yolları, pankreas, mide, melanom**
BRCA-1 ve BRCA-2 taşıyıcılarında risk azaltma stratejileri		
Cerrahi yaklaşım stratejisi		
• Profilaktik mastektomi ve rekonstrüksiyon, Profilaktik ooferektomi ve hormon replasman tedavisi		
Medikal yaklaşım stratejisi		
• Meme ve over kanseri için çok yakın takip, Kemoprevensiyon (Tamoksifen)		

Meme kanseri sınıflaması

Non-invaziv epiteliyal kanserler
- Lobüler karsinoma in situ (LKİS)
- Duktal karsinoma in situ (DKİS) veya intraduktal karsinom (Komedo, non- komedo (papiller, kribriform ve solid) ve ara tipler)

İnvaziv epiteliyal kanserler
- Paget hastalığı
- **İnvaziv lobüler kanser (%10)**
- İnvaziv duktal karsinom
  - **İnvaziv duktal karsinom (simpleks, NST veya skiröz (%50-70)**
  - Medüller karsinom (%5)
  - Müsinöz (kolloid) karsinom (%2-3)
  - Tübüler karsinom (%2-3)
  - İnvaziv kribriform karsinom (%1-3), İnvaziv Papiller karsinom (%1-2), Adenoid kistik karsinom (%1), Metaplastik karsinom (%1)

Mikst konnektif (stromal) ve epiteliyal tümörler
- Filloid tümör, benign, malign, Karsinosarkom, Anjiyosarkom, Adenokarsinom

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı…
Becker musküler distrofisi

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Bağlayıcı (Aksesuvar) Proteinler

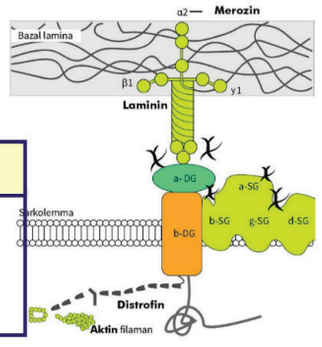
Bağlayıcı (Aksesuvar) Proteinler	
Titin	• **Yapısı:** Elastik bir proteindir. • **Mekanizması:** Miyozini (**M** çizgilerini) **Z** çizgisine bağlayan **E**snek proteindir. • **Fonksiyonu:** Aktin ve miyozini bir arada tutar ve kalın filamanların kasılma sonrası sarkomer. merkezinde tutulmasını sağlar. • Titin, aktin ve miyozin filamanlarını bir arada tutar. • Titin, sarkomerin **aşırı gerilmesini** önler. • Fleksör kaslar **kasılırken**, ekstensörler titin ile **gevşeyip**, yay gibi **gerilirler.**
α-Aktinin	• **Mekanizması:** Aktini **(fibriler aktini) Z** çizgisine bağlar.
Nebulin	• **Mekanizması:** **G**-aktini **F**-aktine çevirir.
Tropomodulin	• **Fonksiyonu:** Aktinin **serbest kısmına tutunarak uZunluğunu** ayarlar. • **Cap Z proteini:** Aktinin, **Z** çizgisine bağlandığı yeri kapatan protein
Desmin	• **Mekanizması:** Z çizgisini, **P**lazma **M**embranına bağlar. • **Fonksiyonu:** Bütünlüğü sağlayan, komşu miyofibriller arasında çapraz bağlar yapan, temel **ara filamandır.**
Miyomezin	• **Mekanizması:** **M** çizgisi hizzasında **M**iyozinleri bir arada tutar.
Distrofin	• **Fonksiyonu:** – Laminin ile aktin filamanlarını bağlar. – **Aktini hücre zarına (Beta-distroglikana)** bağlayarak hücre içi stabiliteyi oluşturur. • **Kliniği:** – **E**ksikliği = **BE**ck**E**r müsküler distrofisinde – **YO**kluğu = **DO**chenne müsküler distrofisinde

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 056

Duchenne Musküler Distrofisi
+ **En sık** rastlanılan tipidir.
+ **Patogenez**: Distrofin **yoktur.**
+ **Klinik**:
  – Proksimal kas zayıflığı + **P**armak ucu yürüme **(ilk semptomlardan, aşil tendonu kısalığına bağlı)**

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 056

Becker Musküler Distrofisi
+ **Patogenez**: Distrofin **eksiktir.**
+ **Klinik**: Bulgu ve belirtiler Duchenne ile aynıdır fakat daha geç yaşta başlar ve daha yavaş ilerler.





Ayağa kalmak için elleri kullanmak zorunda kalınır

- β-distroglikan, α-distroglikan ile hücre dışındaki **laminin**'e bağlanır.
- Alfa-2 subunit içeren laminin kısmına **merozin** adı verilir.

56

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı…
Becker musküler distrofisi

4. ARKA HİPOFİZ BEZİ HORMONLARI

Arka Hipofiz Bezi Hormonları

	Regülasyonu	Fonksiyonu
ADH (supraoptik nükleus)	• **Plazma ozmolalitesi (primer etken)** • ↑Plazma osmotik basıncı (sodyum konsantrasyonu↑) → Osmotik reseptörlerin (hipotalamus) uyarılması → ADH salınımı ↑ • Hipovolemi (atriyal hacim reseptörleri) → ADH salınımı ↑ • Hipotansiyon (periferik baroreseptörler) → ADH salınımı ↑ • Anjiotensin II (hipotalamik reseptörler) → ADH	• **Plazma ozmolalitesinin regülasyonu:** – **V2** reseptörleri aracılıdır – Distal tübül ve toplayıcı kanallardaki esas hücrelerdeki **aquaporin**'lere etki eder **(Aquaporin2)** – Suyun geri emilimini **arttırır** • **Kan basıncının regülasyonu:** – **V1A** reseptörleri aracılığıyla arter
Oksitosin (paraventriküler nükleus)	• Meme ucu uyarısı • Vajina veya serviksin gerilmesi	• Uterin **konstriksiyonu** • **Miyoepitel** hücreleri kasar → **Süt** salınması

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 160

Antidiüretik Hormon (ADH) reseptörleri

Reseptör Tipi	Hücre içi haberci	Etki
V1A	İP3, Ca^{2+}	Vazokonstrüksiyon, glikojenoliz
V1B (V3)	İP3, Ca^{2+}	ACTH salgısı
V2	Camp	Toplayıcı kanallardan su geri emilimi

ADH analogları
– Desmo**pressin**, yerli**pressin**, vazo**pressin** (**PRESS** yapıp **suyu tutarlar**)

ADH blokörleri
– Tol**vaptan**, koni**vaptan**, moza**vaptan** (**VAPTAN** gelen **suya gider, tutamaz**)

Oksitosin antagonistleri
– Ato**siban**, baru**siban**

Uygunsuz ADH Sendromu
+ **Mekanizma:** ADH salınımı **yüksek (ektopik üretim veya hipotalamustan üretim fazla)**
+ **Klinik: Hipo**natremi, nörolojik bozukluklar

Diabetes Insipidus
+ **Santral DI:** ADH salınımı **düşük**
+ **Nefrojenik DI:** ADH salınımı **normal**, reseptör direnci var **(ADH fonksiyonel değil)**
+ **Klinik:** Poliüri + Polidipsi + Dehidratasyon

Vazopressin (ADH) Salgısının Düzenlenmesi

Vazopressin salgısını arttıranlar	Vazopressin salgısını azaltanlar
• Plazma osmotik basıncı artışı • Ekstrasellüler sıvı volüm azalması • Ağrı, stres, egzersiz • Bulantı, kusma • Ayakta durma • Klofibrat, karbamazepin • Anjiyotensin II	• Plazma osmotik basınçda düşme • Ekstrasellüler sıvı volüm artışı • Alkol • Klonidin • Haloperidol

160

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı...
Becker musküler distrofisi

İSKELET KASI HASTALIKLARI

KALITSAL İSKELET KASI HASTALIKLARI

- Musküler distrofiler **doğumda normal** kas fonksiyonu olan hastalarda ilerleyici kas hasarı ile ilişkilidir.

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 387

MUSKÜLER DİSTROFİLER

- **Progresif kas yıkımı** ve **güç kaybı** ile karakterize kalıtsal hastalıklardır.
- Çoğu Xp21'de lokalize **distrofin** protein **mutasyonlardan** kaynaklanır. Distrofin proteini intrasellöler kontraktil aparatlarla ekstrasellöler bağ dokuyu birbirine bağlar.
- Kaslar yıkılır, kas dokusunun yerini **fibroadipoz doku** alır.
- Erken dönemde **fasiküler yapı korunmuştur** ve inflamasyon yoktur.
- **İki tipi vardır:** Duchenne muskuler distrofisi **(DMD)** ve Becker muskuler distrofisi **(BMD).**
  - **DMD** daha **sıktır, erken** başlar ve **daha ağır** seyreder. Çoğu hasta ergenlik döneminde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir ve erken erişkin dönemde bu hastalık nedeniyle ölür.
  - DMD'de kas zayıflığı pelvik kaslardan başlar, üst ve alt ekstremiteye yayılır. Kaslar kalınlaşmış olarak görüldüğü halde güçleri azalmıştır **(pseudohipertrofi).** Kendi üzerine tutunarak ayağa kalkma **(Gowers bulgusu)** izlenir.
  - Yirmili yaşlarda kalp yetmezliği (dilate KMP), pulmoner yetmezlik ve enfeksiyonlara bağlı ölüm olur.
  - **BMD** daha **nadir** ve daha az şiddetlidir. Belirtiler geç çocuklukta veya adolesan dönemde ortaya çıkar. Klinik gidiş değişkendir, çoğu hasta normale yakın bir yaşam sürerler.
  - Distrofin ile yapılan boyamada DMD'de boyanma olmaz, BMD'de azalmış boyanma izlenir.

Miyotonik Distrofi

Başlıca nöromusküler semptom **myotonidir** (kasın sürekli istemsiz kasılması). **CTG** triple nükleotid **tekrarlarının** izlendiği bir hastalıktır ve her jenerasyonda bu tekrarlar giderek artar ve daha ağır hastalık tabloları oluşur **(Anticipation).**

- OD geçen nükleotid tekrarı genişlemesi hastalığıdır. (CTG)
- **%95'inden fazlası** distrofin myotonik protein kinazı **(DMPK) gen mutasyonu**
  - Mutasyona sekonder gelişen klor kanal (CLC1) yetmezliği myotoni gelişimine neden olur

İYON KANAL MİYOPATİLERİ

- Miyotoni ve/veya hipotonik paralizi (egzersiz, soğuk veya karbonhidratlı yiyeceklerle tetiklenebilir) ile karakterize hastalıklardır.
- **OD** geçerler. **Hipotoni** veya **hipertoni** ile sonuçlanabilir.
- Hipotonik varyantları artmış, azalmış veya normal serum potasyum seviyelerine göre adlandırılırlar. **(Hiperkalemik/hipokalemik/normokalemik periyodik paralizi)**
- **Patogenez:** Hiperkalemik periyodik paralizide iskelet kasında **sodyum kanallarını kodlayan gen (SCN4A)** mutasyona uğramıştır. Bu kanal kontraksiyonda sodyumun kas içine girişini sağlar.
- **Hipokalemik periyodik paralizide** voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanalları bozuktur.
- **Malign hipertermi** ise taşikardi, taşipne, kas spazmı ve hiperpreksi ile karakterize bir tablodur. Bu hastalıkta klinik **halojenli inhalasyon anestetik maddeler** ve **süksinil kolin** verilmesiyle ortaya çıkar.
  - Bu hastalık herediter kas hastalıkları, metabolik miyopatisi olanlarda daha sıktır.
  - Özellikle **L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalı, özelliklede Riyanodin reseptörü** mutanttır. Mutant reseptör kalsiyumun sarkoplazmadan salınımına ve semptomlara neden olur.

İyon Kanal Miyopatiler

- **KCNJ2 mutasyonları:** Andersen-Twail sendromu
- **SCN4A mutasyonları**
- **CACNA1S mutasyonları:** Hipokalemik paralizi
- **CLC1 mutasyonları:** Miyotonik distrofi
- **RYR1 mutasyonları:** Santral kor hastalığı ve malign hipertermi

387

Kas hastalıkları ve kalp hastalıkları bilgilerimizi birleştirerek rahatlıkla cevaplayabildiğimiz bir vaka sorusu...
Bacaklarda gode bırakan ödem, PAAC'de kardiyomegali, pulmoner ödem ve plevral efüzyon tarifinden kalp yetmezliğini anlıyoruz. Kalp yetmezliği, ektremite kaslarında güçsüzlük ve distrofin kaybı (anti-distrofin antikor ile soluk boyanma) bizi Becker musküler distrofisine yönlendiriyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı…
Becker musküler distrofisi

KARSİNOİD KALP HASTALIĞI

- Karsinoid tümörlü hastalarda serotonin yıkım ürünlerinin neden olduğu bir hastalıktır. İshal, flushing, dermatit, bronkokonstrüksiyon görülür.
- Serotonin ve yıkım ürünleri ile ilk sağ kalp karşılaşacağı için **en çok sağ kalp** etkilenir ve **triküspit yetmezliği** ve **pulmoner stenoz** yapabilir.
- ASD / VSD / bronşiyal kitle varsa nadiren sol kalp de tutulabilir.
- Endokard üzerinde **parlak beyaz intimal kalınlaşma** görülür.

Endokarditler ve Kapak Tutulumları

+ ARA → en sık mitral, sonra aort
+ NBTE → en sık aort, sonra mitral
+ LSE → en sık mitral, sonra triküspit
+ İE → en sık mitral (en sık subakut olduğu için)
+ **Karsinoid sendrom → en sık triküspid ve pulmoner**

KARDİYOMİYOPATİLER (KMP)

SARKOMER	SARKOMER	NO Genetik
Titin, Distrofin	BMA	Restriksiyon
DKMP	HKMP	RKMP
The others	GENETİK	Tümör
Alkol-tiamin	Frederich ataksi	Radyasyon
Peripartum	D.A.Ç	Amiloidoz
Kobalt		Fibrozis

Sarkoidoz
Hemokromatoz

Şekil: Kardiyomiyopatiler

- İntrensek myokard disfonksiyonu ile gelişen hastalıklardır. Primer veya sistemik bir hastalığa sekonder gelişebilirler.

DİLATE KMP

- **En sık KMP** şeklidir.
- İlerleyici ventrikül dilatasyonu ve **kontraktil (sistolik) disfonksiyon** ile karakterizedir.
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altındadır.
- Sıklıkla **20-50 yaşları** arasında tanı alırlar.
- **Çoğu** vaka **aileseldir. (% 50)**

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 113

- **Nedenleri**
  - **Genetik: En sık** geçiş paterni **OD**'dir ama X'e bağlı OR ve mitokondrial kalıtımlar da görülebilir. Mutasyonlar sıklıkla hücre iskeletini, sarkolemmayı ve nükleer zarfı kodlayan genlerdedir. **En sık** titin proteini kodlayan **TTN** gen mutasyonu görülür. **X'e bağlı** tipi **distrofin** gen mutasyonlarına (**Duchene** ve **Becker** ile ilişkili) bağlı gelişir ve çocukluk döneminde görülür. Beraberinde musküler distrofiler vardır.
  - **Enfeksiyonlar: Coxsackie virüs** (miyokardit) ve diğer enterovirüslere bağlı gelişebilir.
  - **Alkol:** Alkol ve asetaldehit gibi metabolitleri **kalbe direkt toksiktir.** Kronik alkolizmde **tiamin eksikliğine** bağlı da gelişebilir.
  - **Kobalt**
  - **Kemoterapotikler: Doksorubisin (Adriamisin), siklofosfamid, imatinib**
  - **Kokain**
  - **Peripartum KMP:** Gebeliğin geç döneminde veya doğumdan sonra ilk aylarda ortaya çıkar. Gelişiminde gebelik ilişkili HT, aşırı hacim yüklenmesi, nutrisyonel eksiklikler, gestasyonel DM ve/veya immün yanıt rol oynar. **(Katepsin D'nin prolaktini parçalamasıyla gelişir // Tedavi; Bromokriptin).**
  - **Sarkoidoz**
  - **Aşırı demir yüklenmesi:** Herediter **hemakromatozis** ve aşırı kan transfüzyonlarına bağlı gelişebilir. Demir birikimi **restriktif KMP'ye de** neden olabilir.
  - **Suprafizyolojik stres:** Aşırı katekolamin sentezi kontraksiyon band nekrozlarına yol açar (feokromositoma gibi tümörlerde) Emosyonel stres durumlarında sol ventrikül etkilendiği ve sol ventrikül yetmezliği olan hastalık **Takotsubo sendromu (kırık kalp sendromudur). Apikal balonlaşma** görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı...
Becker musküler distrofisi

9 KALP HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

KALP YETMEZLİĞİ

- Dokuların metabolik gereksinimi karşılayacak kadar kanın **pompalanamaması** ya da daha yüksek dolma basıncı ile bunun sağlanması ile karakterize durumdur. Sistolik veya diyastolik disfonksiyona bağlı gelişir.
- **Sistolik disfonksiyon** myokardın yetersiz kasılmasına bağlı gelişir. En sık nedenleri iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyondur.

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 106

SOL KALP YETMEZLİĞİ

- **En sık nedenleri** iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, mitral ve aort kapak hastalıkları ve primer myokard hastalıklarıdır.
- Hastalarda **pulmoner venlerde konjesyon** gelişir, akciğer kapillerinde kan birikir. Akciğerde **konjesyon, ödem, plevral efüzyon** gelişir. Kapiller rüptürüne bağlı intraalveoler kanama gelişir, makrofajlar intraalveoler boşluklardaki kanı fagosite eder ancak hemosiderini parçalayamaz. Alveollerde **hemosiderin yüklü makrofajlar** birikir, bu hücrelere **siderofaj** veya **kalp yetmezliği hücreleri** denir.
- Hastalarda **dispne, ortopne, paroksismal nokturnal dispne** ve **öksürük** sıktır. Kalpte kardiyomegali, taşikardi, akciğer bazallerinde ince raller saptanır.

SAĞ KALP YETMEZLİĞİ

- **En sık nedeni** sol kalp yetmezliğidir.
- Bunun dışında **sağ kapak hastalıkları, pulmoner dolaşımı etkileyen her durum** sağ kalp yetmezliği yapabilir. **(KOAH, pulmoner emboli gibi).** Akciğer kaynaklı sağ kalp yetmezliği olmasına **kor pulmonale** denir.
- Sağ kalp yetmezliğinde sistemik ve portal sistemde konjesyon olur **(ilk klinik bulgu, periferik ödem).**
- **Karaciğer (en sık tutulan organ)** santral ven çevresindeki pasif konjesyon sebebiyle büyür ve ağırlaşır **(konjestif hepatomegali).** Perisantral bölgede konjesyona uğramış yerler kırmızı-kahverenkli, diğer yerler normal renginde kaldığından karaciğer alacalı bir görünüm kazanır; bu duruma **Hindistan cevizi (nutmeg) karaciğeri** denir.
- Eğer ki sağ kalp yetmezliği uzun süreli sol kalp yetmezliği sebebiyle ortaya çıktıysa tabloya sentriloböler nekroz da eklenir. Kronik sağ kalp yetmezliği durumunda karaciğerde fibrozis gelişebilir **(kardiyak siroz).**
- Portal hipertansiyon ile dalakta masif splenomegali görülür.
- Ayrıca plevral, perikardiyal ve periton boşluklarında efüzyon, jeneralize masif subkutan ödem (anazarka) de görülebilir.

İSKEMİK KALP HASTALIKLARI (İKH)

- **Kan akımındaki yetersizlik** sonucu myokardın oksijen ve nutrisyonel gereksinimlerinin karşılanamaması ile karakterize bir grup hastalıktır.
- İskemik kalp hastalığının **en sık nedeni (%90) koroner arterlerin aterosklerozu**dur.
- Bunun dışında artmış gereksinim (taşikardi veya hipertansiyon), kan volümünde azalma (hipotansiyon veya şok), azalmış oksijenizasyon (pnömoni ve KKY), oksijen taşıma kapasitesinde azalma (anemi, CO zehirlenmesi) da neden olabilir.
- **İskemik kalp hastalıklarında klinik tabloları:**
  - Anjina pektoris
  - Myokard infarktüsü (MI)
  - İKH'nın eşlik ettiği kronik iskemik kalp hastalığı
  - Ani kardiyak ölüm
- **Akut koroner sendrom** terimi üç katastrofik İKH tipi için kullanılır: **unstabil anjina, MI ve ani kardiyak ölüm.**

106

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı…
Becker musküler distrofisi

Eaton-Lambert ve Myestenia Gravis

EATON-LAMBERT (LEMS)	MYASTENİA GRAVİS
Nadir NMJ bozukluğu	En yaygın NMJ bozukluğu, **K: 20–40**/E: 60-80 yaş, **K**>E
Güçsüzlük **aktiviteyle** genellikle **düzelir**	**Aktivite ile** ↑ ve **dinlenme ile** ↓ kas güçsüzlüğü (**fluktuasyon**)
>%50 Paraneoplastik sendrom (AC küçük hücreli karsinom)	%65 timus hiperplazisi, %10-15 timoma (anterior mediasten 4T)
• Proksimal kas zayıflığı ve Otonom disfonksiyon ile başlar (ağız kuruluğu, kabızlık, erektil ve ejeküat disfonksiyon) • Refleksler **azalmış** veya **yok**	• OKÜLER: ekstraoküler veya göz kapağı kaslarını tutar (pupil: N) • okuler belirtilerle **en sık tek taraflı PİTOZİS** sonra **DİPLOPİ** başlar • BULBER: Konuşma güçlüğü (Dİzartri), (DİSfaji), (DİSpne) • ÜMN/AMN, Refleksler, duyu, otonom, pupil **normal** • Klasik MG; **erken** başlar, **jeneralize**, anti-AChR (+) ve timomasız
PRE-sinaptik Ca++ (**VGCC**) kanallarına karşı **otoantikor** gelişince **PRE-sinaptik Ach salınımında azalma**	anti- AChR ab: Timoma %100, jeneralize %85, oküler %55, (MuSK %8), Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LRP4 %1), Titin
EMG, anti-VGCC ab, Toraks, abdomen, pelvis BT	Tanı; antikolinesteraz (Edrofonyum (Tensilon)), AChR-Ab (-) ise: anti- MuSK, Toraks BT, yorma ve buz torbası testi
Aks. potansiyel genliği 1. uyaran sonrası ↑ (EMG'de İNCREMENT)	EMG (DEcrement), TEK LİF EMG (Jitter-EN DUYARLI),
PROKSİMAL kaslar: sandalyeden kalkma, merdiven çıkma, saç tarama zor	
Paraneoplastik LEMS: Altta yatan maligniteyi tedavi et. Nöromüsküler iletimi iyileştirmek için 1. basamak: amifampridin	**Tedavi;** Ach-esteraz İNH. (**Pridostigmin**), steroid, IVIG, plazmaferez, immunsupresif, timektomi, azatioprin, rituksimab

Timoma: Myastenia Gravis, süperior vena kava sendromu, saf eritrosit aplazisi, Good sendromu ile ilişkilidir.

Myasteni graviste görülmeyen durumlar;

ÜMN ve AMN bulgusu (hiperrefleksi, fasikülasyon), Duyu-otonom bozukluk, Pupil değişikliği, internükleer oftalmopleji (**İNO**) **OLMAZ !!!**

Myestenia Türleri

Anti-MuSK	**Solunum yetmezliği** daha sık // Timus patolojisi **yoktur** // Timektomi endikasyonu yoktur.
Neonatal	**Anneden** geçen antikorlar yol açar
Konjenital	immünolojik olmadığından serumda antikor yok. **AChR** (-), **Rapsin** (-), **DOK7** (-), Glikozilasyon defekti (**GFPT 1**)
İlaca bağlı	**Penisilamin** tedavisi

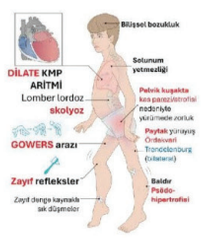
BOTULİZM (DİSPNE + DİSFAJİ + DİZARTRİ + DİPLOPİ + DESENDAN PARALİZİ)

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 032

KAS HASTALIKLARI

X'E BAĞLI RESESİF (XP21) (DİSTROFİNOPATİLER) (1.): DUCHEN/BECKER MUSKÜLER DİSTROFİ

- Duchenne müsküler distrofisi (DMD) ve Becker müsküler distrofisi (BMD), **distrofin** genindeki bir mutasyon ile karakterize **X'e bağlı resesif** hastalıklardır. DMD, daha şiddetli bir formdur (distrofin yokluğu) ve yürüme çağındaki çocuklarda ortaya çıkarken, BMD (azalmış distrofin) genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkar. Kas yıkımı, **ilerleyici güçsüzlük** (önce **PROKSİMAL**) şeklinde kendini gösterir ve yağlı doku yıkılan kasın yerini alır.



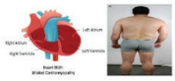
32

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı...
Becker musküler distrofisi

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 033

Duchenne ve Becker Müsküler Distrofi Karşılaştırması

	DMD (1/3500)	BMD (1/30.000)
		
Etiyoloji	**X'e bağlı resesif** (erkek), **distrofin** mutasyonu	
Distrofin	**Yok** çerçeve kayması (**frameshift**)	**Azalmış** (non-frameshift)
Başlangıç	2-5 yaş	> 5-15 yaş
Semptom	Progresif parezi, atrofi 10 lu yaşta yürüyememe	Daha az şiddetli, yavaş ilerleme, **DİLATE KMP** daha yaygın
Klinik	• Doğum, ilk yıl gelişim tümüyle **normal** • Baldırlar, çocukluktan genellikle şiş ve sert (**psödohipertrofi**). • Bilateral Trendelenburg (**ördekvari**), hiperlordotik, paytak yürüyüş • Merdiven çıkma zorluğu, oturduğu yerden kalkarken (**GOWERS**) • Progrese **skolyoz** ve %10 orta derece **zeka geriliği**, disleksi (+) • Zayıf refleks, başta **PROKSİMAL** alt ekstremite (pelvik kuşak)	
Tanı	↑↑↑ **CK** (X20-100), ↑ serum aldolaz, ↑ KCFT, Genetik, kas biyopsi EKG, EKO, Kardiyak MRG, SFT (restriktif), EMG	
Tedavi	Glukokortikoid, Ataluren (distrofin ↑) Golodirsen, Eteplirsen (antisense oligonükleotid)	
Yaşam beklentisi	~ 30 yıl	~ 40-50 yıl

MYOTONİK DİSTROFİ

- Miyotonik distrofi, sıklıkla distrofi miyotonika için DM olarak kısaltılır, **CTG** nükleotit tekrarından kaynaklanan çoklu sistemleri etkileyen genetik bir hastalıktır. İlerleyici kas güçsüzlüğü ve **miyotoni** (kas gevşemesinin gecikmesi) ile karakterizedir ve en sık yetişkinlerde görülür.

Myotonik Distrofi Türleri

MD tip 1 (DMPK) (daha sık) (mutant mRNA'lar, defektif T tübülleri)	**MD tip 2** (ZNF9)
O.D CTG trinükleotid (ekstremite **DİSTALLERİ** ve **yüz**) En yaygın adölesan ve erişkin başlangıçlı kas distrofisi, Nesilden nesile tekrar sayısı ↑ daha erken yaş ve daha şiddetli (**antispasyon**)	**O.D CCTG** tetranükleotit (ekstremite **PROKSİMAL**) Antispasyon yok, daha hafif ve sadece erişkinde
• **Ayırıcı tanı**: İyon kanal miyopatilerinde Miyotoni olabilir, ancak kas aşırı aktivitesine bağlı kas hipertrofisi beklenir. Enflamatuvar miyopatiler (dermatomiyozit, polimiyozit)'de Miyotoni olmaksızın simetrik, proksimal kas güçsüzlüğü tipiktir. Hipertiroidizm'de Proksimal kasları içeren ilerleyici miyopati olabilir. Pitozdan ziyade proptoz tipiktir ve miyotoni beklenmez, ek semptomları (ısı intoleransı, sinirlilik) beklenir. Konjenital myastenia gravis'de Neonatal güçsüzlük, hipotoni ve kontraktürler meydana gelebilir, ancak hastaların ters V şeklinde üst dudağı veya azalmış refleksleri yoktur. Galaktozemi'de kötü beslenme, hipotoni ve konjenital katarakt olur, ancak sarılık ve hepatomegali de beklenir.	
Tanı: Altın standart genetik test (**CTG** tekrarı), Kas biyopsisi genellikle gerekli değildir (çünkü genetik test tanısaldır), EMG	
Tedavide; mexiletine, phenytoin	



33

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı…
Becker musküler distrofisi

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İSKELET KASINDAKİ KASILABİLİR FİLAMENTLER VE YARDIMCI PROTEİNLER

- Bir **motor nöron** ve uyardığı **kas liflerinin tümüne** birden **motor birim** adı verilir
- Küçük motor üniteye sahip kaslar daha hassas iş yapmak üzere özelleşir

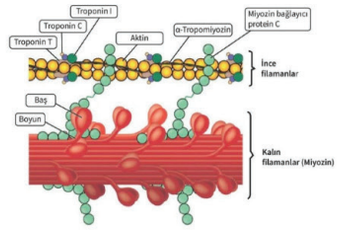
Kas gücünü artıran durumlar:
- Kası **tetanize edecek frekansta** uyarı göndermek
- **Daha fazla** motor nöronu uyarmak

İnce Filamanlar (Aktin + Tropomiyozin + Troponin Kompleksi)

İnce Filamanlar (Aktin + Tropomiyozin + Troponin Kompleksi)	
Aktin	• Globuler aktin (G-aktin) molekülleri **nebulin** aracılığıyla fibriller aktini (F-aktin) oluşturur • Her bir G-aktin **miyozin için bağlanma noktasına ve ADP molekülüne** sahiptir
Tropomiyozin	• Aktinin aktif bölgelerini **kapatması (dinlenme sırasında)** • Aktin ile miyozin arasında **kasılmaya neden olacak çekimi engeller** • Böylece; **miyozin aktine bağlanamaz** ve kas **gevşek kalır**
Troponin Kompleksi	• Troponin **C** (TnC): Ca^{+2} iyonlarına bağlanarak kasılmayı başlatır • Troponin **T** (TnT): Troponin kompleksini **T**ropomiyozine bağlar • **Troponin I (TnI)**: Aktine bağlanarak aktin-mi

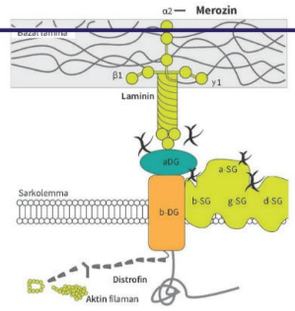
Kalın Filamanlar (Miyozin = Miyozin II)

- 6 polipeptid zincirden oluşur **(2 ağır + 4 hafif zincir)**
- Miyozin başının **ATP**az aktivitesi bulunur **(sitoplazmadan magnezyum gerekir)**
- Aktin filamentleri ile etkileşip kasılmayı sağlar



Bağlayıcı (Aksesuvar) Proteinler	
Titin	• **E**lastik bir proteindir • **M**iyozini (**M** çizgilerini) **Z** çizgisine bağlayan **E**snek proteindir • Titin, aktin ve miyozin filamanlarını bir arada tutar • Titin, sarkomerin **aşırı gerilmesini** önler • Fleksör kaslar **kasılırken,** ekstensörler titin ile **gevşeyip**, yay gibi **gerilirler**
α-Aktinin	• **A**ktini **(fibriler aktini) Z** çizgisine bağlar
Nebulin	• **G**-aktini **F**-aktine çevirir
Tropomodulin	• Aktinin **serbest kısmına tutunarak uZunluğunu** ayarlar • Cap **Z** proteini: Aktinin, **Z** çizgisine bağlandığı yeri kapatan protein
Desmin	• Z çizgisini, **P**lazma **M**embranına bağlar • Bütünlüğü sağlayan, komşu miyofibriller
Distrofin	• **L**aminin ile aktin filamanlarını bağlar • **Aktini hücre zarına (Beta-distroglikana)** bağlayarak hücre içi stabiliteyi oluşturur • β-distroglikan, α-distroglikan ile hücre dışındaki laminin'e bağlanır • Alfa-2 subunit içeren laminin kısmına merozin adı verilir • **Kliniği:** – **E**ksikliği = B**E**ck**E**r müsküler distrofisinde – Y**O**kluğu = D**O**chenne müsküler distrofisinde

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 028



İSKELET KASINDA ÇİZGİLENMELER

A bandı
- **Koyu** boyanır
- **Anizotrop** özellikte olduğundan ışığı çift kırar
- H bandı: A bandının ortasında görülen daha açık bölge
- M çizgisi: H bandının ortasında bulunur **(esas bileşeni kreatin fosfokinazdır)**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı…
Becker musküler distrofisi

Tanı'da; antikolinesterazlardan (**Edrofonyum** (**Tensilon**)) enjekte edilirdi. pitozda düzelme varsa test (+) kabul edilirdi. **2018'de FDA kaldırdı.**

AChR-Ab (-) ise: **anti- MuSK**, **EMG** (**DE**crement), Toraks **BT**,

TEK LİF EMG (**Jitter-EN DUYARLI**), **yorma** ve **buz torbası testi** bakılır.

Kas biyopsisinin **tanıda yeri yoktur.**

Tedavi; Ach-esteraz İNH. (**Pridostigmin**), steroid, IVIG, plazmaferez, immunsupresif, timektomi)

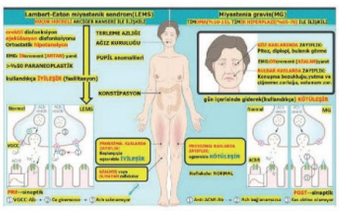
Myasteni graviste görülmeyen durumlar:

Fasikülasyon yoktur, Refleksler bozulmaz, Duyu bozulmaz,

Pupil cevabı **bozulmaz**, internükleer oftalmopleji (**İNO**) **olmaz**

Myasteni Gravis İlişkili Durumlar

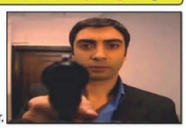
Anti-MuSK	**Solunum yetmezliği** daha sık // Timus patolojisi **yoktur**. Timektomi endikasyonu yoktur.
Neonatal	**Anneden** geçen antikorlar yol açar
Konjenital	immünolojik olmadığından serumda antikor yok **AChR** (-), **Rapsin** (-), **DOK7** (-), Glikozilasyon defekti (**GFPT 1**)
İlaca bağlı	**Penisilamin** tedavisi



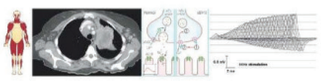
Miyasteni hastasının kullanamayacağı ilaçlar

- **P**o-limiksin B
- **L**-inkozamid
- **A**-minoglikozid
- **T**-etrasiklin
- **K**-inolonlar

POLAT K apıdan sıkar.



EATON-LAMBERT SENDROMU



PROKSİMAL kas zayıflığı ve **otonomik** disfonksiyonla karakterize

DTR'ler ↓ veya **yok. Otonom** (**ağız kuruluğu, kabızlık**, erektil disfonksiyon)

Paraneoplastik sendrom (**AC küçük hücreli karsinom**), **Toraks BT**

PRE-sinaptik Ca++ (**VGCC**) kanallarına karşı **otoantikor** gelişince

PRE-sinaptik Ach salınımında azalma

Aksiyon potansiyel genliği 1. uyaran sonrası ↑ (EMG'de **İNCREMENT**)

BOTULİZM (DİSPNE + DİSFAJİ + DİZARTRİ + DİPLOPİ + DESENDAN PARALİZİ)

PRE-sinaptik akson terminallerinden **asetilkolin salınımının**

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 030

KAS HASTALIKLARI

X'E BAĞLI RESESİF (XP21) (DİSTROFİNOPATİLER) (1.): DUCHEN/BECKER

DİSTROFİN hiç üretilemez ise **DMD, bir miktar üretilebilir** ise **BMD**

Başlangıç: **DMD: 2–5** yaş, **BMD: >15 yaş. Yalnızca erkekler**

Doğum, ilk yıl gelişim, **yürümeye başlama** tümüyle **normaldir.**

DMD: 30, BMD: 40-50 yıl yaşar.



Baldırlar, çocukluktan genellikle **şiş** ve **serttir** (**psödohipertrofi**).

Bilateral Trendelenburg (**ördekvari**), **hiperlordotik, paytak yürüyüş**

Progresif kas **parezisi** ve **atrofisi** (**ALT EXT. PROKS/PELVİK KUŞAK**).

Merdiven-yokuş çıkma zorluğu, **oturduğu yerden kalkarken** (**GOWERS**)

CK, neonatal dönemde bile **çok yüksektir** (**20-100 kat**).

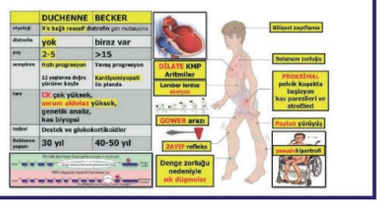
serum aldolaz, KCFT ↑ izlenir. **Kalp** ve **solunum** kasları tutulur.

Progrese skolyoz ve **%10'unda orta derece zeka geriliği, disleksi (+)**

12 yaşlarında yürüyememe, tekerlekli sandalye bağımlılığı başlar.

Becker'de (**Dİlate**) **KMP** sıklığı ↑ olup **>16 yaş hemen tamamında** saptanır.

Steroid + Ataluren (distrofin ↑) **+ Golodirsen** (antisense oligonükleotid)



Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı…
Becker musküler distrofisi

İSKELET KASINDAKİ KASILABİLİR FİLAMENTLER VE YARDIMCI PROTEİNLER

- Bir **motor nöron** ve uyardığı **kas liflerinin tümüne** birden **motor birim** adı verilir
- Küçük motor üniteye sahip kaslar daha hassas iş yapmak üzere özelleşir

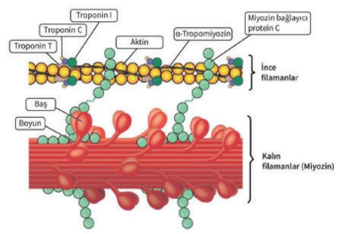
Kas gücünü artıran durumlar:
- Kası **tetanize edecek frekansta** uyarı göndermek
- **Daha fazla** motor nöronu uyarmak

İnce Filamanlar (Aktin + Tropomiyozin + Troponin Kompleksi)

İnce Filamanlar (Aktin + Tropomiyozin + Troponin Kompleksi)	
Aktin	• Globuler aktin (G-aktin) molekülleri **nebulin** aracılığıyla fibriler aktini (F-aktin) oluşturur • Her bir G-aktin **miyozin için bağlanma noktasına ve ADP molekülüne** sahiptir
Tropomiyozin	• Aktinin aktif bölgelerini **kapatması (dinlenme sırasında)** • Aktin ile miyozin arasında **kasılmaya neden olacak çekimi engeller** • Böylece; **miyozin aktine bağlanamaz** ve kas **gevşek kalır**
Troponin Kompleksi	• Troponin **C** (TnC): Ca^{+2} iyonlarına bağlanarak kasılmayı başlatır • Troponin **T** (TnT): Troponin kompleksini **T**ropomiyozine bağlar • **Troponin I (TnI)**: Aktine bağlanarak aktin-mi

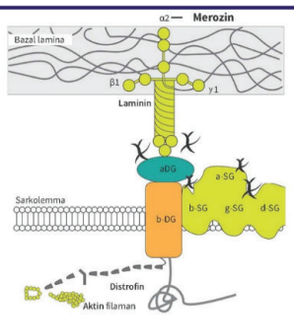
Kalın Filamanlar (Miyozin = Miyozin II)

- 6 polipeptid zincirden oluşur **(2 ağır + 4 hafif zincir)**
- Miyozin başının **ATP**az aktivitesi bulunur **(sitoplazmadan magnezyum gerekir)**
- Aktin filamentleri ile etkileşip kasılmayı sağlar



Bağlayıcı (Aksesuvar) Proteinler	
Titin	• **E**lastik bir proteindir • **M**iyozini (**M** çizgilerini) **Z** çizgisine bağlayan **E**snek proteindir • Titin, aktin ve miyozin filamanlarını bir arada tutar • Titin, sarkomerin **aşırı gerilmesini** önler • Fleksör kaslar **kasılırken**, ekstensörler titin ile **gevşeyip**, yay gibi **gerilirler**
α-Aktinin	• Aktini **(fibriler aktini) Z** çizgisine bağlar
Nebulin	• **G**-aktini **F**-aktine çevirir
Tropomodulin	• Aktinin **serbest kısmına tutunarak** u**Z**unluğunu ayarlar • Cap **Z** proteini: Aktinin, **Z** çizgisine bağlandığı yeri kapatan protein
Desmin	• Z çizgisini, **P**lazma **M**embranına bağlar • Bütünlüğü sağlayan, komşu miyofibriller
Distrofin	• **L**aminin ile aktin filamanlarını bağlar • **Aktini hücre zarına (Beta-distroglikana)** bağlayarak hücre içi stabiliteyi oluşturur • β-distroglikan, α-distroglikan ile hücre dışındaki laminin'e bağlanır • Alfa-2 subunit içeren laminin kısmına merozin adı verilir • **Kliniği:** – **E**ksikliği = B**E**ck**E**r müsküler distrofisinde – YOkluğu = DOchenne müsküler distrofisinde

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 028



İSKELET KASINDA ÇİZGİLENMELER

A bandı
- **Koyu** boyanır
- **Anizotrop** özellikte olduğundan ışığı çift kırar
- H bandı: A bandının ortasında görülen daha açık bölge
- M çizgisi: H bandının ortasında bulunur **(esas bileşeni kreatin fosfokinazdır)**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı...
Becker musküler distrofisi

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

22 PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ VE KAS HASTALIKLARI

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 268

1. Becker musküler distrofi hastalarında defektif olan ve çizgili kasta fonksiyon kaybına neden protein için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

CTS FOCUS

A) Elastik liflerin yapısında yer alır
B) Kollajen tip 3'ün yapısında yer alır
C) Sarkolemmal membranı aktine bağlar
D) Nöromuskuler iletide görev alır
E) Çizgili kası kemiğe bağlar

Becker musküler distrofi; distrofin geninde mutasyon sonucu gelişen bir hastalıktır. Duchenne musküler distrofisinin hafif formudur. Distrofin hem kalp hem iskelet kasında bulunur; sarkolemmal membranı, aktine bağlar ve kas kontraksiyonu sürecinde miyofibrillerin ve hücre membranının mekanik stabilitesini sağlar. Soruda tanımlanan hücre iskeleti ve myofibriller arası bağlantı proteini distrofindir ve bu nedenle doğru cevap Becker musküler distrofi olmalıdır.

Marfan sendromu, elastik liflerin yapı taşı olan fibrillin tip 1 defekti sonucu gelişir.

Ehlers-Danlos sendromu, kollajen yapı ve fonksiyon bozukluklarını içeren geniş bir gruptur.

Amyotrofik lateral skleroz; İnsanda üst ve alt motor nöronu bir arada tutan tek hastalıktır.

Miyotonik distrofide miyotonik distrofi protein kinaz defekti saptanır.

Nöromuskuler iletide yer alan mediyatör asetil kolindir.

Kası kemiğe tendon bağlar.

Çizgili kas liflerinde bazal membran ile hücre iskeleti, miyofibrilleri arasındaki bağlantı kompleksinde bulunan sitoplazmik bir protein defektiyle karakterize hastalık.... Becker musküler distrofi **Doğru Cevap: C**

2. İnklüzyon cisim miyoziti için alağıdakilerden hangisi doğrudur?

CTS FOCUS

A) Distrofin proteini bozuktur
B) Periferik sinirlerde segmental demiyelinizasyon ile karakterizedir
C) Perifasiküler atrofi tanı koydurur
D) Patogenezde CD 4 hücreler rol oynar
E) Biyopside kas liflerinin içinde vakuoller görülür

İnklüzyon Cisimcik Miyoziti

- 65 yaş üzerinde görülen **en sık** inflamatuar miyopatidir.
- Sporadik (daha sık) veya herediter olabilir. Yaşlılarda görülen ve kas gruplarını **asimetrik ve distal olarak** tutan özellikle dizin ekstansör – quadriceps – ve bilek ve parmakların fleksör kaslarını bir miyopatidir.
- **Hasar CD8 (+) hücrelerle oluşur.**
- Biyopside miyositler içinde **vakuollerin (rimmed vakuol)** görülmesi tipiktir.
- Ayrıca **amiloid birikimi** de görülebilir (Beta-2 amiloid).
- Yeni tanımlanan CN1A antikoru patogenezde gösterilmiştir.

Becker Distrofisi: X'e bağlı geçer. Distrofin proteini bozuktur. Duchenne distrofiye göre daha ileri yaşlarda görülür. Kaslarda dejenerasyon ve bağ doku artışı (pseudo hipertrofi) vardır.

Gullain_Barre sendromu: Periferik sinirlerde segmental demiyelinizasyon ile karakterizedir.

Dermatomiyozit

- Deri ve iskelet kasını tutmasıyla karakterizedir.
- **İç organ malignitelerine eşlik edebilir**. Çocukları ve erişkinleri etkiler. Çocuklarda en sık görülen inflamatuar miyopatidir.
- Klasik deri döküntüsü, periorbital ödem ile üst göz kapaklarında leylak rengi veya **pembemsi-kırmızı** tarzındadır **(Heliotrop rush)**. Ayrıca el eklemleri, dirsek ve dizde kabarık kırmızı erüpsionlar **(Gottron lezyonları)** sıklıkla görülür.
- Kas güçsüzlüğü, yavaş başlar ve tipik olarak **proksimal kas gruplarını** ve **bilateral simetrik** olarak etkiler.
- **Patogenezde** kaslardaki küçük arteriyoller ve arterlerin endoteline karşı otoantikorlar vardır. **Perifasiküler atrofi tanı koydurur. Küçük damar çevresinde ve perimisyumda inflamasyon vardır.**
- **Kas ve cilt biyopsilerinde kompleman membran atak kompleksi (C5b-9) birikimi vardır.**
- **Anti-Mi2, Anti-Jo1 ve Anti-P155/P140 antikorları tespit edilir.**

Sistemik sklerozda CD4 hücreler küçük damarlara saldırı ve tutulan yerlerde kronik inflamasyona sekonder fibrozis gerçekleşir.

İleri yaş hasta kas güçsüzlüğü, biyopside kas liflerinde CD8 infiltrasyonu ve kas liflerinin içinde vakuoller saptanması durumunda tanı...İnklüzyon cisim miyoziti
Doğru Cevap: E

3. I. Duchenne musküler distrofi
II. İyon kanalı miyopatisi
III. Spinal musküler atrofi
IV. Amiyotrofik lateral skleroz

Yukarıda verilen hastalıklardan hangisi/hangileri motor nöron hastalıkları grubunda yer alır?

A) I ve II
B) II ve III
C) III ve IV
D) I ve III
E) II ve IV

Motor nöron hastalıkları, primer olarak alt ve/veya üst motor nöronları tutan, kas atrofisi ve güçsüzlükle seyreden nörodejeneratif hastalıklardır. **Spinal musküler atrofi** (SMA) alt motor nöron dejenerasyonu ile, **Amiyotrofik lateral skleroz** (ALS) ise hem alt hem üst motor nöron dejenerasyonu ile karakterizedir.

Duchenne musküler distrofi, distrofik bir kas hastalığıdır. Genetik olarak distrofin eksikliği nedeniyle gelişen miyopatidir, motor nöron hastalığı değildir.

İyon kanalı miyopatisi (örn. hipokalemik periyodik paralizi) ise kanalopati olup kasın elektriksel fonksiyon bozukluğudur, nörojenik değil miyojenik bir sorundur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

TUSEM® TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ — PATOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

LÖKODİSTROFİLER

- **Anormal myelin sentezi** veya **metabolizması** nedeniyle gelişen **kalıtsal** demyelinizan hastalıklardır. Çoğu **OR** geçişlidir.
- **Beyaz** maddede diffüz tutulum, tipik olarak **motor becerilerde gerileme,** spastisite, hipotoni veya ataksiye yol açar.
- **Sinsi** ve **progresif fonksiyon kaybı** ile giderler. Demiyelizan hastalıklara göre daha genç yaşta başlarlar.
- Demyelinizan hastalıklara göre **daha genç yaşlarda** başlar
- Görütülemede **diffüz** ve **simetrik değişiklikler** izlenir.
- Hastalarda ilerleyen dönemde tüm beyaz madde etkilenir ve **beyin atrofisi** gelişir.
- **Myelin kaybına** bağlı **lipid yüklü makrofajlar** belirgin hale gelir.

Bazı Önemli Lökodistrofiler

Hastalık	Genetik geçiş şekli	Metabolik bozukluk
Metakromatik lökodistrofi	OR	Aril sülfataz A eksikliği
Adrenolökodistrofi	X'e bağlı ve OR (ABCD1 mut)	Peroksizomal defekt (çok uzun zincirli yağ asitleri parçalanamaz) **Adrenal yetmezlik** (Adreno lökodistrofi)
Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı	X'e bağlı	Myelinin temel maddesi olan proteolipit proteinleri'ni (PLP) kodlayan gen defekti verdir.
Canavan Hastalığı	OR	Aspartoaçilaz aktivitesinde defekt vardır.
Krabbe hastalığı	OR	Galaktoserebrozit β galaktozidaz eksikliği

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

- Özellikle kendi aralarında fonksiyonel bağlantıları bulunan nöron gruplarında **ilerleyici nöron kaybı** ile karakterize bir grup hastalıktır. Dolayısıyla farklı hastalıklar farklı nöral sistemleri tuttuğu için spesifik bulgular oluşturur.
- Nörodejeneratif hastalıklarda ortak patolojik süreç **protein agregatlarının** birikimidir.
- **Bu agreagatlar:**
  - Proteinlerin yapısını bozan veya proteinlerin işlenmesi ve temizlenmesiyle ilgili yolları bozan **gen mutasyonları** sonucunda oluşabilir.
  - Genetik, çevresel ve stokastik faktörlerden dolayı **protein yapımı** ve **metabolizması arasındaki dengesizlik** sonucu birikebilir.
  - Birikan anormal proteinler **proteazlarda yıkıma direncidir**, hücre içlerinde birikirler, inflamasyonu uyarırlar ve

Temel Bilimler 76. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 396

Nörodejeneratif Hastalık ile Proteinler Arasındaki İlişki

Protein	Hastalık	
Aβ	• Alzheimer hastalığı	
tau (MSA'da yok)	• Alzheimer hastalığı • FTLD • Parkinson hastalığı (LRRK2 mutasyonlu)	• Progresif supranükleer palsi* • Kronik travmatik ensefalopati • Kortikobazal dejenerasyon*
TPD-43	• FTLD	• ALS
FUS	• FTLD	• ALS
α-sinüklein	• Parkinson hastalığı • MSA*	• Lewy cisimcikli demans
Poliglutamin agregatları	• Huntington hastalığı • Spinoserebellar ataksinin bazı formları	• Spinal bulbar musküler atrofi
***Atipik parkinsonizm (parkinson plus sendromları):** progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon, MSA		
FTLD: frontotemporal lober dejenerasyon / MSA: multiple sistem atrofisi / ALS: Amyotrofik lateral skleroz		

396

İLGİLİ NOTLAR

ALS için bazı nöroloji kaynaklarında TDP-43 ve ubikuitin birikiminden bahsediliyor ancak Robbin'te ve kitabımızda böyle bir bilgi yok (itiraz yolu açık bir soru olduğu düşünülebilir)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- **AH'de İzlenen Histolojik Bulgular**
  - **Nöritik plak:** Dilate, kavrıntılı, distrofik nörit uzantılarının bir amiloid kor etrafında birikmesi ile oluşan küresel yapılardır. Amiloid kor Aβ içerir. Amilod kor Kongo red ile boyanır.
  - **Diffüz plak:** Çevresinde nöritik reaksiyon olmadan Aβ birikimleri görülebilir. Nöritik plaklarda Aβ40 ve Aβ42 bulunurken, diffüz plaklarda Aβ42 bulunur.
  - **Nörofibriler yumak:** Çekirdeği iten veya çevreleyen sitoplazmik bazofilik çift sarmal plamanlardır. Hiperfosforile tau çift sarmal flamanların önemli bir komponentidir.
  - **Serebral amiloid anjiopatisi** Aβ40 birikiminin damarlar çevresinde olmasıyla karakterizedir
  - **Hirano cismi:** Hipokampusteki piramidal hücrelerde biriken yuvarlak eozinofilik cisimlerdir.
  - **Granülovakuoler dejenerasyon:** Hipokampüste piramidal hücrelerde berrak vakuoller olarak gözlenir.

+ Nöritik ve diffüz plakların aksine nörofibriler yumaklar diğer nörodejenratif hastalıklarda da bulunur.

Temel Bilimler 76. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 398

FRONTOTEMPORAL LOBER DEJENERASYON (FTDL)

- Tercihen frontal ve/veya temporal lobları tutan, **progresif konuşma bozukluğu** ve **kişilik değişikliği** gibi ortak klinik özelliklerle giden çeşitli hastalıkları kapsar.
- Makroskopik olarak patolojik tipten bağımsız frontal ve temporal loblarda belirgin olan **asimetrik atrofi** izlenir.
- AH'na göre daha erken yaşlarda başlar.
- Genellikle **davranış** ve **dil problemleri** hafıza bozukluğundan önce gelişir (AH ile ayrımda önemli).
  - **FTLD-tau: Tau içeren nörofibriler yumaklar** izlenir. MAPT mutasyonları neden olabilir.
    - **Pick hastalığı,** yuvarlak, düzgün yüzeyli Pick cisimlerinin saptandığı FTLD-tau örneğidir.
    - Karakteristik olarak **superior temporal girusun posterior 2/3 kısmı** tutulmaz ve oksipital/parietal loblar çok nadiren etkilenir.
  - **FTLD-TPD:** RNA bağlayıcı protein **TPD43 birikimleri** ile karakterizedir. Normalde çekirdekte diffüz bulunan TDP43, hastalıkta intrasitoplazmik, intranükleer veya nöritislerde inklüzyonlarda birikir.

PARKİNSON HASTALIĞI (PH)

- Parkinsonizm **dopaminerjik nöronların** hasar gördüğü **tremor, rijidite, bradikinezi** ve dengesizlik ile karakterize bir klinik sendromdur.
- Parkisonizmle giden nörodejeneratif hastalıkların en sık görüleni **Parkinson hastalığıdır.**
- **Substantia nigradaki** dopaminerjik nöronların kaybından kaynaklanan, hipokinetik hareket bozukluğu ile karakterizedir. İkinci sık tutulum alanı lokus cereleus'tur.
- Genellikle **sporadiktir.**
- **Makroskopik** olarak **substantia nigra** ve **lokus sereleusta solukluk** izlenir.
- **Mikroskopik** olarak bu alanlarda **pigmente katekolaminerjik nöronlarda kayıp** ve yerine geçen gliozis izlenir. Bu bölgedeki nöronlarda intrasitoplazmik, **eozinofilik Lewy cisimleri** izlenir.
- Lewy cisimleri **α-sinüklein, ubiquitin** ve **nöroflamanlardan** oluşur. **İlerleyen** dönemde serebral kortekste tutularak tabloya **demans** eklenir.

ATİPİK PARKİNSONİZM SENDROMLARI

- **Tau birikimi görülenler:** progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon
- **Alfa-sinüklein birikimi görülen:** multiple sistem atrofisi
- Tümünde **ortak** özellikler:
  - Parkinsonizm + ek klinik bulgu
  - L-DOPA yanıtının minimal olması

398

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

Progresif Supranükleer Palsi

- Progresif **trunkal rijidite,** sık **düşmelerle** karakterize **dengesizlik** ve **istemli göz hareketlerinde zorluk** ile giden nedeni bilinmeyen bir taupatidir. Genellikle 5-7. dekat arasında ve erkeklerde sıktır.
- Ense distonisi **(nuchal distoni),** pseüdobulber palsi, **progresif demans** görülür.
- Karakteristik özelliği nöronlarda ve glial hücrelerde **tau içeren inklüzyonların** varlığıdır.

Kortikobazal Dejenerasyon

- **Ekstrapiramidal rijidite,** asimetrik motor bozukluklar **(ekstremitelerin sarsılma hareketi)** ve apraksi gibi yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları ile karakterize **ilerleyici** bir taupatidir.
- Genel olarak kortikobazal dejenerasyon ile progresif supranükleer palsinin klinik ve patolojik özellikleri benzerdir; ancak **tau** içeren **lezyonlar** progresif supranükleer palside beyin sapı ve derin gri madde de daha fazla iken, kortikobazal dejenerasyonda ise **serebral korteksedir.**

Multiple Sistem Atrofisi

- Oligodendrositlerin sitoplazmasında **α-sinüklein** birikimi ile karakterize, beyinde bazı fonksiyonel sistemleri etkileyen sporadik bir hastalıktır.
- Multiple sistem terimi 3 farklı sistemi etkilemesinden kaynaklanır:
  - **Striatonigral yol** etkilenir (parkinsonizm belirtileri)
  - **Olivopontocerebellar yol** etkilenir (ataksi gelişir)
  - **Otonom sinir sisteminin** santral bölgeleri etkilenir (ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon görülebilir)
- Diğer nörodejeneratif hastalıkların tersine nöronlar değil, **glial hücreler** etkilenmektedir. Hastalığa nöronal dejenerasyon eşlik eder ancak inklüzyonlar görülmez.

Lewy Cisimcikli Demans

Parkinson hastalığı **benzeri motor** semptomlar vardır ancak farklı olarak vizüel halisünasyonlar ve demans daha ön planda görülür.

Temel Bilimler 76. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 399

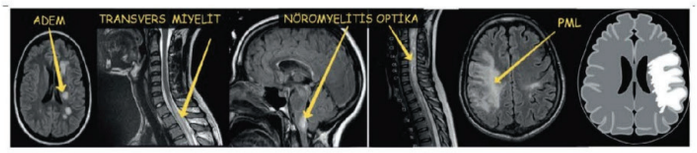
HUNTİNGTON HASTALIĞI (HH)

- Hem **bazal ganglion** hem de **korteks (frontal lob)** etkilenir.
- **Sitriatumun** (nükleus kaudatus ve putamen) **dejenerasyonu** ile giden **OD** geçişli **hareket bozukluğudur.**
- Vücudun tüm bölgelerinde **istemsiz sıçrayıcı hareketler,** ekstremitelerde kıvranır tarzda hareketler ve **progresif bunama** ile karakterizedir.
- Yani hem **demans** hem de **hareket bozukluğu** görülür.
- Hastalarda **artmış intihar riski** bulunur.
- Poliglutamin **trinükleotid tekrar hastalığıdır. Huntington** proteinini kodlayan 4p16.3 yerleşimli gendeki **CAG** trinükleotid **tekrarları** nedeniyle gelişir.
- Genotip-fenotip korelasyonu çok kuvvetlidir; daha yüksek tekrar sayıları daha erken başlangıçlı hastalıkla sonuçlanır.
- Beyin küçük, nükleus kaudatusta ve putamende belirgin **atrofi** dikkati çeker.
- Mikroskopik olarak etkilenen sitriatum bölgelerinde ağır nöron kaybı ve gliozis saptanır. Nöronlarda ubikuitinlenmiş huntington protein kümeleri içeren **intranükleer inklüzyonlar** izlenir.

399

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?



PİRAMİDAL SİSTEM (MOTOR SİSTEM) HASTALIKLARI

Piramidal Sistem Hastalıklarında Tutulum

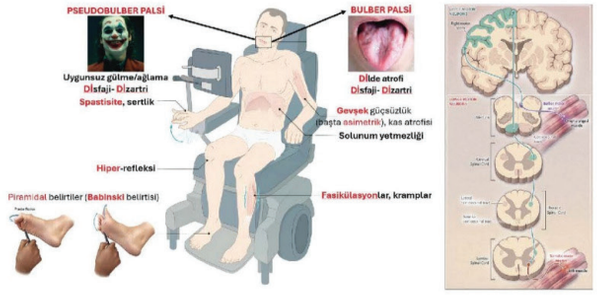
	ÜMN	AMN
Sporadik Motor nöron hastalıkları		
Sporadik (A-LS) %90-95	Evet	Evet
Primer lateral skleroz (PLS)	Evet	X
Progresif kas atrofisi	X	Evet
BULBER paralizi	X	Evet
Psödobulber paralizi	Evet	X
Monomelik amiyotrofi (MMA)	X	Evet
POLİOvirüs (ön boynuz)	X	Evet
Kalıtsal Motor nöron hastalıkları		

Pseudobulber ve Bulber Paralizi

PSEUDOBULBER paralizi	BULBER paralizi
	
• HT+ateroskleroz, **lakuner** enfarkt • **9, 10, 11, 12. C.N supranükleer** • **Kortiko-spinal / bulber (ÜMN)** • Dilde atrofi, fasikülasyon **YOK !!!**	• **ALS, Polio-, Wallenberg, GBS, M.G,** • **5, 7, 9, 10, 11, 12.** C.N • **bilateral intra/ infranükleer (AMN)** • Dil **ATROFİK** ve **FASİKÜLASYONLU** • **Gag**/öğürme, **jaw jerk**

Temel Bilimler 76. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 025

AmyoTROFİk (Ön boynuz/AMN) Lateral (kortikospinal/ÜMN) Skleroz (Lou Gehrig hastalığı)



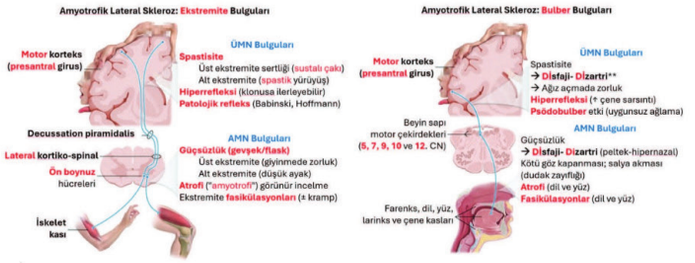
- ALS, **motor korteksteki** (piramidal hücreler) üst motor nöronların (ÜMN) ve **spinal korddaki** (**ön boynuz** hücreleri) ve **beyin sapındaki** (**alt** C.N çekirdekleri) alt motor nöronların (AMN) eş zamanlı **dejenerasyonu** ile karakterizedir. **"Amyotrofik"**, ön boynuz hücrelerinin/beyin sapı motor çekirdeklerinin (AMN'ler) kaybına bağlı denervasyon nedeniyle kas atrofisi klinik bulgusunu tanımlar. **"Lateral skleroz"**, piramidal hücrelerin (ÜMN'ler) kaybına bağlı kortikospinal aksonların gliozisi nedeniyle lateral spinal kordda oluşan patolojik skarlaşma bulgusunu tanımlar.
- Yaşam boyu risk 1:400'dür. **Tek değiştirilebilir risk faktörü sigara içmek**tir, ilerleyen yaş (60-75), erkek ve aile öyküsü de diğer risk faktörleridir.
- **Ailevi tip** (≥1 etkilenen aile üyesi; ALS vakalarının %10'u) O.D kalıtım gösterir. 20'den fazla mutasyon tespit edilmiş olmasına rağmen, ailesel ALS'nin >%70'i sadece 4 gen varyantından (TARDBP, FUS, %20 SOD1 ve %40 **C9orf72**) kaynaklanır.
- **Sporadik tip** (ALS vakalarının **%90'ı**) muhtemelen bireysel yatkınlık ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanır.

25

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- Çoğu hastanın ön boynuz hücrelerinde/beyin sapı çekirdeklerinde **BUNİNA cisimcikleri** (ALS'ye özgü eozinofilik inklüzyonlar) bulunur. TAR DNA bağlayıcı proteinlerin (**TDP-43**) inklüzyonları, ALS vakalarının >%95'inin motor nöronlarında bulunur.
- **ÜMN'lerin kaybı,** hiperrefleksi ve patolojik refleksler (Babinski) ile birlikte spastisiteye (artmış tonus, sustalı çakı rijiditesi/fenomeni) neden olur (ön boynuz hücrelerine/beyin sapı motor çekirdeklerine inen inhibisyonun kaybı nedeniyle). **AMN'lerin kaybı**, kas denervasyonundan kaynaklanan gözle görülür atrofi ve fasikülasyonlarla birlikte gevşek/flask güçsüzlüğe neden olur.



- İlk belirtiler herhangi bir segmentte (ekstremite, bulber, solunum, aksiyal) çıkabilir. **En yaygın prezentasyon** (%80), **asimetrik ekstremite belirtileri**dir. 2. en sık prezentasyon (%20), daha kötü bir prognoza sahip olan **bulber** semptomlardır.
- ALS'nin sinsi başlangıcı ve sürekli ilerlemesi vardır (yani, relaps/remisyon göstermez). Semptomlar karakteristik olarak önce başlangıç segmenti içinde yayılır, ardından diğer segmentlere yayılma paterni izler (kol → KL kol → İL bacak → KL bacak → bulber kaslar). Sonunda, ilerleyici disfaji (bulber güçsüzlük) ve solunum yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden durumlara neden olur.
- Öncelikle motor nöronları etkilediği için ALS'de tipik olarak **hem duyusal kayıp hem de nöropatik/radiküler ağrı yoktur**. Ek olarak, ALS sürekli olarak **otonom fonksiyonları, sfinkter** (bağırsak ve mesane) kaslarını ve **ekstraoküler motor** çekirdeklerini (3-4-6.CN) **korur, diplopi BEKLENMEZ !!!**).
- Frontotemporal disfonksiyonun (akıcılık, gramer) hafif kognitif semptomları yaygındır (%40) ve ALS'nin FTD ile olan yakın ilişkisini yansıtır - hem ALS hem de FTD, **C9orf72** gen varyantlarından kaynaklanabilir. ALS hastalarının yaklaşık %15'i FTD kriterlerini karşılar.
- ALS, ilişkili duyusal kayıp veya nöropatik ağrı olmaksızın giderek ilerleyen güçsüzlük yaşayan herhangi bir hastada düşünülmelidir. Tanı kliniktir.
- Konsensüs klinik kriterlerine göre, ALS, edinilmiş, ilerleyici güçsüzlüğü olan hastada AŞAĞIDAKİLERDEN BİRİNİ gösterdiğinde:
- ≥1 vücut segmentinde (ekstremite, bulber, solunum, aksiyal) ÜMN ve AMN belirtileri/semptomları VEYA
- ≥2 vücut segmentinde AMN belirtileri + uygun elektrofizyolojik, nörogörüntüleme ve laboratuvar ile diğer güçsüzlük nedenlerinin dışlanması
- ALS'de demiyelinizasyon olmadığı için, bireysel motor sinir iletim hızları tipik olarak normaldir. Nörogörüntüleme, ALS'yi bazen taklit eden durumları (MS, servikal radikülomiyelopati, beyin sapı inmesi veya tümörü) dışlamak için beyin ve spinal kord MRI ile sağlanabilir.
- Nütrisyonel miyelopati (B12), hipo-hiper/tiroid miyopati (TSH), enfeksiyonlar (HIV, Lyme) ve inflamatuar miyopatileri (CPK) dışlamak gerekir. Kortikospinal veya kortikobulbar yolların (MSS'den periferik kasa kadar) herhangi bir bölümünü etkileyen bozukluklar dikkate alınmalıdır.
- Kortikospinal veya kortikobulbar yolların herhangi bir bölümünü etkileyen bozuklukları ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır:
- **Servikal radikülomiyelopati** (Spondilozdan (vertebral cisimlerin/intervertebral disklerin dejenerasyonu) kaynaklanan servikal sinir köklerine (radikülopati) ve omuriliğe (miyelopati) zarar verebilir. Bu, lezyon seviyesinde (kollarda) AMN ve altında (bacaklarda) ÜMN belirtileri oluşturur. Bununla birlikte, sıklıkla duyusal anormallikler ve sfinkter disfonksiyonu eşlik eder ve bulber belirtiler yoktur.
- **Beyin sapı tümörleri** (örn., gliomlar): Servikomedüller bileşkede, üst ekstremitelerde AMN, alt ekstremitelerde ÜMN bulguları ve alt CN nöropatileri ile ilerleyici güçsüzlüğe neden olabilir. Bununla birlikte, baş ağrısı, duyusal defisitler ve kusma yaygındır.
- **Myastenia gravis** (post-sinaptik nikotinik AchR ab.) ve **Lambert-Eaton miyastenik** sendromu (pre-sinaptik VGCC ab.): İlerleyici kas güçsüzlüğüne neden olabilir. Güçsüzlük karakteristik olarak gün içinde fluktuasyon gösterir, ekstraoküler kaslar etkilenir ve hem atrofi hem de ÜMN belirtileri atipiktir.
- **İnflamatuar miyopatiler** (örn., polimiyozit, dermatomiyozit): istemli kasların güçsüzlüğüne, disfajiye ve yüksek CPK seviyelerine neden olur.
- **Musküler distrofiler**: ilerleyici güçsüzlük ve yüksek CPK seviyeleri ile ortaya çıkabilir. Ancak, hiçbirinde ÜMN tutulumu yoktur.
- **Multifokal motor nöropati**: ALS gibi, duyusal kayıp olmadan asimetrik güçsüzlüğe ve atrofiye neden olan nadir bir hastalıktır. Bununla birlikte, ÜMN belirtileri ve bulber tutulum görülmez ve sinir ileti çalışmaları (NCV) iletim bloğu gösterir.
- **Benign fasikülasyon sendromu**: insanların >%70'i normal spontan fasikülasyonlar yaşasa da, az sayıda kişide ALS için endişe verici aşırı fasikülasyonlar (kramplarla ilişkili) olabilir. Ancak, başka AMN belirtileri (örn., güçsüzlük, atrofi) veya herhangi bir ÜMN belirtisi yoktur, EMG normaldir.

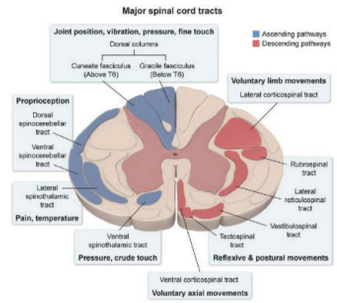
Temel Bilimler 76. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 026

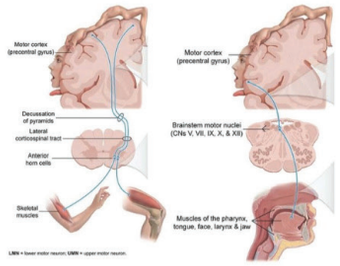
Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

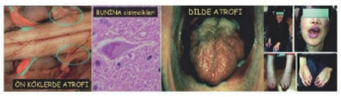
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



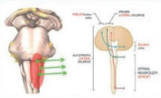


Piramidal Sistem Hastalıklarında Üst/Alt Tutulumu

	ÜMN dejenerasyonu	AMN dejenerasyonu
Sporadik motor nöron hastalıkları		
Sporadik (ALS) %90-95	Evet	Evet
Primer lateral skleroz (PLS)*	Evet	×
Progresif kas atrofisi (PMA)*	×	Evet
BULBER paralizi	×	Evet
Psödobulber paralizi	Evet	×
monomelik amiyotrofi (MMA)	×	Evet
POLİOvirüs	×	Evet
Kalıtsal motor nöron hastalıkları		



Pseudobulber ve Bulber Paralizi

PSEUDOBULBER paralizi	BULBER paralizi
	
• **HT**+ateroskleroz, **laküner** enfarkt • **9, 10, 11, 12. C.N supranükleer** • **Kortiko-spinal / bulber (ÜMN)** • Dilde atrofi, fasikülasyon **YOK !!!** • **Gag**/öğürme, **jaw jerk** (çene sarsıntı), **masseter refleksi HİPER**	• **ALS, Polio-, Wallenberg, GBS, M.G,** • **5, 7, 9, 10, 11, 12.** C.N • **bilateral intra/ infranükleer (AMN)** • Dil **ATROFİK** ve **FASİKÜLASYONLU** • **Gag**/öğürme, **jaw jerk** (çene sarsıntı), **masseter refleksi hipo**

PSEUDObulber → Sebepsiz **ağlama** ve **gülme nöbetleri** (JOKER'in hastalığı)

Temel Bilimler 76. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 026

AmyoTROFİk (Ön boynuz/AMN) Lateral (kortikospinal/ÜMN) Skleroz

65 yaş **E** (**Bulber K**>E) / **%10 ailesel** (%40 **C9orf72**, %20 **SOD**, **TARDBP, FUS**)

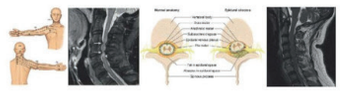
Precentral girusta ve prefrontal kortekste **ÜMN** (Babinski, **Spastisite**)
Omurilik ve beyin sapı ön boynuzunda **AMN** (atrofi, **fasikülasyon**)

Genellikle bir **kol** ve/veya **bacakta ASİMETRİK** başlar // **%20 bulber** tutulum **Dizartri, Disfaji (9-10.CN), Dilde atrofi, fasikülasyon**
Pseudobulber efekt izlenebilir. En sık ölüm nedeni **pnömoni**

RİLUZOL (sağ kalımı ↑), **EDARAVON** (oksidatif stresi ↓), **İDROSİLAMİD**

Duyu (-)/Otonom bulgu/Ekstraoküler kas (3-4-6.CN) (**D**iplopi), **sfinkter XXXX**

SERVİKAL MYELOPATİ



En sık neden **servikal spondilotik miyelopati**dir (osteofit vb.) **>50 yaş** (spinal travma, neoplazm, epidural apse ve otoimmünite)

Klinik **kompresyon seviyesinde, Boyun ağrısı** ve sertliği, **Oksipital** baş ağrısı

Ellerde ve kollarda **duyu bozukluğu** (parestezi), **güçsüzlük** ve sakarlık

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Osteoporoz patogenez öncüllü sorusu…
I ve III

Tusem Konu Kitabı

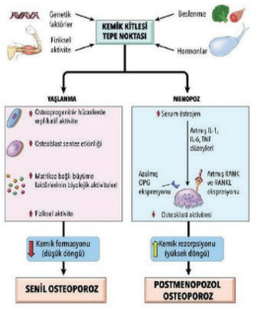
Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 77. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 365

OSTEOPOROZ

- Azalmış kemik kitlesine osteopeni, kırık oluşturabilecek aşırı kemik kaybına osteoporoz denir.
- Osteoporoz lokalize ya da generalize olabilir.
- Generalize osteoporoz primer veya sekonder olabilir.
- **Primer osteoporoz** en sık görülen şeklidir. **Postmenopozal kadınlarda (tip 1)** ve her iki cinsiyette **yaşlılarda (senil/ tip 2)** görülür.
- Osteoporozun en önemli iki nedeni menopoz ve yaştır.
- En sık femur boyun, vertebra ve distal radius fraktürleri görülür.



Şekil: Osteoporoz patogenezi

Primer Osteoporoz Patogenezi:

- **Yaşa bağlı değişiklikler:** Yaşla beraber osteoblastların çoğalma ve biyosentez kapasitesi azalır ve sonuç olarak kemik yapımı azalır. Buna **senil osteoporoz** denir. Bu durum osteoporozun **düşük turn-over varyantı** olarak kabul edilir.
- **Azalmış fiziksel aktivite:** Yaşla beraber **fiziksel aktivitenin azalması** senil osteoporoza neden olur. Mekanik faktörler kemik remodeling'ini sağlarlar.
- **Genetik faktörler:** RANK, RANKL, OPG (osteoprotegrin) gen polimorfizmleri osteoporozda en sık saptanan nadir genetik mu- tasyonlardır.
- **Diyette kalsiyum alımı:** Adolsean dönemde özellikle kadınlarda kalsiyum alımının az olması kemik kitlesini azaltır ve osteoporoz riskini arttırır.
- **Hormonal etkiler:** Menopoz sonrası östrojen seviyesindeki azalmaya bağlı olarak kemik yıkımı artar ve **yüksek turn-over'lı osteoporoza** neden olur. **Azalmış östrojen** düzeyleri monositlerden IL-6, IL-1, TNF gibi sitokinlerin salınımını arttırır. Bu sitokinler OPG ekspresyonunu azaltır, RANKL osteoklast artışına neden olur.
- Osteoporozda kemikler histolojik olarak normaldir ancak miktarları azalmıştır.

Osteoporozun Nedenleri

Primer osteoporoz	İdiyopatik	Senil	Postmenopozal
Sekonder osteoporoz	Endokrin Hastalıklar	Hiperparatiroidizm, Addison hastalığı Tip I DM, hipertiroidizm, hipotiroidizm, hipofiz tümörleri	
	Maligniteler	Multiple myelom, bazı lösemi-lenfomalar kemiğe metastaz yapan karsinomlar	
	GİS hastalıkları	Malabsorbsiyon, malnütrisyon Vitamin D ve C yetersizliği, Hepatik yetmezlik	
	İlaçlar	Alkol, antikoagülanlar, antikonvülzanlar kortikosteroidler, kemoterapotikler	
	Diğer nedenler	Anemi, homosistinüri, immobilizasyon, Osteogenezis imperfekta	

RAŞİTİZM VE OSTEOMALAZİ

- **D vitamini yetersizliği** ve **metabolizmasındaki bozukluklara bağlı kemik matriksinde mineralizasyon defektleriyle** karakterize hastalıklardır.

Raşitizm

- **Çocukluk çağında görülür ve iskelet deformiteleri belirgindir.**
- **İnfantlarda** ön kolda eğrilik, kraniotabes, frontal kabarıklık, fontanellerin kapanmasında gecikme görülür.
- **Çocuklarda** genellikle genu varum (o-bacak) veya genu valgum (x-bacak), ulna ve radius metafizlerinde çanaklaşma ile el bileklerinde genişleme, kostakondral birleşim yerlerinde belirginleşme (raşitik rozari) ve alt-ön toraks duvarında çöküklük (Harrison oluğu) görülebilir.

365

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Osteoporoz patogenez öncüllü sorusu…
I ve III

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- **Pankreas**: endokrin tümörleri mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Genellikle fonksiyoneldir; **gastrinomalar** Zolinger- Ellison sendromuna, **insülinomalar** hipoglisemiye neden olurlar.
- **Hipofiz:** en sık **prolaktinoma** görülür.
- **Karsinoid tümör, tiroid adenomları, adrenokortikal adenomlar** ve **lipomlar** genel popülasyondan daha sıktır!

MEN-2A (MEN-2) SENDROMU (SIPPLE SENDROMU)

- **RET geninde** aktivasyon mutasyonları vardır. **Tiroidin medüller karsinomu (%100), feokromositoma** ve **paratiroid hiperplazisi** ile karakterizedir.
  - Tiroidin medüller karsinomu, genellikle **multifokaldir** ve çevre tiroid dokusunda **C hücre hiperplazi odakları** bulunur. **Agresif** tümörlerdir

MEN-2B (MEN-3) SENDROMU

- **RET** mutasyonları ile karakterizedir.
- **Medüller tiroid karsinomu** ve **feokromositoma** ile beraber deri, oral mukoza, göz, respiratuar sistem ve GIS'de **nöromlar** ve **ganglionöromlar, marfanoid vücut yapısı** vardır.
  - MEN-2A'da görülen primer hiperparatiroidi MEN-2B'de görülmez.

MEN-4 SENDROMU

- Klinik özellikleri MEN-1'e benzer ancak bu sendromda p27'yi kodlayan **CDKN1B** mutasyonları vardır.
- Hastalarda **primer hiperparatiroidi (en sık), anterior hipofiz adenomları, gastrik** veya **bronşiyal karsinoid tümör, Zollinger-Ellison** sendromu görülebilir.
- Ayrıca adrenal, renal ve reprodüktif organ tümörleri görülebilir.

20 KEMİK, EKLEM VE YUMUŞAK DOKU HASTALIKLARI

AKONDROPLAZİ

- **En sık** görülen iskelet displazisidir, **cüceliğin majör nedenidir. Büyüme plağının** en sık hastalığıdır.
- **OD** geçer. **FGFR3**'de **aktive mutasyonlar** hastalığa neden olur.
- **Kondrosit proliferasyon** ve **diferansiyasyonunu** inhibe olur → **büyüme plağı gelişimini yavaşlar** → **enkondral kemikleşme baskılanır** ve **uzun kemiklerde kısalık** meydana gelir.
- Kısa boy, proksimal ekstremitelerde orantısız kısalık, bacaklarda eğrilik, burun kökünde çökme, frontal kabarıklık, makrosefali ile karakterizedir. **Aksiyel** sistem **normal** gelişir. **Gövde normal** boyutlardadır.
- Hastalarda mental ve üreme fonksiyonları normaldir. Yaşam süresi değişmez.
- **Tanatoforik displazi** en sık öldürücü cücelik formudur. FGFR3 aktive mutasyonlarla gelişir ancak akondroplaziye göre **FGFR3 fonksiyon artışı daha fazladır.** Hastalarda mikromeli, makrosefali, küçük bir göğüs boşluğu ve çan şeklinde kanın vardır. Bu kişiler doğumda veya hemen sonra **solunum yetmezliğinden** kaybedilir.

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA (Oİ)

- En sık görülen **kalıtsal bağ doku hastalığıdır. Tip I kollajenin** anormal sentezine bağlı gelişir. Tip I kollajenin **α1 (COL1A1)** ve **α2 (COL1A2)** zincirlerini kodlayan gen mutasyonları vardır.
- Tip I, Tip III ve Tip IV formları OD geçer, yaşam süresi normaldir. **Tip II OR** geçer ve in utero ya da doğumdan hemen sonra **ölümle** sonuçlanır.
- **Multiple kemik fraktürleri, mavi sklera, sensörionöral işitme kaybı** vardır.

OSTEOPETROZİS

- **Osteoklastların gelişimi** veya **fonksiyon yetersizliğine** bağlı **azalmış kemik rezorbsiyonu** ile karakterize, tüm kemiklerde **diffüz simetrik skleroz** ile giden kalıtsal bir hastalıktır.
- Kemiklerde yoğunluk artmasına rağmen mikro yapısal düzeni bozulmuştur. Kemikler taş gibi serttir ancak tebeşir gibi kolay kırılır **(mermer kemik hastalığı).**
- Hastalarda en sık görülen komplikasyon **multiple kemik fraktürleridir.**
- Hastalarda uzun kemikler genellikle normalden kısadır ve uç kısımlarının genişlemesiyle karakterize **Erlanmayer şişe deformitesi** gözlenir. Kemiklerde medüller kavite daralmıştır.
- Bazı **OR formlarında karbonik anhidraz 2 enzim defektleri** vardır. Bu hastalarda **renal tübüler asidoz** görülebilir.
- **Albers-Schönberg hastalığı** osteopetrozisin **hafif OD**

Temel Bilimler 77. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 094

OSTEOPOROZ

Kemik kitlesinde azalma ve kemik frajilitesinde artma ile karakterize olan ve **en sık görülen** metabolik kemik hastalığıdır. **Primer** (postmenopozal ve senil) ve **sekonder** osteoporoz (diğer hastalıklara sekonder) olarak sınıflanır.

Hormonal etkiler: postmenopozal E2 ↓ → olarak kemik yıkımı artar ve **yüksek turnover'lı osteoporoza** neden olur. **E2** ↓ → IL-6, IL-1, TNF salınımını ↑ → OPG ekspresyonu ↓, RANKL osteoklast artışına neden olur.

Majör mikroskopik bulgu **incelmiş trabeküller ve genişlemiş Haversian kanallarıdır.** Kemiklerde mineral/protein matriks oranında değişiklik bulunmaz. Klinikte en sık **vertebralarda** osteoporoz görülür.

KEMİĞİN PAGET HASTALIĞI (OSTEİTİS DEFORMANS)

62 yaş erkek, sırt ağrısı, başında ağırlaşma, bacaklarda ağrı, yüz kemiklerinde kabalaşmalar; MR'da vertebral kırık, grafide tibiada kalınlaşma; kemikte mozaik patern!

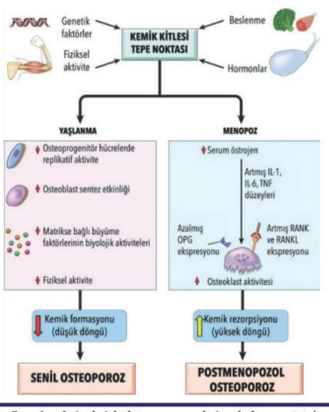
- Başlangıçta aşırı kemik yıkımı ve litik lezyonlar, ilerleyen dönemde düzensiz aşırı kemik yapımının izlediği **disorganize, dayanıksız, iri** ve **şekilsiz kemik oluşumu** ile karakterize kronik bir prosestir.
- Genellikle **40 yaş sonrasında** görülür. **Erkeklerde** daha sıktır.
- **Osteolitik evre:** Kemik yıkımının olduğu evredir.
- **Mikst (osteoklastik-osteoblastik) evre:** Hem kemik yıkımı hem de kemik yapımının olduğu evredir.
- **Osteosklerotik evre:** Osteoklastik aktivite sonlanır ve düzensiz sklerotik kemik sentezinin olduğu evredir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Osteoporoz patogenez öncüllü sorusu…
I ve III

Temel Bilimler 77. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 095

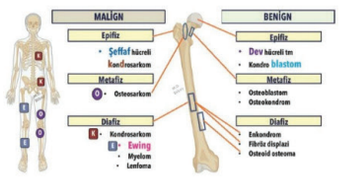


- En sık **aksiyel iskelet** veya **proksimal femur** tutulur. **SQSTM1** gen mutasyonları **(osteoklast aktivite ↑)** vardır.
- **Karakteristik özelliği** sklerotik evrede görülen **mozaik paterne sahip lameller kemiktir.**
- En sık klinik bulgu tutulan kemikte **ağrıdır.** Kafa kemiklerinin büyümesi kullanılan **şapkanın dar gelmesi,** maksillar kemiğin büyümesi, diş protezlerinin yerine uymamasına ve zor diş çekimine neden olabilir.
- **Kemiklerde sarkom** gelişimi vardır. En sık osteosarkom gelişir ama kondrosarkom ve fibrosarkom da görülebilir.
- Prognozu **çok kötüdür.**
- Paget hastalığında serum Ca ve PO4 seviyesi normal, **alkalen fosfataz yüksektir.**

KEMİK TÜMÖRLERİ VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLARI

- Tümörler **hızlı** bölünen hücrelerdir. O halde kemik tümörleri de:
  - **Büyümenin hızlı** olduğu yaşlarda **(20-30Y)**
  - Hızlı büyüyen **uzun** (diz eklemi; femur ve tibia) **kemiklerde** sık
  - Hatta o kemiklerin de büyüme ile ilişkili olan **metafizlerinde** yerleşecek
  - Çünkü metafiz; kemik proliferasyonunun en yüksek olduğu alandır.
- En sık malign kemik tümörü → **metastaz**
- **Metastazın** primer malignitesinden **sık** görüldüğü organlar; kemik, kalp, karaciğer / vajen, plevra, peritondur.
  - En sık görülen benign kemik **tümörü osteokondrom'dur.**
  - Bütün yaş gruplarında en sık görülen primer malign kemik tümörü **osteosarkomdur.**
  - Yaşlılarda ikinci sırada **kondrosarkom,** çocuklarda ise ikinci sırada **Ewing sarkom** görülür.

PATOLOJİ 95



Kemik Tümörlerinin Yerleşimi

Kıkırdak üretenler[1]	• **Osteokondrom (ekzositoz)** 10-30 yaş arası uzun kemiklerin metafizi yerleşimlidir. Kıkırdak başlık üzerinde kemik sapı vardır. • **Kondrom** 30-50 yaş arası el ve ayak küçük kemiklerinde izlenir. Yuvarlaktır ve medullada hyalin kıkırdak nodül izlenir. • **Kondroblastom** 10-20 yaş arası uzun kemiklerin **epifizi** yerleşimlidir. Yuvarlaktır ve perisellüler kalsifikasyonlar izlenir. • **Kondromiksoid Fibrom** 20-30 yaş arası tibia ve pelvis yerleşimlidir. Miksoid matriks ve stellate hücreler içerir. • **Kondrosarkom** 40-60 yaş arası **pelvis, omuz** ve **kosta** yerleşimlidir. Medulladan yumuşak dokuya uzanan malign kondrositler izlenir.
Kemik üretenler[2]	• **Osteoid osteom** 10-20 yaş arası gölenir. Uzun kemiklerin metafizi yerleşimlidir. Kortikal, woven yapıda mikrotrabeküller izlenir • **Osteoblastom** 10-20 yaş arası gözlenir. Vertebra posterioru yerleşimlidir ve histoloji osteoid osteoma benzer. • **Osteosarkom** 10-20 yaş arası gözlenir. Distal femur proksimal tibia yerleşimlidir. Woven kemik üreten malign hücreler izlenir.

Kemik / Kıkırdak Üretimi Yapan Tümörlerin Özellikleri

Kıkırdak üretenler[1]	• **Osteokondrom (ekzositoz)** 10-30 yaş arası uzun kemiklerin metafizi yerleşimlidir. Kıkırdak başlık üzerinde kemik sapı vardır. • **Kondrom** 30-50 yaş arası el ve ayak küçük kemiklerinde izlenir. Yuvarlaktır ve medullada hyalin kıkırdak nodül izlenir. • **Kondroblastom** 10-20 yaş arası uzun kemiklerin **epifizi** yerleşimlidir. Yuvarlaktır ve perisellüler kalsifikasyonlar izlenir. • **Kondromiksoid Fibrom** 20-30 yaş arası tibia ve pelvis yerleşimlidir. Miksoid matriks ve stellate hücreler içerir. • **Kondrosarkom** 40-60 yaş arası **pelvis, omuz** ve **kosta** yerleşimlidir. Medullada yumuşak dokuya uzanan malign kondrositler izlenir.
Kemik üretenler[2]	• **Osteoid osteom** 10-20 yaş arası gölenir. Uzun kemiklerin metafizi yerleşimlidir. Kortikal, woven yapıda mikrotrabeküller izlenir • **Osteoblastom** 10-20 yaş arası gözlenir. Vertebra posterioru yerleşimlidir ve histoloji osteoid osteoma benzer. • **Osteosarkom** 10-20 yaş arası gözlenir. Distal femur proksimal tibia yerleşimlidir. Woven kemik üreten malign hücreler izlenir.

OSTEOM

- Osteom **matür kompakt kemikten** oluşan, yavaş büyüyen, **benign** kemik tümörüdür.
- Sıklıkla **paranazal sinüslerde, mandibulada,** izlenir. **Multiple osteomlar Gardner** sendromunda görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Osteoporoz patogenez öncüllü sorusu…
I ve III

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Genetik kemik hastalıkları sıklıkla erken bebeklik döneminde bulgu verir. Hematolojik bulgular ve hepatosplenomegali bizi oldukça spesifik bir hastalığa yönlendiriliyor.

Osteopetrozis (Mermer kemik hastalığı, Albers-Schönberg hastalığı) **karbonik anhidraz enzim (CA2)** gen defektine bağlı kemik dokuda **asidifikasyonda bozulma** ve **osteoklast disfonksiyonu** sebebi ile **yaşlı kemik dokusunun uzaklaştırılamaması** ile karakterizedir. Yeni oluşan kemik kolay kırılır. Artmış kemik yapımı zamanla kemiğin **medullasını** kapatacağı için **kemik iliği yetmezliğine** bağlı **pansitopeni** yapabilir. Kemik iliği disfonksiyonu sebebi ile **ekstramedüller organlarda** (karaciğer ve dalak) **hematopoez** başlayabilir ve bu organlarda büyüme gözlenir. Artmış kemik yapımı nedeniyle kemiklerlerde **radyodens görünüm** saptanır.

Primer osteoporoz postmenapozal kadınlarda **azalmış östrojen** nedeniyle **osteoklastların aktivitesinde artışa sekonder** gelişir. Yaşlılarda daha sık görülmesi nedeniyle bu soruda cevap olamaz.

Osteogenezis imperfekta **Tip 1 kollajen sentezinde** defekt nedeniyle gelişir. Tip 1 **en sık** görülenidir, en sık **otozomal dominant** kalıtılır. Tip 2 sıklıkla **otozomal resesif** kalıtılır ve **en ölümcülüdür.** Sklerada kollajen sentezinin olmaması nedeniyle **koroid mavi refle** verir. **Mavi sklera** görünümünün soruda verilmemesi bizi osteogenezis imperfektadan uzaklaştırır.

Akondroplazi genetik boy kısalığının **en sık** nedenidir. **FGFR3** reseptör mutasyonu nedeniyle oluşur. Bu reseptörün **otoaktivasyonu** nedeniyle **uzun kemiklerin epifizleri** erken kapanır. Ekstremitelerde **kısalık** görülür ancak gövde uzunluğu **normaldir. Otozomal dominant** kalıtılır.

Osteoitis deformans (Paget hastalığı) sıklıkla **ileri yaşta** görülür. Artmış kemik turnoveri nedeniyle kemiklerde gelişen **mozaik patern** patognomiktir. En sık **vertebra, pelvis** ve **kafatası** gibi yassı kemikler etkilenir. Karaciğer fonksiyon testleri normalken **izole alkalen fosfataz** yüksekliğinin **1000'li değerlerin üzerinde** saptanması klinisyeni **Paget hastalığı** yönünde düşündürür.

Doğru Cevap: C

Temel Bilimler 77. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 256

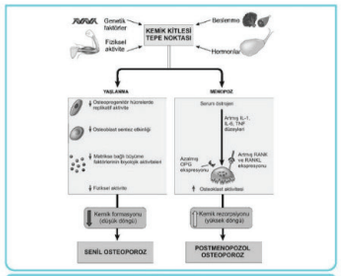
5. Postmenopozal dönemde artmış kemik kırığı riski ile başvuran 62 yaşındaki bir kadında yapılan değerlendirme, primer osteoporoz tanısını desteklemektedir.

Bu tabloya katkıda bulunabilecek mekanizmalar göz önüne alındığında aşağıdakilerden hangisi bu hastalıkta beklenmeyen bir durumdur?

A) Östrojen düzeyinde azalma
B) IL-1 ve IL-6 sekresyonunda artış
C) RANK ve OPG dengesinde bozulma
D) Yaşa bağlı intestinal kalsiyum emiliminde azalma
E) İnce bağırsakta aktif taşıma sisteminde doğumsal defekt

Primer osteoporozda bağırsak transportunda **doğumsal defekt** beklenmez. Bu tarz emilim bozuklukları **malabsorptif sendromlarda** (ör. çölyak) görülür ve **sekonder osteoporoz** ile ilişkilidir.

Temel Bilimler 77. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 256



Şekil (Soru 5)

Östrojen azalması: Kemik rezorpsiyonunu artırır; postmenopozal osteoporozun temel mekanizmasıdır.
IL-1/IL-6 artışı: Osteoklast aktivitesini artırarak kemik kaybına katkı sağlar.
RANK/OPG dengesi: OPG düşerse osteoklast aktivitesi artar → osteoporoz gelişir.
Kalsiyum emiliminde azalma: Yaşla birlikte emilim azalır; bu da kemik kitlesini olumsuz etkiler.

Doğru Cevap: E

6. **Paratiroid adenomu ile takip edilen bir hastada aşağıdaki bulgulardan hangisinin görülme ihtimali en düşüktür?**

A) Nefrokalsinozis
B) Brown tümörü
C) Osteitis fibroza sistika
D) Tetani
E) Osteoporoz

Önce Brown tümörünün hiperparatiroidizm ile bağlantısını kurup ardından hiperkalseminin klinik bulgularını hatırlamamız gerekiyor.

Hiperparatiroidizm, osteoklastik aktivite ve kemik rezorbsiyonunun artışı ile kendini gösterir. Zayıflayan kemiklerde meydana gelen küçük fraktürler sonucu kanama, hemosiderin pigment birikimi, bu bölgelerde toplanan osteoklastlar ve fibroblastlar sonucu **Brown tümörü** adı verilen reaktif bir lezyon meydana gelir. En sık **uzun kemiklerin metafizleri** olmak üzere kemiklerde görülebilir. Kemiklerde hücresel aktivite artışı, peritrabeküler fibrozis ve kistik brown tümörün bir arada bulunuşu ağır hiperparatiroidizm için tipiktir ve **generalize osteitis fibrosa sistika** adı verilen tabloyu oluşturur.

Kemikteki bu rezorbsiyon sonucunda osteoporoz gelişir ve kan kalsiyum seviyeleri artar. **Hiperkalseminin** klinik bulguları görülür. **Nefrokalsinozis** bir **metastatik kalsifikasyon** şeklidir. Her ikisi de seçeneklerde verilmiş. Metastatik kalsifikasyon nedeniyle tüm fizyolojik dokularda kalsifikasyon görülebilir.

Tetani hiperkalseminin değil **hipokalseminin** bir bulgusudur.

Kanda hiperkalsemiye ve fizyolojik dokularda metastatik kalsifikasyona neden olan, kemik yıkımı arttığı için osteoporoz ve osteitis fibroza sistika ile sonuçlanan hiperparatiroidizmin tipik kemik lezyonu hangisidir....
Brown tümörü

Doğru Cevap: D

İLGİLİ NOTLAR

Postmenopozal osteoporozda serum östrojen seviyesinde azalması sonucu osteoklastik aktivite artar (osteoblastik aktivitede değişiklik bununla ilişkili değildir). Çıkmış sorudaki irdelenen bilgi ve diğer öncüllerdeki bilgiler kitabımızda soru açıklamamızda mevcuttur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

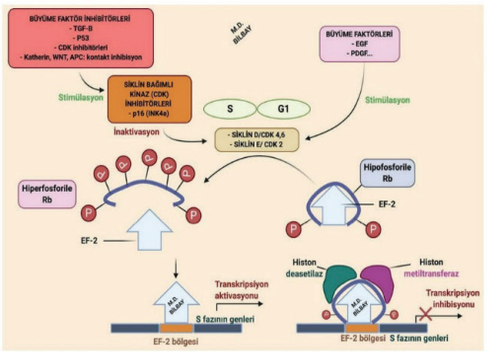
Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

PATOLOJİ / NEOPLAZİ — TUSEM

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 089

RB GENİ



Hücre siklusu G1-S ve G2-M olmak üzere iki ana kontrol noktası içerir. Bunlardan en sık kontrol edilen G1-S geçişidir.

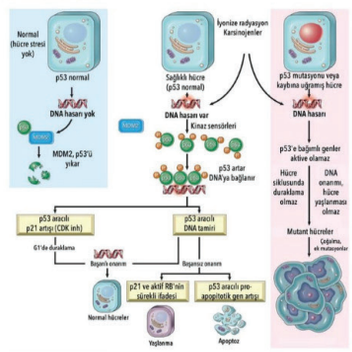
- **RB** proteinin **hipofosforile** hali **E2F'e bağlı** bulunarak siklusu **G1-S fazında durdurur.**
- **Siklin D-CDK 4/6, RB proteinine bağlanıp fosforile edilerek etkisizleştirilir. EF2 serbestleşir ve hücre siklusu S fazına girer.**
- **RB** proteininin **hipofosforile** hali **aktif; fosforile** hali **inaktiftir.**
- **Kalıtsal** Rb mutasyonlarında **retinoblastom** (her iki gözde) **osteosarkom** ve diğer sarkomların eşlik ettiği familyal retinoblastom sendromu görülür.

- **Sporadik** Rb mutasyonlarında **retinoblastom** (genellikle tek gözde) **osteosarkom, meme kanseri, kolon** ve **akciğer kanserleri** görülür.

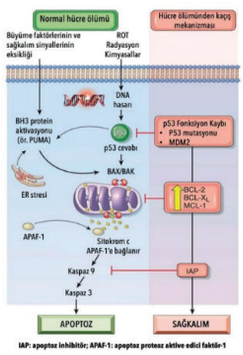
Rb'yi İnaktive Eden Mekanizmalar

Rb gen delesyonu
CDK4 ve siklin D gen **amplifikasyonları**
p16/INK4A gen delesyonu
HPV E7 viral proteini, simian virüs 40 ve polyomavirüslerin büyük T antijeni, adenovirüsün EİA proteini

TP53 GENİ



Şekil: P53: Genom gardiyanı



Şekil: P53 ve Apopitoz İlişkisi

89

İLGİLİ NOTLAR

Endometriyum kanseri, Rb gen mutasyonu ile ilişkili kanserlerden değildir. Endometriyum kanseri ilişkili önemli genetik değişikliklerden konu kitabımızın 312.sayfasında detaylı bir şekilde bahsedilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

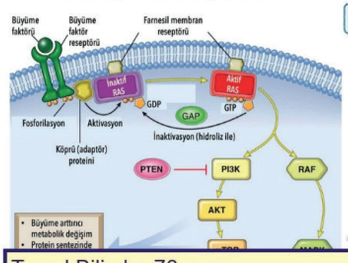
PATOLOJİ / NEOPLAZİ

TUSEM

- **ERBB2 (HER2):** Bu da epidermal growth faktör reseptörüdür. **HER2 amplifikasyonu meme** ve **over kanserlerinde** sıktır. Meme kanserlerinin %25-30'unda HER2 amplifikasyonu vardır. Bir tümörde HER2 ampflikasyonu varsa kötü prognozludur.

ERBB1 ➔ akciğer adenokanser: <45 yaş, non-smoker kadında en sık görülen akciğer kanseri
ERBB2 (HER2/NEU) ➔ erken lenf nodu metastazı ilişkili / erken metastaz ve kötü prognozla ilişkili / tedavi; Transtuzumab / ayrıca meme dışında mide ve over ca ilişkisi vardır

- **ALK:** Tirozin kinaz reseptör ailesindendir. EML4-ALK füzyon geni **akciğer adenokarsinomlarının** %5'inde görülebilir. Ayrıca **anaplastik büyük hücreli lenfoma, nöroblastoma**da da ALK mutasyonu görülebilir.
- **RET:** Tirozin kinaz reseptör ailesindendir. Nokta mutasyonu **tiroidin medüller karsinomunda** sık görülür.
- **KİT:** Tirozin kinaz reseptör ailesindendir. Nokta mutasyonu **gastrointestinal stromal tümör, seminom, disgerminom** ve mastositoz gibi lösemilerde görülebilir.

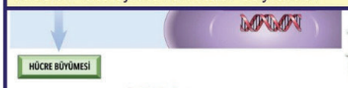


SİNYAL İLETİ PROTEİNLERİ

- **RAS (K-RAS, H-RAS, N-RAS):** İnsan tümörlerinde en sık görülen **onkogen mutasyonudur.**
- Ligand reseptöre bağlandığında GDP fosforile olarak GTP'ye döner. GDP'ye bağlı inaktif formda bulunan RAS proteini, GTP oluştuğunda aktif forma döner ve çeşitli yolaklar üzerinden (IP3-AKT yolu veya RAF-MAPK yolu) çekirdeğe sinyal iletir.
- RAS mutasyonunun en sık görüldüğü malignite **pankreas adenokarsinomudur.** Bunun dışında kolanjiyoselüler karsinom, akciğer ve kolon adenokarsinomlarında da sık görülür.

+ En sık bozulan onkogen → RAS

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 087

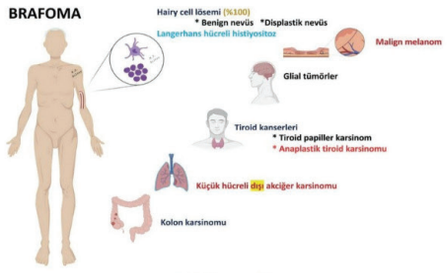


Şekil: RAS sistemi

PTEN – COWden
Prostat, **T**iroid, **E**ndometriyum, **Meme** ca **(cow)**

- **ABL:** 9. kromozumda bulunur ve **non reseptör tirozin kinaz aktivasyonu** gösterir. Genellikle translokasyonlan gelişir. 9. kromozomda bulunan ABL geni ile 22. kromozomdaki BCR geni arasında oluşan translokasyon; yani t(9;22)'de BCR-ABL füzyon proteini oluşur. **(Ph kromozumu)** Buna bağlı ABL aktivitesi artar ve **tirozin kinaz aktivasyonu** ile kronik myeloid lösemi (en sık) ve akut lenfoblastik lösemi görülür.

ABL ➔ KML'de %100 BCR-ABL **(t 9;22)** görülür ve iyi prognozla ilişkilidir.
+ **ALL'de** %30 BCR-ABL pozitif ➔ kötü prognoz



- **BRAF:**
  - Hairy cell lösemi (%100)
    - Benign nevüs
    - Displastik nevüs)
  - Langerhans hücreli histiyositoz
  - Malign melanom
  - Glial tümörler
  - Tiroid kanserleri (papiller, anaplastik)
  - Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu
  - Kolon karsinomu (sağ kolon)

Şekil: BRAF (+) tümörler

87

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

Akciğer adenokanseri ve skuamöz hücreli kanseri zaten soruda verildiği şekilde küçük hücreli **dışı** akciğer kanseri grubundandır.

Kansere Kalıtsal Yatkınlık

Gen	İlişkili sendrom
Otozomal Dominant Kanser Sendromları (sık görülenler)	
RB	Familyal retinoblastom sendromu **(retinoblastom, osteosarkom), pinealoblastom**
TP53	**Li-Fraumeni** sendromu
APC	**Familyal adenomatöz polipozis sendromları** (FAP, Gardner, Turcot sendromu)
NF-1 (nörofibromin)	Nörofibromatozis tip 1
NF-2 (merlin)	Nörofibromatozis tip 2
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	**Herediter nonpolipozis kolon kanser sendromu (Lynch sendromu)**
PTCH1	Nevoid bazal hücreli kanser sendromu **(Gorlin Gotz sendromu)**
PTEN	**Cowden** sendromu
BRCA1, BRCA2	Herediter meme ve over karsinomu
CDKN2A (p16/p14)	**Familyal atipik multiple melanom sendromu:** malign melanom + pankreas kanseri
MEN1	Multiple endokron neoplazi 1 (MEN1)
RET	Multiple endokrin neoplazi 2 ve 3 (MEN2, MEN3)
CDH1	Familyal gastrik karsinom
DNA Tamir Defekti İle Giden Otozomal Resesif Kanserler	
Nükleotid eksizyon tamir genleri	**Kseroderma pigmentozum** (deride SCC, BCC, malign melanomlar)
ATM	**Ataksi telenjektazi** (lösemi lenfomalar)
BLM	**Bloom sendromu** (lösemi lenfomalar)
DNA tamir genleri	**Fankoni anemisi** (lösemi lenfomalar)

KANSERİN MOLEKÜLER TEMELİ

- Kanser genleri 4 ana grupta incelenir.
  - **Protoonkogenler:** Hücrelerin çoğalmasını sağlayan protenleri kodlayan genlere **protoonkogen;** bunların mutant hallerine **onkogen** denir. Bu genlerde **tek bir alel de dahi** fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar **malign transformasyona** neden olabilir.
  - **Tümör süpresör genler:** Kontrolsüz hücre çoğalmasını engelleyen genlerdir. Bu gen mutasyonlarında kanser gelişebilmesi için **her iki allelde de** inaktive edici mutasyonlar gereklidir.
  - **Apoptozu düzenleyen genler:** Apoptozu indükleyen genlerde inaktive mutasyonlar, kanser gelişiminde rol oynar.
  - **DNA tamirinden sorumlu genler**

PROTOONKOJENLER

Growth faktör: FGF, HGF, TGF-α, PDGF-β
Growth faktör reseptör: ERBB1 (EGFR) / ERBB2 (HER2), RET, KİT, ALK, PDGFβR, FLT3
Sinyal ileti proteinleri: RAS; MAPK ve PI3K/AKT, BRAF, BCR-ABL, JAK-STAT, NOTCH1
Hücre Siklus Regülatörleri: Siklinler, Siklin bağımlı kinazlar
Nükleer Transkripsiyon Faktörleri: MYC, FOS, JUN , REL

BÜYÜME FAKTÖRLERİ (GF)

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 086

BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİ (GFR)

- Bazı büyüme faktörleri GFR'ye bağlandığında **tirozin kinaz aktivitesine sahipken,** diğerleri downstream proteinlerin aktivitesini uyararak sinyal verir.
- **ERBB 1:** Epidermal growth faktör reseptör ailesidir. **ERBB1 (EGFR) nokta mutasyonu akciğer adenokarsinomunda** görülebilir. (bu adenokarsinomlar sigaradan bağımsız gelişir, kadınlarda daha sıktır ve prognozları daha iyidir) **ERBB1 overekspresyonu akciğerin skuamöz hücreli karsinomları,** baş boyun kanserleri ve glioblastomda sıktır.

86

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

- **AML-M3/t(15,17)** ise **retinoik asit** ve **arsenik** tuz tedavilerine iyi yanıt verir bu nedenle AML-M3 **en iyi prognozlu** tiptir.
- **En kötü** prognozlu AML tipi ise **tedavi sonrası gelişen AML'dir.**

Majör AML Subtiplerinin Prognozu

Sınıf	Prognoz	Morfolojik özellikleri
Tekrarlayan genetik anomaliler içeren Akut Myeloid Lösemi (AML)'ler		
AML, t(8;21) (RUNX1; RUNX1T1) içeren	İyi	Myelositik matürasyon tamdır. Auer rod kolaylıkla
Akut promyelositik lösemi, t(15;17) (PML-RARA) içeren	Çok iyi	Bol Auer rod içeren promyelositler, DIC riski yüksek *FLT3 mutasyonu varsa kötü prognoz !
AML, t(9;11) (KMT2A;MLLT3) içeren	Kötü	Farklı derecelerde monositik diferansiyasyon * **Etoposid → KMT2A füzyon geni (11q23)**
AML, NPM1 mutant (Nükleofosmin)	İyi	
MDS Benzeri Özellik Gösteren AML'ler	Kötü (5q, 7q del)	
Tedaviye sekonder gelişen AML	Çok kötü	
Genetik mutasyon içermeyen FAB sınıflaması tipleri	Orta	

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 149

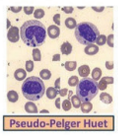
- **MDS: En sık genetik değişiklik → 5q delesyomu (Lenalidomid tedavisine iyi yanıt)**
- **FLT-3 tirozin kinaz inhibitörü → Midostaurin**
- **FLT-3 (+) dirençli AML → Gemtuzumab (CD 33)**

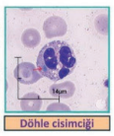
MYELODİSPLASTİK SENDROMLAR (MDS)

- Myeloid serinin **defektif diferansiyasyonu** nedeniyle inefektif eritropoez karakterize hastalıklardır.
- 7. dekatta sıktır.
- Kemik iliğindeki baskılanma nedeniye **pansitopeni** gelişir.
- AML gelişme riski olan bir hastalıktır.
- **Primer** ya da radyoterapi sonrası sekonder **(t-MDS)** gelişebilir.
- t-MDS'nin **prognozu daha kötüdür** ve AML'ye dönüşme riski yüksektir.
- MDS'de trizomi 8, monozomi 5-7 ve 5q-7q-20q delesyonları görülebilir.
- 5q delesyonunda inefektif eritropoeze sebep olan protein RPS14'tür.
- Ayrıca %10 hasta p53 mutasyonu ile ilişkilidir (kötü prognoz).
- Kemik iliği sıklıkla hiperselülerdir ama bazen normoselüler ya da hiposelüler olabilir.
- Kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinde **myeloblastların oranı %20'nin altındadır.**
- Hastalarda pansitopeni bulguları görülür.
- Ortalama yaşam süresi 9-29 aydır ve AML ye dönüşme riski %10-40'dır.
- t-MDS primer MDS'ye göre daha kötü prognozlu olup ortalama yaşam süresi 4-8 aydır.
- En sık ölüm trombositopeniye bağlı kanamalar ve nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyonlardır.

MDS'de Kemik İliği Bulguları


Ring Sideroblast


Pseudo-Pelger Huet


Döhle cisimciği

Bütün serilerde defektif diferansiasyon olması karakteristiktir.

- **Eritroid seri:** Perinükleer Fe birikimi → ring sideroblastlar
- **Nötrofilik seri:** İki loblu çekirdekleri olan Pseudo-Pelger Huet cisimleri, nötrofillerde sekonder granüllerde ↓ ve toksik granülasyonla oluşan Döhle cisimleri
- **Megakaryositik seri:** Multipl ayrılmış çekirdekleri olan Pawn Ball megakaryositler ve **tek nükleer loblu megakaryositler** görülür.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 312

Endometroid ve Seröz Karsinomların Özellikleri

Özellik	Endometroid	Seröz
Sıklık	%80	%10
Yaş	55-65	65-75
Klinik özellikler	Karşılanmamış östrojen, Obesite, HT, DM, İnfertilite, nulliparite	Atrofi Zayıf vücud yapısı
Östrojen maruziyeti	Var	Yok
Prekürsör	Endometrial hiperplazi	Seröz endometrial intraepitelyal karsinom
Moleküler defekt	PTEN ARID1A PIK3CA (PI3K): invazyon KRAS FGF2 Mikrosatellit instabilite (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) Beta katenin (CTNNB1) POLE P53	P53 Anöploidi PIK3CA FBXW7 CCNE1 PP2A
Myometrial invazyon	Yüzeyel	Derin
Yayılım	Lenfatik	Lenfatik ve intraperitoneal
Prognoz	İyi	Kötü

MALİGN MİKST MÜLLERİAN TÜMÖR (KARSİNOSARKOM)

- **Epitelyal komponeti** genellikle kötü diferansiye endometroid veya seröz karsinom, **mezenkimal komponenti** uterusun mezenkimal komponentlerinden (stromal sarkom, leiomyosarkom) veya diğer heterolog malign hücre tiplerinden (rabdomyosarkom, kondrosarkom) oluşur.
- Bu tümörlerin prognozunda evre ve invazyon derinliği dışında mezenkimal komponentin diferansiasyon derecesi önemlidir. Özelikle **heterolog komponent** içerenler daha **kötü prognozludur.**

ENDOMETRİAL STROMANIN TÜMÖRLERİ

- Endometriyum kanserlerin %5'inden azını oluşturur.
- Bu grupta benign endometrial glandlarla beraber stromal tümörler (adenosarkomlar) ve pür stromal tümörler bulunur.

ADENOSARKOM

- **Malign stroma ile beraber benign ama anormal biçimli endometrial glandlar içerir.**
- Low grade malign tümörlerdir.
- 40-50 yaş arası kadınlarda sıktır ve vakaların %25'inde rekürrens görülür.

STROMAL TÜMÖRLER

- Benign stromal nodül, low grade ve high grade endometrial stromal sarkomlardan oluşur.
- **Benign stromal nodüller** iyi sınırlı, infiltratif olmayan ve vasküler invazyon içermeyen endometrial stromal hücrelerin oluşturduğu nodüler kitlelerdir. Tümör hücreleri CD10 pozitiftir.
- **Low grade stromal sarkomlarda** tümör hücreleri stromal nodüle benzer ancak myometrial veya vasküler **invazyon gösterirler. t(7;17)(JAZF1;SUZ12)** translokasyonu bulunur. Tümör hücreleri CD10, ER ve PR pozitiftir.
- **High grade stromal sarkomlar** daha agresif, rekürrensleri daha erken ve daha sıktır. Low grade stromal sarkomlara göre **selülarite** ve **sitolojik atipi daha belirgindir. t(10;17) YWHAE-FAM22** translokasyonu sıktır. Tümör hücreleri CD10, ER ve PR negatif, Cyclin D1 ile pozitif boyanırlar.

312

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

Tedavide Görülen Önemli Yan Etkiler

Bulantı	En belirgin **Sisplatin, antrasiklinler** ve **siklofosfamid** **Tedavide:** - **5HT-3 inhibitörleri: Setronlar** (ondansetron, granisetron, **palanosetron** (**en uzun etkili, gecikmiş emeziste de etkili**) - **Nörokinin 1 reseptör antagonisti: Aprepitant** (uzun etkili, gecikmiş emezisin ana ilacı) - **Benzodiazepinler:** Lorazepam - **Antipsikiotik:** Olanzapin - **Steroid:** Deksametazon
Nefrotoksisite	**Sisplatin,** mitomisin C
Kardiyotoksisite	**Antrasiklinler** (doz bağımlı), **Anti-Her2 tedaviler** (doz bağımsız), (**trastuzumab**), **5-FU** (koroner vazospazm), **siklofosfamid**
Pulmoner fibrozis	Bleomisin, Busulfan
Nörotoksisite	Vinka alkaloidleri, taksanlar, sisplatin, bortezomib
Anaflaksi, hipersensitivite reaksiyonu	Taksanlar, L-asparaginaz
DİK	L-asparaginaz
Kolinerjik sendrom	İrinotekan
Miyelosupresyon	Hepsi (Bleomisin, vinkristin, sisplatin ve L-asparaginaz hariç)

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

- **Monoklonal antikorlar (-mab):** Büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörünü hedefler.
- **Tirozin kinaz inhibitörleri (-inib):** Reseptörün altındaki tirozin kinaz enzimini hedefler.

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (TKİ)

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 175

- **Dabrafenib, Vemurafenib: BRAF'a karşı** tirozin kinaz inhibitörüdür. BRAF mutant kanserlerde kullanılırlar:
  - **Malign melanom, Hairy cell** lösemi, **tiroid kanserleri, kolon kanseri** (serrated adenom zemininde), **langerhans** hücreli **histiyositoz**
- **Lapatinib: Her-1 ve Her-2'ye karşı** olan tirozin kinaz inhibitörüdür. Metastatik **meme** kanserinde kullanılır.

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 175

- **Metastatik akciğer kanserinde TKİ'lar:**
  - Küçük hücreli dışı (özellikle adenokanser) tedavisinde mutasyonlar daha sık görüldüğü için TKİ'lar çok önemlidir. Yeni tanı metastatik akciğer adenokanseri hastasında mutlaka **EGFR, ALK, ROS** mutasyonları ve **PDL-1 düzeyine** bakılır:
    - **EGFR mutant: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib** (osimertinib diğer TKİ'lara dirençle ilişkili olan **T790M mutasyonunda** da etkili)
    - **ALK mutant: Krizotinib, Seritinib, Alektinib, Lorlatinib, Brigatinib**
    - **ROS mutant: Krizotinib, Seritinib**
    - **PDL-1 yüksek:** İmmünoterapiler (**nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab**)

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

ALL'de Kötü Prognoz Göstergesi Olan Risk Faktörleri

- >60 yaş
- Lökositoz
  - (B-ALL'de WBC > 30 bin; T-ALL'de WBC > 100 bin)
- İmmünfenotiplendirme
  - Pro-B veya Erken T hücre
- Sitogenetik
  - t(4;11)
  - **t(9;22) (en sık mutasyon)** -------> Ph kromozomu-------> BCR-ABL yönelik etkin tedaviler nedeniyle prognoza olumsuz katkısı tartışmalı
  - **Hipodiploidi** veya kompleks karyotip varlığı
- **MRD** (minimal rezidüel hastalık varlığı)
  - Tedavi sonrası kalıntı hastalık varlığı (MRD) çok kötü prognoz ile ilişkilidir
- Moleküler
  - **Ph-like ALL** (CRLF-2, JAK-2)

- **t(9;22)'nin (Ph kromozomu, BCR-ABL)** iki hematolojik malignitedeki varlığı mutlaka bilinmelidir:
  - **KML----------> İyi prognoz (çok etkin tedaviler sayesinde)**
  - **ALL----------> kötü prognoz** (tartışmalı)

- **AML'de FAB sınıflaması:**
  - **M0 (Minimal Diferansiye Lösemi)**
  - **M1 (Matürasyonsuz Miyeloblastik Lösemi)**

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 157

  - **M3 (Akut Promiyelositik Löseml-APL)**
    - **PMLRARa (retinoik asit reseptörü)** füzyonuna neden olan **t(15;17) mutasyonu** sonucunda hücreler olgunlaşma için **retinoik asit** molekülüne bağımlı hale gelerek promiyelosit aşamasında tıkanır ve birikir.
    - Çok yoğun **Auer rod** içeren **"faggot"** hücreleri görülebilir. Bu hücreler yıkıldığında koagülasyonu tetiklediğinden **DİK (kanama, tromboz) sık görülür.**
    - Tedavisinde **ATRA (all-trans retinoik asit)** kullanılır ve çok etkilidir, bu nedenle de **prognozu en iyi AML tipidir.**
  - **M4 (Akut Miyelomonositer Lösemi)**
    - **inv 16** veya **t(16; 16)** ilişkilidir, eozinofilik seriye ait hücre artışı izlenir.
  - **M5 (Akut Monositer Lösemi)**
    - Ekstramedüller tutulum riski yüksektir. **Diş eti hiperplazisi** ve **lösemik cilt tutulumunun** sık görüldüğü tiptir. t(9;11) ve 11q23 mutasyonları ile ilişkilidir.
  - **M6 (Akut Eritroid Lösemi)**
    - **PAS pozitif** boyanır.
  - **M7 (Akut Megakaryositik lösemi)**
    - Kemik iliğinde **fibrozis** ile karakterizedir **(dry-tap).**
    - CD 41, 42 ve 61 pozitiftir. **Down sendromu** ile ilişkilidir.

AML'de Önemli Sitogenetik Değişiklikler ve Prognoza Etkileri

İyi prognozla ilişkili	Kötü prognozla ilişkili
• t(8;21) • t(15;17) • İnv (16) veya t(16; 16) • NPM1 mutasyonu • CEBPA mutasyonu	• Kompleks karyotip (>3 mutasyon), Monozomal karyotip • inv (3) / t(3;3) • t(6;9), t(v;11q23), t(9;22) • 5-7. Kromozom delesyonları • **FLT3**, RUNX1, ASXL1, TP53, **SF3B1**

- **SF3B1 mutasyonu** MDS'de **iyi** prognozla ilişkiliyken; **AML'de kötü** prognoz ile ilişkilidir.
- Zaten **MDS'den AML'ye transformasyon** da AML için **kötü prognoz** ile ilişkilidir.

157

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

Primer Miyelofibroz Tanı Kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
1. Kemik iliğinde hiperproliferasyon ve fibrozis 2. Diğer MPH'ların ekarte edilmesi (**KML'nin**) 3. JAK2, Mpl ya da CALR mutasyonu	Aşağıdakilerden herhangibiri 1. Anemi 2. Lökositoz (>11x109/L) 3. Palpabl splenomegali 4. LDH yüksekliği

TEDAVİ

- **DİPSS-plus sistemine** göre hastaların riski hesaplanır ve tedavi planı buna göre yapılır:
  - ≥65yaş, Hb≤10g/dL, trombosit≤100.000/mm3, lökosit ≥ 25.000/mm3, Periferik blast oranı ≥ %1, Yapısal semptomların varlığı, Eritrosit transfüzyon ihtiyacı ve Kötü karyotip olması hastanın riskini arttırır.
- **Sitoredüktif tedavide**

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 136

KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ (KML)

- **t(9:22) (philadelphia kromozomu)** olması sonucu oluşan **BCR-ABL** tirozin kinaz etkisiyle ortaya çıkan klonal kök hücre hastalığıdır. **Granülositer seride** kontrolsüz proliferasyon görülür.
- **Yüksek doz radyasyon** ve **alkilleyici ajan kullanımı** risk faktörleridir.
- Eskiden **lösemi transformasyonu** en sık görülen miyeloproliferatif hastalık KML idi. Ancak **tirozin kinaz inhibitörleri** ile etkin tedavi sayesinde günümüzde **en sık** primer miyelofibroza bağlı lösemi transformasyonu görülmektedir.

KLİNİK VE TANI

- Hastaların önemli bir kısmı asemptomatik olup **ciddi lökositoz** nedeniyle tetkik edilirken tanı alırlar.
- Semptomatik olgularda genellikle **anemi** ve **splenomegali** vardır. Splenomegali **masif** olabilir.
- Klinikte hem kanama hem de **tromboz** görülebilir.
- **Laboratuvar ve periferik yayma:**
  - **Ciddi lökositoz, trombositoz, anemi, bazofili ve eozinofili** görülebilir.
  - Lökositozu olan bir hastada **bazofili** varlığı önemli bir **klonalite** göstergesidir.
  - Periferik yaymada **lökoeritroblastik tablo** (periferik kan kemik iliği gibidir) görülür.
  - **Lökosit alkalen fosfataz (LAP) skoru düşüktür. KML dışı** lökositoz yapan birçok durumda (**enfeksiyonlar**) LAP skoru yüksek beklenir.

+ Ciddi enfeksiyonlara sekonder **lökositoz** gelişebilir ve bu durum **lökomoid reaksiyon** olarak adlandırılır. Lökomoid reaksiyon ile KML'nin **ayrımında**:
+ Lökomoid reaksiyonda **LAP skoru yüksek,** KML'de ise düşük beklenir.
  - LAP skoru lökositlerin **savaşma kabiliyeti** olarak düşünülebilir. Enfeksiyona sekonder görülen lökositozda

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 136

- **KML'de** kemik iliği biyopsisinde ilik **hipersellülerdir. Miyeloid seride** artmış proliferasyon beklenir.
- **Tanı** klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi doğrultusunda periferik kan veya kemik iliğinden alınan örneklerin sitogenetik incelemesinde **t(9:22) mutasyonu** ve/veya **BCR-ABL'nin PCR** ile gösterilmesiyle konur.

- **KML** klinik gidişine ve blast oranına göre 3 faza ayrılır:
  - **Kronik faz (en sık)**
    - Hastalar genellikle asemptomatiktir. Blast oranı <%10 olabilir.
  - **Akselere faz**
    - Lökositoz artışı, Bazofil artışı (>%20), blast oranında artış (%10-19) hastalığın hızlandığı yani akselere faza girdiğini düşündürür.
  - **Blastik faz**
    - **Akut lösemiye** dönüşümdür. Blast oranı >%20'dir.
    - **KML en sık AML'ye** transforme olur. Ancak **ALL** transformasyonu da görülebilir.

136

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

KLİNİK

- Sıklıkla **asemptomatik** saptanan trombositoz ile tanı alırlar.
- **Hem tromboza hem de kanamaya** yatkınlık vardır. Trombosit fonksiyonları bozulur **(edinsel von willebrand hastalığı)** ve buna bağlı kanama görülebilir.
- **Hipervizkozite bulguları, eritromelalji** ve hafif splenomegali görülebilir.

TANI

Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
1. Trombosit > 450x109/L **2.** Kemik iliğinde megakaryosit proliferasyonu **3.** Diğer MPH'ların dışlanması **4.** JAK2, Mpl ya da CALR mutasyonu	**1.** Klonal trombositozu gösteren belirteç olması ya da reaktif trombositoz yapan hastalık olmaması

TEDAVİ

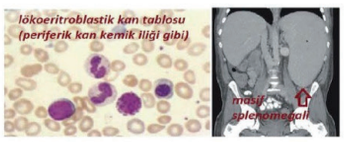
- Prognozu çok iyidir. Semptom olmaz ise genelde tedavi gereksinimi yoktur.
- Tüm hastalarda **aspirin** önerilir.
- Sitoredüktif tedavi----> Yaştan bağımsız **tromboz öyküsü** olanlar ya da **JAK2 pozitif ve yaşı ≥60 olanlarda:**
  - Hidroksiüre, **anagrelide** ya da IFN-alfa kullanılabilir.

PRİMER MİYELOFİBROZ

- Kemik iliğinde **fibrozis + ekstramedüller hematopoez + masif splenomegali** ile karakterizedir.
- Hastaların yaklaşık yarısında **JAK-2 mutasyonu,** daha az oranda da **MPL veya CALR** mutasyonları görülür.

KLİNİK VE TANI

- Masif splenomegaliye bağlı **sol üst kadran ağrısı** görülebilir.
- **Anemi** sıktır. Öncül hücrelerin periferik kana çıkması sonucunda **lökositoz** görülür.
- **Periferik yaymada lökoeritroblastik kan tablosu** ve **göz yaşı hücreleri (dakrosit)** görülür.



- Kemik iliğinden genellikle **aspirasyon yapılamaz (dry-tap).**

Primer Miyelofibroz Tanı Kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
1. Kemik iliğinde hiperproliferasyon ve fibrozis 2. Diğer MPH'ların ekarte edilmesi **(KML'nin)** 3. JAK2, Mpl ya da CALR mutasyonu	Aşağıdakilerden herhangibiri 1. Anemi 2. Lökositoz (>11x109/L) 3. Palpabl splenomegali 4. LDH yüksekliği

TEDAVİ

- **DİPSS-plus sistemine** göre hastaların riski hesaplanır ve tedavi planı buna göre yapılır:
  - ≥65 yaş, Hb≤10g/dL, trombosit≤100.000/mm3, lökosit ≥ 25.000/mm3, Periferik blast oranı ≥ %1, Yapısal semptomların varlığı, Eritrosit transfüzyon ihtiyacı ve Kötü karyotip olması hastanın riskini arttırır.
- **Sitoredüktif tedavide**

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 052

KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ (KML)

- **t(9:22) (philadelphia kromozomu), BCR-ABL** pozitif klonal kök hücre hastalığıdır.
- **Granülositer seride** kontrolsüz proliferasyon görülür.

KLİNİK VE TANI

- Klinikte hem kanama hem de **tromboz** görülebilir.
- **Laboratuvar ve periferik yayma:**
  - **Ciddi lökositoz, trombositoz, anemi, bazofili ve eozinofili** görülebilir. **Splenomegali** beklenir.
  - Periferik yaymada **lökoeritroblastik tablo** (periferik kan kemik iliği gibidir) görülür.

+ Ciddi enfeksiyonlara sekonder **lökositoz** gelişebilir ve bu durum **lökomoid reaksiyon** olarak adlandırılır. Lökomoid reaksiyon ile KML'nin **ayrımında**:
+ Lökomoid reaksiyonda **LAP skoru yüksek,** KML'de ise düşük beklenir.
  - LAP skoru lökositlerin **savaşma kabiliyeti** olarak düşünülebilir. Enfeksiyona sekonder görülen lökositozda hücreler sağlıklıdır dolayısıyla LAP skoru **yüksektir, KML'de ise düşüktür.**
+ **Lökomoid reaksiyonda** lökositozda hakim olan hücre grubu nötrofillerdir ve **bazofil artışı beklenmez.**
+ Lökositozu olup aynı zamanda **bazofil artışı** olan bir hastada ön planda **KML düşünülmelidir.**

- **KML'de** kemik iliği biyopsisinde ilik **hipersellülerdir.**
- **Tanı** klinik ve laboratuvarı **uyumlu bir hastada t(9:22) mutasyonu** ve/veya **BCR-ABL'nin PCR** ile gösterilmesiyle konur.
- **KML** klinik gidişine ve blast oranına göre 3 faza ayrılır:
  - **Kronik faz (en sık)**
  - **Akselere faz**
  - **Blastik faz**
    - **Akut lösemiye** dönüşümdür. Blast oranı >%20'dir.
    - **KML en sık AML'ye** transforme olur. Ancak **ALL** transformasyonu da görülebilir.
- Eskiden **lösemi transformasyonu** en sık görülen miyeloproliferatif hastalık KML idi. Ancak **tirozin kinaz inhibitörleri** ile etkin tedavi sayesinde günümüzde **en sık** primer miyelofibroza bağlı lösemi transformasyonu görülmektedir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

Tedavide Görülen Önemli Yan Etkiler

Bulantı	En belirgin **Sisplatin, antrasiklinler** ve **siklofosfamid** **Tedavide:** - **5HT-3 inhibitörleri: Setronlar** (ondansetron, granisetron, **palanosetron (en uzun etkili, gecikmiş emeziste de etkili)** - **Nörokinin 1 reseptör antagonisti: Aprepitant** (uzun etkili, gecikmiş emezisin ana ilacı) - **Benzodiazepinler:** Lorazepam - **Antipsikiotik:** Olanzapin - **Steroid:** Deksametazon
Nefrotoksisite	**Sisplatin,** mitomisin C
Kardiyotoksisite	**Antrasiklinler** (doz bağımlı), **Anti-Her2 tedaviler** (doz bağımsız), **(trastuzumab), 5-FU** (koroner vazospazmı), **siklofosfamid**
Pulmoner fibrozis	Bleomisin, Busulfan
Nörotoksisite	Vinka alkaloidleri, taksanlar, sisplatin, bortezomib
Anaflaksi, hipersensitivite reaksiyonu	Taksanlar, L-asparaginaz
DİK	L-asparaginaz
Kolinerjik sendrom	İrinotekan
Miyelosupresyon	Hepsi (Bleomisin, vinkristin, sisplatin ve L-asparaginaz hariç)

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 070

- **Dabrafenib, Vemurafenib: BRAF'a karşı** tirozin kinaz inhibitörüdür:
  - **Malign melanom, Hairy cell** lösemi, **troid kanserleri, kolon kanseri, langerhans** hücreli **histiyositoz**
- **Lapatinib: Her-1 ve Her-2'ye karşı,** Metastatik **meme** kanserinde kullanılır.

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 070

- **Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde TKİ'lar:**
- **EGFR mutant: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib** (osimertinib diğer TKİ'lara dirençle ilişkili olan **T790M mutasyonunda** da etkili)
- **ALK mutant: Krizotinib, Seritinib, Alektinib, Lorlatinib, Brigatinib**
- **ROS mutant: Krizotinib, Seritinib**

MONOKLONAL ANTİKORLAR VE İMMÜNOTERAPİLER

Bazı Önemli Monoklonal Antikorlar

İlaç	Etki mekanizması	Endikasyon	Yan etki
Bevacizumab	Anti-VEGF	Kolon GBM Over HCC	Hipertansiyon Tromboemboli GİS perforasyon Nefrotik sendrom
Setuksimab / Panitumumab	Anti-EGFR	Kolon (RAS negatif) Baş boyun (setuksimab)	Cilt döküntüsü **Hipomagnezemi** Hipokalemi
Trastuzumab	Anti-Her 2	Meme Mide	**Kalp yetmezliği** (doz bağımsız ve sıklıkla reversible)
Pertuzumab	Her-2 dimerizasyon inhibitörü	Meme	Kalp yetmezliği (doz bağımsız ve sıklıkla reversible)
Brentuximab	Anti- CD30	Klasik Hodgkin lenfoma Mikozis fungoides Anaplastik **büyük hücreli lenfoma**	Nöropati Miyelosupresyon
Rituximab / Ofatumumab / Obinutuzumab	Anti-CD20	NHL KLL	**HBV alevlenmesi** Progresif multifokal lökoensefalopati (JC virüs)
Nivolumab / Pembrolizumab	Anti-PD 1	Birçok solid organ kanseri Hodgkin lenfoma	**Otoimmün yan etkiler**
Durvalumab / Atezolizumab	Anti- PDL 1	Birçok solid organ kanseri	**Otoimmün yan etkiler**
İpilimumab / Tremelimumab	CTLA-4 inhibitörü	Malign melanom	**Otoimmün yan etkiler**

+ **Mikrosatellit instabilitesi** yüksek (MSI-High) kanserlerde **immünoterapi etkinlikleri oldukça iyidir.**
+ İmmünoterapi **yan etkisi** deyince akla her türlü sonu **-it** ile biten komplikasyon gelmelidir **(pankreatit, kolit, gastrit, tiroidit, adrenalit, hipofizit, kardit vb.)**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 062

- **M3 (Akut Promiyelositik Lösemi-APL)**
  - **PMLRARa (retinoik asit reseptörü)** füzyonu, **t(15;17) mutasyonu** pozitiftir.
  - Çok yoğun **Auer rod** içeren **"faggot"** hücreleri görülebilir. Bu hücreler yıkıldığında koagülasyonu tetiklediğinden **DİK (kanama, tromboz) sık görülür.**
  - Tedavisinde **ATRA (all-trans retinoik asit)** kullanılır ve çok etkilidir.
  - **Prognozu en iyi AML tipidir.**
- **M4 (Akut Miyelomonositer Lösemi)**
  - **inv 16** veya **t(16; 16)** ilişkilidir, eozinofilik seriye ait hücre artışı izlenir.
- **M5 (Akut Monositer Lösemi)**
  - Ekstramedüller tutulum riski yüksektir. **Diş eti hiperplazisi** ve **lösemik cilt tutulumunun** sık
- **M6 (Akut Eritroid Lösemi)**
  - **PAS pozitif** boyanır.
- **M7 (Akut Megakaryositik lösemi)**
  - Kemik iliğinde **fibrozis** ile karakterizedir **(dry-tap)**. **Down sendromu** ile ilişkilidir.

AML'de Önemli Sitogenetik Değişiklikler ve Prognoza Etkileri

İyi prognozla ilişkili	Kötü prognozla ilişkili
• t(8;21) • t(15;17) • İnv (16) veya t(16; 16) • NPM1 mutasyonu • CEBPA mutasyonu	• Kompleks karyotip (>3 mutasyon), Monozomal karyotip • inv (3) / t(3;3) • t(6;9), t(v;11q23), t(9;22) • 5-7. Kromozom delesyonları • **FLT3**, RUNX1, ASXL1, TP53, **SF3B1**

+ **SF3B1 mutasyonu** MDS'de **iyi** prognozla ilişkiliyken; **AML'de kötü** prognoz ile ilişkilidir.
+ Zaten **MDS'den AML'ye transformasyon** da AML için **kötü prognoz** ile ilişkilidir.

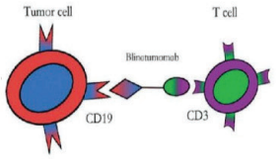
AML TEDAVİSİ

- Tedavi **indüksiyon** ve **konsolidasyon** olarak ikiye ayrılır.
- **İndüksiyon tedavisi:**
  - **APL (AML-M3) dışındaki** hastalarda **Antrasiklin + sitozin arabinozid (ARA-C)** verilir.
  - Remisyon sonrası **konsolidasyon tedavisinde:**
    - **İyi risk** grubunda (**özellikle t[8;21] ya da inv16**)----------> kemoterapi (yüksek doz ARA-C),
    - **İyi risk grubunda olmayanlarda----------> allojeneik kök hücre nakli** yapılmalıdır.
- **APL (AML-M3) tedavisi------> en iyi prognozlu olduğu için ilk remisyon sonrası KİT planlanmaz.**
  - **İndüksiyon** tedavisinde **ATRA (all-trans retinoik asit)** ve **arsenik trioksit** tedavisi uygulanır.
  - **ATRA** veya **arsenik** sonrası **retinoik asit sendromu (diferansiyasyon sendromu)** gelişebilir:
    - **Yüklenme bulguları------>**sıvı retansiyonu, pulmoner infiltrasyon, plevral efüzyon ve hipoksi,
    - ATRA sendromunun tedavisinde **deksametazon** verilir.

AML'de hedefe yönelik tedaviler
+ FLT3 inhibitörü: **Midostaurin, gilteritinib**
+ Anti CD33 monoklonal antikor: **Gemtuzumab**
+ BCL-2 inhibitörü: **Venetoclax**
+ İzositrat dehidrogenaz 1 inhibitörü: **İvosidenib**
+ İzositrat dehidrogenaz 2 inhibitörü: **Enasidenib**

ALL TEDAVİSİ

- Klasik tedavisi vinkristin, steroid, daunorubicin ve L-asparaginase'dan oluşan kombinasyon tedavisidir.
- **SSS profilaksisi uygulanır** (metotreksat veya sitarabin ile).
- **t(9:22) (Ph kromozomu)** pozitif olan hastalarda imatinib, dasatinib kullanılır.
- **CD20 pozitif** vakalarda tedaviye **rituximab / ofatumumab** eklenebilir.
- ALL'de **kök hücre nakli** genellikle **nüks halinde önerilir.** Nakil öncesi köprü tedavi olarak:
  - **Blinatumomab:** CD3-CD19 bisipesifik mab,
  - **İnotuzumab, Epratuzumab:** Anti-CD22 mab



KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ (KLL)

- **En sık** görülen lösemidir. **İleri yaş** ve **erkeklerde** daha sık görülür. **Radyasyonun rolü yoktur.**
- **Matür B lenfositlerin** kontrolsüz **klonal** çoğalması söz konusudur.
- **Otoimmün hadiseler** (otoimmün hemolitik anemi / trombositopeni) sıktır.
- KLL, DBBHL gibi daha agresif bir lenfomaya transforme olabilir (**Richter transformasyonu**).

KLİNİK

- Hastalık erken evrelerde **asemptomatik** olup rutin kan tetkiklerinde **lenfositoz** ile fark edilir.
- Sonra **lenfadenopatiler, splenomegali, hepatomegali, anemi** ve **trombositopeni** gelişebilir (RAİ evresi).
- **Hipogammaglobülinemi** nedeniyle kapsüllü mikroorganizmalarla enfeksiyon sıktır. Canlı aşıdan kaçınılır.

KLL Rai Evrelemesi

Evre 0: lenfositoz Evre 1: + lenfadenopati Evre 2: + splenomegali ± hepatomegali Evre 3: + anemi Evre 4: + trombositopeni	Evre 0: lenfositoz Evre 1: + lenfadenopati Evre 2: + splenomegali ± hepatomegali Evre 3: + anemi Evre 4: + trombositopeni

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

- **En sık metastaz yapan tümör** → malign Melanom
- **Beyin tümörleri metastaz yapmaz ! İkisi hariç** (Medulloblastom ve ependimom)!
- **Paravertebral pleksus (Batson) ile met** → Tiroid foliküler karsinom, Meme karsinomu, Prostat karsinomu
- **Dört (Four) Karsinomda Metastaz Rotası Hematojen:** Foliküler tiroid karsinomu, Koryokarsinom, RCC, HCC
- **Tümöral trombüs ile met;** Organ ana veninde invazyon → venöz dolaşım yönünde trombüs boyut ↑ → R kalp
  - RCC, Wilms tm, adrenal kortex karsinomu, HCC → VCİ sendromu

KARSİNOJENİK AJANLAR

RADYASYON

- **UV maruziyeti** ile **deri kanserleri** gelişir (BCC, SCC ve malign melanom). En sorumlu olan ajan **UV-B'dir.** En ilişkili olan BCC'dir. (Derinin Merkel hücreli kanseri ise **UV ilişkisizdir !**)
  - UV-B'nin en önemli karsinojenik etkisi **pirimidin dimerleri** oluşturarak DNA hasarı yapmasıdır.
- **İyonize radyasyon, kromozom kırıklarına** (en önemlisi çift zincir DNA kırıkları) yol açar.

MİKROBİYAL ONKOGENEZ

- **EBV**: **Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma (lenfositten zengin/fakir, miksst tip), nazofarinks karsinomu, ekstranodal T/NK hücreli lenfoma,** diğer bazı B hücreli **Non Hodgkin lenfomalar (DBBHL)** ve **mide kanseri** etyolojisinde gösterilmiştir. **B lenfositleri ve orofarinksteki epitelyal hücreleri tutar.** B lenfositleri tutarken **CD21'e** tutunurlar.
- **HTLV-1**: Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma **yapar.** Neoplastik hücrelerde FOXP3 ekspresyonu izlenir. Onkogenezde rol oynayan esas gen **TAX** genidir (TAX'ın kendisi onkogen değildir).
- **HPV (16-18-31): Serviks, vulva, vajen, anüs** ve **orofarinks, larinks, özofagus kanserlerine** neden olurlar. **E6** ve **E7 proteinleri** onkojenik etkiden sorumludurlar. **E6,** p53 yıkımına ve TERT ekspresyonuna neden olur. **E7,** RB'yi bağlar ve E2F'yi serbest bırakarak G1-S geçişini kolaylaştırır.
- **Hepatit B: HBx** proteini ile **hepatoselüler karsinoma** neden olur.
- **Hepatit C: core proteini** ile **hepatoselüler karsinoma** neden olur.
- **HHV-8: Tat** onkojenik proteini ile **kaposi sarkomu** ve **primer efüzyon lenfomasına** neden olur.
- **Helikobakter pylori: Cag A** toksini ile **midede marjinal zon lenfoma (MALToma)** ve **adenokarsinom**

KANSERDE GENETİK PREDİSPOZİSYON

- HCV ve HTLV-1 onkojenik **RNA** virüsleridir.
- HPV, EBV, HBV, **Merkel hücreli polyomavirüs (Merkel hücreli deri tümörü)**, HHV-8 onkojenik DNA virüsüdür.
- HBV, HCV ve H.piloride malignite gelişimine neden olan esas faktör **kronik inflamasyondur**

- **Kalıtsal kanserler sporadik olanlarına göre daha erken yaşlarda başlar, bilateral/multisentrik olabilirler ve prognozları daha kötüdür.**
- **Normalde DNA onarım bozuklukları ile ilişkili kanserler OR kalıtılırken TSG bozukluğu ile ilişkili kanserler OD kalıtılırlar ! İstisna:**
  - RET, bir onkogen olup TSG gibi OD kalıtılır ve MEN2-3 ile ilişkilidir
  - BRCA 1 / 2 ve MSH, MLH bozukluğu (Lynch sendromu) DNA tamir bozuklukları olmasına rağmen OD kalıtılırlar.

Kansere Kalıtsal Yatkınlık

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 028

RB	• Familyal retinoblastom sendromu **(retinoblastom, osteosarkom), pinealoblastom**
TP53	• **Li-Fraumeni** sendromu
APC	• **Familyal adenomatöz polipozis sendromları** (FAP, Gardner, Turcot sendromu)
NF-1 (nörofibromin)	• Nörofibromatozis tip 1
NF-2 (merlin)	• Nörofibromatozis tip 2
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	• Herediter nonpolipozis kolon kanser sendromu **(Lynch sendromu)**
PTCH1	• Nevoid bazal hücreli kanser sendromu **(Gorlin Gotz sendromu)**
PTEN	• **Cowden** sendromu
BRCA1, BRCA2	• Herediter meme ve over karsinomu
CDKN2A (p16/ p14)	• **Familyal atipik multiple melanom sendromu:** malign melanom + pankras kanseri
MEN1	• Multiple endokron neoplazi 1 (MEN1)
RET	• Multiple endokrin neoplazi 2 ve 3 (MEN2, MEN3)
CDH1	• Familyal gastrik karsinom
DNA Tamir Defekti İle Giden Otozomal Resesif Kanserler	
Nükleotid eksizyon tamir genleri	• Xeroderma pigmentozum (deride SCC, BCC, malign melanomlar)
ATM	• Ataksi telenjektazi (lösemi lenfomalar)
BLM	• Bloom sendromu (lösemi lenfomalar)
DNA tamir genleri	• Fankoni anemisi (lösemi lenfomalar)

KANSERİN MOLEKÜLER TEMELİ

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 028

BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİ (GFR)

- **ERBB1: ERBB1 (EGFR) nokta mutasyonu akciğer adenokarsinomunda; ERBB1 overekspresyonu akciğerin skuamöz hücreli karsinomları,** baş boyun kanserleri ve glioblastomda sıktır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

- **ERBB2 (HER2): HER2 ampflikasyonu meme ve over kanserlerinde** sıktır.Kötü prognozludur.
- **ALK: akciğer adenokarsinomu, anaplastik büyük hücreli lenfoma, nöroblastoma**
- **RET: tiroid medüller karsinomu (familyal)**
- **KİT: gastrointestinal stromal tümör, seminom, disgerminom,** mastositoz, KML

+ **ERBB1** → akciğer adenokanser: <45 yaş, non-smoker kadında en sık görülen akciğer kanseri
+ **ERBB2 (HER2/NEU)** → erken lenf nodu metastazı ilişkili / erken metastaz ve kötü prognozla ilişkili / tedavi; transtuzumab / ayrıca meme dışında mide ve over ca ilişkisi vardır

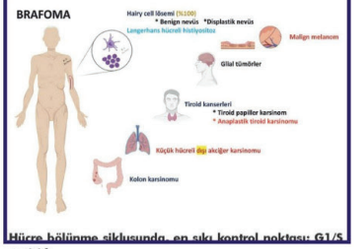
SİNYAL İLETİ PROTEİNLERİ

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 029

→ p53 (ikisi de kötü prognoz ilişkili)

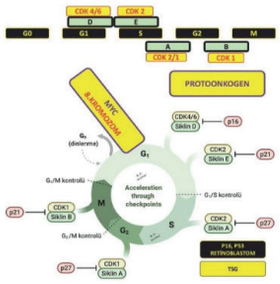
- **ABL: t(9;22)'de (Ph kromozumu) BCR-ABL füzyon** proteini **(tirozin kinaz aktivasyonu)** oluşur. KML (en sık) ve ALL'de görülür.

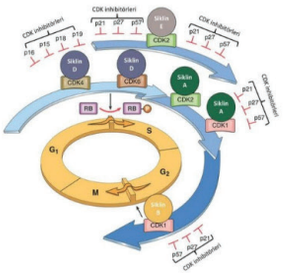
+ **t(9;22)** → KML'de iyi prognoz; **ALL'de** kötü prognoz ilişkilidir.



Hücre bölünme siklusunda, en sıkı kontrol noktası: G1/S geçişi !

- Siklinlerin hücre siklusunda rol oynağı sıralama, D → E → A → B
- Siklin bağımlı kinazlarda sıalama; 4/6 → 2 → 2/1 → 1
- **p53;** İnsan **en sık hasarlanan TSG:**
  - **P53 → P21 üzerinden etkilidir**
  - **G1/S geçişi dahil; siklusun, her yerini inhibe edebilir**
  - **G1/S geçişinde ayrıca retinoblastom da etkili**
    - ▷ **Özetle hücre bölünme siklusunda, en sıkı kontrol noktası; G1/S geçişi!**
  - **G0 → G1 geçisinde MYC aktivasyonu ile siklin-D üretilir**
    - ▷ **MYC, 8.kromozomda yerleşir, protoonkogendir.**
    - ▷ **Tüm "p"ler (p53, p16) ve Rb ise TSG'dir.**
- **Rb; siklusun sadece G1/S geçişinde etkili**
- **P53; g1-s geçişi de dahil olmak üzere, siklusun her yerinde inhibisyon!**





NÜKLEER TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİ

En sık MYC mutasyonu görülür. t(8,14) → myc ekspresyonu → Burkitt lenfoma (en hızlı büyüyen tümör)

- N-MYC amplifikasyonu **Nöroblastomda,** L-MYC amplifikasyonu **küçük hücreli akciğer** (Lung) **karsinomunda**
- Tümör metabolizmasında aerobik glikolizi arttırmaya çalışır; bu etkiye **Warburg etkisi** denir.
- Telomeraz aktivitesinde ↑ yapar.

HÜCRE SİKLÜS REGÜLATÖRLERİ

- Siklin ve siklin bağımlı kinazlar (CDK) çeşitli proteinleri fosforilleyerek, hücrenin siklusta G1-S ve G2-M geçişlerini kolaylaştırır. **t(11,14)** ile **siklin D1** artar. t(11;14) **mantle hücreli lenfomada** sık görülür.

TÜMÖR SÜPRESÖR GENLER

RB GENİ

Hücre siklusu G1-S ve G2-M olmak üzere iki ana kontrol noktası içerir. Bunlardan en sıkı kontrol edilen G1-S geçişidir.

- **RB** proteinin **hipofosforile** hali **E2F'e bağlı** bulunarak siklusu **G1-S fazında durdurur.**
- **Siklin D-CDK 4/6, RB proteinine bağlanıp fosforile edilerek etkisizleştirilir. E2F serbestleşir ve hücre siklusu S fazına girer.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

AIDS
+ ⊙ En sık lenfoma → NHL
+ ⊙ En sık HL → Lenfositten fakir

MYELOİD NEOPLAZİLER

AKUT MYELOİD LÖSEMİLER (AML)

55 yaşında, oral kandidiyazis, yaygın ekimoz, DİK görülmesi; kemik iliğinde >%20 blast saptanması!

- Her yaşta görülür, **60'lı yaşlarda** pik yapar.
- Myeloid öncüllerin **terminal diferansiasyonu bozulur** → immatür myeloblastlar kemik iliğide kontrolsüz çoğalır → hematopoez bozulur → **pansitopeni** gelişir.
- AML tanısında kemik iliğinde myeloblast oranı >%20 olmalıdır ancak AML'ye spesifik gen mutasyonu varlığında bu orana bakılmaz.
- Sitoplazmalarında ince **myeloperoksidaz (MPO) pozitif** granüller **(Auer rod)** bulunur. **t(15;17)** olan AML'lerde **(akut promyelositik lösemi/AML-M3)** bol bulunurlar.
- **Monoblastlar:** Auer cisimleri içermez, MPO negatif, **nonspesifik esteraz pozitiftir (AML-M5).**
- **Megakaryositik diferansiasyon** (Gp2b/3a veya vWF pozitifliği) gösterenler → **fibrozis** (AML-M7)
- **Ateş/enfeksiyon (nötropeni)** sıklığında artış, halsizlik **(anemi),** kanama **(trombositopeni)** görülür.
- Akut **promyelositik** lösemi **(M3)** → prokoagülan ve fibrinolitik faktör salınır → kanamalar, **DİK** (diş eti kanaması) sıktır (tedavide all-trans retinoik asit ve arsenik trioksit).
- ALL'den **daha belirgin** ve sık **doku infiltrasyonu** olur. **Monositik** diferansiasyon gösteren **M4** ve **M5** tiplerinde **deri infiltrasyonu** (lösemiya kutis) **ve gingival infiltrasyon** (diş eti hipertrofisi) oluşur.
- **Santral sinir sistemi** tutulumu ise ALL den **azdır. Nadiren**

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 040

Majör AML Subtiplerinin Prognozu

Sınıf	Prognoz	Morfolojik özellikleri
Tekrarlayan genetik anomaliler içeren Akut Myeloid Lösemi (AML)'ler		
AML, t(8;21) (RUNX1; RUNX1T1) içeren **(FAB sınıflamasında AML-M2'ye benzeyen morfoloji)**	• İyi	• Myelositik matürasyon tamdır. Auer rod kolaylıkla bulunur. anormal sitoplazmik granüller izlenir.
AML, inv16 veya t(16;16) (CBFB-MYH11) içeren (eski adı AML-M4)	• İyi	• Myelositik ve monositik diferansiyasyon, anormal bazofilik granüller içeren atipik eozinofilik prekürsörler
Akut promyelositik lösemi, t(15;17) (PML-RARA) içeren	• Çok iyi	• Bol Auer rod içeren promyelositler, DIC riski yüksek * FLT3 mutasyonu varsa kötü prognoz!

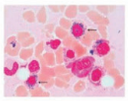
Majör AML Subtiplerinin Prognozu (Devamı)

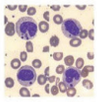
AML, t(9;11) (KMT2A;MLLT3) içeren	• Kötü	• Farklı derecelerde monositik diferansiyasyon • **Etoposid → KMT2A füzyon geni (11q23)**
AML, NPM1 mutant	• İyi	
MDS Benzeri Özellik Gösteren AML'ler	• Kötü (5q,7q, del)	
Tedaviye sekonder gelişen AML	• Çok Kötü	
Genetik mutasyon içermeyen FAB sınıflaması tipleri	• Orta	

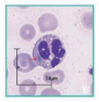
+ **MDS: En sık genetik değişiklik → 5q delesyonu (Lenalidomid tedavisine iyi yanıt)**
+ **FLT-3 tirozin kinaz inhibitörü → Midostaurin**
+ **FLT-3 (+) dirençli AML → Gemtuzumab (CD 33)**

MYELODİSPLASTİK SENDROMLAR (MDS)

- Myeloid serinin **defektif diferansiayonu** nedeniyle inefektif eritropoez ile karakterizdir.
- **Pansitopeni** gelişir. **Primer** ya da **kemoradyoterapi** sonrası **sekonder (t-MDS)** gelişebilir.
- t-MDS'nin **prognozu daha kötüdür** ve AML'ye dönüşme riski yüksektir.
- trizomi 8, monozomi 5-7 ve 5q/7q/20q delesyonları görülebilir.
- %10 hasta p53 mutasyonu ile ilişkilidir (kötü prognoz).
- Kemik iliği sıklıkla hiperselülerdir, **myeloblastların oranı %20'nin altındadır.**
- Pansitopeni bulguları görülür. AML ye dönüşme riski vardır. **Bütün serilerde differansiasyon bozuktur.**
- **Eritroid seri:** Perinükleer Fe birikimi → ring sideroblastlar
- **Nötrofilik seri:** İki loblu çekirdekleri olan Pseudo-Pelger Huet cisimleri, nötrofillerde sekonder granüllerde ↓ ve toksik granülasyonla oluşan Döhle cisimleri
- **Megakaryositik seri:** Multipl ayrılmış çekirdekleri olan Pawn Ball megakaryositler ve **tek nükleer loblu megakaryositler** görülür.


Şekil: Ring Sideroblast


Şekil: Pseudo-Pelger Huet


Şekil: Döhle cisimciği

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 081

DİSFONKSİYONEL UTERUS KANAMALARI (DUK)

- Organik **bir lezyon yokluğunda** gelişen anormal kanamaya denir.
- **En sık nedeni anovulatuar siklustur.** Diğer sık nedeni **luteal faz yetmezliğidir.**
- **En sık menarş** ve **perimenopozal** dönemde görülür.
- Anovulasyona bağlı endometrium **östrojenik etkiye maruz** kalır.
- Tekrarlayan anovulatuar sikluslar endometrial hiperplazi, endometriyum karsinomuna neden olur.

ENDOMETRİT

- Kanama, ağrı, akıntı ve infertilite görülür.

ENDOMETRİOZİS

- **Uterus dışında endometrial glandların** ve **stromanın** bulunmasına denir.
- **En sık overlerde** görülür. Bunun dışında azalan sırayla uterus ligamentleri, rektovajinal septumda bulunabilir.
- Dismenore, disparoni, pelvik ağrı olabilir. **İnfertilite** görülebilir.
- **Over kanseri (berrak hücreli ve endometroid)** gelişme **riski** bulunmaktadır.
- En geçerli hipotoz **regurjitasyon teorisidir** (menste tubalardan geriye doğru akış sonucu implantasyon).
- Doku birçok **proinflamatuar sitokin, growth faktör** ve MMP **(PGE2, VEGF gibi)** salgılar.
- **Tanı: endometrial gland, endometrial stroma, hemosiderin pigmentinden ikisinin olması**

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

- **Menometroraji** izlenir. **Gland/stroma oranı** artmıştır. **Nedenleri:**
  - Anovulatuar sikluslar, obezite, PCOS, overin granüloza hücreli tümörü, aşırı ovaryan kortikal fonksiyon (kortikal stromal hiperplazi), PG ile dengelenmemiş E2 replasman tedavisi
- **Atipisiz endometrial hiperplazi:** Glandlar **farklı şekil** ve **boyutlardadır, kistik dilate** olabilir. **Glandlar sırt sırta** vermiştir. Hücrelerde atipi izlenmez. Karsinoma progresyon progresyon nadirdir. (%1-3).
- **Atipik endometrialhiperplazi (EIN):** Nükleer atipi içeren prolifere glandların **kompleks yapılarından** oluşur. Glandlar sırt sırta vermiş ve birbiriyle dallanmış kompleks yapılar içerirler. **Karsinoma progresyon % 37'dir.** Endometroid karsinoma benzer şekilde **PTEN, KRAS, PAX2** mutasyonu ve **MSI** sıktır.



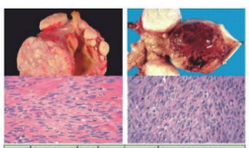
ENDOMETRİUM KARSİNOMLARI

- **Kadın genital** sisteminin **en sık** görülen **malign** tümörüdür

Endometroid ve Seröz Karsinomların Özellikleri

Özellik	Endometroid	Seröz
Sıklık	• %80	• %10
Yaş	• 55-65	• 65-75
Klinik özellikler	• **Karşılanmamış östrojen, obezite, HT,DM,** İnfertilite, nulliparite	• Atrofi • Zayıf vücud yapısı
Östrojen maruziyeti	• Var	• Yok
Prekürsör	• Endometrial **hiperlazi**	• **Seröz endometrial intraepitelyal** karsinom
Moleküler defekt	• **PTEN** • **ARID1A** • **PIK3CA** (P13K): **invazyon** • KRAS • FGF2 • Mikrosatellit instabilite **(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)** • Beta katenin (CTNNB1) • POLE • P53	• **P53** • Anöploidi • **PIK3CA** • FBXW7 • CCNE1 • PP2A
Myometrial invazyon	• Yüzeysel	• Derin
Yayılım	• Lenfatik	• Lenfatik ve intraperitoneal
Prognoz	• İyi	• **Kötü**

MYOMETRİUM TÜMÖRLERİ



LEİOMYOM (FİBROİD)	LEİOMYOSARKOM
- Multiple lezyon	- Soliter lezyon
- Büyük, beyaz renkli - Fibroid kitle - Girdapsı patern	- Hemoraji - Nekroz, mitoz, atipi - Santral yerleşim
- Reprodüktif dönem	- Postmenopozal dönem

LEİOMYOM (FİBROİD)

- **MED 12 (en sık), HMGA1** ve **HMGA2** mutasyonları görülebilir. En sık **intramural leiomyomlar** görülür.
- Mikroskopik olarak **düz kas hücrelerinin birbirini çaprazladığı** ve **demetler oluşturduğu** gözlenir. Hücreler eozinofilik sitoplazmalı, elonge çekirdekli ve uniformdur. **Mitoz az, hücresel atipi** ve **nekroz içermezler.**
- **Benign** tümördür. **Malign transformasyon nadirdir.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

52. Bir önceki sorudaki hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisi daha uygun bir yaklaşımdır ?

A) Flebotomi, aspirin ve Hidroksiüre
B) Flebotomi ve aspirin
C) Flebotomi ve Anagrelid
D) Flebotomi ve İmatinib
E) Flebotomi ve Ponatinib

Doğru Cevap: A

53. Aşağıdakilerden hangisi hidroksiüre rezistan PV'de kullanılabilen oral Janus Kinaz inhibitörüdür?

A) Krizotinib
B) Bortezomib
C) Ruxolitinib
D) İbrutinib
E) Nivolumab

Hastada **ani gelişen asit** ve **karaciğer disfonksiyon bulguları** (bilirubin ve INR yüksekliği) tarif edilmektedir. Böyle bir hastada özellikle de altta yatabilecek **tromboz riskini** arttıran bir patoloji varlığında akla öncelikle **Budd-Chiari sendromu** getirilmelidir.
Hastanın hemoglobin ve hematokrit yüksekliği olması **polisitemi** göstergesidir ve **EPO düzeyinin düşük** olması da sekonder polisitemiden uzaklaştırır.
Polisitemia vera, miyeloproliferatif hastalıklar (MPH) içerisinde **en sık** görülen hastalık olup, bir hastada batın içi tromboz gibi atipik bölgelerde tromboz varlığında akla mutlaka getirilmelidir. Tanısında **JAK-2 mutasyon** varlığı çok değerlidir. MPH'lar içerisinde JAK-2 mutasyonunun pozitif olma ihtimali en yüksek olduğu hastalık **Polisitemia vera'dır.**
PV'da tedavide temel amaç **hematokritin düşürülmesi (<%45)** ve **tromboz riskinin azaltılmasıdır.** Bu amaçla birinci tercih tedavi **flebotomi** ve **düşük doz aspirindir.**
Flebotomi ile kontrol sağlanamayan veya tromboz açısından yüksek riskli hastalarda **(>60 yaş ve/veya tromboz öyküsü varlığı)** sitoredüktif tedavi başlanır:

- **Hidroksiüre**
- **IFN-alfa**
- **Ruxolitinib: JAK-2 inhibitörüdür.** Hidroksiüre tedavisine dirençli hastalarda kullanılır.

Verilen vakada tromboz düşündüren bulguların varlığından dolayı yüksek riskli bir hasta olup tek başına flebotomi + aspirin tedavisi yeterli olmayacaktır. Tedavisine sitoredüktif tedavi **(hidroksiüre)** eklenmelidir. Doğru Cevap: C

54. Polisitemia vera'da aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisinin görülmesi daha az olasıdır?

A) MCV düşüklüğü
B) EPO düşüklüğü
C) Trombositoz
D) Sedimentasyon yüksekliği
E) B12 yüksekliği

Hemoglobin, hematokrit yüksekliği ve demirin aşırı kullanılmasına bağlı **MCV düşüklüğü** görülür (MCV düşük eritrositoz görülen 3 durum: **polistemia vera, talasemi taşıyıcılığı ve hipoksik eritrositozdur**).
Parsiyel oksijen basıncı normalken **EPO düzeyi düşüktür.**
PV'de eritrosit sayısının artmasına bağlı **sedimentasyon genellikle düşük** veya normal beklenir.
Transkobalamin artışına bağlı replasman öyküsü olmadan **B12 yüksekliği** görülebilir.
Miyeloproliferatif hastalıklarda genel olarak diğer serilerde de artış görülebilir **(trombositoz).** Doğru Cevap: D

55.

I. Kronik miyeloid lösemi
II. Primer miyelofibroz
III. Polisitemia vera
IV. Esansiyel trombositemi

Yukarıdaki miyeloproliferatif neoplazilerden hangisi ya da hangilerinin patofizyolojisinde JAK2 mutasyonu rol oynamaz?

A) Yalnız I
B) I ve II

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 067

Miyeloproliferatif hastalık gelişiminde proliferasyondan sorumlu **mutasyonlar** vardır:
KML'de philadelphia kromozomu **t(9;22): BCR-ABL** füzyon geni,
Polistemia Vera'da **JAK-2 mutasyonu,**
Esansiyel trombositoz ve primer miyelofibrozda ise daha az oranda olmakla birlikte yine en sık **JAK-2 mutasyonu** ve bunun dışında **MPL, CALR (kalretikülin)** mutasyonları görülür.

Doğru Cevap: A

56. Yetmiş bir yaşında erkek hasta, sağ taraflı yan ağrısı ve hematüri şikayetleri ile başvuruyor. Fizik muayenesinde:

- Kan basıncı: 160/100 mmHg, Oksijen saturasyonu: %99 ve organomegali saptanmıyor.

Laboratuvar Bulguları:

- Hb: 18,2 g/dL, Hematokrit: %55,2
- Lökosit: 8.200/mm³, trombosit: 312.000/mm³
- Eritropoietin düzeyi yüksek saptanıyor.

Bu hastada tanıya ulaşılması için bir sonraki basamakta yapılması en uygun olan test aşağıdakilerden hangisidir?

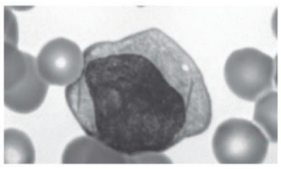
A) BCR-ABL mutasyon analizi
B) JAK-2 mutasyon analizi
C) Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi
D) Periferik kan akım sitometri incelemesi
E) Kemik iliği biyopsisi

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

151.



30 yaşında kadın hasta, genel durum bozukluğu ve diş eti kanaması şikayetiyle acile başvurusunda wbc:33.000/mm³, plt:35.000 mm³, Hb:8 g/d, PT ve aPTT'de uzama ve fibrinojen düşüklüğü saptanıyor. Hastanın periferik yaymasında her alanda şekildeki gibi yaygın immatür hücreler olduğu görülüyor.

Bu hastanın en olası tanısı aşağıdakilerden hangisidir ?

A) AML-M2 B) AML-M3
C) ALL D) Hairy cell lösemi
E) KML

Hastanın anemi + lökositoz + trombositopenisi mevcut ve periferik yaymada her alanda yaygın immatür hücreler saptanmış. Bu haliyle en olası tanı **akut lösemidir.** Normalde periferik yayma tek başına AML-ALL ayrımını yapmakta çoğunlukla yeterli olmaz. Ancak bu yaymada da görüldüğü gibi **auer rod** varlığı bize tanının **AML olduğunu düşündürür.**
Soruda bu bilgilere ek olarak hastanın **PT** ve **aPTT'sinin uzun, fibrinojen** düzeyinin **düşük** olduğu verilmiş olup **DİK tablosu** anlatılmak istenmiştir.
Akut lösemi + DİK varlığında ilk akla gelmesi gereken hastalık ise **AML-M3'dür.** **Doğru Cevap: B**

152. Bir önceki sorudaki hastada aşağıdaki genetik anomalilerden hangisinin bulunması daha olasıdır?

A) JAK 2 exon 12 B) Bcr-Abl füzyon geni
C) t (15:17) D) t (16:16)

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 088

M3 (Akut Promiyelositik Lösemi-APL)
PMLRARa (retinoik asit reseptörü) füzyonuna neden olan **t(15;17) mutasyonu** sonucunda hücreler olgunlaşma için **retinoik asit** molekülüne bağımlı hale gelerek promiyelosit aşamasında tıkanır ve birikir.
Çok yoğun **Auer rod** içeren "**faggot**" hücreleri görülebilir. Bu hücreler yıkıldığında koagülasyonu tetiklediğinden **DİK (kanama, tromboz) sık görülür.**
M4 (Akut Miyelomonositer Lösemi)
inv 16 veya **t(16; 16)** ilişkilidir, eozinofilik seriye ait hücre artışı izlenir. **Doğru Cevap: C**

153. Bir önceki sorudaki hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisi daha uygun bir yaklaşımdır?

A) Venetoclax B) Gemtuzumab
C) ATRA D) Ponatinib
E) L-asparaginaz

AML-M3'de indüksiyon tedavisinde **ATRA (all-trans retinoik asit)** ve **arsenik trioksit** tedavisi uygulanır.
DİK nedeniyle erken dönem mortalite yüksek olabilmesine rağmen tedaviler sayesinde **prognozu en iyi** olan tiptir.
Doğru Cevap: C

154. Akut promiyelositer lösemi ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) İnduksiyon tedavisine ATRA eklenmelidir.
B) Hastaya ilk indüksiyon tedavisinden sonra allojenik kemik iliği nakli yapılmalıdır.
C) AML alt tipleri içerisinde prognozu iyi olan gruptadır
D) Sitogenetik incelemede PML-RARalfa füzyon geni saptanması beklenir
E) Güncel tedavilerle yüksek tam remisyon elde etmek mümkündür

Daha önceki sorularda açıklandığı gibi AML'de indüksiyon tedavisi sonrası konsolidasyon tedavisinde allojeneik kök hücre nakli planlanır.
Ancak iyi risk grubundaki hastalarda ilk remisyon sonrası allojeneik nakil yerine kemoterapi tercih edilir.
AML-M3'de **ATRA tedavisinin** etkinliği nedeniyle **en iyi prognozlu** AML alt tipi olarak **ilk remisyon sonrası allojeneik nakil planlanmaz**. ATRA tedavisi ile idame edilir.
Doğru Cevap: B

155. Kırk yedi yaşında erkek hasta, pansitopeni nedeniyle tetkik ediliyor. Periferik yayma ve kemik iliği incelemesinde artmış blastlar saptanan hastaya ileri inceleme sonucunda AML-M3 tanısı konuluyor. Ardından hastaya ATRA tedavisi başlanıyor. Hastanın takibinde nefes darlığı gelişmesi üzerine yapılan fizik muayenesinde kilo artışı olduğu, parmak ucu SpO2: %82 olduğu, akciğer seslerinin bilateral azaldığı ve yeni gelişen pretibial ödemlerinin olduğu görülüyor. Akciğer grafisi çekilen hastanın her iki kostofrenik sinüslerinin kapalı olduğu ve bilateral infiltrasyonlar geliştiği saptanıyor.

Bu hastanın mevcut durumda en olası tanısı ve en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pulmoner emboli - Düşük molekül ağırlıklı heparin başlanması
B) Pnömoni - Anti-pseudomonal antibiyoterapi başlanması
C) Retinoik asit sendromu - ATRA tedavisinin kesilip steroid başlanması
D) Retinoik asit sendromu - ATRA dozunun arttırılması
E) Akut dekompanse kalp yetmezliği gelişimi - Loop diüretik başlanması

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştimelerinden yanlış olan…
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

82. Prostat kanseri tedavisinde kullanılan CYP17 inhibisyonu ile etki eden, hipertansiyon ve hipokalemi gibi mineralokortikoid aktivite artışına bağlı yan etkilere yol açabilen ajan aşağıdakilerden hangisidir?

A) Enzalutamid
B) Abirateron
C) Bikalutamid
D) Goserelin
E) Fulvestrant

Abirateron CYP17 inhibisyonu yaparak kortizol ve seks hormonu üretimini baskılar. Sürrenal bezde hormon üretim aksı aldosteron tarafına doğru kayar. Bu nedenle de aldosteron artışına bağlı **hipertansiyon** ve **hipokalemi** gibi yan etkiler görülebilir. Ayrıca abirateron ile birlikte rutin steroid de kullanılır (kortizol üretimi baskılanacağı için).

Tablo (Soru 82): Bazı Önemli Hormonal Tedavi Ajanları

İlaç	Etki mekanizması	Endikasyon	Yan etki
Tamoksifen	SERM Memede anti-östrojenik Kemikte östrojenik (kemiği korur) **Endometriumda östrojenik** etkili	Meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde	Sıcak basması Vajinal kuruluk **Tromboemboli** **Endometriyum hiperplazi / kanseri**
Raloksifen	Tamoksifene benzer Endometriumda anti-östrojenik etki	Meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde	Tamoksifene benzer Farklı olarak endometrium kanseri riskini arttırmaz
Anastrozol / Letrozol	Aromataz inhibitörü Tüm dokularda anti-östrojenik etki	Meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde	Osteoporoz
Fulvestrant	Östrojen reseptör antagonisti	Meme kanseri tedavisi	
Bikalutamid / Enzalutamid	Androjen reseptörüne bağlanarak etkisini önler	Prostat kanseri	Sıcak basması Libidoda azalma **İmpotans,** Fatigue
Abirateron	CYP17 inhibitörü	Prostat kanseri	**Hipertansiyon** **Hipokalemi** Adrenal yetmezlik
Leuprolid / Goserelin	LHRH analoğu	Prostat kanseri Meme kanseri	

Doğru Cevap: B

KANSER TARAMASI VE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

83. Kanser türü ve o kanserde tedavi planlanmasında etkili olabilecek prediktif biyobelirteç eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Meme kanseri- Her-2 ekspresyonu
B) Prostat kanseri- BRCA mutasyonu

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 124

Önceki sorularda açıklandığı gibi:
Meme kanserinde ----> östrojen / progesteron reseptörleri ve Her-2 Prostat, meme, over kanserinde ----> BRCA mutasyonu
Kolon kanserinde ----> RAS mutasyonu ve BRAF mutasyonu
Malign melanomda ----> BRAF mutasyonu
Akciğer kanserinde ----> EGFR, ALK, ROS1 mutasyonları
Mide kanserinde ----> Her-2 mutasyonu tedavi kararında önemli rol oynar. Bu mutasyonlara yönelik spesifik tedavi ajanları mevcuttur.
Over kanserinde EGFR mutasyonunun bir önemi yoktur.

Doğru Cevap: D

84. Kanser-tümör marker eşleştirmelerinden aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) AFP- Hepatoselüler karsinom
B) Tiroglobulin- Papiller tiroid kanseri
C) CEA- Medüller tiroid kanseri
D) AFP-Seminom
E) Koryokarsinom- BHCG

Doğru Cevap: D

85. Kanser-tümör marker eşleştirmelerinden aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) CA 15-3 – meme kanseri
B) CA 19-9 – pankreas kanseri
C) Nöroendokrin tümör- Kromogranin A
D) CA 125 – Serviks kanseri
E) PSA – Prostat kanseri

Testis kanserinin alt tiplerinden **seminomda AFP artmaz.** Eğer bir testis kanserinde AFP yüksekse mutlaka non-seminom komponenti vardır.
Seminom ----> B-HCG artabilir **(AFP artmaz)**
Embriyonel karsinom- **----> hem** B-HCG hem de AFP artabilir
Koryokarsinom- **----> B-HCG** artar

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Kadında parotis yerleşimli, kapsüllü, ağrısız olup mikrosid stromada epitel, miyoepitel ve kıkırdak içeren tümör…
Pleomorfik adenom

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

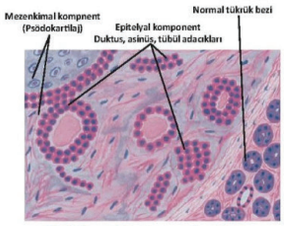
Sık Görülen Tükürük Bezi Tümörleri

Benign	Malign
Pleomorfik adenom	Mukoepidermoid karsinom
Warthin tümörü	Asinik hücreli karsinom
Onkositom	Adenoid kistik karsinom
Kanaliküler adenom	Adenokarsinom, NOS

Temel Bilimler 79. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 215

PLEOMORFİK ADENOM

- **En sık görülen** tükürük bezi tümörüdür.
- Kapsüllü ve **benign** olmasına rağmen **çevre dokulara yapışıklık** gösterebilir; bu yüzden geniş cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır.
- **Parotis tümörlerinin %60'ını** oluşturur. Submandibular bezde daha az görülür, minör tükürük bezlerinde oldukça nadirdir.
- **Radyasyon** maruziyeti riski arttırır.
- Pleomorfik adenomlarda %70 oranında **PLAG1 overekspresyonu** (t(8;12)) görülebilir.



Şekil: Pleomorfik adenom mikroskopisi

- **Klinikte** mandibulanın arka köşesinde, **iyi sınırlı, sert, ağrısız** ve **mobil kitle** olarak palpe edilir.
- **Mikroskopik** incelemede **duktal (epitelyal), myoepitelyal** ve **mezenkimal** hücre komponentlerinden oluşur. **Her hastada** bu doku komponentlerinin **oranı farklı** olabilir. **(pleomorfik) Fibröz, miksoid** ve **kartilajenöz** dokular izlenebilir. **Kondromiksoid** ya da **miksoid stromada epitelyal** ve **myoepitelyal hücrelerin** yaptığı duktuslar, asinuslar, düzensiz tübüller izlenir.
- Uzun süreli tümörlerde malign transformasyon (**karsinom ex pleomorfik adenom/malign mikst tümör**) gelişebilir. 15 yıldan uzun kalan tümörlerde %10 oranda izlenir. Gelişen malign tümör tükürük bezinin **en agresif** tümörlerindendir.

WARTHİN TÜMÖRÜ (PAPİLLER KİSTADENOMA LENFOMATOZUM)

- **İkinci en sık** tükrük bezi tümörüdür.
- Büyük bir kısmı **parotisten** gelişir. **Periparotidal lenf nodlarında** da görülebilir.
- İleri yaşlarda ve **sigara** içen **erkeklerde** daha sık görülür.
- **Sigaranın** risk faktörü olduğu bir tükrük bezi tümörüdür.
- **Çoğu unifokaldir** ancak **%10'u multifokal, %10'u bilateral** olabilir.
- **Bilateral** görülme **ihtimali en fazla** olan tükürük bezi tümörüdür.
- Diğer tükrük bezi tümörlerinde senkron veya metakron görülebilir.
- **Mikroskopik incelemede çift sıralı epitelle döşeli** papiller ve kistik yapılar içerir. Papilleri döşeyen epitelin dış tabakası **mitokondriden zengin,** eozinofilik stoplazmalı **onkositik hücreler,** iç tabakası **kolumnar hücrelerden** oluşur. Epitelin altında **germinal merkezleri aktif lenfoid foliküller** izlenir. Yani hem **epitelyal** hem de **lenfoid doku** içerir. (Adenolenfoma)
- Komplet cerrahi eksizyon küratiftir. Nüks oranı düşüktür.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Kadında parotis yerleşimli, kapsüllü, ağrısız olup mikrosid stromada epitel, miyoepitel ve kıkırdak içeren tümör…
Pleomorfik adenom

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

HPV İlişkili ve HPV İlişkisiz SCC Farkları

	HPV ilişkili SCC	HPV ilişkisiz SCC
Yaş	• Genç	• Yaşlı
Risk Faktörleri	• Oral seks partner sayısı	• Tütün, alkol
Lokalizasyon	• Orofarenks	• Oral kavite
Klinik	• Küçük primer lezyon	• Büyük primer lezyon
Histolojik tip	• Nonkeratinize SCC	• Keratinize SCC
Uzak metastaz	• Seyrek	• Yaygın
Prognoz	• İyi	• Kötü
İkinci primer	• Düşük	• Yüksek

Temel Bilimler 79. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 063

TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİ

- **Yetişkinlerde** ve **kadınlarda daha sık** (Warthin hariç) görülür.
- En sık (%60-80) **parotiste** gelişir ve bunların çoğu benigndir. Parotis dışı bezlerde malignite riski artar.
- En önemli risk faktörü **radyasyondur.** **Bez** boyutu **küçük** hale geldikçe **malignite** riski **artar.**

PLEOMORFİK ADENOM

- **En sık görülen** tükrük bezi tümörüdür. Kapsüllü ve **benign** olmasına rağmen **çevre dokulara yapışıklık** gösterebilir; bu yüzden geniş cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır.
- **PLAG1 overekspresyonu** görülebilir.
- Mandibuların arka köşesinde, **iyi sınırlı, sert, ağrısız** ve **mobil kitle** olarak palpe edilir.
- **Mikroskopide duktal (epitelyal), myoepitelyal** ve **mezenkimal** hücre komponentlerinden oluşur. Her hastada bu doku komponentlerinin oranı farklı **(pleomorfik)** olabilir. **Kondromiksoid** ya da **miksoid stromada epitelyal** ve **myoepitelyal hücrelerin** yaptığı duktuslar, asinuslar, düzensiz tübüller izlenir.
- Uzun süreli tümörlerde malign transformasyon **(karsinom ex pleomorfik adenom/malign miksT tümör)** gelişebilir.

WARTHIN TÜMÖRÜ (PAPİLLER KİSADENOMA LENFOMATOZUM)

- **İkinci en sık** tükrük bezi tümörüdür. Çoğu **parotisten** gelişir. **Sigara** içen **erkeklerde** daha sıktır.
- **Çoğu unifokaldir** ancak **%10'u bilateral** olabilir. Bilateral görülme ihtimali en fazla olan tükürük bezi tümörüdür.
- **Mikroskopide çift sıralı epitelle döşeli** yapılar içerir. Epitelin dış tabakası **mitokondriden zengin,** eozinofilik stoplazmalı **onkositik hücreler,** iç tabakası **kolumnar hücrelerden** oluşur. Epitelin altında **germinal merkezleri aktif lenfoid foliküller** izlenir. Yani hem **epitelyal** hem de **lenfoid doku** içerir. (Adenolenfoma) (MALToma riski var)

MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM (MEK)

- **En sık** görülen **malign** tükrük bezi tümördür. %60-70'i **parotisten** köken alır. Kapsül ∅!
- **Muköz,** intermediate ve **skuamöz** hücrelerden oluşur.
- **Yanısında t(11;19) (MECT1;MAML2) translokasyonu** vardır.

ADENOİD KİSTİK KARSİNOM

- **Malign** tükrük bezi tümörüdür.
- Farklı histolojik paternler (asiner, **kribroform** (en sık) patern, infiltratif, tubüler, solid) görülebilir.
- **Perinöral invazyonla** yayılabilir.

Perinöral İnvazyon Yapan Neoplazmlar
Adenoid kistik karsinom, prostat adenoca, kolanjiokarsinom, safra kesesi karsinomu, pankreas ca

ASİNİK HÜCRELİ KARSİNOM

- En sık **parotisten** (%95) gelişir. **Bilateral** ve **multisentrik** olabilir.

ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

WEB VE HALKALAR

- Lümene doğru uzanarak lümeni **çepeçevre veya yarım halka** şeklinde sararak daraltan membranöz yapılardır.
  - **Plummer-Vinson** hastalığında **(demir eksikliği anemisi, glossit, cheliozis) üst özogausta webler** görülebilir.

AKALAZYA

- Alt özofagus sfinkterinin inkomplet relaksasyonu, artmış alt özofagus sfinkter tonusu ve aperistaltizm triadı ile karakterizedir. SCC riski ↑. Primer veya sekonder olabilir.
- **Sekonder akalazya** Trypanosoma cruzi'nin neden olduğu **Chagas hastalığında** görülür.

ALLgrove Sendromu (ALL "A" = Triple "A" Sendrom)
+ Alakrimi, Akalazya, ACTH dirençli Adrenal yetmezlik

ÖZOFAJİTLER VE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

- Özofajitin **en sık** nedeni **gastroözofagial reflü hastalığıdır.**

REFLÜ ÖZOFAJİT

Histopatoloji: Mukozada **eozinofil infiltrasyonu, bazal tabakada hiperplazi** (>%20 üzerinde), lamina propriada papillalarda uzama tipik bulgulandır. Nötrofil infiltrasyonu nadiren görülür. Barret özofagusu ve özofagus adenoca gelişme riski yüksektir.

BARRET ÖZOFAGUSU (BARRET DİSPLAZİSİ)

Kronik GÖRH'ün komplikasyonudur. **İntestinal metaplazi** ile karakterizedir, metaplazi alanlarında **distal özofagusta adenokarsinom** gelişme riski bulunmaktadır. Mikroskopide goblet içeren **intestinal tip kolumnar** epitel vardır. **Goblet** hücreleri tanıda önemlidir. (Tutulan segment uzunluk ↑ → displazi riski ↑)

KİMYASAL VE ENFEKSİYÖZ ÖZOFAJİTLER

- **Sağlıklı** bireylerde **enfeksiyöz özofajitler nadiren** gelişir. Bu kişilerde en sık etken **Herpes Simpleks virüs (HSV)**'dir. Enfeksiyöz özofajitler genellikle **debilizan** ve **immünsüprese** kişilerde görülür. En sık nedenleri **HSV, CMV** ve **mantarlardır.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Kadında parotis yerleşimli, kapsüllü, ağrısız olup mikrosid stromada epitel, miyoepitel ve kıkırdak içeren tümör…
Pleomorfik adenom

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

- **HPV-negatif, keratinize SCC: Sıklıkla dil alt yüzeyi (ventral), ağız tabanı, alt dudak, yumuşak damak, diş eti yerleşimlidir.** Genellikle **lökoplaki** veya **eritroplaki** gibi premalign lezyonlardan gelişir. **Predispozan lezyon tam kat displaziye (karsinoma in situ)** ilerleyebilir veya direkt olarak **alt bağ dokusuna invazyon** gösterebilir. Genellikle **önce lokal olarak infiltre olur**, ardından metastaz yapar. Histolojisi; **İyi diferansiye**den, **anaplastik** ve **sarkomatoid** alt tiplere kadar değişebilir. **Histolojik diferansiyasyon derecesi (keratinizasyon düzeyi), tümör davranışı (büyüme hızı)** ile ilişkili değildir.
- **HPV ile ilişkili SCC:** Genellikle **keratinize olmayan tümörlerdir**. En sık görüldüğü yerler; **tonsil kript epitelinde, dil kökü, yumuşak damak** ve **farenks'tir. Sıklıkla belirgin bir displastik (premalign) lezyon olmadan** gelişir. **p16 proteininin yüksek ekspresyonu**, HPV varlığı ile güçlü ilişkilidir.
- Ağız kanserleri en sık **servikal lenf nodlarına, uzak metastaz olarak mediastinal lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemiğe metastaz yapar.**
- Çoğu zaman **primer lezyon tanındığında uzak metastazlar da mevcuttur. (2025 Robbins)**

Doğru Cevap: E

5. I. Sık uzak metastaz görülmesi
II. Orofarenks yerleşiminin dudağa göre daha sık olması
III. Kötü prognozlu olması

CTS FOCUS

Yukarıdakilerden hangileri HPV pozitif oral kavite kanserlerinde, HPV negatif vakalara göre daha sık görülür?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) I ve II
D) II ve III E) I, II ve III

HPV pozitif kişilerde enfekte olan organda sekonder primer tümör riski mevcuttur ancak oral kavite/orofarenks tümörleri için bu durum farklıdır.
HPV pozitif baş boyun kanserlerinde, HPV negatif vakalara göre orofarenkste yerleşimi **daha sık**, metastaz **daha nadir**, prognoz **daha iyi** ve **daha genç popülasyon**da izlenir.
HPV pozitif baş-boyun kanserlerinin HPV negatiflerden farkı… Daha sık orofarengeal tutulum vardır, daha nadir metastaz yapar, daha iyi prognozludur, sekonder tümör gelişim riski daha düşüktür ve genç popülasyonda görülür.

Doğru Cevap: B

6. Aşağıdaki anatomik lokalizasyonların hangisinde HPV ilişkili skuamöz hücreli karsinom görülmesi diğerlerine göre daha olasıdır?

A) Orofarinks B) Nazofarinks
C) Larinks D) Paranazal sinüsler
E) Nazal kavite

HPV ile ilişkili baş-boyun tümörleri en sık orofarinks lokalizasyonunda görülür!
- **HPV ile ilişkili skuamöz hücreli karsinomlar**, en sık **orofarinks** bölgesinde gelişir. Bu tümörlerin başlıca yerleşim yerleri **tonsiller kriptalar ve dil kökü**dür.
- **HPV 16** içerirler. Bu tümörlerde **p16 overekspresyonu** saptanmıştır.
- **Nazofarinks karsinomları**, HPV ile değil **Epstein-Barr virüsü (EBV)** ile ilişkilidir.
- **Larinks** kanserleri ise **sigara ve alkol** maruziyetiyle ilişkilidir ve HPV ile belirgin bir ilişkisi yoktur.
- **Paranazal sinüs ve nazal kavite** tümörleri nadir görülür ve HPV ilişkisi zayıftır.

Doğru Cevap: A

TÜKRÜK BEZİ HASTALIKLARI

7. Aşağıdakilerden hangisi parotis bezinin en sık görülen malign tümörüdür?

A) Pleomorfik adenom
B) Adenoid kistik karsinom
C) Mukoepidermoid karsinom
D) Asinik hücreli kanser
E) Papiller kistadenolenfomatosum

Tükürük bezinin tümörleri hem patoloji hem küçük stajlarda sorulmaya adaydır, soru kökünde tümörün "malign" olarak belirtilmesi nedeniyle cevabın değiştiğine dikkat edilmeli.
Mukoepidermoid karsinom: Tükürük bezlerinin **en sık** görülen malign tümörü olup, en sık parotis bezinden köken alır.
Pleomorfik adenom: Tükürük bezlerinin **en sık** görülen **benign** tümörü olup, **en sık** parotis bezine yerleşir.
Adenoid kistik karsinom: Parotis bezi hariç tutulduğunda, **minör tükürük** bezlerinin **en sık** görülen **malign** tümörüdür.
Asinik hücreli kanser: En sık yerleşim yeri parotis bezi olup tükürük bezinin **nadir** bir malign tümörüdür. **Whartin** tümörü **gibi bilateral** yerleşebilir.
Papiller kistadenolenfomatosum (Whartin tümörü): Sadece parotis glandında, ikinci sıklıkta görülen benign tükürük bezi tümörüdür. **Bilateral** ve **multipl** görülebilir.

Tablo (Soru 7): Sık Görülen Tükrük Bezi Tümörleri (2025 Robbins)

Benign	Malign
Pleomorfik adenom (miksi tümör)	Mukoepidermoid karsinom
Warthin tümörü	Asinik hücreli karsinom
Onkositoma	Adenoid kistik karsinom
Kanaliküler adenom	Tükürük bezi kanal karsinomu
	Pleomorfik adenomdan gelişen

Temel Bilimler 79. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 170

8. Yirmi iki yaşında erkek hasta parotis bölgesinde 6 aydır var olan kitle şikayetiyle başvuruyor. Fizik muayenede kitlenin düzgün sınırlı, hareketli ve lastik kıvamında olduğu saptanıyor. Kitlenin histolojisinde glandüler yapılar oluşturan epitelyal komponent ve kıkırdak diferansiyasyonu gösteren stroma görülüyor.

I. Tükürük bezlerinin en sık benign tümörüdür.
II. Cerrahi sonrası nüks gelişimi görülebilir.
III. Sıklıkla bilateraldir.

Bu tümör için yukarıdakilerden hangisi/hangileri doğrudur?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) Yalnız III
D) I ve II E) II ve III

Histolojisinde epitelyal ve mezenkimal bileşenlerin birlikte yer aldığı, nüks eğilimi yüksek pleomorfik adenom, tükürük bezlerinin en sık benign tümörüdür.
- Soruda tarif edilen kitle, **pleomorfik adenom**dur.
- Bu tümör, **parotis bezinde** en sık görülen **benign tümördür**.

İLGİLİ NOTLAR

Tıpkı çıkmış soruda olduğu gibi kitabımızda da verilen vaka bilgileri ile plemorfik adenom tanısını koyabiliyoruz

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Kadında parotis yerleşimli, kapsüllü, ağrısız olup mikrosid stromada epitel, miyoepitel ve kıkırdak içeren tümör…
Pleomorfik adenom

Temel Bilimler 79. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 171

- **Histolojide**, glandüler yapılar (epitelyal komponent) ve kıkırdak benzeri stromal alanlar (mezenkimal diferansiyasyon) birlikte görülür.
- Cerrahi eksizyonu sonrası **nüks gelişebilir** ancak **bilateral görülmez**, genellikle **tek taraflı**dır. **Doğru Cevap: D**

9. Altmış yaşında erkek hasta, her iki taraf parotis bezinde ağrısız şişlik nedeniyle hastaneye başvuruyor. Görüntüleme yöntemleri ile sağ parotiste 1,5 cm ve sol parotiste 2 cm çapında kitle saptanıyor. İki tümör de çıkarılıyor ve her iki tümörün benzer mikroskobik görünümlere sahip olduğu belirleniyor. Histopatolojide papiller katlantılardan oluşan epitel ile döşeli kistler ve germinal merkez oluşturan çok sayıda lenfositik hücreler görülüyor.

Bu tümörün gelişimine yol açan en olası etken aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ebstein-Barr virüs enfeksiyonu
B) HIV enfeksiyonu
C) Radyasyon
D) Sjögren sendromu
E) Sigara içmek

Bu vakada **iki taraflı parotis tutulumu, papiller yapılarla döşeli epitel ve lenfoid dokunun varlığı** tanımlanmıştır. Bu morfolojik özellikler **Warthin tümörünü** düşündürür. **Warthin tümörü sigara ile kuvvetli ilişkilidir** ve çoğunlukla erkeklerde görülür.
Warthin tümörü (papiller kistadenoma lenfomatosum) parotis bezinin en sık ikinci benign tümörüdür ve sigara kullanımı ile kuvvetli bir ilişki gösterir. Genellikle erkeklerde, bilateral ve multipl gelişebilir. Histopatolojik olarak çift katlı eozinofilik hücrelerce döşeli kistler ve yoğun lenfoid doku içerir. Klinik senaryodaki bilateral parotis yerleşimi ve lenfoid hücre zenginliği tanıyı desteklemektedir.
Ebstein-Barr virüs enfeksiyonu ile en sık ilişkili olan parotis tümörü lenfoma veya nazofaringeal karsinomdur, Warthin tümörüyle belirgin bir ilişkisi yoktur.
HIV ile ilişkili salivary gland lezyonları daha çok benign lenfoepitelyal lezyonlar veya diffüz glandüler hiperplaziler şeklindedir, Warthin tümörü ile doğrudan ilişkili değildir.
Radyasyon, tükürük bezi neoplazilerinde genel risk faktörüdür, ancak Warthin tümörü için özellikle baskın bir etken değildir.
Sjögren sendromu, tükürük bezlerinde lenfoma gelişimi açısından risk oluşturur. Warthin tümörü ile ilişkili değildir.
Doğru Cevap: E

10. I. Sıklıkla Sjögren sendromu zeminden gelişir.
II. Minör tükrük bezlerinin en sık malign tümörüdür.
III. Belirgin perinöral invazyon yapar.

Yukarıdakilerden hangisi/hangileri adenoid kistik karsinomlar için doğrudur?

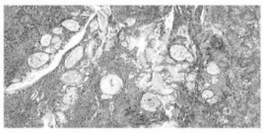
A) I ve II B) II ve III C) Yalnız II
D) Yalnız I E) I, II ve III

Myoepitelyal ve duktal diferansiyasyon gösteren **malign** tükrük bezi tümörüdür. **Minör** tükürük bezlerinin **en sık** tümörüdür.

- Genellikle 40 yaşından sonra görülür.
- Bu tümörlerin yaklaşık **%50'si**, özellikle **damaktaki minör tükürük bezlerinde** gelişir.
- **Minör tükürük bezlerinden kaynaklanan adenoid kistik karsinomlar, parotis bezinden kaynaklananlara göre daha kötü prognoz** sergiler
- Erişkin yaşta **palatal kitle** ilk bulgu olabilir. Büyük glandlardan en sık parotiste görülür.
- Farklı histolojik paternler (asiner, **kribroform,** infiltratif, tubüler, solid) görülebilir.
- Bir kısmında, **aktive edici NOTCH1 mutasyonları** tespit edilmiştir. **NOTCH1 mutasyonlu tümörlerde** sağkalım oranları daha düşüktür. Bu tümörler, özellikle **kemik** ve **karaciğere metastaz eğilimi** gösterir. **(2025 Robbins)**
- En önemli özelliklerinden birisi **perinöral invazyonla** yayılabilmesidir.
- 5 yıllık sağkalım oranları %60-70'tir.

Sjögren sendromu ile ilişkili değildir. Sjögren sendromu ile en sık ilişkilendirilen tümör **MALT lenfoma**dır. **Doğru Cevap: B**

11. Parotis bezinde kitle şikayeti ile gelen on sekiz yaşındaki erkek hastada parotis kitlesi eksize ediliyor. Histopatolojik görünümünde aşağıdaki gibi skuamöz adalar, mukus üreten bezler ve "bazal hücre" olarak tanımlanan ara elemanlardan oluşan malign bir tümör saptanıyor (görsel).



Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Asinik hücreli karsinom
B) Adenoid kistik karsinom
C) Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
D) Malign mikst tümör
E) Mukoepidermoid karsinom

Bu soruda tanımlanan skuamöz hücre adacıkları, mukus üreten hücreler ve intermediyer (bazal) hücrelerden oluşan üçlü yapı, **parotis bezinin en sık malign tümörü olan mukoepidermoid karsinomu** işaret etmektedir.
Mukoepidermoid karsinom, özellikle **parotis bezi** gibi büyük tükrük bezlerinde en sık izlenen **malign epitelyal tümördür**. Tümör, farklı hücre tiplerinden oluşan heterojen bir yapı gösterir. Tanı koydurucu üç temel hücre grubu şunlardır:

1. **Skuamöz hücreler** (epidermoid hücreler): Adacıklar halinde görülür.
2. **Mukus üreten hücreler**: PAS+
3. **İntermediyer (bazal) hücreler**: Farklılaşmamış ara hücrelerdir.

Histolojik derecelendirme tümörün prognozunu belirler:

- **Düşük dereceli tümörler** iyi sınırlı ve düşük mitotik aktivitelidir.
- **Yüksek dereceliler** ise nükleer atipi ve invazyon gösterir.

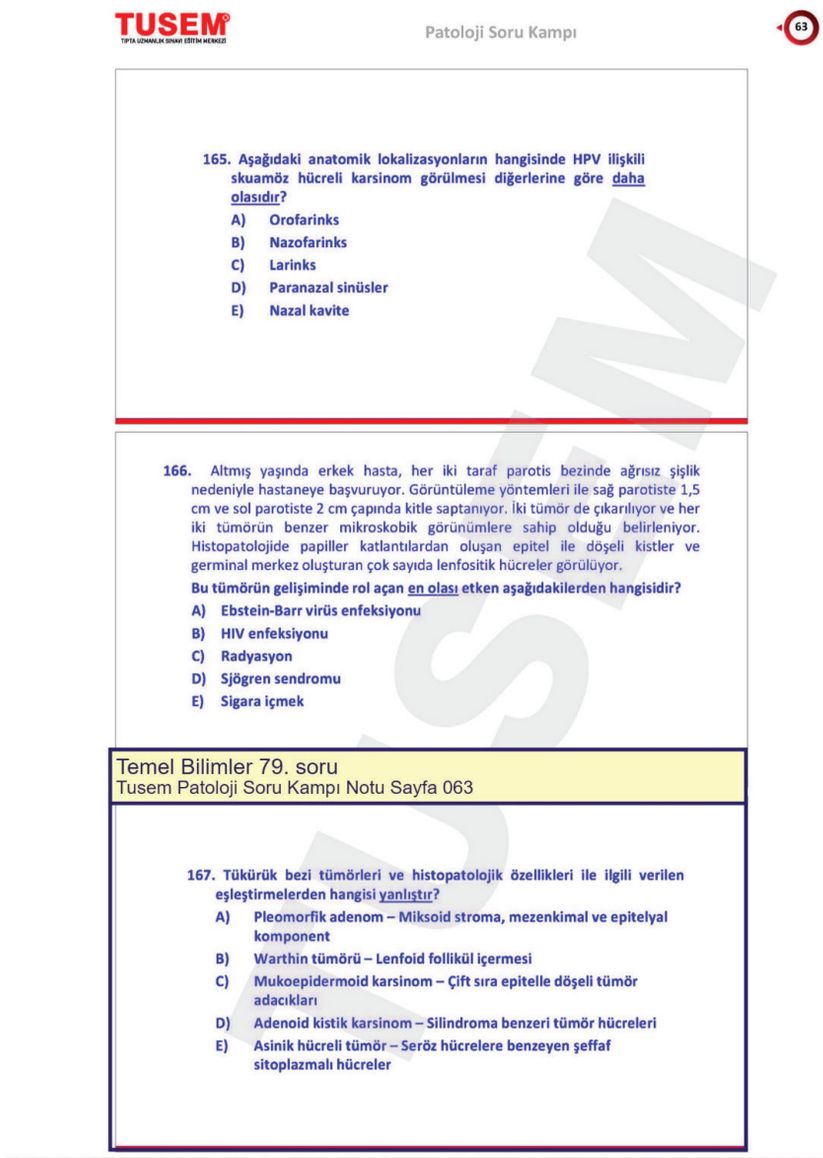
Asinik hücreli karsinom: seröz asinüs hücrelerinden köken alır. PAS pozitif granüllü sitoplazmaları ile tanınır. Mukus üretimi ve skuamöz farklılaşma görülmez.
Adenoid kistik karsinom: kribriform ("İsviçre peyniri") yapılar içerir. Belirgin perinöral invazyon izlenir. Mukus hücresi ya da skuamöz adacık bulunmaz.
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom: EBV ile ilişkili olabilir. Nazofarenkste ilişkili benzer morfoloji gösterir. Lenfoid stroma içinde iri atipik hücreler bulunur. Parotiste görülse de bu vakadaki gibi trifazik yapı yoktur.
Malign mikst tümör: epitelyal ve mezenkimal (kıkırdak, miksöz) komponentler içerir. Muköz ve skuamöz hücre üçlüsü tipik değildir. Bu türde daha heterojen farklılaşma izlenir.
Doğru Cevap: E

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Kadında parotis yerleşimli, kapsüllü, ağrısız olup mikrosid stromada epitel, miyoepitel ve kıkırdak içeren tümör…
Pleomorfik adenom

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu



TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Patoloji Soru Kampı

63

165. Aşağıdaki anatomik lokalizasyonların hangisinde HPV ilişkili skuamöz hücreli karsinom görülmesi diğerlerine göre daha olasıdır?

A) Orofarinks
B) Nazofarinks
C) Larinks
D) Paranazal sinüsler
E) Nazal kavite

166. Altmış yaşında erkek hasta, her iki taraf parotis bezinde ağrısız şişlik nedeniyle hastaneye başvuruyor. Görüntüleme yöntemleri ile sağ parotiste 1,5 cm ve sol parotiste 2 cm çapında kitle saptanıyor. İki tümör de çıkarılıyor ve her iki tümörün benzer mikroskobik görünümlere sahip olduğu belirleniyor. Histopatolojide papiller katlantılardan oluşan epitel ile döşeli kistler ve germinal merkez oluşturan çok sayıda lenfositik hücreler görülüyor.

Bu tümörün gelişiminde rol açan en olası etken aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ebstein-Barr virüs enfeksiyonu
B) HIV enfeksiyonu
C) Radyasyon
D) Sjögren sendromu
E) Sigara içmek

Temel Bilimler 79. soru
Tusem Patoloji Soru Kampı Notu Sayfa 063

167. Tükürük bezi tümörleri ve histopatolojik özellikleri ile ilgili verilen eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

A) Pleomorfik adenom – Miksoid stroma, mezenkimal ve epitelyal komponent
B) Warthin tümörü – Lenfoid follikül içermesi
C) Mukoepidermoid karsinom – Çift sıra epitelle döşeli tümör adacıkları
D) Adenoid kistik karsinom – Silindroma benzeri tümör hücreleri
E) Asinik hücreli tümör – Seröz hücrelere benzeyen şeffaf sitoplazmalı hücreler

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Dudoenum mukozasında oksintik mide glandı bulunması…
Gastrik heterotropi

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Temel Bilimler 80. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 079

HAMARTOM

Dokuya ait hücrelerin aynı doku içerisinde organizasyon bozukluğu göstererek kitle oluşturmasına denir. Sıklıkla akciğer ve karaciğerde görülür. Hamartomlar gelişimsel malformasyonlar olarak düşünülse de çeşitli genetik değişimlerden dolayı günümüzde benign tümörler olarak kabul edilmektedir.

KORİSTOM = HETEROTROPİ = EKTOPİ

Bir organda normalde bulunmayan histolojik elemanların organize bir şekilde bulunmasıdır. Mide, duodenum, jejunum mukozasında pankreas dokusundan oluşan küçük bir nodül, özofagusta mide glandlarının bulunması örnek olarak verilebilir.

Tümörlerin İsimlendirilmesi

Köken aldığı doku	Benign	Malign
Tek parankimal hücre tipi		
Mezekimal orijinli tümörler		
Bağ dokusu ve türevleri	Fibrom, Lipom, Osteom, Kondrom	Fibrosarkom, Liposarkom, Kondrosarkom, Osteosarkom
Endotel ve benzeri hücre tipleri		
Kan damarları Lenfatik damarlar Mezotel Beyin zarları	Hemanjiom Lenfanjiom Soliter fibröz tümör, menenjiom	Anjiosarkom, Lenfanjiosarkom, Mezotelyoma, İnvaziv menengiom
Kan hücreleri ve benzer hücre tipleri		
Hematopoetik hücre Lenfoid doku		Lösemi Lenfoma
Kas		
Düz kas Çizgili kas	Leiomyom Rabdomyom	Leiomyosarkom Rabdomyosarkom
Epitelyal orjinli tümörler		
Skuamöz epitel hücresi	Skuamöz hücreli papillom	Skuamöz hücreli karsinom
Derinin veya deri eklerinin bazal hücresi		Bazal hücreli karsinom
Melanositler	Nevüs	Malign melanom
Glandları veya dulduslan döşeyen epitel	Adenom, Papillom, Kistadenom	Adenokarsinom, Papiller karsinom, Kistadenokarsinom
Respiratuar sistem	Bronşiyal adenom	Bronkojenik karsinom
Renal epitel	Renal tubüler adenom	Renal hücreli karsinom
Karaciğer hücreleri Hepatositler)	Hepatoselüler adenom	Hepatoselüler karsinom **(hepatoma)**
Üriner sistem epiteli	Ürotelyal papillom	Ürotelyal karsinom
Plasenta epiteli	Mol hidatiform	Koryokarsinom
Testiküler epitel (germ hücreleri)		Seminom Embriyonel karsinom
Birden fazla neoplastik hücre tipi içeren tümörler (Mikst tümörler)		
Tükürük bezi	Pleomorfik adenom	Malign mikst tümör
Renal taslak		**Wilms tümörü**
Birden fazla germ tabakasından köken alan tümörler		
Gonadlar veya embryonel kalıntılardaki totipotent hücreler	Matür teratom, dermoid kist	İmmatür teratom

İsmi monofazik izlenimi veren ancak **bifazik** olan tümörler; mezotelyoma, sinoviyal sarkom (ikisi de **malign**)

79

İLGİLİ NOTLAR

Dokunun adresini şaşırarak olmaması gereken yerde organize bir şekilde yerleşmesine ektopi ya da heterotropi ya da koristom diyoruz. Soruda da duodenumda yerleşen mide bezleri verilmiş. Bu durumu heterotropi (ektopi) olarak yorumlayabiliyoruz

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Dudoenum mukozasında oksintik mide glandı bulunması...
Gastrik heterotropi

Temel Bilimler 80. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 246

Ektopi:

- GİS'te sık görülür.
- Ektopik gastrik mukozanın **en sık** görüldüğü yer **özofagusun üst 1/3'lük kısmıdır** ve inlet patch olarak adlandırılır. Genellikle asemptomatiktir ancak gastrik asit salgısına bağlı olarak disfaji, özofajit, Barret özofajiti ve nadiren adenokarsinoma neden olabilir.
- Ektopik pankreas dokusu daha nadirdir, özofagus veya midede görülebilir.
- Gastrik heterotopi ince bağırsak veya kolonda ektopik gastrik mukozanın küçük yamaları şeklinde görülür ve çevre mukozada peptik ülsere bağlı **gastrointestinal kanamalara** neden olabilir.

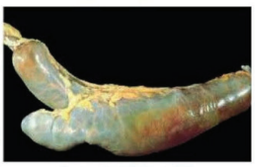
MECKEL DİVERTİKÜLÜ

- **Gerçek** divertiküldür. (Bağırsak duvarının her üç tabakasını da içeren divertiküller)
- Gastrointestinal sistemin **en sık konjenital anomalisidir.**
- İleumda görülür.
- Omfalomezenterik kanalın kapanmaması sonucu oluşur.
- **Karakteristik olarak 2'ler kuralı ile tanımlanır:**

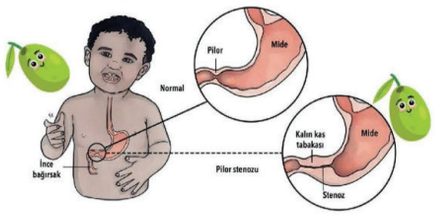
Toplumun % 2'sinde görülür.

- İleoçekal valvin 2 fit (60 cm) proksimalindedir.
- Yaklaşık 2 inch (5 cm) uzunluktadır.
- Erkeklerde 2 kat daha sıktır.
- Genellikle 2 yaşa kadar semptomatiktir. (yalnızca %4'ü semptomatiktir.)

- Divertikül genellikle **ince bağırsak mukozası** ile döşelidir ancak ektopik gastrik veya pankreatik doku görülebilir.
- GİS'deki **diğer divertiküllerin hemen hemen hepsi edinsel divertiküldür.** Bunlar **yalancı divertiküldür** ve dışarıya doğru keseciklenen sadece mukozadır. Bu basit divertiküllerin çoğu **sigmoid kolonda** görülür.


Resim: Meckel divertikülü

PİLOR STENOZU



Şekil: Pilor stenozu

- Konjenital ya da edinsel olabilir.
- En sık konjenital formu **konjenital hipertrofik pilor stenozudur.**
  - Erkeklerde 3-5 kat daha sıktır.
  - Turner sendromu ve Tirozomi 18'li bireylerde daha sık görülür.
  - Klasik olarak yaşamın 3-6. haftalarında regürjitasyon, beslenme sonrası **safrasız fışkırır tarzda kusma;** fizik muayende prepilorik 1-2 cm çapta **ovoid sert abdominal kitle** palpe edilir.
  - Tanı ultrasonografi ile konulabilir.
  - Anatomik olarak mide çıkışı pilorik musküleris propria hiperplazisi tarafından tıkalıdır.
  - Zamanında farkına varılmayıp tedavi edilmediği takdirde ciddi beslenme bozukluğu, dehidratasyon ve asit-baz dengesizliği **(hipokloremik hipokalemik alkaloz)** ile seyreder, ihmal edilmesi halinde ölümle sonuçlanabilir.
  - Myotomi küratiftir.

HİRSCHSPRUNG HASTALIĞI (KONJENİTAL AGANGLİONİK MEGAKOLON)

- Enterik nöronal pleksus embriyogenez esnasında bağırsak duvarına göç eden **nöral krest** hücrelerinden gelişir. Hastalık nöral krest hücrelerinin çekumdan rektuma ilerleyişindeki sorundan kaynaklanır. Bu durum **submukozal Meissner** veya **myenterik Auerbach pleksuslarını içermeyen** bir distal intestinal segment ile sonuçlanır.

246

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Dudoenum mukozasında oksintik mide glandı bulunması…
Gastrik heterotropi

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 80. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 027

6 NEOPLAZİ

- **Tüm benign ve malign tümörler 2 komponenten oluşurlar:**
  - **Parankim dokusu: Neoplastik hücrelerden** oluşur. Tümörün **esas** komponenti.
  - **Stromal (destek) doku: Konakçıdan kaynaklanan,** bağ doku/damar içeren, **neoplastik olmayan** yapı.
- Tümörde bağ doku az ⇒ **medüller tümör** (tümör yumuşak) (Ör: RCC, HCC)
- Tümörde aşırı kollajenöz stroma var ⇒ **desmoplazi (skirröz kanser)**: karsinomların özelliğidir.
  - Ör: memenin invaziv duktal karsinomu, prostat kanseri, kolon adenokarsinomu

TÜMÖRLERİN İSİMLENDİRİLMESİ

Tümör=Neoplazi

	Epitelyal	Mezenkimal
Benign	Polip, adenom, kistadenom, papillom	Leiomiyom, rabdomiyom, osteom, fibrom, hemanjiyom, kondrom, lipom
Malign	Kanser=Karsinom=Ca	Sarkom

- **Adenom:** Glandüler epitelin benign tümörüdür.
- **Kistadenom:** Kistik kitleler oluşturan adenomlar
- **Papillom:** Skuamöz epitelin eldiven parmağı şeklindeki çıkıntılarıdır.
- **Polip:** Mukozal yüzeylerden makroskopik olarak görülebilen kubbe şeklinde projeksiyonlardır. Sıklıkla benign glandüler tümörlerdir.
- **Adenokarsinom:** Glandüler dokunun malign tümörüdür. **(Epitelyal malignite: kanser=karsinom)**
- **Skuamöz hücreli karsinom**: Çok katlı yassı epitelin malign tümörüdür. İyi diferansiye olanları keratin yaparlar.
- **"-Oma" ile bitip benign olan tümörler:** Osteom, fibrom, adenom, leiyomiyom, rabdomiyom, hemanjiyom, matür kistik teratom
- **"-Oma" ile bitip malign olan tümörler: Melanom, mezotelyoma,** hepatoma (hepatoselüler kanser), nefroblastoma (Wilm's tümörü), nöroblastom, lenfoma, **seminom,** immatür teratom, glioblastom, retinoblastom
- **Mikst tümör:** Bir germ hücre tabakasından kaynaklanan, fakat birden fazla parankimal hücre tipi içeren tümörlerdir.
- **(Örnek; pleomorfik adenom, Wilms tümörü (trifazik), memenin filloides tümörü, odontoma, sinoviyal sarkom, malign mezotelyoma, karsinosarkom:malign)**
- **Teratom: Birden fazla germ** yaprağı içerir. **Over ve testiste** gelişirler. Ayrıca **orta hattaki** anormal **embryonik kalıntılardan** gelişebilir. İçindeki doku komponentleri **matür** (benign) veya **immatür** (malign) **teratom** olabilir.
  - Çocukluk çağı → en sık **sakrokoksigeal** bölge
- **Blastom:** fetal gelişim komponentlerini andıran imamtür hücre kökenli tümördür. Neredeyse tamamı malignidir.
- Glioblastom, medulloblastom, nöroblastom (çocuk), pankreatoblastom (çocuk), pulmonel blastom (erişkin), retinoblastom (çocuk), hepatoblastom (çocuk), nefroblastom

HAMARTOM

- **Dokuya ait** hücrelerin aynı doku içerisinde **organizasyon bozukluğu** göstererek kitle oluşturmasına denir. Sıklıkla **akciğer** ve **karaciğerde** görülür. Ör; **akciğerin kondroid hamartomu.**

KORİSTOM = HETEROTROPİ = EKTOPİ

- Bir organda **normalde bulunmayan** histolojik **elemanların organize** bir şekilde bulunmasıdır. Mide, duodenum, jejunum mukozasında pankreas dokusundan oluşan küçük bir nodül, **özofagusta mide glandlarının bulunması** örnek olarak verilebilir.

BENİGN VE MALİGN TÜMÖRLERİN ÖZELLİKLERİ

- Benig-malign tümör ayrımında üç temel özellik, metastaz (en önemlisi); lokal invazyon (ikinci en önemli kriter); diferansiyasyon ve anaplazidir.
- **Displazi:** Epitel hücrelerinde **pleomorfizm, hiperkromazi, nükleomegali, anormal mitozla** karakterizedir. Matürasyonun bozulduğu, **polarite kaybı** gösteren düzensiz çoğalmaya denir. Genellikle **metaplazi** zemininden gelişirler. **High grade displaziler in situ karsinom ve invaziv karsinoma ilerleyebilir.**
- **Karsinoma in situ:** displastik değişikliklerin epitelin **tüm katını tutmasıdır. Bazal membran invazyonu** görülmez.
- **İnvaziv karsinom:** displastik hücrelerin **bazal membranı penetre** edip **subepitelyal stromaya invaze** olmasıdır.

METASTAZ

- Tümör hücrelerinin başka bölgeye yayılıp ana kitleden bağımsız **yeni kitle oluşturmasına**dır. Malignitenin **en kesin kriterdir.** Benign tümörler metastaz yapmaz, bazı istisnalar dışında malign tümörler metastaz yapabilir.
- **Derinin bazal hücreli karsinomu ve gliomlar lokal invazivdir ancak metastaz yapmadığı kabul edilir.**
- En sık **akciğer** ve **karaciğere** metastaz görülür. Bunun dışında **kemik ve beyin metastazları da sık** görülür.
- Metastaz ile genellikle **multiple** kitleler oluşur.
- **Kıkırdak dokusu ve arter duvarı metastaza dirençlidir.**
  - **Vücut boşlukları (ekilim) yolu ile yayılım: Over, kolon ve appendiks kanserleri** peritoneal boşlukta; implantasyon yolu ile yayılabilirler. **Medülloblastom ve ependimom,** BOS ile yayılabilir.
  - **Lenfatik yayılım: Karsinomlar** en sık bu yolla metastaz yapar. **Sarkomlarda lenfatik yayılım beklenmez. Karsinomların** lenfatik yolla metastaz yaptığı **ilk lenf** noduna **sentinel lenf nodu** denir.
  - **Hematojen yayılım: venöz yolla** olur. **Sarkomlar da karsinomlar da bu yolla metastaz yapabilir.**
- **Karsinomlarda en önemli malignite göstergesi:** bazal membran invazyonu
- **Sarkomlarda metastazdan sonra en önemli malignite göstergesi;** mitoz

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Dudoenum mukozasında oksintik mide glandı bulunması...
Gastrik heterotropi

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Temel Bilimler 80. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 066

TÜMÖR İSİMLENDİRMESİ

CTSFOCUS

1. Koristomun tanımı aşağıdakilerin hangisinde doğru olarak verilmiştir?

A) Üç germ yaprağından köken alan tümör
B) Bir organın hücrelerinin aynı dokuda dezorganize sıralanması
C) Pankreasta düzgün sınırlı glandüler tümör
D) Kronik inflamasyona sekonder gelişen non-neoplastik polip
E) Matür, neoplastik olamayan bir dokunun olmaması gereken bir yerde de bulunması

Koristom (heterotopi): Matür, neoplastik olamayan bir dokunun olmaması gereken bir yerde de bulunmasıdır. Midede pankreas dokusu, meckel divertikülünde mide dokusu önemli örnekleridir.
Teratom: Üç germ yaprağından köken alan tümördür.
Pankreatik adenom: Pankreasta düzgün sınırlı glandüler tümördür.
Hiperplastik polip: Kronik inflamasyona sekonder gelişen non-neoplastik poliptir.
Mide histopatolojisinde atipi içermeyen iyi gelişmiş pankreas bulunmasına verilen isim... Koristom
Doğru Cevap: E

2. Bez yapısı oluşturarak gelişim gösteren benign epitelyal tümörlere ne ad verilir?

A) Adenom B) Papillom C) Fibrom
D) Hamartom E) Leiomyom

☞ **Adenom → Gland (tübül/bez/asinus) benzeri yapı oluşturan** ve/veya **glandüler epitelden köken alan benign epitelyal tümörlere** verilen isimdir.
☞ Adenomlar, organın **glandüler epiteline** benzer şekilde **bez yapıları** oluştururlar ve sıklıkla mide, kolon, böbrek, adrenal korteks gibi dokularda görülürler.
☞ **Örnekler:**
- **Tubüler adenom** (mide veya kolon)
- **Renal tubüler adenom** (böbrek tubül hücrelerinden köken alan)
- **Adrenokortikal adenom** (adrenal kortikal hücrelerden gelişen, gland yapısı oluşturmayan)

B) Papillom → Epitelyal yüzeyden "mikroskopik ve makroskopik" parmaksı çıkıntı oluşturan benign epitelyal tümörlere denir.
Fibrom → Bağ dokusu (fibroblastlardan) köken alan benign mezenkimal tümördür.
Hamartom → Dokuya ait hücrelerin aynı doku içinde organizasyon bozukluğu göstererek kitle oluşturmasıdır. Neoplastik değildir, gelişimsel malformasyon kabul edilir.
Leiomyom → Düz kas hücrelerinden gelişen benign mezenkimal tümördür. Gland yapısı göstermez. **Doğru Cevap: A**

3. Aşağıdakilerden hangisi malign bir tümördür?

A) Papillom B) Adenom C) Seminom
D) Fibrom E) Kondrom

Seminom → Malign germ hücreli tümördür.
- **Germ hücreli** testis tümörlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. **GHNIS'den** (germ hücreli neoplazi in situ) köken alır. **Lenfatik** yolla yayılım ve uzak metastaz potansiyeline sahiptir. **Kür** oranı **%90**'ın üzerindedir çünkü **radyoterapi** ve **kemoterapiye** duyarlıdır. Overdeki karşılığı **disgerminom** olarak bilinir.

Papillom → Benign epitelyal tümördür. Parmaksı çıkıntı yapan epitelyal proliferasyondur.
Adenom → Benign glandüler epitelyal tümördür. Adenokarsinom ise malign karşılığıdır.
Fibrom → Benign mezenkimal tümördür. Bağ dokusundan köken alır.
Kondrom → Benign kalıcı kıkırdak kaynaklı tümördür. Malign formu kondrosarkomdur.
-oma eki → her zaman benign anlamına gelmez !!!
Lenfoma, Melanom, Mezotelyoma, Seminom, Disgerminom, Hemanjiyoperisitom gibi *malign* olup -om ile biten istisnai tümörler vardır. **Doğru cant: C**

4. Desmoplazi tanımı için aşağıdakilerden hangisi en doğrudur?

A) Tümörün kollajenden zengin bir bölgeyi invaze etmesini tanımlar
B) Tümör hücreleri tarafından üretilen aşırı kollajeni tanımlar
C) Tümör stromasında amiloid birikimini tanımlar
D) Tümör içindeki benign fibroblastlar tarafından üretilen aşırı kollajeni tanımlar
E) Displaziye eşlik eden aşırı kollajen üretimini tanımlar

Desmoplazi için unutulmaması gerekenler:
Neoplazinin iki komponenti, **parankim** (neoplastik hücre) ve **stroma** (**non-neoplastik;** damar, bağ doku) dır. İşte, o parankimden değil de **destek dokudan gelişen** ve yoğun stroma içeren yapının adı; **desmoplazidir !** Peki, nasıl gelişir ?
- Destek doku → fibroblast → kollajen → fibrozis → desmoplazi
- **Sadece karsinomlarda** (pankreas, prostat, meme) görülür.
- Endokrin karsinomlarda nadirdir.
- Desmoplaziden fakir meme karsinomu,medüller karsinomdur.
- Desmoplazi **beklenmez** → **sarkomlar** (kanserleşen doku destek dokusu), beyin tümörleri (jöle gibi yumuşak organ), lösemi/lenfoma (destek doku yok) **Doğru Cevap: D**

5. Aşağıdaki tümörlerden hangisi benign epitelyal ve malign sarkomatoid komponent içerir?

A) Karsinosarkom B) Adenokarsinom
C) Adenosarkom D) Leiomyosarkom
E) Rabdomyosarkom

Adenosarkom, benign epitel ile birlikte **malign (kötü huylu) stromal/sarkomatoid** komponent içeren bir tümördür.
Karsinosarkom → Hem **malign epitel + malign stroma** içerir → *iki komponent de maligndir.*
Adenokarsinom → Yalnızca **malign glandüler epitel** içerir. Sarkomatoid veya benign komponent bulunmaz.
Leiomyosarkom → **Tek başına** *malign mezenkimal (düz kas kökenli)* tümördür. Epitelyal komponent bulunmaz.
Rabdomyosarkom → **Malign çizgili kas** hücrelerinden gelişir. Epitelyal komponent içermez. **Doğru Cevap: C**

İLGİLİ NOTLAR

ÖSYM doku bulgularını tarifini verip hastalık ismini sordu, biz de hastalık ismini verip tanımı sormuşuz. Her ikisinde de vurgulanmak istenen heteretropinin ne olduğu...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Dudoenum mukozasında oksintik mide glandı bulunması…
Gastrik heterotropi

Aynı bilgi yine farklı bir şekilde sorgulanmış

6. Kırk sekiz yaşındaki kadın hasta, parotis bezinde kitle nedeniyle kliniğe başvuruyor. Biyopside tek germ yaprağından köken alan ancak multiple komponenti olan tümör saptanıyor.

Bu hastadaki tümör için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Mikst tümör B) Teratom C) Adenom
D) Koristom E) Hamartom

Soruda **tek germ yaprağı** kökenli fakat **epitelyal + mezenkimal** komponentlerden oluşan bir tümörden bahsedilmektedir. Bu tanım **mikst tümör (pleomorfik adenom)** için karakteristiktir.
Pleomorfik Adenom (Mikst Tümör) özellikleri:
- **En sık görülen benign tükürük bezi tümörüdür.**
- Özellikle **parotis bezinde** sık rastlanır.
- **Tek germ yaprağından köken alır** ancak **epitelyal ve mezenkimal komponent** gösterir → bu da **mikst yapı** oluşturur.
- Mikroskobik incelemede:
  - **Duktal (epitelyal)** hücreler
  - **Myoepitelyal** hücreler
  - **Mezenkimal (fibroz, miksoid, kartilajenöz)** stromal komponentler izlenir.

Bu tümör bu nedenle **tek germ yaprağından** köken almasına rağmen **multiple komponentli** görünüm sergiler → soru köküne tam uyar.
Teratom → **Birden fazla germ yaprağından** (ektoderm, endoderm, mezoderm) köken alır. Testis, over, sakrokoksigeal bölge gibi yerlerde görülür.
Adenom → **Tek tip epitelyal hücreden** oluşan **benign** tümördür. **Multiple komponent** içermez.
Koristom → **Ektopik doku** odaklarıdır (ör: mide mukozasında pankreas odakları). **Tümör değildir**, malformasyon veya heterotopi şeklindedir.
Hamartom → Normal dokunun kendi yerinde, **organizasyon bozukluğu ile** artmış şekilde bulunmasıdır. **Neoplastik değildir** ve soru kökündeki **tek germ yaprağından multiple komponentli tümör** tanımına uymaz. **Doğru Cevap: A**

7. Yirmi beş yaşındaki kadının sağ overinden 10 cm çapında kistik ve solid komponenti olan kitle eksize ediliyor. Kitle düzgün yüzeylidir ve çevre dokulara yapışık değildir. Kesitinde kistik boşluklarda kıl yumakları vardır. Mikroskopik incelemede duvarının keratinize olan skuamoz epitel ile kaplı olduğu görülüyor. Ayrıca yüksek kolumnar epitel, glandüler epitel, matür kıkırdak ve sinir dokusu ile yağ bezleri de görülüyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Adenokarsinom B) Kistadenom
C) Kistadenokarsinom D) Hamartom
E) Teratom

☞ **Teratom, birden fazla germ yaprağından** (ektoderm, mezoderm, endoderm) köken alan hücreleri içeren tümörlerdir.
☞ Overin **en sık görülen germ hücreli tümörü matür kistik teratom** (dermoid kist) şeklindedir.
☞ Matür teratomda:
- Sıklıkla **kistik** yapıda ve içerisinde:
  - **keratinize skuamöz epitel,**
  - **kıl** ve **sebase materyal,**
  - **kıkırdak, kemik, sinir dokusu, yağ dokusu** gibi farklı dokular görülür.

☞ İmmatür teratomda ise daha çok **immatür nöroektodermal yapı** (nöral doku) hâkimdir ve **malign** seyir gösterir.
Bu vakada verilen **skuamöz epitel, kıl, glandüler epitel, kıkırdak** ve **sinir dokusu** bulunması tipik olarak **matür teratomu** düşündürmektedir.
Adenokarsinom → Epitelyal malign tümördür; farklı germ yapraklarından oluşmaz. Histolojide glandüler yapı hakimdir, ancak kıl veya kıkırdak beklenmez.
Kistadenom → Benign epitelyal tümördür; **tek tip epitelyal** yapı gösterir, farklı germ yaprağı komponentleri içermez.
Kistadenokarsinom → Malign epitelyal tümördür; skuamöz epitel, kıl veya sinir dokusu içermez.
Hamartom → Kendi dokusuna ait hücrelerin düzensiz organizasyonu ile oluşur. Farklı germ yaprakları içermez.
☞ **Klinik İpucu:**
Overde genç kadında kistik-solid yapı + **kıl, keratin**

Temel Bilimler 80. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 067

8. **Normal bir hücre ya da dokunun farklı bir lokalizasyonda bulunmasına ne ad verilir?**

A) Hamartom B) Kloroma
C) Koristom D) Adenom
E) Polip

Koristom, normal bir hücre veya doku tipinin, normalde bulunmaması gereken anatomik bir bölgede yer almasıdır. Bu duruma **heterotopi** ya da **ektopi** de denir.
- Örnek: Dil içerisinde **ektopik kartilaj**, akciğer içinde **ektopik pankreatik doku** gibi.

☞ **Koristomlar neoplastik değildir**, gelişimsel anomaliler sonucu oluşan heterotopik doku odaklarıdır.
Hamartom → **Normal doku elemanlarının bulunduğu bölgede, düzensiz ve aşırı proliferasyonudur.** Hücreler o dokuya ait, ancak **organizasyonları bozuk** ve proliferasyonları kontrolsüzdür. Neoplazi değildir.
Kloroma → **Granülositik sarkoma** olarak da bilinir. **Akut miyeloid lösemi** ile ilişkilidir.
Malign bir tümördür. Malign miyelositer seri hücrelerinin ciltte kitle formasyonu oluşturmasıdır.
Adenom → **Benign epiteliyal tümör**dür.
Polip → **Mukozal yüzeyde makroskopik saplı ya da sesil çıkıntı** şeklindedir.

Tablo (Soru 8)

Özellik	Koristom	Hamartom
Doku lokalizasyonu	Yanlış lokalizasyonda **normal, düzenli doku**	Doğru lokalizasyonda **aşırı, düzensiz** ve **anormal** doku
Patogenez	**Gelişimsel heterotopi**	**Aşırı proliferasyon, malformasyon**
Neoplazi	**Hayır**	**Hayır**
Klinik örnek	Özofagusta mide dokusu	Akciğer hamartomu, Peutz-Jeghers polibi

Doğru Cevap: C

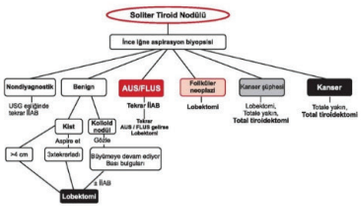
Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Tiroidin folikül epiteli kaynaklı tümörlerinde nadir rastlanan mutasyon…
TERT

Tusem Konu Kitabı

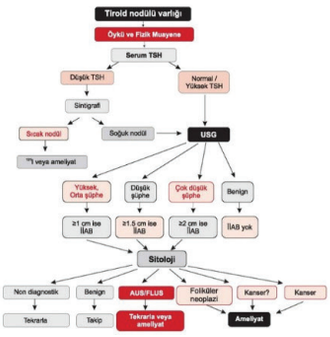
Tusem Konu Kitabı

- Folliküler karsinom olabilecek hastaları kapsar. **Hürthle hücreli neoplazmlar** da bu grubun içindedir. **Lobektomi ve istmusektomi** yapılır. Hastaya **moleküler test de** yapılabilir.
  Bethesda 5 → Kanser şüpheli
- Çoğu papiller ve diğer karsinomlar İİAB ile tanınabilir. Bazen İİAB bulguları net olmaz (**papiller karsinomun folliküler varyantında** olduğu gibi). Bunun gibi tanının kesin olmadığı lezyonlar "kanser şüpheli" olarak sınıflanır. **Lobektomi veya total tiroidektomi** yapılır.
  Bethesda 6 → Malign
- **Totale yakın veya total tiroidektomi** yapılır.



AUS: Önemi belirsiz atipi (atypia of unknown significance)
FLUS: Önemi belirsiz foliküler lezyon (follicular lesion of unknown significance)

Şekil: Tiroid nodülüne yaklaşım



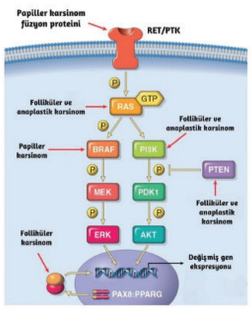
Şekil: Tiroid nodülüne yaklaşım (Sabiston)

TİROİD BEZİNİN MALİGN TÜMÖRLERİ

- Tiroid kanserleri genellikle **diferansiye tiroid kanserleri, zayıf diferansiye tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri** olarak sınıflandırılır. Tiroid kanserlerinin %90-95'i **folliküler hücrelerden** gelişen **papiller (%80), folliküler (%10) ve Hürthle hücreli kanserlerdir (%3)**. Bunlar **iyi diferansiye kanserlerdir. Medüller kanserler**, tiroid kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. **Parafolliküler C hücrelerinden** köken alır. **Zayıf diferansiye**

Temel Bilimler 81. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 123

TİROİD ONKOGENEZİ



- Tiroid neoplazilerinde hem mutasyona uğramış proto-onkogenler hem de tümör süpresör genlerdeki değişikliklerin rolü vardır.
- **En sık görülen mutasyon RET mutasyonudur.**
- **Radyasyona maruz kalmayı takiben** çoğu tiroid karsinomu papillerdir ve sağlam bir histolojiye sahip olan ve **RET / PTC translokasyonları** olan bu kanserlerin bazıları daha agresif görünmektedir. **Radyasyon papiller tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri için risk faktörüdür.**
- **Anaplastik ve folliküler kanserler** esas olarak **iyot eksikliği görülen bölgelerde (endemik guatr bölgeleri) diğer bölgelere oranla daha sık gelişir.**
- Ailesinde tiroid malignansisiyle ilişkili gen mutasyonları olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda tiroid kanseri riski artacaktır. Bunlar, PTEN genindeki (Cowden's/PTEN sendromu), PRKAR1A genindeki (Carney kompleksi), APC genindeki (ailevi adenomatöz polipozis) ve RET genindeki (çoklu endokrin neoplazi 2A ve 2B) mutasyonları içerir.

123

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

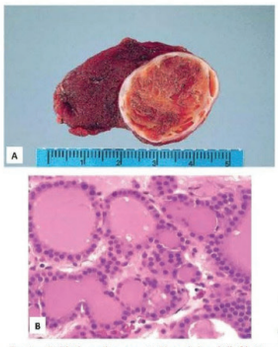
81. Tiroidin folikül epiteli kaynaklı tümörlerinde nadir rastlanan mutasyon...
TERT

+ Tiroid malignite gelişimi için en önemli risk faktörü **radyasyon**dur.
+ Baş-boyun RT (özellikle ilk iki dekad) öyküsü olanlarda en sık tiroid **papiller karsinomu** gelişir.
+ İyot eksikliği görülen bölgelerde en sık tiroid **folliküler karsinomu** izlenir.

BENİGN TÜMÖRLER

Foliküler Adenom

- Folikül epitel hücrelerinden gelişen **benign** tümörlerdir. Genellikle **soliterdir.**
- **En sık** görülen tiroid tümörleridir.
- **İyot eksikliği** olan bölgelerde daha sık görülür.
- 40-50 yaşlarda ve kadınlarda daha sıktır.
- Genellikle non-fonksiyoneldir, bir kısmı hormon üreterek tirotoksikoza neden olabilir; bunlara **toksik adenom** denir. Sintigrafide sıklıkla **soğuk nodül** olarak izlenirler. (toksik adenomlar hariç)
- Genel olaral foliküler adenomlar, karsinomların öncü lezyonu değildir ancak ortak genetik değişikliklere sahip olmaları, foliküler karsinomun bir grubunun foliküler adenomdan geliştiğini düşündürmektedir.
- Toksik adenomların %50-80'inde **TSHR** ve **GNAS** mutasyonları, 1/3'ünde **EZH1 (enhancer of zeste, homolog 1)** geninde aktive mutasyonlar vardır.
- TSHR, GNAS ve EZH1 mutasyonları foliküler karsinomlarda nadiren görülmektedir.



- Non fonksiyone foliküler adenomların %20-40'ında **RAS** mutasyonları, %5-10'unda **PPARγ** mutasyonları vardır. Bu mutasyonlar foliküler karsinomlarda sık görülmektedir.
- **Makroskopik** olarak foliküler adenomlar yuvarlak şekilli, **kapsüllü,** ortalama 3 cm çapında lezyonlardır. Özellikle büyük adenomlarda kanama alanları, kistik değişiklikler, fibrozis, kalsifikasyon sıktır.
- **Mikroskopik** olarak kolloid içeren, folikül yapıları oluşturan uniform görünümlü hücrelerden oluşur. Hücrelerde şekil, boyut ve nükleer pleomorfizm seyrektir, mitoz nadiren görülür. **Foliküler adenomun** en temel özelliği **sağlam bir kapsüle sahip olmasıdır.**
- **İnce iğne aspirasyon** biyopsilerinde uniform hücrelerden oluşan küçük folikül yapıları görülür. Ancak foliküler karsinomda da benzer sitolojik bulgular görülebilir; bu nedenle İİAB ile foliküler adenom-foliküler karsinom ayrımı yapılamaz. Ayrım için mutlaka **kapsül invazyonu** ve/veya **damar invazyonu** olup olmadığı araştırılacağından; histopatolojik inceleme gereklidir. Bu nedenle **total tiroidektomi yapılmalıdır.**

Günümüzde total tiroidektomi yerine TSHR mutasyonuna bakılarak da ayrım yapılabilir.
+ TSHR mutasyonu → varsa adenom; yoksa kanser

Resim: Foliküler adenom; A. Yuvarlak şekilli fibröz bir kapsülle çevrili lezyon. B. İyi diferansiye folikül

Temel Bilimler 81. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 343

MALİGN TÜMÖRLER

- Tiroid kanserleri **sık** görülen kanserlerdir ancak prognozları genel olarak iyidir. 5 yıllık sağ kalım oranları %98'dir.
- Tiroid kanserlerinden medüller karsinom hariç hepsi **folikül epitel hücrelerinden**; medüller karsinom **parafoliküler C hücrelerinden** gelişir.

Tiroid Kanserlerinin Sık Görülen Histolojik Tipleri

Histolojik Tip	Sıklık
Papiller karsinom (en sık)	%85
Foliküler karsinom	%10-15
Medüller karsinom	%5
Az diferansiye ve anaplastik (undiferansiye) karsinom	<%5

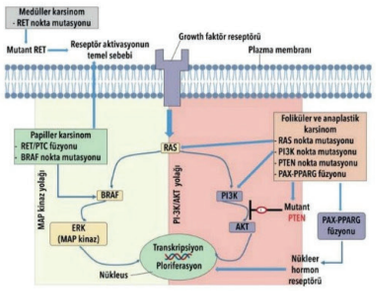
343

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Tiroidin folikül epiteli kaynaklı tümörlerinde nadir rastlanan mutasyon…
TERT

Temel Bilimler 81. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 344

- **Tiroid kanserlerinde gen mutasyonları:**



Şekil: Tiroid kanserinde genetik mutasyonlar

  - **Konvansiyonel Papiller Tiroid Karsinomu:** MAP kinaz yolağında aktive edici mutasyonlar sık görülür. RET geninde rearrangement (yeniden düzenleme) kontrol edilemeyen aşırı tirozin kinaz reseptör proteini sentezleterek hücreleri transformasyona götürebilmektedir.
    - **RET/PTC1, RET/PTC2** ve **RET/PTC3** füzyon proteinleri konvansiyonel **papiller** tiroid karsinomunda sıktır. (%35-50) Özellikle iyonize radyasyon maruziyetinde RET/PTC gen mutasyonları geliştiği düşünülmektedir.
    - **NTRK1** gen mutasyonları papiller tiroid karsinomlarının %5'inde görülür.
    - **BRAF nokta mutasyonu** konvansiyonel **papiller** tiroid karsinomlarında ve tall-cell varyantta sık görülür.
- **Foliküler neoplazmlar (foliküler adenom-foliküler karsinom):**
  - **RAS nokta mutasyonları** foliküler adenomların %20-40'ında, foliküler karsinomların %30-50'sinde sıktır.
  - **t(2;3) translokasyonu (PAX8-PPARG translokasyonu)** foliküler adenomların %10'unda, **foliküler karsinomların** %20-50'sinde bulunur.
  - **PTEN mutasyonları** foliküler karsinomda görülebilir.
- **Az diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomları:**
  - Bu tümörlerde diferansiye tiroid karsinomlarında görülen mutasyonlara ek olarak β-catenin (CTNNB1), p53 ve **TERT mutasyonları** izlenir.
  - Özellikle anaplastik karsinomda **p53 mutasyonu** sıktır.
- **Medüller tiroid karsinomu:**
  - **RET mutasyonu** sıktır.

Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)

- **En sık** görülen tiroid kanseridir. (%85)
- Her yaşta görülebilir ancak pik insidansı 25-50 yaş arasıdır. Kadınlarda daha sıktır.
- Konvansiyonel (klasik) papiller karsinom tek veya multiple, kapsülsüz tümörlerdir.
- **İyonize radyasyon** maruziyetinde en sık gelişen tiroid kanseridir.
- **Nükleer özellikleri** tanıda önemli olduğundan **ince iğne aspirasyon biyopsilerinde** yüksek oranda tanısı konulabilen bir tümördür.
- Tümör 1 cm'den küçükse **papiller mikrokarsinom** denir.
- Papiller tiroid karsinomlarının çoğu tiroidde ağrısız kitle ile presente olurlar. Bazen servikal LN'da kitle ilk tanıda karşımıza çıkabilir. (izole servikal LN metastazı prognozu etkilemez.)
- En sık **lenfatik yolla** yayılır. Vakaların yarısında lenfatik yolla **servikal LN metastazı** meydana gelir. Hematojen yayılım nadirdir.
- Sintigrafide soğuk nodül olarak teşhis edilir ve ince iğne aspirasyon biyopsileri ile büyük bir kısmının tanısı konulabilir.
- PTK'ların prognozları mükemmeldir, 10 yıllık sağkalım oranları %95'in üzerindedir.
- **> 40 yaş, uzak metastaz, ekstratiroidal yayılım** varlığında **kötü prognoz** görülür.

Mikroskopik özellikleri:

+ **Fibrovasküler korla** çevrili dallanan **papiller yapılar** içerir.
+ Hücrelerde **nükleer uzama** sıkır. Çekirdekte kromatin ince dağılmıştır ve bu durum **çekirdeğe berrak** veya **boş görünüm** verir. Bu çekirdek yapısına **Orphan Annie gözü** veya **buzlu cam görünümü** denir.
+ Nükleer membranın katlanıları **intranükleer inklüzyona** ve **yarıklanmaya (grooving)** neden olur.
+ Papiller yapılarda hücre çekirdekleri üst üste yığılır. **(molding)**

Vakaların yarısında tümör stromasında **konsantrik kalsifiye yapılar** görülebilir. Buna **psammom cismi** denir. Psammom cismi medüller ve foliküler karsinomlarda bulunmaz.

344

Soru yanlış değil ancak özensiz hazırlanmış. Neoplazide patojenik mutasyonlarda gen rearanjmanı var. RET mutasyonu diyerek RET/PTC gen rearanjmanını kastedilmiş.
Keşke RET/PTC deseydi...
TERT mutasyonu ise anaplastik tiroid karsinomunda görülüyor. O da en az rastlanan trioid kanseri.
Tüm bunların ışığında özensiz bir soru olsa da itiraz edilecek düzeyde bir sorun gözükmüyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Tiroidin folikül epiteli kaynaklı tümörlerinde nadir rastlanan mutasyon...
TERT

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

88 PATOLOJİ

Hashimoto Tiroiditi Mikroskopi
+ Parankimde lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan **iltihabi hücre infiltrasyonu** görülür.
+ Genellikle **germinal merkezi belirgin lenfoid foliküller** göze çarpar.
+ İnflamasyona sekonder **tiroid foliküllerinde yıkım** ve **atrofi** meydana gelir.
  - Follikül epitel hücrelerinde **Hurthle (Askanazi veya oksifilik hücre) hücre metaplazileri** izlenir.

Hashimoto tiroiditli hastalarda **papiller karsinom** ve **B hücreli Non Hodgkin lenfoma** gelişme riski vardır.

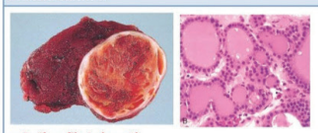
TİROİD NEOPLAZMLARI

Şu özellikleri içeren nodüllerin neoplastik olma olasılığı daha yüksektir:
- Soliter nodüllerin neoplastik olma olasılığı multiple nodüllerden daha fazladır.
- Gençlerde (<20 yaş) görülen nodüller
- Erkeklerde gelişen nodüller.
- Baş boyun bölgesine RT uygulanmış kişilerde
- Radyoaktif iyot tutmayan (non fonksiyonel/sintigrafide soğuk nodüller) nodüller

+ Tiroid malignite gelişimi için en önemli risk faktörü **radyasyondur**.
+ Baş-boyun RT (özellikle ilk iki dekad) öyküsü olanlarda en sık tiroid **papiller karsinomu** gelişir.
+ İyot eksikliği görülen bölgelerde en sık tiroid **foliküler karsinomu** izlenir.

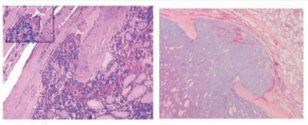
Tiroid Foliküler Neoplazmlarında Ayrım

Foliküler Adenom



- **Sağlam fibröz kapsül**
- TSHR ve GNAS mutasyonu

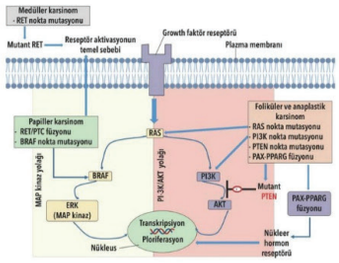
Foliküler Karsinom



- Vasküler invazyon
- Kapsül invazyonu

Temel Bilimler 81. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 088

Tiroid Kanserlerinde Genetik Mutasyonlar



+ **Günümüzde total tiroidektomi yerine TSHR mutasyonuna bakılarak da ayrım yapılabilir.**
  - TSHR mutasyonu → varsa adenom; yoksa kanser

Papiller ca:
- **RET/PTC** => t (10;10) / t (10;17)
- NTRK 1
- **BRAF**

Foliküler ca:
- RAS
- PTEN
- t (2;3) **(PAX8-PPARG)**

Medüller ca:
- RET nokta mutasyonu

Anaplastik ca: diğer mutasyonlara ek
- P53
- B-katenin

Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)

- **En sık** görülen tiroid kanseridir. **İyonize radyasyon** maruziyetinde en sık gelişen tiroid kanseridir.
- En sık **lenfatik yolla** yayılır. Yarısında **servikal lenf nodu metastazı** meydana gelir.
- **>40 yaş, uzak metastaz, ekstratiroidal yayılım** varlığında **kötü prognoz** görülür. **Mikroskopi:**
  - Fibrovasküler korla **çevrili dallanan** papiller yapılar **içerir.**
  - Hücrelerde **nükleer uzama** sıkür. Çekirdekte kromatin ince dağılmıştır ve bu durum **çekirdeğe berrak** veya **boş görünüm** verir. Bu çekirdek yapısına **Orphan Annie gözü** veya **buzlu cam görünümü** denir.
  - Nükleer membranın katlanılan **intranükleer inklüzyona** ve **yarıklanmaya (grooving)** neden olur.
  - Papiller yapılarda hücre çekirdekleri üst üste yığılır. **(molding)**
  - Vakaların yarısında tümör stromasında **konsantrik kalsifiye yapılar** görülebilir. Buna **psammom cismi** denir. Psammom cismi medüller ve foliküler karsinomlarda bulunmaz.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Tiroidin folikül epiteli kaynaklı tümörlerinde nadir rastlanan mutasyon…
TERT

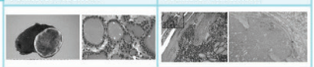
Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İyi sınırlı, kapsüllü ve damar/kapsül invazyonu göstermeyen, tirotoksikozla ilişkili soliter nodüler lezyon için en olası tanı folliküler adenomdur.
Folliküler adenom:

- Genellikle tek, iyi sınırlı ve kapsüllüdür.
- **Fonksiyonel ("toksik adenom")** olan folliküler adenomlar **tirotoksikoza yol açabilir**.
- Tanıda en kritik ayrım noktası: **kapsül ve damar invazyonu yoksa** → *adenom*, **invazyon varsa** → *karsinom*

Tablo (Soru 13): Tiroid Foliküler Neoplazmlarında Ayrım

Folliküler Adenom	Folliküler Karsinom
	
• Sağlam fibröz kapsül • TSHR ve GNAS mutasyonu	• Vasküler invazyon • Kapsül invazyonu

Günümüzde total tiroidektomi yerine TSHR mutasyonuna bakılarak da ayrım yapılabilir.

- TSHR mutasyonu → varsa adenom; yoksa kanser

Medüller karsinom: Parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. **Kalsitonin üretimi** ile ilişkilidir. Tirotoksikoz yapmaz ve genelde **multisentrik** ve **ailevi** formlarda izlenir.
Papiller karsinom: En sık tiroid malignitesidir. Ancak **kapsül invazyonu göstermesi ve psammoma cisimcikleri ile karakterli olması beklenir.** Ayrıca tirotoksikoz ile ilişkili değildir.
Graves hastalığı: Yaygın **diffüz hiperplazi** ile karakterizedir. **Tek nodül** görülmesi tanıyı dışlar.
Folliküler karsinom: Adenomdan ayırıcı tanısı için mutlaka **kapsül veya damar invazyonu** gerekir. Bu soru kökünde "invazyon yok" denmiş → tanı **adenom** olmalı.

Doğru Cevap:E

14. Tiroidin folliküler adenomunu folliküler karsinomundan ayırmak için kullanılan en önemli histolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Nekroz
B) Mitotik aktivite artışı
C) Kapsülün invazyonunun olmayışı
D) Solid/insüler patern yaygınlığı
E) Hücresel pleomorfizm

Tiroid folliküler tümörlerinde adenom ile karsinom ayrımında en önemli kriter kapsül ve/veya damar invazyonunun varlığıdır; bu invazyon yoksa adenom, varsa karsinom tanısı konur.

- **Folliküler adenom**: Kapsüllü, invazyon göstermeyen, benign, soliter nodüldür.
- **Folliküler karsinom**: Kapsül ve/veya damar invazyonu gösteren malign tümördür.
- Bu iki tümörün mikroskobik morfolojileri çok benzer olabilir; ancak tanıyı belirleyen en kritik faktör **invazyon varlığıdır**.

Nekroz: Malignite lehine bir bulgu olabilir ama folliküler tümörlerde primer ayırt edici kriter değildir.
Mitotik aktivite artışı: Proliferasyon hızı hakkında bilgi verir, ancak malignite tanısı için yeterli değildir.
Solid/insüler patern yaygınlığı: nöroendokrin tümörlerde anlamlıdır, ancak folliküler tümörlerde tanısal belirleyici değildir.

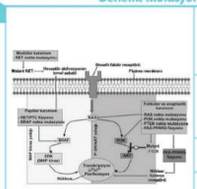
Temel Bilimler 81. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 243

15. Tiroid kanserleri ve genetik mekanizmaları ile ilgili aşağıda verilen eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

A) Papiller tiroid karsinomu – RET/PTC aktivasyonu
B) Folliküler tiroid karsinomu – PAX8:PPARG füzyonu
C) Folliküler karsinom – PTEN mutasyonu
D) Anaplastik karsinom – RET aktivasyonu
E) Medüller karsinom – RET aktivasyonu

Papiller, folliküler, medüller ve anaplastik tiroid karsinomlarının ayırt edici genetik değişiklikleri vardır; ancak RET aktivasyonu anaplastik karsinomla ilişkili değildir, bu nedenle D seçeneği yanlıştır.

Tablo (Soru 15): Tiroid Kanserlerinde Genetik Mutasyonlar

	**Papiller ca:** • **RET/PTC** => t (10;10) / t (10;17) • NTRK 1 • **BRAF**
	Folliküler ca: • RAS • PTEN • t (2;3) **(PAX8-PPARG)**
	Medüller ca: • RET nokta mutasyonu
	Anaplastik ca: diğer mutasyonlara **ek** • P53 • B-katenin

Doğru Cevap:D

16. Yirmi dört yaşında erkek hasta boyunda kitle şikayeti ile hastaneye başvuruyor. Tiroid bezinde saptanan nodülden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılıyor. Biyopsi kesitinde nükleer grooving, intranükleer inklüzyonlar, hücrelerde overlapping ve kasifiye cisimcikler saptanıyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kronik lenfositik tiroidit
B) Foliküler tümör
C) Hurthle hücre adenom
D) Nodüler guatr
E) Papiller karsinom

Papiller tiroid karsinomunda; nükleer grooving, intranükleer inklüzyonlar, hücrelerde overlapping ve psammoma cisimcikleri gibi tanısal morfolojik özellikler bulunur.
Papiller karsinom:

- En sık görülen tiroid malignitesidir.

Mikroskopik özellikleri:

- Fibrovasküler korla çevrili dallanan papiller yapılar içerir.
- Hücrelerde **nükleer uzama** sıkır. Çekirdekte kromatin ince dağılmıştır ve bu durum **çekirdeğe berrak** veya **boş görünüm** verir. Bu çekirdek yapısına **Orphan Annie gözü** veya **buzlu cam görünümü** denir.

İLGİLİ NOTLAR

Anaplastik tiroid karsinomunda folikül epitel kökenli tümörlerde sık görülen RET, PAX8/PPAR, BRAF ve RAS **mutasyonları sık görülmez!**
Bu bilgiyi daha farklı bir şekilde sorgulamışız...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Tiroidin folikül epiteli kaynaklı tümörlerinde nadir rastlanan mutasyon...
TERT

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

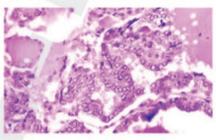
92

Temel Bilimler 81. soru
Tusem Patoloji Soru Kampı Notu Sayfa 092

243. Tiroid kanserleri ve genetik mekanizmaları ile ilgili aşağıda verilen eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

A) Papiller tiroid karsinomu – RET/PTC aktivasyonu
B) Foliküler tiroid karsinomu – PAX8:PPARG füzyonu
C) Foliküler karsinom – PTEN mutasyonu
D) Anaplastik karsinom – RET aktivasyonu
E) Medüller karsinom – RET aktivasyonu

244. Yirmi dört yaşında erkek hasta boyunda kitle şikayeti ile hastaneye başvuruyor. Tiroid bezinde saptanan nodülden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılıyor. Biyopsi kesitinde aşağıda görüldüğü gibi nükleer grooving, intranükleer inklüzyonlar, hücrelerde overlapping saptanıyor. Ayrıca kesitin başka bir alanında kalsifiye cisimcikler olduğu da görülüyor.



Bu hastadaki en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kronik lenfositik tiroidit
B) Foliküler tümör
C) Hurthle hücre adenomu
D) Nodüler guatr
E) Papiller karsinom

245. Özellikle yaşlılarda görülen, BRAF mutasyonunun sıklıkla eşlik ettiği papiller tiroid karsinomu alt tipi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tall cell varyant
B) Diffüz sklerozan varyant
C) Mikropapiller varyant
D) Foliküler varyant
E) Solid tip papiller tiroid karsinomu

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

İLGİLİ NOTLAR

Anaplastik tiroid karsinomunda folikül epitel kökenli tümörlerde sık görülen RET, PAX8/PPAR, BRAF ve RAS **mutasyonları sık görülmez!**
Bu bilgiyi daha farklı bir şekilde sorgulamışız...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 82

82. Radyasyon maruziyetinde erken dönem bulgusu olmayan...
Vasküler subintimal fibrozis

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

PATOLOJİ / ÇEVRESEL HASTALIKLAR VE BESLENME BOZUKLUKLARI — TUSEM

ORAL KONTRASEPTİFLERİN YAN ETKİLERİ

Oral Kontraseptifler ve Etkileri

Meme kanseri	Risk artışı yoktur.
Endometrial ve over kanseri	Risklerinde azalma olur. (bu kanserlere karşı koruyucudur)
Servikal kanser	HPV pozitif kadınlarda risk artışı vardır.
Tromboemboli	Venöz ve pulmoner tromboemboli riski artar.
Kardiovaskuler hastalık (ateroskleroz + MI)	30 yaşından genç kadınlarda ve sigara içmeyen yaşlı kadınlarda risk artmaz fakat 35 yaşından büyük sigara içen kadınlarda risk artmıştır.
Hepatik adenom	Karaciğerde hepatoselüler adenom gelişme riski artmıştır.

ASETAMİNOFEN

- Akut karaciğer yetmezliğinin en sık sebebi asetaminofenin aşırı kullanımıdır.
- Asetaminofenin %95'i karaciğerde faz 2 enzimlerde detoksifiye edilirken %5'lik bir kısmı CYP2E1 enzimi ile reaktif metaboliti olan N-asetil-p-benzokinoneim (NAPQI) 'e dönüşür.
- Normal şartlarda glutatyon (GSH) ile konjuge edilir fakat aşırı doz asetaminofen alımında NAPQI metaboliti karaciğerde birikerek sentrilobuler nekroz ve karaciğer yetmezliğine sebep olur.
- Toksikasyonun ilk 12 saatine kullanılan N-asetilsitein ile GSH düzeyleri restore edilerek tedavide kullanılır.

RADYASYON HASARI

- **Noniyonize radyasyon** (UV-B, infrared ışık, mikrodalga, ses dalgaları) elektron bağlarına zarar veremezken; **iyonize radyasyon** (x-ışınları ve gama ışınları, alfa partikülleri ve beta partikülleri) elektron bağlarına zarar verirler.

UVB: En karsinojen UV tipi olup pirimidin dimerleri oluşumuna yol açar

- **İyonize radyasyon DNA hasarı** yaptığı için **bölünen hücrelerde,** nöronlar ve kas dokusu gibi bölünmeyen hücrelerden daha erken hasar görürler. Bu nedenle **kemik iliği,** gonadlar, lenfoid dokular, **GİS mukozası** radyasyondan daha fazla etkilenirler.
- Hücre siklusunda özellikle **G2-M** aşamasında etki ederler.

Temel Bilimler 82. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 101

- **Radyasyonun Hematopoetik ve Lenfoid Sisteme Akut Etkileri**
  - Lenfoid: Akut hasar ile saatler içerisinde **lenfopeni** gelişir.
  - Hematopoetik: 1. hafta sonunda **trombositopeni,** 2. hafta içerisinde **nötropeni,** 2-3. haftalarda **anemi** gelişir. Aşırı dozlarda aplastik anemi görülebilir.
  - **En son** etkilenen sistem **SSS !!!**
- **Radyasyon ile Sıklığı Artan Maligniteler**
  - Lösemi (AML) (en sık) (KLL radyasyon ile ilişkili değildir.)
  - Cilt kanseri (SCC, BCC, MM)
  - Lenfoma
  - Tiroid kanserleri (özellikle papiller tip)
  - Osteosarkom
  - Meme kanseri
  - Akciğer kanseri
  - Tükrük bezi tümörleri
  - Malign mikst müllerian tümör

Radyasyonun geç dönem etkisi fibrozistir!

101

İLGİLİ NOTLAR

Fibrozis, radyasyonun erken etkisi değildir! Geç etkisidir!

Orijinal Soru: Temel Bilimler 82

82. Radyasyon maruziyetinde erken dönem bulgusu olmayan...
Vasküler subintimal fibrozis

Temel Bilimler 82. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 102

Radyasyonun Sebep Olduğu Morfolojik Değişiklikler

Beyin	Embriyonik dönemde haftalar-aylar içinde nöron ve glial hücre hasarı olur.
Cilt	Eritem ödem (erken dönem), Dispigmentasyon (geç evre) Atrofi, kanser (geç evre)
Akciğer	Ödem, ARDS İnterstisyel fibrozis (geç evre)
Lenf nodları	Akut doku kaybı Atrofi ve fibrozis (geç evre)
GİS	Mukozal hasar ve ülserasyon (erken evre), Fibrozis (geç evre) Karaciğer → Siroz, tümörler, venookluziv hastalık
Gonadlar	Testis ve overlerde hasar (erken evre), Atrofi ve fibrozis (geç evre)
Kan ve kemik iliği	Aplastik anemi, trombositopeni, granülositopeni, anemi, lenfopeni (erken evre)

BESLENME HASTALIKLARI

MALNÜTRİSYON

- Diyetle alınması gereken besin ve vitaminlerin **eksikliğine** denir.
- **Primer malnütriyonda** besin alımında eksiklik varken; **sekonder malnütrisyonda** besin ve vitaminlerin alımı normaldir. Ancak bunların malabsorbsiyonu, depolanması, bozulmuş kullanımı, aşırı kayıplar ve artmış gereksinimden kaynaklanır.

AKUT AĞIR MALNÜTRİSYON (SAM)

- SAM vücudun ihtiyacı için gerekli olan protein ve enerjinin yetersiz alınmasıdır.
- Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre **ağırlığın boya oranının 3 standart sapmanın altında olmasına** SAM denir.
- Yoksul ülkelerde yaygındır.
- Spektrumun en uç noktaları **marasmus** ve **kwashiorkordur.**
- **Vücutta iki protein kompartmanı vardır:** İskelet kaslarındaki proteinlerle temsil edilen **somatik kompartman, visseral organlarda (özellikle karaciğerde) protein** depolarıyla temsil edilen **visseral kompartman.**
- Marasmusta **somatik kompartman,** kwashiorkorda **visseral kompartman** daha ağır şekilde etkilenir.
- **Marasmus:**
  - Diyette çok **ciddi kalori eksikliğine** bağlı gelişir.
  - **Büyüme geriliği ve kas kitle kaybı** belirgindir.
  - **Visseral kompartman korunduğu için serum albümin düzeyi normal veya hafif düşüktür.**
  - Kas proteinleri ile beraber deri altı yağ dokusu da yakıt olarak kullanılır.
  - Leptin üretimi düşüktür.
  - Hastalarda ekstremiteler zayıf; kafa vücuda oranla büyük görünür.
  - Anemi ve multivitamin eksiklikleri ile beraber T hücre aracılı immün yanıt bozulur.
- **Kwashiorkor:**
  - **Protein kaybı toplam kalorideki azalmadan daha fazla olduğunda** gelişir.
  - Özellikle erken sütten kesilmiş ve sadece karbonhidrat diyeti ile beslenen Afrikalı çocuklarda görülen en yaygın SAM şeklidir.
  - Visseral protein kompartmanında ciddi kayıp, **hipoalbüminemi** ve yaygın ödeme neden olur.
  - **Subkutan yağ dokusu ve kas kitlesi genellikle normaldir.**
  - Deride hipopigmentasyon-hiperpigmentasyon-deskuamasyon alanlarından oluşan lezyonlar; **saçlarda** düzleşme, incelme, **renk değişiklikleri;** isteksizlik, uyuşukluk ve iştah kaybı vardır.
  - Marasmusun aksine **karaciğer büyük ve yağlı**dır.

102

Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Belirgin kas gevşemesi, bağımlılık, ertesi güne sarkan artık etki ve rebound anksiyete yapmadan imsomnia tedavisinde kullanılabilen ilaçlar nelerdir?
Zolpidem, zopiklon, eszopiklon ve zaleplon

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

OKSAZEPAM

Faz 1'e uğramadan doğrudan faz 2 reaksiyonları ile metabolize edilir ve aktif metabolit oluşturmaz. Anksiyete ve alkol yoksunluk krizinde kullanılır.

KLORDİAZEPOKSİT

Orta etkili benzodiazepindir. Anksiyete, alkol yoksunluk krizi ve **irritabl kolon sendromunda** kullanılır. Antiepileptik amaçlı kullanılmaz.

KLORAZEPAT

Uzun etkilidir. Midenin asit ortamında aktif duruma geçen ön ilaçtır. Antiasitler ve proton pompa inhibitörleri oral biyoyararlanımını azaltır. İnsomnia, anksiyete ve epilepsi tedavisinde kullanılır.

DİAZEPAM

Uzun etkili olmasına rağmen etkisi hızla başlar. Epilepsi, anksiyete, iskelet kası spazmları, tardif diskinezi, alkol yoksunluk krizi ve preanestezik medikasyonda kullanılır.

Benzodiazepinler

Benzodiazepin	Yarı Ömür (saat)	Önemli Endikasyonları
• **Midazolam**	• **1.5-2.5**	• **Preanestezik medikasyon, epilepsi**
• **Triazolam**	• **2-3**	• **İnsomnia**
• Diazepam	• 20-80	• Epilepsi, anksiyete, iskelet kası spazmları, alkol yoksunluk krizi ve preanestezik medikasyon
• Flurazepam	• 40-100	• İnsomnia
• Klorazepat	• 50-100	• İnsomnia, anksiyete ve epilepsi
• Alprazolam	• 12-15	• Anksiyete, panik atak ve agarofobi
• Klonazepam	• 20-30	• Epilepsi, anksiyete, panik atak, mani, huzursuz bacaklar sendromu ve obsesyon
• Lorazepam	• 10-20	• Anksiyete, epilepsi, preanestezik medikasyon ve alkol yoksunluk krizi

Temel Bilimler 83. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 052

Z BİLEŞİKLERİ (ZOLPİDEM / ZOPİKLON / ESZOPİKLON / ZALEPLON)

$GABA_A$ reseptörlerinin α_1 alt biriminde benzodiazepinlerin bağlandığı bölgeyi aktive ederler. İnsomnianın kısa ve uzun süreli tedavisinde kullanılırlar. Uykunun REM dönemini minimal kısaltırlar. Rebound insomniaya neden olurlar.

Sedasyon yapıcı etkilerinden dolayı taşıt kullanmayı olumsuz etkilerler. Benzodiazepinlerden farklı olarak antiepileptik etki ve iskelet kası gevşemesi yapmazlar. Bağımlılık, kötüye kullanılma ve yoksunluk krizi potansiyelleri vardır. Z bileşikleri ile zehirlenmede **intravenöz flumazenil** kullanılır.

FLUMAZENİL

Benzodiazepin reseptörlerinin kompetetif antagonistidir. **Benzodiazepin** ve zolpidem, zaleplon, zopiklon ve eszopiklon gibi **"Z bileşiği"** zehirlenmesinin tedavisinde intravenöz yoldan kullanılır. Kısa etkili olduğu için sık aralıklarla verilmelidir.

Benzodiazepin bağımlılarının tespitinde ve hepatik ensefalopati de yararlıdır. Barbitürat, genel anestezik ve alkol zehirlenmesinde etkili değildir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Belirgin kas gevşemesi, bağımlılık, ertesi güne sarkan artık etki ve rebound anksiyete yapmadan imsomnia tedavisinde kullanılabilen ilaçlar nelerdir?
Zolpidem, zopiklon, eszopiklon ve zaleplon

Endojen kannabinoidler ve tetrahidrokanabinol (esrar) CB_1 ve CB_2 reseptörleri üzerinden adenilat siklazı inhibe ederler. Glutamat ve GABA salgısını azaltırlar. CB_1 reseptörleri santral sinir sisteminde CB_2 reseptörleri periferde daha yaygındır.

Tetrahidrokanabinol öfori, halüsünasyon, motivasyonsuzluk sendromu, gözde kızarma, analjezik etki, antiemetik etki ve iştah artışı gibi etkilere neden olur. Pupil çapını değiştirmez.

DRONABİNOL / NABİLON

Tetrahidrokanabinol türevi beyne geçen lipofilik ilaçlardır. CB_1 reseptörlerine agonist etki yaparak anti-kanser ilaçlara bağlı bulantı-kusma, HIV-ilişkili kilo kaybı ve nöropati ağrı tedavisinde kullanılırlar. Öfori, halüsinasyon ve iştah artışı gibi yan tesirleri vardır.

Reseptörler

Eksitatör Postsinaptik Potansiyel (EPSP)	İnhibitör Postsinaptik Potansiyel (IPSP)
• NMDA, AMPA ve KA	• $GABA_A$ ve $GABA_B$
• M_1	• $5\text{-}HT_{1A}$
• Nikotinik	• Opiyat reseptörleri
• α_1	• M_2
• $5\text{-}HT_{2A}$ ve $5\text{-}HT_3$	• α_2
	• D_2
	• CB_1

RİMONOBANT

Kannabinoid-1 (CB_1) reseptörlerine invers agonist/antagonist etki yaparak iştahı azaltır. Bir dönem obezite tedavisinde kullanılmış ama yan tesirlerinden dolayı kullanımı kısıtlanmıştır.

Önemli Toksinler

Toksin	Mekanizma
• Tetradotoksin ve saksitoksin	• Sodyum kanal blokajı
• Batrakotoksin	• Sodyum kanal inaktivasyonu
• Alfa-bungarotoksin	• Nikotinik reseptörlerin irreversibl inhibisyonu
• Apamin ve karbitoksin	• Kalsiyumla aktive potasyum kanal blokajı
• Ryanodin	• Kalsiyum bağımlı kalsiyum kanal blokajı
• Omega-konotoksin	• N-tipi kalsiyum kanal blokajı
• Agatoksin	• P-tipi kalsiyum kanal blokajı
• Pentilentetrazol ve pikrotoksin	• GABAA reseptörü kenetli klor kanal blokajı
• Striknin	• Glisin reseptörü kenetli klor iyon kanal blokajı

Temel Bilimler 83. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 049

BENZODİAZEPİNLER

$GABA_A$ reseptörlerinin $\alpha 1$ ve γ 2 arasındaki reseptörlerini aktive ederek hücreye **klorür giriş frekansını** artırır ve hiperpolarizasyon yaparlar. GABA'nın doz yanıt eğrisini sola kaydırırlar.

Etki yapmaları için ortamda GABA bulunmalıdır. $GABA_A$ reseptörlerine antagonist etki yapan ilaç etkilerini doğrudan önleyemez. $GABA_B$ reseptörlerini uyarmazlar.

Barbitüratlara göre doz-yanıt eğrileri daha yatay, **güvenlik indeksleri daha geniş,** bağımlılık, yoksunluk krizi ve ölümcül yan tesir riskleri daha düşüktür.

Mikrozomal enzim sistemini indüklemez veya inhibe etmezler. Terapötik dozlarda analjezi veya hiperaljezi yapmazlar.

Benzodiazepin reseptörlerine invers (ters) agonist (negatif allosterik modülatörü) etki yapan beta-karbolinler anksiyete ve konvülsiyona neden olurlar.

49

Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Belirgin kas gevşemesi, bağımlılık, ertesi güne sarkan artık etki ve rebound anksiyete yapmadan imsomnia tedavisinde kullanılabilen ilaçlar nelerdir?
Zolpidem, zopiklon, eszopiklon ve zaleplon

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

3 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

HİPNOSEDATİF İLAÇLAR

BENZODİAZEPİNLER

- $GABA_A$ reseptörlerinin $\alpha 1$ ve $\gamma 2$ arasındaki reseptörleri ile pozitif allosterik etkileşmeye girerek hücreye **klorür giriş frekansını** artırır ve hiperpolarizasyon yaparlar. Etki yapmaları için ortamda GABA bulunmalıdır.
- Barbitüratlara göre doz-yanıt eğrileri daha yatay, **güvenlik indeksleri daha geniş,** bağımlılık, yoksunluk krizi ve ölümcül yan tesir riskleri daha düşüktür.
- Sedatif, hipnotik, anksiyolitik, anestezik, antiepileptik, spazmolitik ve anterograd amnezi yapıcı etkileri vardır. Anksiyolitik ve solunum depresyonu yapıcı etkilerine **tolerans gelişmez.**
- Periferik etkilerine bağlı nöromusküler blokaj yaparlar. Myastenia gravisi olan hastalarda kullanılmaları uygun değildir.

Benzodiazepinler

Kısa Etkili	Orta Etkili	Uzun Etkili
• Remimazolam	• Alprazolam	• Flurazepam
• Midazolam	• Klonazepam	• Klorazepat
• Triazolam	• Lorazepam	• Diazepam
	• Oksazepam	
	• Klordiazepoksit	

BAĞIMLILIK VE YOKSUNLUK

- Barbitüratlar kadar olmasa da psişik ve fiziksel bağımlılık ile yoksunluk krizine neden olurlar. **Triazolam gibi kısa etkili olanların** rebound insomnia, bağımlılık, yoksunluk krizi ve psikotik yan tesir riski en fazladır.
- **Artık etki** diazepam, flurazepam ve klorazepat gibi uzun etkili olanlarda daha yüksektir. **Triazolam** gibi kısa etkili olanlarda artık etki riski **düşüktür.**

REMİMAZOLAM / MİDAZOLAM

- **En kısa** etkili benzodiazepinlerdir. Kısa süren **cerrahi girişimlerde** ve endoskopilerde kullanılırlar. Karaciğer bozukluğu olan veya yaşlı hastalarda lorazepam tercih edilir.

TRİAZOLAM

- Yarı ömrü 2-3 saat olan kısa etkili benzodiazepindir. Uykuya dalmada sorunu olan hastalarda **hipnotik amaçlı** kullanılır.

ALPRAZOLAM

- Yaygın anksiyet bozukluğu, panik atak ve agarofobi tedavisinde kullanılır.

KLONAZEPAM

- Absans (petit-mal) nöbet dahil **hemen hemen tüm epilepsi tiplerinde,** manide, hareket bozukluklarında, tiklerde ve obsesyonda tercih edilir.

LORAZEPAM

- Faz 1'e uğramadan doğrudan faz 2 reaksiyonları ile metabolize edilir ve **aktif metabolit oluşturmaz.** Karaciğeri bozuk veya yaşlı hastalarda preanestezik medikasyonda midazolamın, status epileptikus ve alkol yoksunluğunda diazepamın alternatifidir.

KLORDİAZEPOKSİT

- Anksiyete, alkol yoksunluk krizi ve **irritabl kolon sendromunda** kullanılır. Antiepileptik amaçlı kullanılmaz.

DİAZEPAM

Temel Bilimler 83. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 021

Z BİLEŞİKLERİ (ZOLPİDEM / ZOPİKLON / ESZOPİKLON / ZALEPLON)

- $GABA_A$ reseptörlerinin α_1 alt biriminde benzodiazepinlerin bağlandığı bölgeyi aktive ederler. İnsomnianın kısa ve uzun süreli tedavisinde kullanılırlar. Benzodiazepinlerden farklı olarak antiepileptik etki ve iskelet kası gevşemesi yapmazlar. Z bileşikleri ile zehirlenmede **intravenöz flumazenil** kullanılır.

FLUMAZENİL

- Benzodiazepin reseptörlerinin kompetetif antagonistidir. **Benzodiazepin** ve zolpidem, zaleplon, zopiklon ve eszopiklon gibi **"Z bileşiği"** zehirlenmesinin tedavisinde intravenöz yoldan kullanılır.

BUSPİRON

- Serotonin $5\text{-}HT_{1A}$ reseptörlerine parsiyel agonist etki yapar. **GABA reseptörlerini aktive etmez.** Selektif anksiyolitik etkili bir ilaçtır. Sedasyon, hipnoz, amnezi, öfori, bağımlılık, yoksunluk krizi, kas gevşemesi, antiepileptik etki yapmadan **anksiyolitik etki** yapar. Anksiyolitik etkisi 3-4 hafta sonra başlar. Sedasyon yapmadığı için **taşıt kullanmayı olumsuz etkilemez.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Belirgin kas gevşemesi, bağımlılık, ertesi güne sarkan artık etki ve rebound anksiyete yapmadan imsomnia tedavisinde kullanılabilen ilaçlar nelerdir?
Zolpidem, zopiklon, eszopiklon ve zaleplon

3 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

HİPNOSEDATİF İLAÇLAR

BENZODİAZEPİNLER

- $GABA_A$ reseptörlerinin $\alpha 1$ ve $\gamma 2$ arasındaki reseptörleri ile pozitif allosterik etkileşmeye girerek hücreye **klorür giriş frekansını** artırır ve hiperpolarizasyon yaparlar. Etki yapmaları için ortamda GABA bulunmalıdır.
- Barbitüratlara göre doz-yanıt eğrileri daha yatay, **güvenlik indeksleri daha geniş,** bağımlılık, yoksunluk krizi ve ölümcül yan tesir riskleri daha düşüktür.
- Sedatif, hipnotik, anksiyolitik, anestezik, antiepileptik, spazmolitik ve anterograd amnezi yapıcı etkileri vardır. Anksiyolitik ve solunum depresyonu yapıcı etkilerine **tolerans gelişmez.**

Temel Bilimler 83. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 021

Benzodiazepinler

Kısa Etkili	Orta Etkili	Uzun Etkili
• Remimazolam	• Alprazolam	• Flurazepam
• Midazolam	• Klonazepam	• Klorazepat
• Triazolam	• Lorazepam	• Diazepam
	• Oksazepam	
	• Klordiazepoksit	

BAĞIMLILIK VE YOKSUNLUK

- Barbitüratlar kadar olmasa da psişik ve fiziksel bağımlılık ile yoksunluk krizine neden olurlar. **Triazolam gibi kısa etkili olanların** rebound insomnia, bağımlılık, yoksunluk krizi ve psikotik yan tesir riski en fazladır.
- **Artık etki** diazepam, flurazepam ve klorazepat gibi uzun etkili olanlarda daha yüksektir. **Triazolam** gibi kısa etkili olanlarda artık etki riski **düşüktür.**

REMİMAZOLAM / MİDAZOLAM

- **En kısa** etkili benzodiazepinlerdir. Kısa süren **cerrahi girişimlerde** ve endoskopilerde kullanılırlar. Karaciğer bozukluğu olan veya yaşlı hastalarda lorazepam tercih edilir.

TRİAZOLAM

- Yarı ömrü 2-3 saat olan kısa etkili benzodiazepindir. Uykuya dalmada sorunu olan hastalarda **hipnotik amaçlı** kullanılır.

ALPRAZOLAM

- Yaygın anksiyet bozukluğu, panik atak ve agarofobi tedavisinde kullanılır.

KLONAZEPAM

- Absans (petit-mal) nöbet dahil **hemen hemen tüm epilepsi tiplerinde,** manide, hareket bozukluklarında, tiklerde ve obsesyonda tercih edilir.

LORAZEPAM

- Faz 1'e uğramadan doğrudan faz 2 reaksiyonları ile metabolize edilir ve **aktif metabolit oluşturmaz.** Karaciğeri bozuk veya yaşlı hastalarda preanestezik medikasyonda midazolamın, status epileptikus ve alkol yoksunluğunda diazepamın alternatifidir.

KLORDİAZEPOKSİT

- Anksiyete, alkol yoksunluk krizi ve **irritabl kolon sendromunda** kullanılır. Antiepileptik amaçlı kullanılmaz.

DİAZEPAM

- Uzun etkili olmasına rağmen etkisi hızla başlar. Epilepsi, anksiyete, iskelet kası spazmları, alkol yoksunluk krizi ve preanestezik medikasyonda kullanılır.

Z BİLEŞİKLERİ (ZOLPİDEM / ZOPİKLON / ESZOPİKLON / ZALEPLON)

- $GABA_A$ reseptörlerinin α_1 alt biriminde benzodiazepinlerin bağlandığı bölgeyi aktive ederler. İnsomnianın kısa ve uzun süreli tedavisinde kullanılırlar. Benzodiazepinlerden farklı olarak antiepileptik etki ve iskelet kası gevşemesi yapmazlar. Z bileşikleri ile zehirlenmede **intravenöz flumazenil** kullanılır.

FLUMAZENİL

- Benzodiazepin reseptörlerinin kompetetif antagonistidir. **Benzodiazepin** ve zolpidem, zaleplon, zopiklon ve eszopiklon gibi **"Z bileşiği"** zehirlenmesinin tedavisinde intravenöz yoldan kullanılır.

BUSPİRON

- Serotonin $5\text{-}HT_{1A}$ reseptörlerine parsiyel agonist etki yapar. **GABA reseptörlerini aktive etmez.** Selektif anksiyolitik etkili bir ilaçtır. Sedasyon, hipnoz, amnezi, öfori, bağımlılık, yoksunluk krizi, kas gevşemesi, antiepileptik etki yapmadan **anksiyolitik etki** yapar. Anksiyolitik etkisi 3-4 hafta sonra başlar. Sedasyon yapmadığı için **taşıt kullanmayı olumsuz etkilemez.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Belirgin kas gevşemesi, bağımlılık, ertesi güne sarkan artık etki ve rebound anksiyete yapmadan imsomnia tedavisinde kullanılabilen ilaçlar nelerdir?
Zolpidem, zopiklon, eszopiklon ve zaleplon

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

13. Doğrudan faz 2 reaksiyonları ile metabolize oldukları için yaşlılarda, aktif karaciğer hastalığı olanlarda ve karaciğer nakli yapılanlarda tercih edilen benzodiazepinler aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Midazolam ve triazolam
B) Diazepam ve flurazepam
C) Lorazepam ve oksazepam
D) Klorazepat ve alprazolam
E) Klordiazepoksit ve klonazepam

Lorazepam ve oksazepam faz 1'e uğramadan doğrudan faz 2 reaksiyonları ile metabolize edilir. Lorazepam ve oksazepam **aktif metabolit oluşturmaz,** yaşlılarda, karaciğer hastalığı olanlarda veya karaciğer nakli yapılanlarda tercih edilirler.
Doğru Cevap: C

14. Aşağıdaki benzodiazepinlerden hangisi preanestezik medikasyonda ve kısa süreli cerrahi işlemlerde en fazla tercih edilir?

A) Midazolam
B) Alprazolam
C) Klorazepat
D) Klonazepam
E) Klordiazepoksit

Yarı ömrü **en kısa** remimazolam, midazolam sonra triazolamdır. **Midazolam** preanestezik medikasyon ve endoskopik işlemlerde, **triazolam** insomnia tedavisinde kullanılır.
Doğru Cevap: A

15. Aşağıdaki benzodiazepinlerden hangisi 2-3 saat gibi kısa yarı ömründen dolayı insomnia tedavisinde en uygundur?

A) Klordiazepoksit
B) Oksazepam
C) Klonazepam
D) Triazolam
E) Lorazepam

Yarı ömrü **en kısa** remimazolam, midazolam sonra triazolamdır. **Midazolam** preanestezik medikasyon ve endoskopik işlemlerde, **triazolam** insomnia tedavisinde kullanılır.
Doğru Cevap: D

16. Aşağıdaki benzodiazepinlerden hangisi epilepsi tedavisinde kullanılmaz?

A) Diazepam
B) Lorazepam
C) Klordiazepoksit
D) Klonazepam
E) Klobazam

Klonozepam, nitrazepam, lorazepam, midazolam, klorazepat, klobazam ve diazepam epilepsi tedavisinde **en fazla** tercih edilen benzodiazepinlerdir.
Klordiazepoksit antiepileptik ve hipnotik etki yapmaz; alkol yoksunluk krizi, anksiyete ve irritabl kolon sendromunda kullanılır.
Doğru Cevap: C

17. Aşağıdaki benzodiazepinlerden hangisi alkol yoksunluk krizi, anksiyete ve irritabl kolon sendromunda en uygundur?

A) Midazolam
B) Flurazepam
C) Triazolam
D) Klordiazepoksit
E) Klonazepam

Klordiazepoksit antiepileptik ve hipnotik etki yapmaz; alkol yoksunluk krizi, anksiyete ve irritabl kolon sendromunda kullanılır.
Doğru Cevap: D

18. Aşağıdaki benzodiazepinlerden hangisi hareket bozukluklarında, tiklerde ve obsesyonda en fazla tercih edilir?

A) Alprazolam
B) Triazolam
C) Klordiazepoksit
D) Midazolam
E) Klonazepam

Klonazepam absans (petit-mal) nöbet dahil hemen hemen tüm epilepsi tiplerinde, manide, hareket bozukluklarında, tiklerde ve obsesyonda tercih edilir. Antiobsesyonel etkisi en yüksek olan **klonazepamdır.**
Doğru Cevap: E

19. Aşağıdaki benzodiazepinlerden hangisi diğerlerine kıyasla daha fazla bağımlılık, psikotik yan tesir ve rebound insomnia yapar?

A) Flurazepam
B) Diazepam
C) Triazolam
D) Klordiazepoksit
E) Klorazepat

BAĞIMLILIK VE YOKSUNLUK

Barbitüratlar kadar olmasa da psişik ve fiziksel bağımlılık ile yoksunluk krizine neden olurlar. **Triazolam gibi kısa etkili olanların** rebound insomnia, bağımlılık, yoksunluk krizi ve psikotik yan tesir riski en fazladır.

Temel Bilimler 83. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 035

20. Zolpidem, zopiklon, eszopiklon ve zaleplon gibi Z bileşikleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) $GABA_A$ reseptörlerinin α_1 alt biriminde benzodiazepinlerin bağlandığı bölgeyi aktive ederler.
B) İnsomnianın kısa ve uzun süreli tedavisinde kullanılırlar.
C) Antiepileptik etki ve iskelet kası gevşemesi yapmazlar.
D) Bağımlılık, kötüye kullanılma ve yoksunluk krizi potansiyelleri vardır.
E) Farmakolojik etkileri flumazenil tarafından antagonize edilemez.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Belirgin kas gevşemesi, bağımlılık, ertesi güne sarkan artık etki ve rebound anksiyete yapmadan imsomnia tedavisinde kullanılabilen ilaçlar nelerdir?
Zolpidem, zopiklon, eszopiklon ve zaleplon

Temel Bilimler 83. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru
Kitabı Sayfa 036

Z BİLEŞİKLERİ (ZOLPIDEM / ZOPIKLON / ESZOPIKLON / ZALEPLON)

$GABA_A$ reseptörlerinin α_1 alt biriminde benzodiazepinlerin bağlandığı bölgeyi aktive ederler. İnsomnianın kısa ve uzun süreli tedavisinde kullanılırlar. Rebound insomniaya neden olurlar.

Sedasyon yapıcı etkilerinden dolayı taşıt kullanmayı olumsuz etkilerler. Benzodiazepinlerden farklı olarak antiepileptik etki ve iskelet kası gevşemesi yapmazlar. Bağımlılık, kötüye kullanılma ve yoksunluk krizi potansiyelleri vardır. Z bileşikleri ile zehirlenmede **intravenöz flumazenil** kullanılır.

Doğru Cevap: E

21.

I. Midazolam
II. Fenobarbital
III. Zolpidem

Yukarıdaki ilaçlardan hangileri ile olan zehirlenmelerde flumazenil kullanılabilir?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) I ve III
D) II ve III E) I, II ve III

FLUMAZENİL

Benzodiazepin reseptörlerinin kompetetif antagonistidir. **Benzodiazepin** ve zolpidem, zaleplon, zopiklon ve eszopiklon gibi **"Z bileşiği"** zehirlenmesinin tedavisinde intravenöz yoldan kullanılır. Kısa etkili olduğu için sık aralıklarla verilmelidir.

Doğru Cevap: C

22. Anksiyete tedavisinde kullanılan buspiron ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) $5\text{-}HT_{1a}$ reseptörlerine parsiyel agonist etki yapar.
B) Anksiyolitik etkisi 3-4 gün sonra başlar.
C) Taşıt kullanmayı olumsuz etkilemez.
D) Antiepileptik etki ve iskelet kası gevşemesi yapmaz.
E) MAO inhibitörleri ile alındığında hipertansiyona neden olur.

BUSPİRON

Serotonin $5\text{-}HT_{1a}$ reseptörlerine parsiyel agonist etki yapar. **GABA reseptörlerini aktive etmez.** Selektif anksiyolitik etkili bir ilaçtır. Anksiyolitik etkisi 3-4 hafta sonra başlar.

Sedasyon, hipnoz, amnezi, öfori, bağımlılık, yoksunluk krizi, kas gevşemesi, antiepileptik etki yapmadan **anksiyolitik etki** yapar. Sedasyon yapmadığı için **taşıt kullanmayı olumsuz etkilemez.** MAO inhibitörleri ile alındığında hipertansiyona neden olur. Gebelik kategorisi B'dir.

Doğru Cevap: B

23. Yirmi yedi yaşındaki erkek hasta uzun süredir uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede zorlandığı, çok erken uyandığı ve yeniden uykuya dönemediği şikayetleri ile polikliniğe başvuruyor.

Bilinen başka bir hastalığı olmayan hastanın medikal tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi uygun değildir?

A) Eszopiklon B) Hidroksizin
C) Ramelteon D) Lemboreksant
E) Venlafaksin

Tablo (Soru 23): İnsomnia Tedavisi

İlaç Örneği	Mekanizma / Grup
Triazolam ve flurazepam	$GABA_A$'nın etkinliğinin artırılması
Zolpidem ve zopiklon	$GABA_A$'nın etkinliğinin artırılması
Ramelteon ve tasimelteon	Melatonin reseptörlerinin aktivasyonu
Suvoreksan ve lemboreksant	Orekain reseptör blokajı
Hidroksizin	Histamin-1 reseptör antagonisti
Trazodon ve mirtazapin	Atipik antidepresan
Ketiyapin	Atipik antipsikotik

Doğru Cevap: E

24. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi performans anksiyetesi, esansiyel tremor ve migren profilaksisinde kullanılır?

A) Valproik asit B) Lityum
C) Propranolol D) Topiramat
E) Olanzapin

PROPRANOLOL

Lipofilik özelliğinden dolayı beyne geçebilen nonselektif beta blokördür. Performans anksiyetesi, esansiyel tremor ve migren profilaksisinde kullanılır.

Doğru Cevap: C

25. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi anksiyete tedavisinde kullanılmaz?

A) Buspiron B) Modafinil
C) Sertralin D) Propranolol
E) Klordiazepoksit

Tablo (Soru 25): Anksiyete Tedavisi

İlaç Örneği	Mekanizma / Grup
Alprazolam ve klordiazepoksit	$GABA_A$'nın etkinliğinin artırılması
Buspiron	$5\text{-}HT_{1a}$ reseptörlerine parsiyel agonist etki
Hidroksizin	Histamin-1 reseptör antagonisti
Propranolol	Beta reseptör blokajı
Flueksetin, paroksetin, sitalopram ve sertralin	Selektif serotonin re-uptake inhibitörü
Venlafaksin ve duloksetin	Serotonin-noradrenalin re-uptake inhibitörü
Trazodon ve mirtazapin	Atipik antidepresan

Doğru Cevap: B

Orijinal Soru: Temel Bilimler 84

84. Migren krizlerinin tedavisinde kullanılan triptan grubu ilaçlar etkilerini hangi mekanizma ile yapar?
5-HT$_{1B/D}$ reseptörü aracılı menenjial arterleri kasarak

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ
FARMAKOLOJİ / OTAKOİDLER

PRUKALOPRİD

5-HT4 reseptörlerini aktive ederek prokinetik etki yapar. **İrritabl kolon sendromu ve kronik konstipasyon tedavisinde kullanılır.** Kadın hastalarda daha etkilidir. 5-HT4 reseptörlerine agonist etki yapan tegaserod ve sisapridin kullanımı kardiyak yan tesirlerinden dolayı kısıtlanmıştır.

FLİBANSERİN

5-HT$_{1A}$ reseptörlerine agonist ve 5-HT$_{2A}$ reseptörlerine antagonist etki yapar. Kadınlarda seksüel hipoaktivite tedavisinde kullanılır. Melanokortin reseptörlerine agonist etki yapan bremelanotid de kadınlarda seksüel hipoaktivite tedavisinde yararlıdır.

METOKLOPRAMİD

5-HT$_3$ ve D$_2$ reseptörlerine antagonist, 5-HT$_4$ ve muskarinik reseptörlere agonist etki yapar. Antiemetik ve prokinetik etkisi vardır. Antiemetik ve prokinetik etkisi büyük oranda D$_2$ reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır.

Akut distoni, Parkinsonizm ve tardif diskinezi gibi **ekstrapiramidal yan tesirlere** neden olur. Hiperprolaktinemi, amenore-galaktore, infertilite, menstrüel bozukluk, impotans, jinekomasti ve methemoglobinemi yapabilir.

ONDANSETRON / GRANİSETRON / TROPİSETRON / DOLASETRON / PALANOSETRON

5-HT$_3$ reseptörlerini bloke ederek kemoterapiye, radyoterapiye ve gebeliğe bağlı kusma ile postoperatif bulantı-kusma tedavisinde kullanılırlar. Hareket hastalığına bağlı kusmalarda etki yapmazlar. **Palanosteron** yarı ömrü en uzun 5-HT$_3$ reseptör blokörüdür.

ALOSETRON

5-HT$_3$ reseptörlerini bloke eder. **Kadın hastada diyare dominat irritabl kolon sendromunda** yararlıdır.

5-HT$_2$ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Ketanserin ve ritanserin 5-HT$_2$ reseptörlerini bloke ederek antihipertansif ve antiagregan etki yapar. Ketanserin alfa$_1$ reseptörleri de inhibe eder. Hipertansiyon, protamin sülfata bağlı pulmoner hipertansiyon ve kardiyak cerrahide antiagregan etki için verilirler.

Siproheptadin 5-HT$_2$ ve H$_1$ reseptörlerini bloke eder. Karsinoid tümör ve soğuğun indüklediği ürtiker tedavisinde kullanılır.

Olanzapin ve klozapin gibi atipik antipsikotikler ile **trazodon** gibi antidepresanlar da 5-HT$_2$ reseptörlerini bloke ederler.

5-HT$_{2A}$ reseptörlerine parsiyel agonist etki yapan **metizerjid ve pizotifen** migren profilaksisinde kullanılır. Metizerjid retroperitoneal fibrozis yaptığı için kullanımı kısıtlanmıştır.

LASMİDİTAN

Temel Bilimler 84. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 100

TRİPTANLAR

5-HT$_{1B/1D}$ reseptörlerine agonist etki yaparlar. **Migren krizlerinin tedavisinde** kullanılırlar. Migren profilaksisinde kullanılmazlar. Ergotamin veya dihidroergotamin ile 24 saat geçmeden ardışık verilmezler. **Fravotriptan** yarı ömrü en uzun triptandır.

MAO enzimleri tarafından metabolize edilirler. Son 15 gün içinde MAO inhibitörü kullananlarda ve kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmazlar. Koroner arter hastalığı olanlarda ve anjina geçirenlerde kontrendikedirler.

100

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 84

84. Migren krizlerinin tedavisinde kullanılan triptan grubu ilaçlar etkilerini hangi mekanizma ile yapar?
5-HT$_{1B/D}$ reseptörü aracılı menenjial arterleri kasarak

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 84. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 037

LORKASERİN

- 5-HT$_{2C}$ reseptörlerine agonist etki yaparak santral iştah merkezini baskılar. **Obezite tedavisinde** kullanılır.

PRUKALOPRİD

- 5-HT$_4$ reseptörlerini aktive ederek prokinetik etki yapar. İrritabl kolon sendromu ve kronik konstipasyon tedavisinde kullanılır.

FLİBANSERİN

- 5-HT$_{1A}$ reseptörlerine agonist ve 5-HT$_{2A}$ reseptörlerine antagonist etki yapar. Kadınlarda seksüel hipoaktivite tedavisinde kullanılır.

METOKLOPRAMİD

- **5-HT$_3$ ve D$_2$ reseptörlerine antagonist, 5-HT$_4$ ve muskarinik reseptörlere agonist etki yapar.** Antiemetik ve prokinetik etkisi vardır. Antiemetik ve prokinetik etkisi büyük oranda D$_2$ reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır.

ONDANSETRON / GRANİSETRON / TROPİSETRON / DOLASETRON / PALANOSETRON

- 5-HT$_3$ reseptörlerini bloke ederek kemoterapiye, radyoterapiye ve gebeliğe bağlı kusma ile postoperatif bulantı-kusma tedavisinde kullanılırlar. Hareket hastalığına bağlı kusmalarda etki yapmazlar. **Palanosteron** yarı ömrü en uzun 5-HT$_3$ reseptör blokörüdür.

ALOSETRON

- 5-HT$_3$ reseptörlerini bloke eder. **Kadın hastada diyare dominat irritabl kolon sendromunda** yararlıdır.

LASMİDİTAN

- 5-HT$_{1F}$ reseptörlerine agonist etki yaparak **migren krizlerinin** tedavisinde oral ve intravenöz yoldan kullanılır. Migren profilaksisinde kullanılmaz.

TRİPTANLAR

- 5-HT$_{1B/1D}$ reseptörlerine agonist etki yaparak **migren krizlerinin** tedavisinde kullanılırlar. Migren profilaksisinde kullanılmazlar. **Fravotriptan** yarı ömrü en uzun triptandır.
- MAO enzimleri tarafından metabolize edilirler. Son 15 gün içinde MAO inhibitörü kullananlarda ve kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmazlar.

MİGREN TEDAVİSİ

- Kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) reseptör antagonisti **ubrogepant, rimegepant, atogepant ve zavegepant gibi "gepantlar"** migren krizi ve/veya profilaksisinde kullanılırlar.
- CGRP reseptör antikoru **erenumab** ile CGRP antikorları **galcanezumab, fremanezumab veya eptinezumab** migren profilaksisinde kullanılır.

Migren Tedavisi

Akut Tedavi	Profilaksi
• NSAI ilaçlar	• Amitriptilin
• Triptanlar	• Propranolol
• Lasmiditan	• Verapamil
• Ergotamin	• Valproik asit
• Gepantlar	• Topiramat
• Narkotik analjezikler	• Gepantlar
	• Erenumab
	• Galcanezumab, fremanezumab veya eptinezumab

VAZOAKTİF PEPTİTLER

ENDOTELİNLER

- Damar düz kasını en güçlü kasan maddeler **endotelin-1 ve ürotensindir.** Etkilerini G-protein kenetli ET$_A$ ve ET$_B$ reseptörlerini aktive ederek yaparlar. ET$_A$ reseptörleri vazokonstriksiyon ve mitoz artışı, ET$_B$ reseptörleri

Endotelin Antagonistleri

İlaç	Mekanizma	Endikasyon
• Bosentan / Masitentan	• ETA ve ETB reseptör blokajı	• Pulmoner hipertansiyon
• **Ambrisentan**	• ETA reseptör blokajı	• Pulmoner hipertansiyon
• Sparsentan	• ETA ve AT1 reseptör blokajı	• Ig A nefropatisi
• Aprositentan	• ETA ve ETB reseptör blokajı	• Hipertansiyon
• Atrasentan	• ETA reseptör blokajı	• Ig A nefropatisi
• **Daglutril**	• Endotelin konverting enzim ve neprilisin inhibitörü	• Kalp yetmezliği ve tip 2 diyabete bağlı nefropati

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 84

84. Migren krizlerinin tedavisinde kullanılan triptan grubu ilaçlar etkilerini hangi mekanizma ile yapar?
5-HT$_{1B/D}$ reseptörü aracılı menenjial arterleri kasarak

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Antihistaminiklerin en sık görülen yan tesirleri birinci-kuşakta daha fazla olmak üzere **sedasyondur.** Ağız kuruluğu, sıcak ve kuru deri, konstipasyon, üriner retansiyon, taşikardi, midriyazis ve görme bulanıklığı gibi **atropin benzeri bulgu ve postural hipotansiyon** yaparlar. Konvülsiyon, koma ve kardiyak aritmilere neden olabilirler. Yan tesirleri **trisiklik antidepresanlara** benzer. **Doğru Cevap: C**

9. Aşağıdaki 5-HT reseptörlerinden hangisi fosfolipaz C aktivasyonuna neden olur?
A) 5-HT$_{1A}$ B) 5-HT$_2$
C) 5-HT$_3$ D) 5-HT$_4$
E) 5-HT$_7$

Tablo (Soru 9): Serotonin Reseptörleri

Reseptör	Mekanizma	İkinci Haberci
5-HT$_{1A/1B/1D/1F}$	Adenilat siklaz inhibisyonu	cAMP↓
5-HT$_{2A/2B/2C}$	Fosfolipaz C aktivasyonu	IP_3 ve DAG↑
5-HT$_3$	Na/K iyon kanalı	Na/K↑
5-HT$_4$	Adenilat siklaz aktivasyonu	cAMP↑
5-HT$_5$	Adenilat siklaz inhibisyonu	cAMP↓
5-HT$_{6/7}$	Adenilat siklaz aktivasyonu	cAMP↑

Doğru Cevap: B

10. Aşağıdakilerden hangisi SSRI ilaçlarla alındığında hipertansiyon, hiperrefleksi, tremor, hipertermi, barsak hiperaktivitesi, midriyazis, ajitasyon ve koma ile karakterize serotonin sendromu yapan ilaçlardan biri değildir?
A) Linezolid B) Tranilsipromin
C) Venlafaksin D) Tramadol
E) Siproheptadin

SEROTONİN SENDROMU

Genellikle **fluoksetin gibi SSRI ilaçların;** moklobemid, selejilin, tranilsipromin, fenelzin ve linezolid gibi **MAO inhibitörleri,** amitriptilin, klomipramin, venlafaksin gibi **antidepresanlar** veya tramadol, tapendatol ve meperidin gibi **opiyat ilaçlarla** alınması sonunda meydana gelir.
Tedavide konvülsiyonlar için benzodiazepinler ve 5-HT$_2$ reseptörlerini bloke eden klorpromazin veya siproheptadin kullanılır. **Doğru Cevap: E**

11. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi 5-HT$_{2C}$ reseptörlerine agonist etki yaparak santral iştah merkezini baskılar ve obezite tedavisinde kullanılır?
A) Topiramat B) Lorkaserin
C) Tirzepatid D) Orlistat
E) Liraglutid

Tablo (Soru 11): Obezite Tedavisinde Önemli İlaçlar

İlaç	Farmakolojik Özellik
Lorkaserin	5-HT$_{2C}$ reseptörlerine agonist etki yapar.
Liraglutid / Semaglutid	GLP-1 reseptörlerine agonist etki yapar.
Tirzepatid	GIP ve GLP-1 reseptörlerine agonist etki yapar.
Rimonobant	CB_1 reseptörlerine ters agonist etki yapar.
Orlistat	İştahı azaltmadan periferde lipazı inhibe eder.

Doğru Cevap: B

12. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi 5-HT$_3$ ve D$_2$ reseptörlerine antagonist 5-HT$_4$ ve muskarinik reseptörlere agonist etki yapar?
A) Ketanserin B) Prukaloprid
C) Granisetron D) Metoklopramid
E) Telotristat

METOKLOPRAMİD

5-HT$_3$ ve D$_2$ reseptörlerine antagonist, 5-HT$_4$ ve muskarinik reseptörlere agonist etki yapar. Antiemetik ve prokinetik etkisi vardır. Antiemetik ve prokinetik etkisi büyük oranda D$_2$ reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır.
Doğru Cevap: D

13. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi 5-HT$_{1F}$ reseptörlerine agonist etki yaparak migren krizlerinin tedavisinde oral ve intravenöz yoldan kullanılır?
A) Sumatriptan B) Ubrogepant
C) Flunarizin D) Lasmiditan
E) Erenumab

LASMİDİTAN

5-HT$_{1F}$ reseptörlerine agonist etki yapar. **Migren krizlerinin**

Temel Bilimler 84. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 062

14. Migren krizlerinin tedavisinde kullanılan triptanlar aşağıdaki 5-HT reseptörlerinden hangisine parsiyel agonist yapar?
A) 5-HT$_{1A}$ B) 5-HT$_{1B/D}$
C) 5-HT$_{1F}$ D) 5-HT$_{2A}$
E) 5-HT$_{2C}$

TRİPTANLAR

5-HT$_{1B/1D}$ reseptörlerine agonist etki yaparlar. **Migren krizlerinin tedavisinde** kullanılırlar. Migren profilaksisinde kullanılmazlar. Ergotamin veya dihidroergotamin ile 24 saat geçmeden ardışık verilmezler. **Fravotriptan** yarı ömrü en uzun triptandır. **Doğru Cevap: B**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Lokal kullanımda yakın görmeyi bozma (siklopleji) olasılığı yüksek ilaçlar hangileridir?
Tropkamid, siklopentolat ve homatropin gibi antimuskarinik ilaçlar

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

ATROPİN

Datura stramoniumdan (güzel avrat otu) elde edilen tersiyer amin yapısında beyne geçen alkaloiddir. Düşük dozda (0.5 mg) vagusa gelen presinaptik M_1 reseptörleri bloke ederek asetilkolin salgısını artırır ve **bradikardiye** neden olur.

Normal dozlarda taşikardi ve AV iletide hızlanma yapar. Göz kürelerine bastırmaya, periton uyarısına, katatere ve digoksine bağlı bradikardiyi önler. Adenozine bağlı bradikardide kontrendikedir.

Mukosiliyer hareketleri azalttığı için astım ve KOAH tedavisinde kullanılmaz. İnfantlarda ve çocuklarda normal dozda bile atropin ateşi yapar.

Midriyazis yapıcı etkisi **1-2 gün** ve sikloplejik etkisi **5-6 gün** sürdüğü için retina muayenesinde fazla tercih edilmez.

Sinüs bradikardisi, AV blok, akut miyokart enfarktüsü, preanestezik medikasyon, diyare, organofosfat, savaş gazı ve akut başlangıçlı mantar zehirlenmesinde kullanılır.

Atropinin Doza Bağımlı Etkileri

Doz (mg)	Farmakolojik Etki
• 0.5	• Bradikardi, ağız kuruluğu ve terleme azalması
• 1	• Taşikardi ve orta derecede midriyazis
• 2	• Taşikardinin belirginleşmesi, midriyazis ve siklopeji
• 5	• Yukandaki bulgular, sıcak ve kuru deri, miksiyon güçlüğü ve intestinal motilite azalması
• >10	• Yukandaki bulgular, halüsünasyon, deliryum ve koma

SKOPOLAMİN (HYOZİN)

Hyocyanus niger bitkilerinden elde edilen tersiyer amin yapısında beyne geçen alkaloiddir. Atropinden farklı olarak belirgin sedasyon ve amneziye neden olur.

Temel Bilimler 85. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 033

TROPİKAMİD / SİKLOPENTOLAT / HOMATROPİN

Gözde sirküler kastaki muskarinik reseptörleri bloke ederek **midriyazis,** siliyer kastaki muskarinik reseptörleri bloke ederek **sikloplejî** (yakın görme bozukluğu) yaparlar. Midriyazis yapan ilaçların etkilerini lokal kullanılan nonselektif alfa blokör **fentolamin** önler.

Tropikamid en kısa olmak üzere gözdeki etkileri kısadır. Siklopleji ve midriyazis istenen durumlarda **retina muayenesinde** kullanılırlar. Bu ilaçlardan biraz daha uzun etkili olan **homatropin** uveit ve iritiste sineşileri engellemek için de yararlıdır.

Antimuskariniklerin Gözdeki Etki Süreleri

Antimuskarinik İlaç	Gözdeki Etki Süresi
• Atropin	• 5-6 gün
• Skopolamin	• 3-7 gün
• **Tropikamid**	• **15-60 dakika**
• Siklopentolat	• 3-6 saat
• Homatropin	• 12-24 saat

Siklopleji olmadan midriyazis istenen durumlarda antimuskarinik ilaçlar tercih edilmez. Funduskopik muayenelerde siklopleji yapmadan midriyazis oluşturmak için **α_1-agonist fenilefrin** tercih edilir.

Antimuskarinik ilaçlar midriyazis yaptıkları için **dar açılı glokomda kontrendikedirler.**

IPRATROPİUM / TİOTROPİUM / AKLİDİNYUM / GLİKOPİRONYUM / UMEKLİDİNYUM

Kuvaterner amin yapısında, hidrofilik ve beyne geçmeyen antimuskarinik ilaçlardır. Atropinden farklı olarak **mukosiliyer hareketleri** baskılamazlar. Bronşlardaki M_3 reseptörlerini bloke ederek bronkodilatasyon yaparlar. Ipratropium kısa diğerleri uzun etkilidir.

Tek başlarına veya uzun etkili selektif β_2-agonistlerle kombine edilerek astım ve/veya KOAH'da inhalasyon yoluyla kullanılırlar. KOAH'daki etkinlikleri astıma göre daha fazladır.

Revefenasin bronşlarda M_3 reseptörlerini bloke ederek bronkodilatasyon yapar. KOAH profilaksisinde inhalasyon yoluyla kullanılır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Lokal kullanımda yakın görmeyi bozma (siklopleji) olasılığı yüksek ilaçlar hangileridir?
Tropkamid, siklopentolat ve homatropin gibi antimuskarinik ilaçlar

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

SAVAŞ GAZI PROFİLAKSİSİ

- Kolinesteraz inhibitörü kimyasal savaş gazları ile profilaksiside **pridostigmin** kullanılır. Pridostigmin asetilkolinesterazı reversibl inhibe ettiği için savaş gazının irreversibl inhibisyonunu geciktirir.

ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR

GENEL BİLGİLER

- **Atropin ve skopolamin** gibi tersiyer amin yapısında olanların oral veya transdermal verildiğinde emilimleri ve santral sinir sistemine geçişleri yüksektir. Kuvaterner amin yapısında olanlar santral sinir sistemine geçmezler.

Antimuskarinik İlaçların Etkileri

Doku / Organ	Etki
• Göz	• Midriyazis, siklopleji, görme bulanıklığı, fotofobi ve göz kuruluğu
• Kalp	• Taşikardi ve AV iletide hızlanma
• Solunum sistemi	• Bronkodilatasyon, trakeobronşial salgılarda azalma ve mukosiliyer hareketlerde azalma
• Gastrointestinal sistem	• Barsak hareketlerinde azalma ve mide asit salgısında azalma
• Üriner sistem	• İdrar retansiyonu
• Salgı bezleri	• Ağız kuruluğu, ekrin salgılarda azalma, hipertermi ve sıcak-kuru deri
• Santral sinir sistemi	• Sedasyon, halüsünasyon, konvülsiyon ve deliryum

ATROPİN

- Düşük dozda (0.5 mg) vagusa gelen presinaptik M_1 reseptörleri bloke ederek asetilkolin salgısını artırır ve **bradikardiye** neden olur. Normal dozlarda taşikardi ve AV iletide hızlanma yapar.
- Midriyazis yapıcı etkisi **1-2 gün** ve siklopleji etkisi **5-6 gün** sürdüğü için retina muayenesinde fazla tercih edilmez.
- Sinüs bradikardisi, AV blok, akut miyokart enfarktüsü, preanestezik medikasyon, diyare, organofosfat, savaş gazı ve akut başlangıçlı mantar zehirlenmesinde kullanılır.

SKOPOLAMİN (HYOZİN)

- Atropinden farklı olarak belirgin sedasyon ve amneziye neden olur. Sedatif ve antiemetik etkisinden dolayı **taşıt tutmasının önlenmesinde** transdermal kullanılır.

Temel Bilimler 85. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 016

TROPİKAMİD / SİKLOPENTOLAT / HOMATROPİN

- Gözde sirküler kastaki muskarinik reseptörleri bloke ederek **midriyazis,** siliyer kastaki muskarinik reseptörleri bloke ederek **siklopleji** (yakın görme bozukluğu) yaparlar. **Tropikamid en kısa** olmak üzere gözdeki etkileri kısadır. Siklopleji ve midriyazis istenen durumlarda **retina muayenesinde** kullanılırlar.

Antimuskariniklerin Gözdeki Etki Süreleri

Antimuskarinik İlaç	Gözdeki Etki Süresi
• Atropin	• 5-6 gün
• Skopolamin	• 3-7 gün
• **Tropikamid**	• **15-60 dakika**
• Siklopentolat	• 3-6 saat
• Homatropin	• 12-24 saat

IPRATROPİUM / TİOTROPİUM / AKLİDİNYUM / GLİKOPİRONYUM / UMEKLİDİNYUM

- Beyne geçmeyen antimuskarinik ilaçlardır. Atropinden farklı olarak **mukosiliyer hareketleri** baskılamazlar. Bronşlardaki M_3 reseptörlerini bloke ederek bronkodilatasyon yaparlar. **Ipratropium kısa** diğerleri uzun etkilidir. Astım ve/veya KOAH'da inhalasyon yoluyla kullanılırlar.

OKSİBUTİNİN / DARİFENASİN / SOLİFENASİN / TROSPİUM / PROPANTELİN

- Muskarinik-3 reseptörü en fazla olmak üzere muskarinik reseptörleri bloke ederek idrar çıkışını azaltırlar. **Aşırı aktif mesane,** idrar inkontinansı ve enurezis nokturna tedavisinde kullanılırlar. **Trospium ve propantelin** hidrofilik olup santral sinir sistemine geçmez; bu ilaçlar **demanslı hastalarda** aşırı aktif mesanede tercih edilirler.

HYOZİN N-BUTİLBROMÜR

- Kuvaterner amin yapısında hidrofilik beyne geçmeyen antimuskarinik ilaçlardır. Gastrointestinal ve üriner spazm tedavisinde yararlıdır.

BENZTROPİN / BİPERİDEN / TRİHEKSİFENİDİL

- Santral etkili antimuskarinik ilaçlardır. Parkinson hastalığında görülen **tremor ve hipersalivasyon** ile ilaçlara bağlı Parkinson'da **öncelikle** tercih edilirler. İlaçlara bağlı Parkinson hastalığında antimuskarinik etkisi olan **amantadin** de kullanılabilir.
- **Santral yan tesiri yüksek olan antimuskarinik ilaçlardır.** Ağız kuruluğu, sıcak-kuru deri, hipertermi, midriyazis, siklopleji, işeme zorluğu, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi **atropin benzeri yan tesirlere** neden olurlar. Halüsinojen olarak kötüye kullanılabilirler.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Lokal kullanımda yakın görmeyi bozma (siklopleji) olasılığı yüksek ilaçlar hangileridir?
Tropkamid, siklopentolat ve homatropin gibi antimuskarinik ilaçlar

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

SKOPOLAMİN (HYOZİN)

Atropinden farklı olarak belirgin sedasyon ve amneziye neden olur. Sedatif ve antiemetik etkisinden dolayı **taşıt tutmasının önlenmesinde** transdermal kullanılır. Taşıt tutması dışında halüsünojen olarak kötüye kullanılır. En sık yan tesiri ağız kuruluğu ve sedasyondur. Doğru Cevap: D

45. Aşağıdakilerden hangisi M_3 reseptörlerini daha selektif inhibe ederek aşırı aktif mesane, idrar inkontinansı ve üriner spazm tedavisinde kullanılan antimuskarinik ilaçlardan biri değildir?

A) Oksibutinin B) Darifenasin
C) Flavoksat D) Propantelin
E) Mirabegron

OKSİBUTİNİN / DARİFENASİN / SOLİFENASİN / TROSPİUM / PROPANTELİN / FLAVOKSAT

Muskarinik-3 reseptörü en fazla olmak üzere muskarinik reseptörleri bloke ederek idrar çıkışını azaltırlar. **Aşırı aktif mesane,** idrar inkontinansı ve enurezis noktuma tedavisinde kullanılırlar. **Trospium ve propantelin** hidrofilik olup santral sinir sistemine geçmez; bu ilaçlar **demanslı hastalarda** aşırı aktif mesanede tercih edilirler. Doğru Cevap: E

46. Demansı olan hastada gelişen aşırı aktif mesane tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi en uygundur?

A) Trospium B) Darifenasin
C) Oksibutinin D) Skopolamin
E) Benztropin

OKSİBUTİNİN / DARİFENASİN / SOLİFENASİN / TROSPİUM / PROPANTELİN / FLAVOKSAT

Muskarinik-3 reseptörü en fazla olmak üzere muskarinik reseptörleri bloke ederek idrar çıkışını azaltırlar. **Aşırı aktif mesane,** idrar inkontinansı ve enurezis noktuma tedavisinde kullanılırlar. **Trospium ve propantelin** hidrofilik olup santral sinir sistemine geçmez; bu ilaçlar **demanslı hastalarda** aşırı aktif mesanede tercih edilirler. Doğru Cevap: A

47. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi Parkinson hastalığında tremor ve hipersalivasyon ile ilaçlara bağlı Parkinson'da öncelikle tercih edilir?

A) Benztropin B) Bromokriptin
C) Levodopa D) Pilokarpin
E) Pramipeksol

BENZTROPİN / BİPERİDEN / TRİHEKSİFENİDİL

Santral etkili antimuskarinik (antikolinerjik) ilaçlardır. Periferde ve beyinde muskarinik reseptörleri bloke ederler. Parkinson hastalığında görülen **tremor ve hipersalivasyon** ile ilaçlara bağlı Parkinson'da öncelikle tercih edilirler. İlaçlara bağlı Parkinson hastalığında antimuskarinik etkisi olan **amantadin** de kullanılabilir. Doğru Cevap: A

Temel Bilimler 85. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 022

48.

I. Homatropin
II. Pilokarpin
III. Siklopentolat
IV. Fenilefrin

Siklopleji ile birlikte midriyazis istenen retina muayenesinde yukarıdaki ilaçlardan hangileri lokal olarak kullanılabilir?

A) I, II ve III B) I ve III
C) II ve IV D) Yalnız IV
E) I, II, III ve IV

TROPİKAMİD / SİKLOPENTOLAT / HOMATROPİN

Gözde sirküler kastaki muskarinik reseptörleri bloke ederek **midriyazis,** siliyer kastaki muskarinik reseptörleri bloke ederek **siklopleji** (yakın görme bozukluğu) yaparlar.

Tropikamid en kısa olmak üzere gözdeki etkileri kısadır. Siklopleji ve midriyazis istenen durumlarda **retina muayenesinde** kullanılırlar. Bu ilaçlardan biraz daha uzun etkili olan **homatropin** uveit ve iritiste sinesileri engellemek için de yararlıdır. Doğru Cevap: B

49. Aşağıdaki antimuskarinik ilaçlardan hangisinin gözdeki etki süresi en kısadır?

A) Atropin
B) Skopolamin
C) Tropikamid
D) Siklopentolat
E) Homatropin

Tablo (Soru 49): Antimuskarinliklerin Gözdeki Etki Süreleri

Antimuskarinik ilaç	Gözdeki etki süresi
• Atropin	• 5T-6 gün
• Skopolamin	• 3-7 gün
• Tropikamid	• 15-60 dakika
• Siklopentolat	• 3-6 saat
• Homatropin	• 12-24 saat

Doğru Cevap: C

50. Atropinin en uzun süren etkisi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Halüsünasyon
B) Taşikardi
C) Ağız kuruluğu
D) Siklopleji
E) Hipertermi

Atropinin midriyazis yapıcı etkisi **1-2 gün** ve siklopleji etkisi **5-6 gün** sürdüğü için atropin retina muayenesinde fazla tercih edilmez. Retina muayenesinde **midriyazis ve siklopleji** istenen durumlarda gözdeki etkileri daha kısa olan **tropikamid, siklopentolat ve homatropin** lokal olarak kullanılır.

Doğru Cevap: D

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Parsiyel agonist ve membran stabilizan etki gösteren beta blokör örnekleri nelerdir?
Pindolol ve asebutolol

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

BETA BLOKÖRLER

β_1 reseptörleri selektif bloke eden beta blokörlere kardiyoselektif beta blokör adı verilir. β_1 ve β_2 reseptörleri birlikte bloke eden beta blokörler nonselektif beta blokörler olarak adlandırılır.

Nonselektif beta blokörler bronş düz kaslarını kasarlar ve hipoglisemi riskleri selektif β_1 blokörlerden daha fazladır. Astımı, KOAH'ı veya diyabeti olan hastalarda selektif β_1 blokörler tercih edilir.

Beta Blokörler

β_1	$\beta_1 + \beta_2$	$\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$
• Metoprolol • Nebivolol	• Propranolol • Sotalol	• Labetalol
• Bisoprolol • Seliprolol	• Nadolol • Pindolol	• Karvedilol
• Atenolol • Esmolol	• Timolol • Penbutolol	

Temel Bilimler 87. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 167

PARSİYEL AGONİST ETKİ

Pindolol en fazla olmak üzere **pindolol, asebutolol,** labetalol, penbutolol, karteolol, oksprenolol ve seliprolol intrinsik sempatomimetik etki (parsiyel agonist) yaparlar. Parsiyel agonistler **bradikardi yapmaz, periferik damarları kasmaz ve lipitleri olumsuz etkilemez.**

Bradikardisi veya periferik damar hastalığı olan hastalara başka bir endikasyon için beta blokör kullanılması gerekirse parsiyel agonist beta blokörler verilebilir.

MEMBRAN STABİLİZAN ETKİ

Propranolol, pindolol, asebutolol, labetolol ve metoprolol sodyum kanallarını bloke ederek membran stabilizan etki veya lokal anestezik etki yaparlar. Metoprolol yüksek dozda sodyum kanallarını bloke eder.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Oral biyoyararlanımı en yüksek olanlar **pindolol, sotalol,** penbutolol, betaksololdur. Santral sinir sistemine en fazla geçen **propranolol** ve penbutololdur. Depresyon ve korkulu rüya gibi santral yan tesirlere en fazla bu iki beta blokör neden olur.

Metoprolol ve karvedilol başta olmak üzere metabolizmalarında genetik polimorfizm gösteren **CYP2D6 enziminin** rolü fazladır. CYP2D6 eksikliğinde daha fazla bradikardi yaparlar. CYP2D6 enzimini inhibe eden fluoksetin veya kinidin ile alındıkları zaman yan tesirleri artar.

Yarı ömrü en kısa olan **landiolol** daha sonra **esmololdur.** Yarı ömrü en uzun beta blokörler **nadolol ve nebivololdur.**

Landiolol plazma psödokolinesteraz ve karboksilesteraz ile metabolize edilir; yarı ömrü 3-4 dakikadır. Supraventriküler taşikardi tedavisinde yalnızca intravenöz kullanılır.

Esmolol eritrosit esterazları tarafından metabolize edilir; yarı ömrü 9-10 dakikadır. Acil durumlarda yalnızca intravenöz kullanılır.

Atenolol, nadolol ve sotalol gibi bazı beta blokörler böbrekler yoluyla değişmeden elimine olur. Böbrek yetmezliği olanlarda bu beta blokörlerin dozlarını azaltmak gerekir.

Beta Blokörlerin Farmakokinetik Özellikleri

Farmakokinetik Özellik		Beta Blokör	
• Yarı ömrü en kısa	• Yarı ömrü en uzun	• Landiolol ve esmolol	• Nebivolol ve nadolol
• Plazma psödokolinesteraz ve karboksilesteraz ile metabolize edilen	• Oral biyoyararlanımı en yüksek	• Landiolol	• Pindolol ve sotalol
• Eritrosit esterazları tarafından metabolize edilen	• Böbrek ile itrah edilen	• Esmolol	• Atenolol, nadolol ve sotalol

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Parsiyel agonist ve membran stabilizan etki gösteren beta blokör örnekleri nelerdir?
Pindolol ve asebutolol

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Akut dönemde periferik vasküler direnci artırırlar. **Labetalol ve karvedilol** alfa$_1$ reseptörleri bloke ederek **nebivolol** endotelden NO salgısını artırarak **akut dönemde vazodilatasyon** yapar.

Negatif kronotropik, negatif inotropik ve negatif dromotropik etkileri vardır. **Pindolol** gibi parsiyel agonistlerin kalbi deprese edici etkileri daha düşüktür.

Aköz humor sekresyonunu azaltırlar. Nonselektif beta blokörlerden **timolol,** karteolol ve levobunolol ile selektif β_1 blokörlerden betaksolol glokom tedavisinde lokal kullanılır.

Kolesterol ve VLDL düzeyini artırırlar, HDL düzeyini azaltırlar. LDL-kolesterolu fazla değiştirmezler. **Parsiyel agonistlerin** endokrin ve metabolik yan tesir yapma riskleri daha düşüktür.

Kan şekeri üzerindeki net etkileri hipoglisemidir. Hipoglisemi komasında görülen taşikardi, terleme ve tremor gibi bulguları maskelerler. İnsülin ve sulfonilüre grubu oral antidiyabetiklerin **hipoglisemi** yapıcı etkilerini potansiyalize ederler.

T_4, T_3 dönüşümünü yapan 5'-deiyonidazı inhibe ederler. Hiperkalemiye neden olurlar.

Temel Bilimler 87. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 168

Beta Blokörler

β Blokör	Reseptör	Parsiyel Agonist	Membran Stabilizan Etki	Lipofilite
• Propranolol	$\beta_1 + \beta_2$		+	Yüksek
• Nadolol	$\beta_1 + \beta_2$			Düşük
• Penbutolol	$\beta_1 + \beta_2$	+		Yüksek
• **Pindolol**	**$\beta_1 + \beta_2$**	+++	+	Düşük
• Timolol	$\beta_1 + \beta_2$			Orta
• Sotalol	$\beta_1 + \beta_2$			Düşük
• Metoprolol	β_1		+	Orta
• Atenolol	β_1			Düşük
• Bisoprolol	β_1			Düşük
• Esmolol	β_1			Düşük
• **Asebutolol**	**β_1**	+	+	Düşük
• Labetalol	$\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$	+	+	Düşük
• Karvedilol	$\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$			Orta
• Karteolol	$\beta_1 + \beta_2$	++		Düşük
• Nebivolol	β_1			Düşük
• Seliprolol	β_1	+		Düşük
• Betaksolol	β_1			Orta

PROPRANOLOL

Sodyum kanallarını bloke ederek lokal anestezik etki yapar. Lipofilik özelliği fazla olduğu için migren profilaksisi, tremor performans anksiyetesinde **tercih** edilir. Hipertiroidide **en sık** kullanılan beta blokördür.

PİNDOLOL

Parsiyel agonist ve membran stabilizan etkisi vardır. Bradikardi ve PR uzaması yapımaz. Bradikardi varlığında tercih edilir. Lipitleri olumsuz etkileme özelliği düşüktür.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Parsiyel agonist ve membran stabilizan etki gösteren beta blokör örnekleri nelerdir?
Pindolol ve asebutolol

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

ACE İNHİBİTÖRLERİ (KAPTOPRİL / ENALAPRİL / LİZİNOPRİL / PERİNDOPRİL / PRİLLER)

- Anjiotensin II ve aldosteron düzeyini azaltırlar. Anjiotensin I, bradikinin, potasyum, renin salgısı ve renin aktivitesini artırırlar.

ENDİKASYONLARI

- Hipertansiyon, diyabetik nefropati, IgA nefropatisi, konjestif kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsünün sekonder profilaksisi ve sklerodermaya bağlı renal krizde kullanılırlar.
- Diyabette ve IgA nefropatisinde proteinüriyi önlerler. Diyabeti olan hipertansif hastalarda **ilk tercih** ilaçlardır.
- Periferik vasküler direnci ve kalbin ön ve art yükünü ve en önemlisi kalp ve damarlarda yeniden yapılanmayı (re-modeling) azaltarak **kalp yetmezliğinde ömrü uzatırlar.** Miyokart enfarktüsünde **mortaliteyi azaltırlar.**

KONTRENDİKASYONLARI

- Bilateral renal arter stenozu olanlarda daha fazla olmak üzere **akut böbrek yetmezliği** yaparlar. Bilateral renal arter stenozunda **kontrendikedirler.**
- Gebelerde kullanıldıklarında renal anomali ve oligohidroamniyoza neden olurlar. Gebelerde **kontrendikedirler.**

YAN TESİRLERİ

- En sık yan tesirleri bradikinin ve substans P birikimine bağlı ortaya çıkan **kuru öksürüktür.** En ciddi yan tesirleri bradikinin birikimine bağlı **anjioödemdir. Hiperkalemi** yaparlar.

ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (LOSARTAN / VALSARTAN / SARTANLAR)

- Anjiotensin II'nin AT_1 reseptörlerini bloke ederler. Anjiotensin II düzeyini, renin salgısını, plazma renin aktivitesini ve potasyum düzeyini artırırlar. Bradikinin birikimine neden olmadıkları için kuru öksürük ve anjioödem riskleri düşüktür. **Losartan** ürik asit düzeyini düşürdüğü için **gutu olan hipertansif hastalarda** tercih edilir.

ENDİKASYONLARI

- Hipertansiyon, diyabetik nefropati, IgA nefropatisi, konjestif kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsünün sekonder profilaksisi ve sklerodermaya bağlı renal krizde kullanılırlar.
- Diyabette ve IgA nefropatisinde proteinüriyi önlerler. Diyabeti olan hipertansif hastalarda **ilk tercih** ilaçlar ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleridir.
- Periferik vasküler direnci ve kalbin ön ve art yükünü ve en önemlisi kalp ve damarlarda yeniden yapılanmayı (re-modeling) azaltarak **kalp yetmezliğinde ömrü uzatırlar. Losartan** ürik asit düzeyini düşürdüğü için **gutu olan hipertansif hastalarda** tercih edilir.

KONTRENDİKASYONLARI VE YAN TESİRLERİ

- Bilateral renal arter stenozu olanlarda daha fazla olmak üzere **akut böbrek yetmezliği** yaparlar. Bilateral renal arter stenozunda **kontrendikedirler.** Renal anomali ve oligohidroamniyoza neden olurlar. Gebelerde **kontrendikedirler. Hiperkalemi** yaparlar.

ALİSKİREN

- Hipertansiyon tedavisinde oral yoldan kullanılan, anjiotensonojen anjiotensin I dönüşümünü azaltan non-peptit yapılı direkt renin inhibitörüdür. Potasyum düzeyini artırır.
- Plazma renin konsantrasyonunu artırmasına karşın renin aktivitesini azaltır. ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörlerinden farklı olarak **plazma renin aktivitesini inhibe eder.**

BETA BLOKÖRLER

- β_1 reseptörleri selektif bloke eden beta blokörlere kardiyoselektif beta blokör adı verilir. β_1 ve β_2 reseptörleri birlikte bloke eden beta blokörler nonselektif beta blokörler olarak adlandırılır.
- Nonselektif beta blokörler bronş düz kaslarını kasarlar ve hipoglisemi riskleri selektif β_1 blokörlerden daha fazladır. Astımı, KOAH'ı veya diyabeti olan hastalarda selektif β_1 blokörler tercih edilir.

Beta Blokörler

β_1	$\beta_1 + \beta_2$	$\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$
• Metoprolol	• Propranolol	• Labetalol
• Bisoprolol	• Nadolol	• Karvedilol
• Atenolol	• Timolol	
• Asebutolol	• Sotalol	
• Nebivolol	• Pindolol	
• Seliprolol	• Penbutolol	

Temel Bilimler 87. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 057

PARSİYEL AGONİST ETKİ

- Pindolol en fazla olmak üzere **pindolol, asebutolol,** labetalol, penbutolol, karteolol, oksprenolol ve seliprolol intrinsik sempatomimetik etki (parsiyel agonist) yaparlar. Parsiyel agonistler **bradikardi yapmaz, periferik damarları kasmaz ve lipitleri olumsuz etkilemez.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Parsiyel agonist ve membran stabilizan etki gösteren beta blokör örnekleri nelerdir?
Pindolol ve asebutolol

Temel Bilimler 87. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 058

oji

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

MEMBRAN STABİLİZAN ETKİ

- **Propranolol, pindolol, asebutolol,** labetolol ve metoprolol sodyum kanallarını bloke ederek membran stabilizan etki veya lokal anestezik etki yaparlar.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

- Yarı ömrü en kısa olan **landiolol** daha sonra **esmololdur.** Yarı ömrü en uzun beta blokörler **nadolol ve nebivololdur.**
- **Landiolol** plazma psödokolinesteraz ve karboksilesteraz ile metabolize edilir; yarı ömrü 3-4 dakikadır. Supraventriküler taşikardi tedavisinde yalnızca intravenöz kullanılır.
- **Esmolol** eritrosit esterazları tarafından metabolize edilir; yarı ömrü 9-10 dakikadır. Acil durumlarda yalnızca intravenöz kullanılır.

Beta Blokörlerin Farmakokinetik Özellikleri

Farmakokinetik Özellik	Beta Blokör
• Yarı ömrü en kısa	• Landiolol ve esmolol
• Plazma psödokolinesteraz ve karboksilesteraz ile metabolize edilen	• Landiolol
• Eritrosit esterazları tarafından metabolize edilen	• Esmolol
• Yarı ömrü en uzun	• Nebivolol ve nadolol
• Oral biyoyararlanımı en yüksek	• Pindolol ve sotalol
• Böbrek ile itrah edilen	• Atenolol, nadolol ve sotalol

PROPRANOLOL

- Lipofilik özelliği fazla olduğu için migren profilaksisi, tremor performans anksiyetesinde **tercih** edilir.

PİNDOLOL

- Parsiyel agonist ve membran stabilizan etkisi vardır. Bradikardi ve PR uzaması yapımaz. Bradikardi varlığında tercih edilir. Lipitleri olumsuz etkileme özelliği düşüktür.

SOTALOL

- Potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyel süresini uzatır. QT uzaması ve torsades de pointes yapan tek beta blokördür.

LABETALOL

- α_1, β_1 ve β_2 reseptörleri birlikte bloke eder. Parsiyel agonist ve membran stabilizan etkisi vardır. Alfa$_1$ reseptörleri bloke ederek akut dönemde vazodilatasyon yapar.

KARVEDİLOL

- α_1, β_1 ve β_2 reseptörleri birlikte bloke eder. Alfa$_1$ reseptörleri bloke ederek **akut dönemde vazodilatasyona** neden olur. Lipit peroksidasyonunu önleyerek antioksidan etki yapar. Zayıf kalsiyum kanal blokörü etkisi de vardır. Konjestif kalp yetmezliğinde **mortaliteyi azaltır.**

NEBİVOLOL

- β_3 reseptörlere agonist etki yaparak lipolizi uyarır. Endotelden **NO salgısını artırarak** akut dönemde **vazodilatasyon** yapar ve periferik vasküler direnci azaltır. İnsülin duyarlılığını artırabilir ve lipit profilini olumsuz etkilemez.

ASEBUTOLOL

- **Membran stabilizan ve parsiyel agonist etkisi vardır.**

SELİPROLOL

- β_1 **blokör,** β_2 **agonisttir.** NO salgısını artırabilir ve β_2 agonist etkisine bağlı bronkodilatasyon yapar.

ESMOLOL

- Eritrositlerde **esterazlar** tarafından metabolize edilir. En kısa etkili ikinci beta blokördür. Acil hipertansiyon, tirotoksikoz, supraventriküler taşikardi ve metilksantin zehirlenmesinde **yalnızca intravenöz** yoldan kullanılır.

LANDİOLOL

- Plazma psödokolinesteraz ve karboksilesteraz ile metabolize edilen yarı ömrü **en kısa** beta blokördür. Yarı ömrü 3-4 dakikadır. Supraventriküler taşikardi tedavisinde **yalnızca intravenöz** yoldan kullanılır.

Beta Blokörlerin Önemli Kullanımları

Önemli Endikasyonları	Kontrendikasyon / Dikkatli Kullanımları
• Hipertansiyon, stabil ve unstabil anjina, miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği	• Bradikardi, AV blok, variant anjina, akut kalp yetmezliği
• Sinüs taşikardisi, SVT ve atrial fibrilasyon, uzun QT sendromu, feokromastitoma	• Astım, KOAH, periferik damar hastalığı ve Raynaud sendromu
• Hipertiroidi, glokom, migren profilaksisi, esansiyel tremor ve performans anksiyetesi	

BETA BLOKÖRLERİN KULLANIMLARI

- Miyokart enfarktüsü öyküsü, sinüs taşikardisi, glokomu, migreni veya tremoru olan hipertansif hastalarda **öncelikle** tercih edilirler. Feokromasitomada alfa blokörle birlikte verilirler. Alfa blokör özelliği de olan **labetolol veya karvedilol** tek başına verilebilir.
- Miyokart enfarktüsünde mortaliteyi azaltırlar. Miyokart enfarktüsü ile birlikte sinüs taşikardisi varsa **en değerli** ilaçlardır. **Variant (vazospastik=prinz-metal) anjinada verilmezler.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Parsiyel agonist ve membran stabilizan etki gösteren beta blokör örnekleri nelerdir?
Pindolol ve asebutolol

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri renin salgısını, renin aktivitesini ve potasyum düzeyini artırır. ACE inhibitörleri anjiotensin II düzeyini azaltırken anjiotensin reseptör blokörleri anjiotensin II'yi artırır. **Doğru Cevap: A**

24. Orta şiddette astımı olan hipertansif hastada aşağıdaki beta blokörlerden hangisi en uygundur?

A) Propranolol B) Atenolol C) Sotalol
D) Labetalol E) Nadolol

Nonselektif beta blokörler bronş düz kaslarını kasarlar ve hipoglisemi riskleri selektif β_1 blokörlerden daha fazladır. Astımı, KOAH'ı veya diyabeti olan hastalarda selektif β_1 blokörler tercih edilir.

Tablo (Soru 24): Beta Blokörler

β_1	$\beta_1 + \beta_2$	$\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$
• Metoprolol	• Propranolol	• Labetalol
• Bisoprolol	• Nadolol	• Karvedilol
• Atenolol	• Timolol	
• Asebutolol	• Sotalol	
• Nebivolol	• Pindolol	
• Seliprolol	• Penbutolol	
• Esmolol		

Temel Bilimler 87. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 109

25. Parsiyel agonist ve membran stabilizan etki gösteren beta blokörler aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Propranolol ve metoprolol
B) Pindolol ve asebutolol
C) Landiolol ve esmolol
D) Nadalol ve nebivolol
E) Atenolol ve sotalol

$\beta_1 + \beta_2$ reseptörleri birlikte bloke eden **pindolol** ile β_1 reseptörleri selektif bloke eden **asebutolol** hem parsiyel agonist hem de membran stabilizan etki yaparlar.
Parsiyel agonistler **bradikardi yapmaz, periferik damarları kasmaz ve lipitleri olumsuz etkilemez.** Bradikardisi veya periferik damar hastalığı olan hastalara başka bir endikasyon için beta blokör kullanılması gerekirse parsiyel agonist beta blokörler verilebilir. **Doğru Cevap: B**

26. Aşağıda verilen farmakolojik özellik ve bu özelliğe uygun beta blokör çifti eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Parsiyel agonist ve membran stabilizan etki gösteren – Pindolol ve asebutolol
B) Yarılanma ömrü en kısa – Landiolol ve esmolol
C) Yarılanma ömrü en uzun – Nebivolol ve nadolol
D) Karaciğerde en fazla metabolize edilen – Atenolol ve nadalol
E) $\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$ birlikte bloke eden – Labetalol ve karvedilol

Temel Bilimler 87. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 109

Yarı ömrü en kısa olan **landiolol** daha sonra **esmololdur.** Yarı ömrü en uzun beta blokörler **nadolol ve nebivololdur.**
Landiolol plazma psödokolinesteraz ve karboksilesteraz ile metabolize edilir; yarı ömrü 3-4 dakikadır. Supraventriküler taşikardi tedavisinde **yalnızca intravenöz** kullanılır.
Esmolol eritrosit esterazları tarafından metabolize edilir; yarı ömrü 9-10 dakikadır. Acil durumlarda **yalnızca intravenöz** kullanılır.
Atenolol, nadolol ve sotalol gibi bazı beta blokörler böbrekler yoluyla değişmeden elimine olur. **Doğru Cevap: D**

27. Aşağıdaki beta blokörlerden hangisi farmakolojik özelliği ile birlikte verilmemiştir?

A) Sotalol – Potasyum kanallarını bloke ederek QT uzaması yapma
B) Nebivolol – Endotelden nitrik oksit sentezini artırarak vazodilatasyon yapma
C) Metoprolol – $Beta_2$ reseptörlere agonist etki yapma
D) Seliprolol – $Beta_2$ reseptörlere agonist etki yapma
E) Propranolol – Performans anksiyetesi ve esansiyel tremorda tercih edilme

Sotalol potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyel süresini (QT aralığı) uzatan ve torsades de pointes yapan **tek** beta blokördür.
Nebivolol β_3 reseptörlere agonist etki yaparak lipolizi uyarır. Endotelden **NO salgısını artırarak** akut dönemde **vazodilatasyon** yapar.
Seliprolol β_1 **blokör,** β_2 **agonisttir.** NO salgısını artırabilir ve β_2 agonist etkisine bağlı bronkodilatasyon yapar.
Propranolol lipofilik özelliği fazla olduğu için migren profilaksisi, tremor performans anksiyetesinde **tercih** edilir.
Doğru Cevap: C

28. Bradikardisi olan ve mutlak beta blokör kullanması gereken hastada aşağıdaki beta blokörlerden hangisi en uygundur?

A) Pindolol B) Nadolol C) Sotalol
D) Metoprolol E) Propranolol

Pindolol en fazla olmak üzere **pindolol, asebutolol, labetalol, penbutolol, karteolol, oksprenolol ve seliprolol** intrinsik sempatomimetik etki (parsiyel agonist) yaparlar. Parsiyel agonistler **bradikardi yapmaz, periferik damarları kasmaz ve lipitleri olumsuz etkilemez.** **Doğru Cevap: A**

29. Aşağıdakilerden hangisi labetalol, karvedilol ve nebivololun ortak özelliğidir?

A) Endotelden NO salgısını artırma
B) $Alfa_1$ reseptörleri de bloke etme
C) Astımı olan hastada kullanılmama
D) Antioksidan etki yapma
E) Akut dönemde vazodilatasyon yapma

Labetalol ve karvedilol $alfa_1$ reseptörleri bloke ederek **nebivolol** endotelden NO salgısını artırarak **akut dönemde vazodilatasyon** yapar. **Doğru Cevap: E**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltan tip 2 diyabet ilaçları hangileridir?
Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin gibi gliflozinler

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM — TUSEM

GLP-1 AGONİSTLERİ (EKSENATİD / LİRAGLUTİD / SEMAGLUTİD / GLUTİDLER)

Eksenatid, liksinetatid, liraglutid, dulaglutid, albiglutid ve semaglutid glukagon-like peptit-1 (GLP-1) reseptörlerine agonist etki yapan inkretin mimetik ilaçlardır. **Glukoz-bağımlı insülin salgısını artırırlar.** Glukagon salgısını azaltırlar. Mide boşalma süresini uzatırlar ve santral iştah merkezini baskılarlar.

Tip 2 diyabet tedavisinde subkutan yoldan kullanılırlar. **Liraglutid ve semaglutid** obezite tedavisinde de yararlıdır. **Hipoglisemi yapmazlar ve kilo kaybına neden olurlar.** Metformin ile birlikte obez hastalarda tercih edilirler.

En sık görülen yan tesirleri bulantı-kusma ve diyaredir. GLP-1 agonistlerinin hepsi **pankreatit riskini** artırır. Eksenatid ve liraglutid tiroid medüller kanseri riskini artırır. Ailesinde tiroid medüller kanseri veya multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN tip 2) öyküsü olanlarda kontrendikedirler.

Eksenatidin yarı ömrü 6 saat, liraglutidün 12 saat, albiglutid ile dulaglutidün 5 gün ve semaglutidin 7 gündür. Albiglutid, dulaglutid ve semaglutid haftada bir subkutan kullanılmaya uygundur.

GIP VE GLP-1 AGONİSTİ (TİRZEPATİD)

GIP ve GLP-1 reseptörlerine agonist etki yapar. GIP'e afinitesi daha fazladır. Glukoz aracılı insülin salgısını artırır. İştah merkezini baskılar. Tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde subkutan verilir. Hipoglisemi yapmaz, kilo kaybına neden olur.

DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ (STAGLİPTİN / VİLDAGLİPTİN / SAKSAGLİPTİN / GLİPTİNLER)

Sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin ve vildagliptin gibi gliptinler dipeptidil peptidaz-4'ü (DPP-4) inhibe ederek endojen GLP-1 ve GIP'in yıkımını azaltırlar. Endojen GLP-1 ve GIP'in etki süresini uzatırlar.

Glukoz-bağımlı insülin salgısını artırırlar. Glukagon salgısını azaltırlar. Mide boşalma süresini uzatırlar ve santral iştah merkezini baskılarlar.

Tip 2 diyabet tedavisinde oral yoldan kullanılırlar. **Hipoglisemi ve kilo artışı yapmazlar.** GLP-1 agonistleri ile birlikte kullanılmaları önerilmez.

En sık yan tesirleri nazofaranjit, üst solunum yolu enfeksiyonu ve baş ağrısıdır. Akut pankreatit ve alerjik reaksiyon geliştiğinde hemen kesilmelidirler.

Linagliptin safra yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliği olanlarda ve diyalize girenlerde doz ayarlanmadan kullanılabilir. **Saksagliptin** kalp yetmezliği riskinde artış yaptığı için kalp yetmezliği olanlar

İnsülin Salgısını Artıran İlaçlar

Mekanizma	Antidiyabetik İlaç
• ATP duyarlı potasyum kanalını kapatarak	• Sulfonilüreler • Glinidler
• Glukoz aracılı insülin salgısını artıranlar	• GLP-1 agonistleri • Tirzepatid • DPP-4 inhibitörleri

AMİLİN RESEPTÖR AGONİSTİ (PRAMLİNTİD)

Amilin reseptörlerine agonist etki yapan amilin peptit analoğudur. **Tip 1 ve tip 2 diyabet tedavisinde** subkutan kullanılır. Glukagon salgısını azaltır, mide boşalma süresini uzatır ve santral iştah merkezini baskılar.

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 137

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ (DAPAGLİFLOZİN / KANAGLİFLOZİN / EMPAGLİFLOZİN / GLİFLOZİNLER)

Majör etki yerleri böbreklerde **proksimal tubüldür.** **Kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, beksagliflozin ve sotagliflozin gibi gliflozinler** proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltırlar. İdrar ile glukoz, sodyum ve su itrahını artırırlar. Hipovolemi ve hipotansiyona neden olurlar.

Tip 2 diyabet tedavisinde oral yoldan kullanılırlar. Hipoglisemi riskleri düşüktür ve kilo kaybına neden olurlar. **Empagliflozin ve sotagliflozin** konjestif kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılır.

137

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltan tip 2 diyabet ilaçları hangileridir?
Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin gibi gliflozinler

- **Anjiyotensin reseptör blokörleri**
  - Tüm özellikleriyle ACE inhibitörlerine benzerler
  - ACE inhibitörlerinden farklı olarak **öksürüğe neden olmaz.**
- **Diüretikler**
  - Volüm fazlalığı olan hastalarda semptomatik rahatlama sağlar.
  - Preloadı azaltır.
  - **Loop grubu diüretikler (furosemid, torsemid)**
    - **En etkili** ve en çok kullanılan diüretiktir.
    - Volüm yükü olan hastalarda hızlı yanıt verir.
    - **Furosemid** → kısa etkili, **Torsemid** → uzun etkilidir.
    - Henle kulbunun çıkan kolundaki **Na-K-2Cl pompasını inhibe eder.**
    - **Yan etki**
- Hipoiyon **(hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, metabolik alkaloz)**
- Hipermetabolizma **(hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperürisemi)**
  - **GFR <30 ml/dk** durumunda verilebilen tek diüretiktir.
  - **Tiyazid diüretikler (hidroklorotiyazid, klortalidon, indapamid)**
    - Özellikle hipertansiyon ve osteoporozu olan kalp yetmezliği hastalarında tercih edilir.
    - Distal tübüldeki Na-Cl kanalını inhibe ederek etki gösterir.
    - **Yan etki** profili furosemide benzer ancak farklı olarak **hiperkalsemiye** neden olur.
    - **En fazla hiponatremi** yapan diüretiktir.
  - **Aldosteron antagonistleri (mineralokortikoid antagonistleri) (spironolakton-eplerenon)**
    - Remodelingi azaltarak mortaliteyi azaltır. EF<%30 veya EF %30-35 olan semptomatik hastalarda tedaviye eklenir
    - **Mortaliteyi azaltan tek diüretiktir.**
    - Aldosteron reseptörlerini bloklayarak sodyum-su atılımına ve potasyum hidrojen tutulumuna neden olur.
    - Bu etkiden ötürü **hiperkalemi** ve **metabolik asidoza** neden olur.
    - **Spironolakton** özellikle **antiandrojenik** olduğundan **jinekomastiye** neden olur. Eplerononda bu ihtimal çok daha düşüktür.
- **Beta blokör (metoprolol, bisoprolol, karvedilol)**
  - Kompanze kalp yetmezliğinde kullanılır.
  - **Dekompanze kalp yetmezliğinde yeri yoktur.**
  - Mortaliteyi azaltır.
  - **Kontraendikasyonları**
    - Astım

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 031

adin (sinoatrial nodda IfNa kanal blokörü) başlanmalıdır. **Stabil anjina pektoriste** de endikasyonu vardır.

- **SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empaglifozin, kanaglifozin)**
  - Proksimal tübüldeki **SGLT-2 kanalını bloke ederek** idrarla **glukoz ve su atılımına** neden olur.
  - **Preloadı azaltırlar.**
  - Mortaliteyi azaltırlar.
  - Özellikle **diyabeti olan kalp yetmezliği** hastalarında tercih edilir.
  - **Nefroprotektif** etkisi mevcuttur.

Standart düşük EF'li KY tedavisi
+ ACEİ / ARB
+ Spironolakton +– Furosemid/Tiyazid
+ Beta blokör
+ SGLT-2 İnhibitörü

- **Dijitaller (digoksin, digitoksin)**
  - **Na-K ATPaz inhibitörüdür.** Bu pompa inhibe edildiğinde hücre içinde sodyum birikir. Hücre içinde biriken sodyum kalsiyumun hücre dışına çıkmasını engeller. Sonuç olarak **hücre içinde kalsiyum** birikir. Bunun sonucunda **kardiyak kontraktilitede artış (pozitif inotrop)** meydana gelir.
  - **Dijitallerin total etkisi** → + inotrop, - kronotrop, - dromotrop
  - **Primer tedaviye yanıtsız** kalp yetmezliği tedavisinde tercih edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltan tip 2 diyabet ilaçları hangileridir?
Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin gibi gliflozinler

Meglitidinler (Repaglinid, Nateglinid, Mitiglinid)

- Etki mekanizmaları sülfonilürelere benzerler (Bu nedenle bu iki ilaç grubu **kombine edilmemelidir**).
- Hızlı insülin artışı yapmaları nedeni ile **öğünlerden hemen önce** alınırlar.
- Kısa etkili oldukları için **tokluk kan şekeri** üzerine etki gösterirler.

İnkretinler

GLP-1 agonistleri (inkretin analogları)

- **Eksenatid, Liraglutid, Semaglutid**, Albiglutid, Dulaglutid, Liksisenatid
- Genel olarak **subkutan** kullanılırlar (semaglutid'in oral formu da vardır).
- Glukoz bağımlı **insülin salınımı arttırırlar.**
- **Glukagon** sentezini ve hepatik glukoz salınımını **inhibe ederler**.
- Kan şekeri düzeyine göre etki gösterdikleri için **hipoglisemiye sebep olmazlar.**
- Gastrik boşalmayı yavaşlatır ve **santral etki ile** iştahı azaltırlar.
- **Kilo kaybı** sağlarlar (**Liraglutid ve Semaglutid obezite tedavisinde** kullanılır).
- **Liraglutid ve Semaglutid, kardiyovasküler olayları ve diyabetik nefropati riskini azaltır.**
- **Akut pankreatite** neden olabilirler.
- C-hücre hiperplazisi yapabilirler ve bu nedenle **medüller tiroid kanseri** riski, ailede **MEN-2 öyküsü** olanlarda kontrendikedirler.
- **Tirzepatid: Hem GİP** (glukoz bağımlı insülinoptropik peptid) **hem de GLP agonisti** (**dual agonist**).

DPP-4 inhibitörleri (Sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, saxagliptin vb.)

- Endojen inkretinlerin (GLP-1, GIP) yıkılmasını önlerler.
- **Oral** kullanılırlar.
- Kilo açısından **nötr** etkilidirler.
- **Pankreatit** yapabilirler.
- Linagliptin **böbrek yetmezliğinde** kullanımı güvenilirdir.
- **GLP-1 analogları** ile DPP-4 inhibitörleri **kombine kullanılamazlar.**

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 303

Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri (Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin vb.)

- **Proksimal tübüllerde** SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve **idrar yolu ile glukoz atılımını artırırlar.**
- İnsülinden bağımsız olarak etki gösterirler, insülin sekresyonunu veya duyarlılığını etkilemezler.
- Sodyum ve glukoz atılımına bağlı olarak **kilo kaybı** ve **kan basıncında düşüş** sağlarlar.
- Kalp yetmezliği ilişkili hastane yatışlarını ve **kardiyovasküler ölüm riskini azaltırlar.**
- **Albuminüri** etkileri vardır ve **diyabetik nefropati progresyonunu önler.**
- **Yan etkileri:**
  - **Genitoüriner** (özellikle kadınlarda) **enfeksiyon** riskinde artış,
  - Poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon,
  - Hastalık veya stres durumunda **öglisemik diyabetik ketoasidoz** gelişebilir.
  - **Canagliflozin** ile osteoporotik kemik fraktürleri ve diyabetik ülser, ampütasyon oranı artabilir.
  - **Dapagliflozin**, mesane kanseri gelişme riskini artırabilir.

Alfa-Glukozidaz inhibitörleri (Akarboz, miglitol)

- Glukozun bağırsaktan emilimini azaltırlar. **Tokluk kan şekeri** üzerine etkilidirler.
- GİS yakınmalarına yol açarlar: İshal, gaz, distansiyon vb.

Pramlintid

- Amilin analoğudur.
- **Hem tip 1 DM hem de tip 2 DM** tedavisinde kullanılabilir.
- Glukagon sekresyonunu azaltır, mide boşalmasını yavaşlatarak **kilo kaybı** sağlayabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltan tip 2 diyabet ilaçları hangileridir?
Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin gibi gliflozinler

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

GIP VE GLP-1 AGONİSTİ (TİRZEPATİD)

- GIP ve GLP-1 reseptörlerine agonist etki yapar. GIP'e afinitesi daha fazladır. Glukoz aracılı insülin salgısını artırır. İştah merkezini baskılar. Tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde subkutan verilir. Hipoglisemi yapmaz, kilo kaybına neden olur.

DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ (STAGLİPTİN / VİLDAGLİPTİN / SAKSAGLİPTİN / GLİPTİNLER)

- Dipeptidil peptidaz-4'ü (DPP-4) inhibe ederek endojen GLP-1 ve GIP'in yıkımını azaltırlar. **Glukoz-bağımlı insülin salgısını artırırlar.** Glukagon salgısını azaltırlar. Mide boşalma süresini uzatırlar ve santral iştah merkezini baskılarlar.
- Tip 2 diyabet tedavisinde oral yoldan kullanılırlar. **Hipoglisemi ve kilo artışı yapmazlar.**

İnsülin Salgısını Artıran İlaçlar

Mekanizma	Antidiyabetik İlaç
• ATP duyarlı potasyum kanalını kapatarak	• Sulfonilüreler • Glinidler
• Glukoz aracılı insülin salgısını artıranlar	• GLP-1 agonistleri • Tirzepatid • DPP-4 inhibitörleri

AMİLİN RESEPTÖR AGONİSTİ (PRAMLİNTİD)

- **Amilin reseptörlerine** agonist etki yapan amilin peptit analoğudur. **Tip 1 ve tip 2 diyabet tedavisinde**

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 050

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ (DAPAGLİFLOZİN / KANAGLİFLOZİN / EMPAGLİFLOZİN / GLİFLOZİNLER)

- Majör etki yerleri böbreklerde **proksimal tubüldür.** Proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltırlar. İdrar ile glukoz, sodyum ve su itrahını artırırlar. Hipovolemi ve hipotansiyona neden olurlar.
- Tip 2 diyabet tedavisinde oral yoldan kullanılırlar. Hipoglisemi riskleri düşüktür ve kilo kaybına neden olurlar. **Empagliflozin ve sotagliflozin** konjestif kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılır.
- Tip 2 diyabet tedavisi için gliflozin kullanan hastalarda **açlık kan şekeri normal sınırlarda olsa bile idrarda glukozüri pozitif** bulunur. İdrar ve genital mantar ve bakteri **enfeksiyon riskini** artırırlar.
- GLT-2 inhibitörlerinin bazı hekimler tarafından endikasyon dışı tip 1 diyabette kullanılması ile **ketoasidoz riskinde artış olur;** bu yüzden tip 1 diyabette kesinlikle kullanılmazlar.

Antidiyabetik İlaçların Önemli Özellikleri

Önemli Özellik	Antidiyabetik İlaç
• Tip 1 ve tip 2 diyabette kullanılanlar	• İnsülin ve pramlintid
• En fazla kilo artışı yapanlar	• İnsülin, sulfonilüre, glinid ve glitazon
• En fazla hipoglisemi yapanlar	• İnsülin, sulfonilüre, glinid ve pramlintid

ADRENAL KORTEKS HORMONLARI

GENEL BİLGİLER

- Kortizol salgılanması ACTH tarafından düzenlenir. **ACTH (kosintropin) infantil spazmda (West sendromu) ilk tercihtir.**
- **Oktreotid, lanreotid ve pasireotid gibi somatostatin analogları** ACTH salgısını azaltarak Cushing hastalığının medikal tedavisinde kullanılır.

PREPARATLAR

KORTİZOL (HİDROKORTİZON) / KORTİZON

- Antiinflamatuvar etkisi **en zayıf**, etki süresi **en kısa** iki kortikosteroiddir. Eşit antiinflamatuvar etki elde etmek için **en yüksek dozda** kullanılırlar. **Kortizon** yalnızca oral kullanılan ön ilaçtır.

DEKSAMETAZON / BETAMETAZON

- Antiinflamatuvar etki güçleri **en yüksek** ve etki süreleri **en uzun** preparatlardır. Eşit antiinflamatuvar etki elde etmek için **en düşük dozda** kullanılırlar. Sodyum-su tutucu mineralokortikoid **özellikleri yoktur.**

DEZOKSİKORTİKOSTERON (DOCA)

- Antiinflamatuvar etki yapmaz. **Yalnızca aldosteron benzeri etki** için parenteral veya pellet şeklinde verilir.

FLUDROKORTİZON

- Su ve tuz tutucu mineralokortikoid etkisi **en yüksek** kortikosteroiddir. Addison hastalığında **ilk tercihtir** ve yalnızca oral yoldan kullanılır.

KONTRENDİKASYONLARI

- Herpetik keratit ve aktif tüberkülozda mutlak kontrendikedirler. Peptik ülser, kalp yetmezliği, hipertansiyon, varisella, psikoz, diyabet, osteoporoz, katarakt ve glokom gibi hastalıklarda kullanılmamaları veya kullanılacaklarsa çok dikkatli olunması gerekir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltan tip 2 diyabet ilaçları hangileridir?
Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin gibi gliflozinler

- Yan etki furosemide benzer ancak hiperkalsemiye neden olur.

– **Aldosteron antagonistleri** (spironolakton, eplerenon)
- **Mortaliteyi azaltan** tek diüretik grubudur.
- **Hiperkalemi** ve **metabolik asidoza** neden olur.

• **Beta blokör (metoprolol, bisoprolol, nebivolol)**
– Kompanze kalp yetmezliğinde kullanılır. **Dekompanze**

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 016

de endikasyonu vardır.

• **SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empaglifozin, kanaglifozin)**
– Proksimal tübüldeki **SGLT-2 kanalını bloke ederek** idrarla **glukoz ve su atılımına** neden olur.
– **Preloadı azaltırlar.**
– Mortaliteyi azaltırlar.
– Özellikle **diyabeti olan kalp yetmezliği** hastalarında tercih edilir.
– **Nefroprotektif** etkisi mevcuttur.

Standart Düşük EF'li Ky Tedavisi
+ ACEİ/ARB
+ SPİRONOLAKTON +- FUROSEMİD/TİYAZİD
+ BETA BLOKÖR
+ SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ

Dijitaller (digoksin, digitoksin)
– **Na-K ATPaz inhibitörüdür.** Hücre içerisinde sodyum birikiminden dolayı Na-Ca exchanger'ı sodyumu dışarı atarken **hücre içerisinde kalsiyum birikmesine** neden olur.
– **Total etki** → pozitif inotrop, negatif kronotrop ve dromotrop
– **Atriyal fibrilasyon + kalp yetmezliğinde** endikedir.
– Terapötik aralık dardır.

Dijital İntoksikasyonu

Kolaylaştıran Bazı Faktörler			
• İleri yaş, kaşeksi (kas↓) • Böbrek yetmezliği	• Hipertiroidi	• Hipo (K, Mg) • Hiperkalsemi	• Kardiyak amiloidoz
Klinik Tablo			
• **GİS:** İştahsızlık, bulantı, kusma vb → İlk bulgular • **Nöropsikiyatrik:** Konfüzyon, deliryum vb.		• **Optik:** Sarı-yeşil diskromatopsi	
EKG bulguları			
Terapötik dozda • PR aralığı uzar	• ST segment çöker • QT intervali kısalır	**İntoksikosyonda** • Sinüs brakardisi, AV blok • Blagimine ventriküler ekstrasistol	• AV bloklu atriyal taşikardi • Ventriküler aritmiler ***Sinüs taşikardisi hariç!!!
Tedavi			
• İlk olarak ilaç kesilir • Elektrolit bozuklukları düzeltilir • Ventriküler aritmiler için lidokain tercih edilir		• Bradikardi ve AV bloklar için atropin verilebilir, yanıtsızsa **geçici pacemaker** takılabilir • Ağır vakalarda dijital antikorları kullanılabilir ***Hemodiyalizin tedavide yeri yoktur	

• **ARNI (anjiyotensin reseptör blokörü + neprisilin inhibitörü) (valsartan/sakubitril)(entresto)**
– Tedavi dirençli hastalarda özellikle **sakubitril + valsartan** kombinasyonu başlanmalıdır. **Sakubitril neprisilin inhibitörüdür.** Neprisilin brain natriüretik peptid(BNP)'yi parçalayan enzimdir. Neprisilin inhibe olduğunda BNP yıkımı engellenir. BNP artışı ile idrarla sodyum ve su atılır. Preloadı azaltır.
– **Sakubitril** anjiyotensin reseptör sayısını artırdığından dolayı ARB (valsartan) ile kombine verilmelidir.
• **Pozitif inotropik ajanlar** (dopamin, dobutamin)
• **Cihaz tedavileri**
– **ICD (intrakardiyak defibrilatör)**
- **Malign aritmileri** önlemek amacıyla kullanılır.
- **EF<%35 + semptomatik** hasta veya **EF<%30 + asemptomatik** hastada takılır.
- **Yaşam beklentisi 1 yıldan fazla** olmalıdır.
- Akut miyokard infarktüsünden **40 gün sonra takılabilir.**

– **CRT (kardiyak resenkronizasyon tedavisi)**
- Ventriküllerin eşzamanlı kasılmasını sağlayan pil benzeri cihazdır.
- **CRT endikasyonu**
  - Sinüs ritmi
  - Sol dal bloğu
  - QRS >120 milisaniye
  - EF <%35 + semptomatik hasta

Kalp Yetersizliğinde Mortaliteyi Azaltan İlaçlar
+ ACE inhibitörleri
+ Angiotensin reseptör blokerleri
+ β blokerler
+ Mineralokortikoid reseptör antagonistleri
+ Hidralazin + izosorbit dinitrat kombinasyonu
+ Sakubitril

EF KORUNMUŞ KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ
• Diüretikler ve SGLT-2 inhibitörleri volüm fazlalığını azaltmak amacıyla kullanılabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltan tip 2 diyabet ilaçları hangileridir?
Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin gibi gliflozinler

TEDAVİ

İnsülin sensivitesini arttıran ilaçlar

Metformin (Biguanidler)

- Herhangi bir kontrendikasyonu yoksa tip 2 DM tedavisinde **ilk tercih** ajandır.
- **İnsülin duyarlılığını artırır.**
- **Karaciğer'de glukoneogenezi inhibe eder** (en önemli etkisi).
- Periferik glukoz kullanımını hafif artırır.
- Özellikle GİS yan etkileri nedeni ile **kilo kaybı** sağlayabilir.
- İnsülin salınımını arttırmadığı için **hipoglisemi yapmaz.**
- **Yan etkileri:**
  - En sık gastrointestinal yakınmalar, dispeptik yan etkiler görülür.
  - Vitamin B12 eksikliği de görülebilir.
  - **Laktik asidoz** ise en önemli yan etkisidir.
- **Kontrendike olduğu durumlar--------> laktik asidoz riskinin yüksek olduğu durumlar:**
  - **Böbrek yetmezliği (GFR <30 mL/min),**
  - **Ciddi hipoksi** (Kronik pulmoner hastalık, KOAH),
  - **Anstabil konjestif kalp yetmezliği**, akut koroner sendrom,
  - Karaciğer yetmezliği, siroz, asidoz varlığı,
  - İntravenöz radyokontrast madde kullanımı veya cerrahi girişim

Pioglitazon ve Rosiglitazon (Tiazolidinedionlar)

- PPAR-gama aktivasyonu yaparlar. Hepatik glukoneogenez azalır.
- Kas ve yağ dokusunda **insülin duyarlılığını artırarak** etki gösterirler.
- **Yağlı karaciğer hastalığı** tedavisinde kullanılabilir.
- **Yan etkileri:**
  - Sıvı-tuz retansiyonu, periferik ödem, **kilo artışı**
  - Konjestif **kalp yetmezliğinde kötüleşme,**
  - Postmenapozal kadınlarda **osteoporoz/kemik kırık riskinde artış,**
  - **Mesane kanseri** riskinde artış (tartışmalı)

İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar

Sülfanilüreler (Gliburid, glipizid, gliklazid, glibenklamid vb.)

- **ATP bağımlı potasyum kanalını kapatarak** pankreas beta hücrelerinden **insülin salınımını arttırırlar.**
- İnsülin sekresyonunu arttırdıkları için **hipoglisemi riski** vardır.
- Hafif **kilo artışı** yapabilirler.

Meglitidinler (Repaglinid, Nateglinid, Mitiglinid)

- Etki mekanizmaları sülfonilürelere benzerler (Bu nedenle bu iki ilaç grubu **kombine edilmemelidir**).

İnkretinler

GLP-1 agonistleri (inkretin analogları)

- **Eksenatid, Liraglutid, Semaglutid**, Albiglutid, Dulaglutid, Liksisenatid
- Genel olarak **subkutan** kullanılırlar (semaglutid'in oral formu da vardır).
- **insülin salınımı arttırırlar--------> glukoz bağımlı olduğu için hipoglisemi yapmazlar !**
- **Glukagon** sentezini ve hepatik glukoz salınımını **inhibe ederler.**
- **Gastrik boşalmayı yavaşlatır** ve **santral etki ile** iştahı azaltırlar.
- **Kilo kaybı** sağlarlar (**Liraglutid ve Semaglutid obezite tedavisinde** kullanılır).
- **Liraglutid ve Semaglutid, kardiyovasküler olayları ve diyabetik nefropati riskini azaltır.**
- **Akut pankreatite** neden olabilirler.
- **Medüller tiroid kanseri** riski, ailede **MEN-2 öyküsü** olanlarda kontrendikedirler.
- **Tirzepatid: Hem GİP** (glukoz bağımlı insülinoptropik peptid) **hem de GLP agonisti (dual agonist)**.

DPP-4 inhibitörleri (Sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, saxagliptin vb.)

- Endojen inkretinlerin (GLP-1, GIP) yıkılmasını önlerler.
- **Oral** kullanılırlar. Kilo açısından **nötr** etkilidirler.
- **Pankreatit** yapabilirler.
- Linagliptin **böbrek yetmezliğinde** kullanımı güvenilirdir.

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 128

Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri (Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin vb.)

- **Proksimal tübüllerde** glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve **idrar yolu ile glukoz atılımını artırırlar.**
- Sodyum ve glukoz atılımına bağlı olarak **kilo kaybı** ve **kan basıncında düşüş** sağlarlar.
- Kalp yetmezliği ilişkili hastane yatışlarını ve **kardiyovasküler ölüm riskini azaltırlar.**
- **Albuminüri** etkileri vardır ve **diyabetik nefropati progresyonunu önler.**
- **Yan etkileri:**
  - **Genitoüriner** (özellikle kadınlarda) **enfeksiyon** riskinde artış,
  - Poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon,
  - Hastalık veya stres durumunda **öglisemik diyabetik ketoasidoz** gelişebilir.
  - **Canagliflozin** ile osteoporotik kemik fraktürleri ve diyabetik ülser, ampütasyon oranı artabilir.
  - **Dapagliflozin**, mesane kanseri gelişme riskini artırabilir.

Alfa-Glukozidaz inhibitörleri (Akarboz, miglitol)

- Glukozun bağırsaktan emilimini azaltırlar. **Tokluk kan şekeri** üzerine etkilidirler.

Pramlintid

- Amilin analoğudur. **Hem tip 1 DM hem de tip 2 DM** tedavisinde kullanılabilir.
- Glukagon sekresyonunu azaltır, mide boşalmasını yavaşlatarak **kilo kaybı** sağlayabilir.

İnsülin tedavisi endikasyonları

- Oral antidiyabetikler ile kontrol altına alınamayan tip 2 DM varlığı,

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltan tip 2 diyabet ilaçları hangileridir?
Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin gibi gliflozinler

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

22. Tirzepatid ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
A) GIP ve GLP-1 reseptörlerine agonist etki yapar.
B) Glukoz aracılı insülin salgısını artırır.
C) Tip 2 diyabet tedavisinde subkutan verilir.
D) En sık yan tesiri kilo artışıdır.
E) Hipoglisemi yapmaz.

GIP VE GLP-1 AGONİSTİ (TİRZEPATİD)
GIP ve GLP-1 reseptörlerine agonist etki yapar. GIP'e afinitesi daha fazladır. Glukoz aracılı insülin salgısını artırır. İştah merkezini baskılar. Tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde subkutan verilir. Hipoglisemi yapmaz, kilo kaybına neden olur.
Doğru Cevap: D

23. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi endojen GLP-1'in etki süresini uzatarak tip 2 diyabet tedavisinde oral yoldan kullanılır?
A) Liraglutid B) Pramlintid C) Sitagliptin
D) Dapagliflozin E) Repaglinid

DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ (STAGLİPTİN / VİLDAGLİPTİN / SAKSAGLİPTİN / GLİPTİNLER)
Sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin ve vildagliptin gibi gliptinler dipeptidil peptidaz-4'ü (DPP-4) inhibe ederek endojen GLP-1 ve GIP'in yıkımını azaltırlar. Endojen GLP-1 ve GIP'in etki süresini uzatırlar. **Doğru Cevap: C**

24.
I. Liraglutid II. Tirzepatid
III. Vildagliptin IV. Glibenklamid
Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan yukarıdaki ilaçlardan hangileri glukoz-aracılı insülin salgısını artırır?
A) I, II ve III B) I ve III C) II ve IV
D) Yalnız IV E) I, II, III ve IV

Tablo (Soru 24): İnsülin Salgısını Artıran İlaçlar

Mekanizma	Antidiyabetik İlaç
• ATP duyarlı potasyum kanalını kapatarak	• Sülfonilüreler • Glinidler
• Glukoz aracılı insülin salgısını artıranlar	• GLP-1 agonistleri • Tirzepatid • DPP-4 inhibitörleri

Doğru Cevap: A

25.
I. Gliburid II. Eksenatid
III. Nateglinid IV. Linagliptin
Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan yukarıdaki ilaçlardan hangileri insülin salgısını artırmasına rağmen hipoglisemi ve kilo alımı yapmaz?
A) I, II ve III B) I ve III C) II ve IV
D) Yalnız IV E) I, II, III ve IV

GLP-1 agonistleri, GLP-1 ve GIP agonisti (tirzepatid) ve DPP-4 inhibitörleri glukoz aracılı insülin salgısını artırdıkları için hipoglisemi, mide boşalma süresini uzattıkları ve iştah merkezini baskıladıkları için de kilo alımı yapmazlar. **Doğru Cevap: C**

26. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan aşağıdaki DPP-4 inhibitörlerinden hangisi böbrek yetmezliği olanlarda ve diyalize girenlerde en uygundur?
A) Sitagliptin B) Vildagliptin
C) Saksagliptin D) Alogliptin
E) Linagliptin

Linagliptin primer olarak safra yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliği olanlarda ve diyalize girenlerde doz ayarlanmadan kullanılabilir. **Doğru Cevap: E**

27.
I. Glukagon salgısını azaltır.
II. Mide boşalma süresini uzatır.
III. İştah merkezini baskılar.
IV. Glukoz aracılı insülin salgısını artırır.
Yukarıdakilerden hangileri tip 1 ve tip 2 diyabette subkutan kullanılan pramlintidin etkileridir?
A) I, II ve III B) I ve III C) II ve IV
D) Yalnız IV E) I, II, III ve IV

AMİLİN RESEPTÖR AGONİSTİ (PRAMLİNTİD)
Amilin reseptörlerine agonist etki yapan amilin peptit

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 089

28. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltır?
A) Saksagliptin B) Empagliflozin
C) Pramlintid D) Albiglutid
E) Pioglitazon

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ (DAPAGLİFLOZİN / KANAGLİFLOZİN / EMPAGLİFLOZİN / GLİFLOZİNLER)
Majör etki yerleri böbreklerde **proksimal tubüldür. Kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ıpragliflozin, beksagliflozin ve sotagliflozin gibi gliflozinler** proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltırlar. İdrar ile glukoz, sodyum ve su itrahını artırırlar. Hipovolemi ve hipotansiyona neden olurlar. **Doğru Cevap: B**

29. Diyabet tedavisinde kullanılan SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
A) İdrar ile glukoz, sodyum ve su itrahını artırırlar.
B) Hipoglisemi riskleri düşüktür ve kilo kaybına neden olurlar.
C) Açlık kan şekeri normal sınırlarda olsa bile idrarda glukozüri pozitif bulunur.
D) İdrar ve genital mantar ve bakteri enfeksiyon riskini artırırlar.
E) Tip 1 diyabette insülinin etkinliğini artırmak için de yararlıdırlar.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltan tip 2 diyabet ilaçları hangileridir?
Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin gibi gliflozinler

Diyabet tedavisinde kilo kaybettiren ve kilo aldıran ilaçlar önemlidir.

Tablo (Soru 129)

Kilo Kaybı Yapanlar	Kilo Artışı Yapanlar
Metformin	İnsülin
Glp-1 Analogları	Sülfanilüreler
Sglt-2 İnhibitörleri	Glinidler
Pramlintid	Pioglitazon

Exenatide, Liraglutide, Semaglutide gibi GLP-1 analogları kilo kaybı sağlar.

Liraglutide ve Semaglutide'in obezitede de endikasyonu vardır.

Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin **gibi SGLT-2 inhibitörlerinin de kilo kaybettirici** etkileri bulunmaktadır.

Linagliptin, sitagliptin gibi gliptinler yani **DPP-4 inhibitörleri** ise kilo açısından **nötr** etkiye sahiptir. **Doğru Cevap: A**

130. Kırk sekiz yaşında erkek, çok su içme ve idrara çıkma şikayeti ile tetkik edilirken açlık kan şekeri 210mg/dl, HbA1c düzeyi 9.4 tespit ediliyor. Özgeçmişinde koroner arter hastalığı nedeniyle stent öyküsü olduğu ve en son yapılan ekokardiyografisinde Ejeksiyon fraksiyonunun %45 saptanıldığı öğreniliyor.

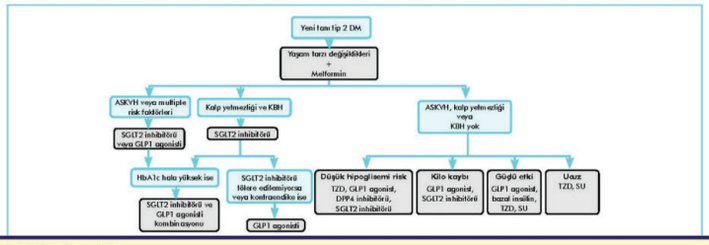
Bu hastanın diyabet tedavisinde aşağıdaki ajanlardan hangisini başlamak kardiyak mortalite üzerine olumlu etki sağlayabilir?

A) Gliklazid B) Liraglutide C) Sitagliptin
D) Metformin E) Pramlintid

Diyabet tedavisinde **kardiyak mortalite üzerine olumlu etki** dendiğinde ilk akla gelmesi gereken ilaç grubu **SGLT-2 inhibitörleri** (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) olmalıdır.

Ancak bu noktada **GLP-1 analoglarından** özellikle Liraglutide ve semaglutidin de **kardiyak açıdan sağkalım katkısı** sağlayabileceği unutulmamalıdır.

Diyabet tedavisinin tek bir doğrusu yoktur. Kimde hangi ilacı ön plana çıkarmak gerektiği veya kimde hangi ilacın kontrendike olduğu iyi bilinmelidir.



Temel Bilimler 88. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı Sayfa 242

(131 ve 132.soruların açıklamaları ortaktır.)

131. SGLT-2 inhibitörleri böbrekte hangi tübül üzerinden etki gösterirler?

A) Proksimal tübül B) Henle inen kulbu
C) Henle çıkan kulbu D) Toplayıcı tübül
E) Distal tübül

Doğru Cevap: A

132. SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Sodyum atılımı artışına yol açarak tansiyonu düşürürler
B) Glukozüriye neden olabilirler
C) Sistit yan etkileri arasındadır
D) Öglisemik ketoasidoz tablosuna yol açabilirler
E) Hiperürisemiye yol açabilirler

Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri (Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin vb.)

Proksimal tübüllerde SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve **idrar yolu ile glukoz atılımını artırırlar.**

Sodyum ve glukoz atılımına bağlı olarak **kilo kaybı** ve **kan basınında düşüş** sağlarlar.

Kalp yetmezliği ilişkili hastane yatışlarını ve **kardiyovasküler ölüm riskini azaltırlar.**

Albuminüri etkileri vardır ve **diyabetik nefropati progresyonunu önler.**

Hiperürisemi yapması **beklenmez.** Tam tersi proksimal tübül üzerinden ürik asit atılımını arttırabilir.

Yan etkileri:

Genitoüriner (özellikle kadınlarda) **enfeksiyon** riskinde artış, Poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon,

Hastalık veya stres durumunda **öglisemik diyabetik ketoasidoz** gelişebilir.

Doğru Cevap: E

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Proksimal tubülde sodyum-glukoz ko-transporter-2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukozun reabsorpsiyonu azaltan tip 2 diyabet ilaçları hangileridir?
Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin gibi gliflozinler

Diyabet tedavisinde kilo kaybettiren ve kilo aldıran ilaçlar önemlidir.

Tablo (Soru 129)

Kilo Kaybı Yapanlar	Kilo Artışı Yapanlar
Metformin	İnsülin
Glp-1 Analogları	Sülfanilüreler
Sglt-2 İnhibitörleri	Glinidler
Pramlintid	Pioglitazon

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 242

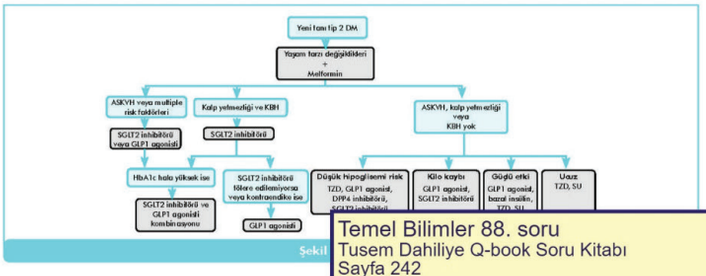
Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin **gibi SGLT-2 inhibitörlerinin de kilo kaybettirici** etkileri bulunmaktadır.
Linagliptin, sitagliptin gibi gliptinler yani **DPP-4 inhibitörleri** ise kilo açısından **nötr** etkiye sahiptir. **Doğru Cevap: A**

130. Kırk sekiz yaşında erkek, çok su içme ve idrara çıkma şikayeti ile tetkik edilirken açlık kan şekeri 210mg/dl, HbA1c düzeyi 9.4 tespit ediliyor. Özgeçmişinde koroner arter hastalığı nedeniyle stent öyküsü olduğu ve en son yapılan ekokardiyografisinde Ejeksiyon fraksiyonunun %45 saptanıldığı öğreniliyor.

Bu hastanın diyabet tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisini başlamak kardiyak

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 242

Diyabet tedavisinde **kardiyak mortalite üzerine olumlu etki** dendiğinde ilk akla gelmesi gereken ilaç grubu **SGLT-2 inhibitörleri** (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) olmalıdır.
Ancak bu noktada **GLP-1 analoglarından** özellikle Liraglutide ve semaglutidin de **kardiyak açıdan sağkalım katkısı** sağlayabileceği unutulmamalıdır.
Diyabet tedavisinin tek bir doğrusu yoktur. Kimde hangi ilacı ön plana çıkarmak gerektiği veya kimde hangi ilacın kontrendike olduğu iyi bilinmelidir.



Şekil

Temel Bilimler 88. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 242

(131 ve 132.soruların açıklamaları ortaktır.)

Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri (Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin vb.)

Proksimal tübüllerde SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve **idrar yolu ile glukoz atılımını artırırlar.**
Sodyum ve glukoz atılımına bağlı olarak **kilo kaybı** ve **kan basınında düşüş** sağlarlar.
Kalp yetmezliği ilişkili hastane yatışlarını ve **kardiyovasküler ölüm riskini azaltırlar.**
Albuminüri etkileri vardır ve **diyabetik nefropati progresyonunu önler.**
Hiperürisemi yapması **beklenmez.** Tam tersi proksimal tübül üzerinden ürik asit atılımını arttırabilir.
Yan etkileri:
Genitoüriner (özellikle kadınlarda) **enfeksiyon** riskinde artış, Poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon,
Hastalık veya stres durumunda **öglisemik diyabetik ketoasidoz** gelişebilir.

Doğru Cevap: E

131. SGLT-2 inhibitörleri böbrekte hangi tübül üzerinden etki gösterirler?

A) Proksimal tübül
B) Henle inen kulbu
C) Henle çıkan kulbu
D) Toplayıcı tübül
E) Distal tübül

Doğru Cevap: A

132. SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Sodyum atılımı artışına yol açarak tansiyonu düşürürler
B) Glukozüriye neden olabilirler
C) Sistit yan etkileri arasındadır
D) Öglisemik ketoasidoz tablosuna yol açabilirler
E) Hiperürisemiye yol açabilirler

Orijinal Soru: Temel Bilimler 89

89. Dopamin reseptörlerine agonist etki yaparak Parkinson ve huzursuz bacaklar sendromunda kullanılan ilaçlar hangileridir?
Ropirinol, pramipeksol ve rotigotin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

FARMAKOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ TUSEM

DOPAMİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Dopamin reseptörlerini doğrudan uyarırlar. Bradikineziye tremordan daha etkilidirler. Ergot yapısında olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrılırlar. Ergot yapısında olanlar yan tesirlerinin daha fazla olmasından dolayı daha az tercih edilir.

Postural hipotansiyon ve aritmilere neden olurlar. Bromokriptin gibi ergot deriveleri ağrısız vasküler vazospazm, el-ayakta kırmızı ağrılı şişme (eritromelalji) ve retroperitoneal fibrozis yaparlar.

Öfori, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi santral yan tesirleri vardır. Diskinezi ve on-off sendromu yapma riskleri L-dopa'dan daha azdır.

Parkinson'da Kullanılan Dopamin Reseptör Agonistleri

Ergot	Ergot
• Bromokriptin	• Pramipeksol
• Kabergolin	• Ropirinol
• Pergolid	• Rotigotin
• Lizurid	• Apomorfin
• Lergotril	

Mezolimbik sistemde D_2 ve D_3 reseptörlerini aktive etmelerine bağlı olarak **seksüel istek artışı, uzun süreli amaçsız basmakalıp davranışlar, aşırı yeme, bahis oyunları ve alış-veriş merakı** gibi davranış bozuklukları görülebilir.

BROMOKRİPTİN

Dopamin D_2 reseptörlerine agonist etki yapan ergot derivesidir. Bradikineziye tremordan daha etkilidir. **Parkinson, akromegali,** erkek ve kadında **hiperprolaktinemi, nöroleptik malign sendrom ve bazı ülkelerde tip 2 diyabet tedavisinde de kullanılır. Lergotril** bromokriptin ile benzer etki mekanizmasına sahip Parkinson tedavisinde kullanılan yeni bir ilaçtır.

KABERGOLİN

Dopamin D_2 reseptörlerine agonist etki yapan ergot derivesidir. Bradikineziye tremordan daha etkilidir. **Parkinson, akromegali** ve erkek ve kadında **hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılır. Uzun etkili olduğu için genellikle haftada 1 kullanılır.

PERGOLİD

Temel Bilimler 89. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 063

PRAMİPEKSOL

Dopamin D_3 reseptörlerine D_2 reseptörlerine göre daha güçlü agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Nöroprotektif etkisi de olabilir. Bradikineziye daha etkilidir. Orta şiddetteki Parkinson'da tek başına etkilidir. **Huzursuz bacaklar sendromunun** tedavisinde de tercih edilir.

ROPİRİNOL

Dopamin D_2 reseptörlerine daha güçlü agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Bradikineziye daha etkilidir. Orta şiddetteki Parkinson'da tek başına kullanılabilir. **Huzursuz bacaklar sendromunun** tedavisinde de tercih edilir.

ROTİGOTİN

Dopamin reseptörlerine agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Erken dönem Parkinson hastalığı ve huzursuz bacaklar sendromunda **transdermal** kullanılır. Geç dönem Parkinson'da etkinliği tam bilinmemektedir.

63

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 89

89. Dopamin reseptörlerine agonist etki yaparak Parkinson ve huzursuz bacaklar sendromunda kullanılan ilaçlar hangileridir?
Ropirinol, pramipeksol ve rotigotin

Temel Bilimler 89. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 065

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

Tedavide dopamin reseptör agonisti **pramipeksol, ropirinol veya rotigotin,** voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eden gabapentin veya pregabalin ya da benzodiazepinlerden **klonazepam** tercih edilir. Opiyat ilaçlar da yararlıdır.

TİK

Tedavide veziküler amin pompasını inhibe eden tetrabenazin, dopamin reseptörlerini bloke eden haloperidol, flufenazin, pimozid veya aripiprazol, santral etkili alfa$_2$ agonist klonidin ve guanfasin ile klonazepam yararlıdır.

WİLSON HASTALIĞI

Tedavide bakır şelatörü **penisilamin** kullanılır. Penisilamin hastaların bir kısmında nörolojik yan tesir yapar. Bakır şelatörü **trientin** penisilamine bağlı nörolojik yan tesirler ortaya çıktığında kullanılır.

Tetratiomolibdat nörolojik hastalığı olanlarda nörolojik fonksiyonları trientinden daha fazla koruyabilir. Wilson hastalığında bakırın feçesle itrahını artırmak için çinko asetat da verilir.

ANTİPSİKOTİK (NÖROLEPTİK) İLAÇLAR

GENEL BİLGİLER

Şizofreni, bipolar hastalık, psikotik depresyon, senil psikoz, ilaçlara bağlı psikoz tedavisinde kullanılırlar. Klasik antipsikotikler ve atipik antipsikotikler olmak üzere iki grupta incelenirler. Öfori, halüsinasyon ve bağımlılık yapmazlar.

Psikotik hastalıkların nörokimyasal mekanizması net olmamakla birlikte beyinde **dopamin, serotonin ve glutamat** ile ilişkisi olduğunu gösteren kanıtlar vardır.

Bitopertin ve sarkoserin gibi glisin transporter-1 reseptör (Gly-T) inhibitörleri şizofreni tedavisi için geliştirilmektedirler.

Antipsikotik İlaçlar

Klasik Antipsikotikler		Atipik Antipsikotikler	
Klorpromazin	Klorprotiksen	Klozapin	Kariprazin
Tioridazin	Zuklupentiksol	Olanzapin	Sertindol
Flufenazin	Loksapin	Aripiprazol / Breksipiprazol	Amisulpirid
Proklorfenazin	Pimozid	Risperidon / Paliperidon	Pimavanserin
Tiotiksen	Haloperidol	Ketiyapin	Lumateperon
		Ziprasidon / Lurasidon	

ETKİ MEKANİZMALARI

D_2, 5-HT_{2A}, α_1, muskarinik ve H_1 reseptörlerini bloke ederler. **Klasik antipsikotikler** D_2 reseptörlerini atipik antipsikotiklere göre **daha güçlü** bloke eder.

Mezolimbik yolaktaki D_2 reseptörlerinin %60'ından fazlası bloke edildiği zaman halüsinasyonlar kaybolur ve antipsikotik etki ortaya çıkar. Klasik antipsikotikler şizofrenide görülen **pozitif semptomlara** karşı kullanılırlar.

Nigrostriatal yolakta postsinaptik D_2 reseptörlerinin %80'den fazlasını bloke olursa **ekstrapiramidal yan tesirler** (EPYE) ortaya çıkar. **Haloperidol en fazla olmak üzere** klasik ilaçlar daha fazla ekstrapiramidal yan tesir yapar.

Tioridazin dışındaki klasik antipsikotikler area postremada D_2 reseptörlerini bloke ederek **antiemetik etki** yaparlar.

Tuberoinfundibuler yolakta (median eminence) D_2 reseptörlerini bloke ederek **hiperprolaktinemi, amenore-galaktore, libido kaybı, infertilite ve osteoporoza** neden olurlar.

Klozapin ve olanzapin gibi atipik antipsikotikler D_2 reseptörlerini daha zayıf (%30-50) bloke eder. Atipik antipsikotiklerin 5-HT_{2A} reseptörlerine afinitesi daha fazladır. **D_2/5-HT_{2A} afinite oranı** klasik ilaçlarda daha yüksektir.

65

Orijinal Soru: Temel Bilimler 89

89. Dopamin reseptörlerine agonist etki yaparak Parkinson ve huzursuz bacaklar sendromunda kullanılan ilaçlar hangileridir?
Ropirinol, pramipeksol ve rotigotin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

PARKİNSON TEDAVİSİ

LEVODOPA (L-DOPA)

- Beyinde dopa dekarboksilaz ile dopamine dönüşen ön ilaçtır. L-dopa'dan oluşan dopamin substantia nigradaki D_2 reseptörlerini uyarır. L-dopa, **dopamin-2 reseptörlerini doğrudan uyarmaz.**
- Bradikineziye tremordan daha etkilidir. Hastalığın ilerlemesini durdurmaz ama erken başlanırsa mortaliteyi azaltır. 3-4 yıl sonra etkisinde dalgalanmalar başlar (on-off sendromu).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

- Santral sinir sistemine %1-3 geçtiği için tek başına yüksek dozda kullanılması gerekir. L-dopa'nın dopamine dönüşümü barsakta başlar. Periferde oluşan dopamin beyne geçemez; bulantı-kusma, hipotansiyon, aritmi ve peptik ülser gibi periferik yan tesirlere neden olur. Dopa dekarboksilazın ko-faktörü **piridoksin ile alınmaz.**

YAN TESİRLERİ

- Depresyon, anksiyete, ajitasyon, konfüzyon, delüzyon, öfori ve halüsinasyon gibi birçok santral yan tesir görülebilir. Dopamin-2 reseptörlerini bloke etmeden **5-HT_{2A} reseptörlerine invers agonist/antagonist etki yapan pimavanserin** Parkinson'da görülen psikoz ve halüsinasyon tedavisi için ruhsat almıştır.
- L-dopa'ya bağlı diskinezi geliştiğinde **glutamat NMDA reseptör antagonisti amantadin veya antipsikotik klozapin** yararlı olabilir.
- L-dopa kullanan hastalarda 3-4 yıl sonra on-off sendromu gelişebilir. 3-21 gün ilaç tatili ile geçici düzelme olabilir. Off-sendromunun uzadığı durumlarda dopamin D_2 reseptör agonisti subkutan **apomorfin,** oral **amantadin** veya selektif adenozin A_{2A} reseptör antagonisti oral **istradefilin** kısa süreli kullanılabilir.

KARBİDOPA / BENSERAZİD

- Periferde dopa dekarboksilazı inhibe ederler. Beyne geçmedikleri için Parkinson tedavisinde tek başlarına verilmezler. **L-dopa ile kombine kullanıldıklarında;** L-dopa'nın beyne geçen miktarı artar ve periferik yan tesirleri azalır.

ENTAKAPON / TOLKAPON / OPİKAPON

- **KOMT enzimini inhibe ederek** L-dopa'nın terapötik etki yapmayan 3-O-metildopa'ya dönüşümünü azaltırlar. Entakapon ve opikapon KOMT enzimini yalnızca periferde, tolkapon hem periferde hem de beyinde inhibe eder. **L-dopa ile kombine kullanıldıklarında;** L-dopa'nın beyne geçişi artar.

SELEJİLİN / RESAJİLİN / SAFİNAMİD

- MAO_B enzimini inhibe ederek dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi monoaminlerin yıkımını azaltırlar. **Meperidin, tramadol ve tapendatol** gibi opiyat ilaçlarla alınmazlar. Serotonin sendromuna neden olma olasılıklarından dolayı başka bir MAO inhibitörü veya **selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)** ile birlikte kullanılmaları uygun değildir.

AMANTADİN

- Dopaminin sentezini, salgılanmasını veya geri alımını etkileyerek dopaminerjik etkinliği artırır. Kolinerjik etkinliği de baskılar. Adenozin A_{2A} reseptörlerini inhibe eder. Anti-diskinetik etkinliği **NMDA reseptörlerini** bloke etmesine bağlıdır.
- **L-dopa tedavisine bağlı diskinezide,** off sendromunda, iatrojenik diskinezide ve **antipsikotik ilaçlara bağlı gelişen Parkinson tedavisinde** kullanılır.

DOPAMİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ

- Dopamin reseptörlerini doğrudan uyarırlar. Bradikineziye tremordan daha etkilidirler. Ergot yapısında olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrılırlar.
- Mezolimbik sistemde D_2 ve D_3 reseptörlerini aktive etmelerine bağlı olarak seksüel istek artışı, uzun süreli amaçsız basmakalıp davranışlar, aşırı yeme, bahis oyunları ve alış-veriş merakı gibi davranış bozuklukları görülebilir.

BROMOKRİPTİN

- Dopamin D_2 reseptörlerine agonist etki yapan ergot derivesidir. **Parkinson, akromegali,** erkek ve kadında **hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılır.

KABERGOLİN

- Dopamin D_2 reseptörlerine agonist etki yapan ergot

Temel Bilimler 89. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 024

PRAMİPEKSOL

- Dopamin D_3 reseptörlerine D_2 reseptörlerine göre daha güçlü agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Orta şiddetteki Parkinson'da tek başına etkilidir. **Huzursuz bacaklar sendromunun** tedavisinde de tercih edilir.

ROPİRİNOL

- Dopamin D_2 reseptörlerine daha güçlü agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Orta şiddetteki Parkinson'da tek başına kullanılabilir. **Huzursuz bacaklar sendromunun** tedavisinde de tercih edilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 89

89. Dopamin reseptörlerine agonist etki yaparak Parkinson ve huzursuz bacaklar sendromunda kullanılan ilaçlar hangileridir?
Ropirinol, pramipeksol ve rotigotin

Temel Bilimler 89. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 025

ROTİGOTİN

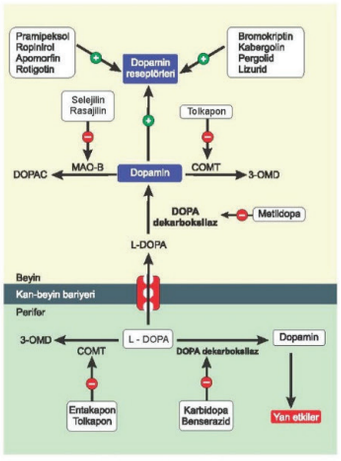
- Dopamin reseptörlerine agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Erken dönem Parkinson hastalığı ve huzursuz bacaklar sendromunda **transdermal** kullanılır. Geç dönem Parkinson'da etkinliği tam bilinmemektedir.

APOMORFİN

- Dopamin reseptörlerine agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. L-dopa kullanan hastalarda gelişen akinezi bulgularına karşı ve off-fenomeni uzadığında geçici düzelme sağlamak için subkutan veya dilaltı verilir.

BENZTROPİN / BİPERİDEN / TRİHEKSİFENİDİL / ORFENADİN / DİFENHİDRAMİN

- Santral etkili antikolinerjik ilaçlardır. Parkinson hastalığında görülen **tremor ve hipersalivasyon** ile haloperidol gibi **antipsikotiklere bağlı Parkinson'da** öncelikle tercih edilirler. İlaçlara bağlı Parkinson'da **amantadin** de kullanılabilir.
- Ağız kuruluğu, midriyazis, siklopleji, taşikardi, işeme zorluğu, konstipasyon, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi **atropin benzeri** yan tesirleri vardır. **Santral sinir sistemi ile ilişkili yan tesir riskleri yüksektir.**



Şekil: Antiparkinson İlaçlar

ESANSİYEL TREMOR

- Esansiyel tremor tedavisinde **propranolol** ilk tercih ilaçtır. Topiramat, gabapentin, primidon ve alprazolam da yararlı olabilir.

HUNTİNGTON HASTALIĞI

- Tedavide veziküler monoamin taşıyıcısını **(VMAT-2)**

Temel Bilimler 89. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 025

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

- Tedavide dopamin reseptör agonisti **pramipeksol, ropirinol veya rotigotin** ya da benzodiazepinlerden **klonazepam** tercih edilir.

WİLSON HASTALIĞI

- Tedavide bakır şelatörü **penisilamin** kullanılır. Penisilamin hastaların bir kısmında nörolojik yan tesir yapar. Bakır şelatörü **trientin** penisilamine bağlı nörolojik yan tesirler ortaya çıktığında kullanılır.

ANTİPSİKOTİK (NÖROLEPTİK) İLAÇLAR

GENEL BİLGİLER

- Şizofreni, bipolar hastalık, psikotik depresyon, senil psikoz, ilaçlara bağlı psikoz tedavisinde kullanılırlar. Klasik antipsikotikler ve ikinci kuşak atipik antipsikotikler olmak üzere iki grupta incelenirler. **Öfori, halüsinasyon ve bağımlılık yapmazlar.**

Antipsikotik İlaçlar

Klasik Antipsikotikler	Atipik Antipsikotikler
• Klorpromazin	• Klozapin
• Tioridazin	• Olanzapin
• Flufenazin	• Aripiprazol / Breksipiprazol
• Proklorfenazin	• Risperidon / Paliperidon
• Tiotiksen	• Ketiyapin
• Klorprotiksen	• Ziprasidon
• Zuklupentiksol	• Kariprazin
• Haloperidol	• Pimavanserin

ETKİ MEKANİZMALARI

- D_2, 5-HT_{2A}, α_1, muskarinik ve H_1 reseptörlerini bloke ederler. **Klasik antipsikotikler** D_2 reseptörlerini atipik antipsikotiklere göre **daha güçlü** bloke eder. Klasik antipsikotikler şizofrenide görülen **pozitif semptomlara** karşı kullanılırlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 89

89. Dopamin reseptörlerine agonist etki yaparak Parkinson ve huzursuz bacaklar sendromunda kullanılan ilaçlar hangileridir?
Ropirinol, pramipeksol ve rotigotin

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

DOPAMİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Öfori, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi santral yan tesirleri vardır.. Diskinezi ve on-off sendromu yapma riskleri L-dopa'dan daha azdır.
Mezolimbik sistemde D_2 ve D_3 reseptörlerini aktive etmelerine bağlı olarak **seksüel istek artışı, uzun süreli amaçsız basmakalıp davranışlar, aşırı yeme, bahis oyunları ve alış-veriş merakı** gibi davranış bozuklukları görülebilir.

Doğru Cevap: A

55. Parkinson hastalığında görülen tremor ve hipersalivasyon bulgularına etkinliği en yüksek ilaçlar aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?

A) L-dopa ve karbidopa
B) L-dopa ve entakapon
C) Biperiden ve benztropin
D) Bromokriptin ve pergolid
E) Ropirinol ve pramipeksol

BENZTROPİN / BİPERİDEN / TRİHEKSİFENİDİL

Periferde ve beyinde muskarinik reseptörleri bloke ederler. Parkinson hastalığında görülen **tremor ve hipersalivasyon** ile haloperidol gibi **antipsikotiklere bağlı Parkinson'da** öncelikle tercih edilirler. İlaçlara bağlı Parkinson'da **amantadin** de kullanılabilir.

Doğru Cevap: C

56. Şizofreni tedavisi için 4 aydır haloperidol kullanan hastada ilaca bağlı Parkinson gelişiyor.

Yukarıdaki hastada gelişen ilaca bağlı Parkinson tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?

A) L-dopa ve rotigotin
B) Selejilin ve safinamid
C) Amantadin ve benztropin
D) Bromokriptin ve pergolid
E) Ropirinol ve pramipeksol

BENZTROPİN / BİPERİDEN / TRİHEKSİFENİDİL

Periferde ve beyinde muskarinik reseptörleri bloke ederler. Parkinson hastalığında görülen **tremor ve hipersalivasyon** ile haloperidol gibi **antipsikotiklere bağlı Parkinson'da** öncelikle tercih edilirler. İlaçlara bağlı Parkinson'da **amantadin** de kullanılabilir.

Doğru Cevap: C

57. Parkinson tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisinin ağız kuruluğuna bağlı akut süpüratif parotitis, midriyazis, siklopleji, taşikardi, işeme zorluğu ve konstipasyon yapma olasılığı en yüksektir?

A) Levodopa
B) Selejilin
C) Bromokriptin
D) Pramipeksol
E) Benztropin

BENZTROPİN / BİPERİDEN / TRİHEKSİFENİDİL

Ağız kuruluğu, midriyazis, siklopleji, taşikardi, işeme zorluğu, konstipasyon, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi **atropin benzeri** yan tesirleri vardır. **Santral sinir sistemi ile ilişkili yan tesir riskleri yüksektir.** Dar açılı glokomu ve benign prostat hipertrofisi olanlarda tercih edilmezler.

Doğru Cevap: E

58. Aşağıdakilerden hangisi Huntington hastalığında kullanılan veziküler monoamin transporter-2 (VMAT-2) inhibitörüdür?

A) Pimavanserin
B) Amantadin
C) Primidon
D) Tetrabenazin
E) Kariprazin

HUNTİNGTON HASTALIĞI

Tedavide veziküler monoamin taşıyıcısını **(VMAT-2)** inhibe eden **tetrabenazin,** veziküler amin pompasını inhibe eden

Temel Bilimler 89. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 041

59. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi huzursuz bacaklar sendromunun tedavisinde kullanılmaz?

A) Ropirinol
B) Rotigotin
C) Haloperidol
D) Klonazepam
E) Pramipeksol

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

Tedavide dopamin reseptör agonisti **pramipeksol, ropirinol veya rotigotin,** voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eden gabapentin veya pregabalin ya da benzodiazepinlerden **klonazepam** tercih edilir. Opiyat ilaçlar da yararlıdır.

Doğru Cevap: C

60. Wilson hastalığı için penisilamin kullanan hastada penisilamine bağlı nörolojik bulgular ortaya çıktığında aşağıdaki ilaçlardan hangisi kullanılabilir?

A) Trientin
B) Ditizon
C) Succimer
D) Dimerkaprol
E) Deferoksamin

WİLSON HASTALIĞI

Tedavide bakır şelatörü **penisilamin** kullanılır. Penisilamin hastaların bir kısmında nörolojik yan tesir yapar. Bakır şelatörü **trientin** penisilamine bağlı nörolojik yan tesirler ortaya çıktığında kullanılır. **Tetratiomolibdat** nörolojik hastalığı olanlarda nörolojik fonksiyonları trientinden daha fazla koruyabilir.

Doğru Cevap: A

61. Aşağıdakilerden hangisi şizofrenide pozitif semptomlara etkili klasik antipsikotik ilaçlardan biri değildir?

A) Klorpromazin
B) Klorprotiksen
C) Zuklopentiksol
D) Haloperidol
E) Ketiyapin

Klorpromazin, tioridazin, flufenazin, proklorfenazin, tiotiksen, klorprotiksen, zuklupentiksol, haloperidol, pimozid ve loksapin şizofrenide görülen **pozitif semptomlara etkili** klasik antipsikotik ilaçlardır.

Doğru Cevap: E

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Eozinofilik astımın önleyici tedavisinde kullanılan IL-5 antikorları hangileridir?
Mepolizumab ve reslizumab

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Bronkodilatör etkileri hem fosfodiesteaz enzimlerinin **(bronşlarda PDE4)** hem de adenozin reseptörlerinin inhibisyonuna bağlıdır.

Histon deasetilazı (HDA) aktive ederler ve IL-10 düzeyini artırırlar. İskelet kaslarında sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salgısını stimüle ederler. Solunum kaslarının kasılma gücünü artırırlar. Kas yorgunluğuna neden olurlar.

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Bronkodilatör etkilerine tolerans gelişmez. Solunum merkezini stimüle ederler. **Pozitif kronotropik ve pozitif inotropik etki** ve kan basıncında hafif yükselme yaparlar. Yüksek dozda beyin damarları dışındaki damarlar gevşer ve kan basıncı düşer. Kan vizkositesini azaltarak akışkanlığını artırırlar.

Fosfodiesteraz-4 enzimini inhibe ederek bulantı-kusma yaparlar ve mide asit salgısını artırırlar. Uzun süre kullanımda **peptik ülsere** neden olabilirler.

Adenozin reseptörlerini bloke ederek **diüretik etki ve konvülsiyon** yaparlar. Solunum kaslarının kasılma gücünü artırdıkları için KOAH'da değerli ilaçlardır.

Lipolizi stimüle ederek serbest yağ asitlerini artırırlar. Dikkati artışı, insomnia, tremor ve anksiyeteye neden olurlar.

Metilksantinlerin Önemli Etkileri ve Mekanizmaları

Farmakolojik Etki	Etki Mekanizması
• Bronkodilatasyon	• PDE4 inhibisyonu ve adenozin reseptör blokajı
• Diüretik ve konvülsan etki	• Adenozin A_1 reseptör blokajı

ROFLUMİLAST

Fosfodiesteraz-4 enzimini selektif inhibe eder. Antiinflamatuvar etki yapar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının profilaksisinde oral yoldan kullanılır. Astım ve akut bronkospazm tedavisinde kullanılmaz. Plak psöriyazis, atopik dermatit ve seboreik dermatit için lokal formu da vardır.

EMSİFENTRİN

Temel Bilimler 90. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 132

Astım Tedavisinde Kullanılan Antikorlar

Antikor	İnhibe Ettiği Molekül	Endikasyonları
• **Omalizumab**	• IgE	• **Alerjik astım** • **Kronik ürtiker** • Atopik dermatit • Besin alerjisi • Nazal polip
• Mepolizumab	• IL-5	• Eozinofilik astım
• Reslizumab	• IL-5	• Eozinofilik astım
• Benralizumab	• IL-5R (CD125)	• Eozinofilik astım
• Dupilumab	• IL-4αR	• Astım • Atopik dermatit • Nazal polipe bağlı kronik sinüzit • KOAH • Eozinofilik özefajit
• Tezepelumab	• Timik stromal lemfopoetin (TSLP)	• Şiddetli astım
• Lebrikizumab	• IL-13	• Atopik dermatit • Astım (?)

132

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Eozinofilik astımın önleyici tedavisinde kullanılan IL-5 antikorları hangileridir?
Mepolizumab ve reslizumab

- **Uzun etkili beta 2 agonist** (formoterol, salmeterol, indakaterol)
  - İnhaler kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılırlar.
- **Lökotrien reseptör blokörleri** (montelukast, zafirlukast)
  - Özellikle samter astımında etkindir.
  - Alevlenmeleri azaltır.
  - Çocuklarda inhaler steroidlere alternatif olarak idame tedavide verilebilir.
- **Kromolin**
  - Mast hücre stabilizatörüdür.
- **Tiotropium**

Temel Bilimler 90. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 083

İLAÇ ADI	ETKİ MEKANİZMASI
Omalizumab	Anti- IgE monoklonal ab İKS + LABA yanıtsız IgE'si yüksek hasta
Mepolizumab **Reslizumab** **Benralizumab**	Anti-IL5 antagonisti İKS + LABA yanıtsız Eozinofili yüksek (>300)
Dupilimumab	Anti IL-4 ve IL-13 İKS+ LABA yanıtsız + Mepolizumab yanıtlı + eNO düzeyi >25 olan hasta
Lebrikizumab	Anti-IL13

Astım Atak Tedavisi

- Kısa etkili beta 2 agonist (salbutamol, albuterol)
- İnhaler kortikosteroid + formoterol
- İpratropium
- Sistemik steroid
- Magnezyum
- Lökotrien antagonistleri

Astım Tedavisi

Semptom Giderici Tedaviler	Kontrol Edici Tedaviler
• Sistemik ve inhale kortikosteroidler • Kısa etkili beta 2 agonistler - Salbutamol, Terbutalin • Kısa etkili antimuskarinik - İpratiropiyum • Lökotrien reseptör antagonistleri - Montelukast, Zafirlukast • Magnezyum	• Steroidler (İnhaler/Sistemik) • Uzun etkili beta 2 agonistler - Formererol*, Salmeterol, İrdikaterol • Uzun etkili antimuskarinlik - Tiyotiropiyum • Metilksantinler (Oral Teofilin) • Lökotrien reseptör antagonistleri - Mntelukast, Zafirlukast • Mast hücre stabilizatörleri - Kromolin, Nedokromil • Biyolojik ajanlar
* Formeterol uzun etkili beta 2 agonist olmasına rağmen etkisi hızlı başladığı için semptom giderici olarak da kullanılabilir.	

Astımda Yaklaşım

Astımın Kontrol Altında Olmadığını Gösteren Kriterler
• Haftada >2'den fazla gündüz semptomu • Haftada >2'den fazla SABA kullanımı • Gece semptomu • Aktivite kısıtlanma • SFT'de bozulma (FEV1 veya PEF'de düşüklük)
5 kriterden 3'ü varsa kontrol altında değildir, bir basamak üst tedavi önerilir 3 aydan uzun süre kontrol altında ise bir basamak tedavi düşülebilir

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Eozinofilik astımın önleyici tedavisinde kullanılan IL-5 antikorları hangileridir?
Mepolizumab ve reslizumab

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

6 SOLUNUM SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

ASTIM VE KOAH TEDAVİSİ

SELEKTİF β_2-AGONİSTLER

- Bronşlarda β_2 reseptörlere agonist etki yaparlar. Adenilat siklazı aktive ederek cAMP artışına bağlı bronkodilatasyona neden olurlar. Astım ve KOAH tedavisinde genellikle inhalasyon yoluyla kullanılırlar.
- Kısa etkililer astım ve KOAH'ın akut tedavisinde, uzun ve ultra-uzun etkililer profilakside tercih edilir. Terbutaline dönüşen ön ilaç olan **bambuterol** profilaksside **yalnızca oral** yoldan verilir.
- Uzun ve ultra-uzun etkili olanlarda daha fazla olmak üzere bronkodilatör etkilerine tolerans gelişir. Tolerans gelişmesini önlemek veya geciktirmek için glukokortikoidlerle kombine kullanılırlar.
- Taşikardi, hiperglisemi, hipokalemi, iskelet kası tremoru, tolerans gelişimi, laktik asidoz ve hipoksemi gibi yan tesirlere neden olurlar.

Astım ve KOAH'da Kullanılan Selektif β2 Agonistler

Kısa Etkili	Uzun Etkili	Ultra-Uzun Etkili
• Terbutalin	• Salmaterol	• İndakaterol
• Salbutamol (Albuterol)	• Formoterol	• Olodaterol
• Metaproterenol		• Vilanterol
• Fenoterol		• Bambuterol

IPRATROPİUM / TİOTROPİUM / AKLİDİNYUM / GLİKOPİRONYUM / UMEKLİDİNYUM

- Kuvaterner amin yapısında, hidrofilik ve beyne geçmeyen antimuskarinik ilaçlardır. Atropinden farklı olarak **mukosiliyer hareketleri** baskılamazlar.
- Bronşlardaki M_3 reseptörlerini bloke ederek bronkodilatasyon yaparlar. Astım ve/veya KOAH'da inhalasyon yoluyla kullanılırlar. KOAH'daki etkinlikleri astıma göre daha fazladır. **Ipratropium kısa diğerleri uzun etkilidir.**

MAST HÜCRESİ STABİLİZATÖRLERİ (KROMOLİN / NEDOKROMİL / KETOTİFEN)

- Gecikmiş klorür kanallarını inhibe ederek **mast hücrelerini stabilize ederler.** Mast hücrelerinden histamin ve lökotrien salgılanmasını önlerler. **Bronkodilatasyon yapmazlar.**
- Özellikle çocuklarda bir dönem astım profilaksisinde sık kullanılmışlardır. Astım krizinde ve KOAH'da kullanılmazlar. Günümüzde sık kullanım alanlarından biri **allerjik rinokonjuktivit** semptomlarını azaltmak için göz damlası şeklindeki kullanımlarıdır.

ZİLEUTON

- **5-lipooksijenazı** inhibe ederek lökotrien sentezini önler. Astım profilaksisinde oral yoldan verilir. Astım krizinde ve KOAH'da kullanılmaz.

ZAFİRLUKAST / MONTELUKAST / PRANLUKAST / LUKASTLAR

- LTC_4 ve LTD_4'ün sis-LT_1 reseptörlerini bloke ederler. Egzersiz veya **aspirinle indüklenen astım**, alerjik rinit ve ürtikerin önleyici tedavisinde tercih edilirler. Astım krizinde ve KOAH'da kullanılmazlar. **Churg straus vasküliti** yapabilirler.

ROFLUMİLAST

- Fosfodiesteraz-4 enzimini selektif inhibe eder. Antiinflamatuvar etki yapar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının profilaksisinde oral yoldan kullanılır. Astım ve akut bronkospazm tedavisinde kullanılmaz. Plak psöriyazis, atopik dermatit ve seboreik dermatit için lokal formu da vardır.

EMSİFENTRİN

Temel Bilimler 90. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 048

Astım Tedavisinde Kullanılan Antikorlar

Antikor	İnhibe Ettiği Molekül	Endikasyonları
• **Omalizumab**	• IgE	• **Alerjik astım** • **Kronik ürtiker** • Atopik dermatit • Besin alerjisi • Nazal polip
• Mepolizumab	• IL-5	• Eozinofilik astım
• Reslizumab	• IL-5	• Eozinofilik astım
• Benralizumab	• IL-5R (CD125)	• Eozinofilik astım
• Dupilumab	• IL-4αR	• Astım • Atopik dermatit • Nazal polipe bağlı kronik sinüzit
• Tezepelumab	• Timik stromal lemfopoetin (TSLP)	• Şiddetli astım
• Lebrikizumab	• IL-13	• Atopik dermatit • Astım (?)

IVAKAFTOR / LUMAKAFTOR / TEZAKAFTOR / ELEKSAKAFTOR / KAFTORLAR

- Kistik fibrozis transmembran regülatörü (CFTR) modüle ederler. Kistik fibrozis tedavisinde kullanılırlar.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Eozinofilik astımın önleyici tedavisinde kullanılan IL-5 antikorları hangileridir?
Mepolizumab ve reslizumab

TANI

- **Solunum fonksiyon testiyle(SFT)** tanı konulur.
- SFT'de **FEV1/FVC <%70** beklenir. **Reversibilite testi** yapılır.
- **Erken reversibilite** testinde **inhaler beta 2 agonist** verilerek SFT'de FEV1 %12 ve 200 ml artmasıdır. **Geç reversibilite** testinde ise **2-4 hafta inhaler veya oral steroid** kullanıldıktan sonra SFT'de FEV1 %12 ve 200 ml artmasıdır.
- Ciddi astım şüphesi mevcut ise ve SFT'si normal ise **bronş provokasyon testi (metakolin veya histamin)** istenir. FEV1'de %20'lik düşüş anlamlıdır.
- **PEF** değerindeki diürnal değişiklik astım için anlamlıdır. **Sabahları %20'lik düşüş** karakteristiktir.
- **eNO düzeyi ölçümü** → İnhaler kortikosteroidin doz ayarı için baklan parametredir.

TEDAVİ

Astım Tedavisi

Kontrol Edici Tedavi (idame)	Atak Tedavisi
İnhaler/sistemik steroid **LABA** (formoterol, salmeterol) / **LAMA** (tiotropium) **Lökotrien reseptör blokörleri** (montelukast, zafirlukast) **Mast hücre stabilizatörü**	**İnhaler /sistemik steroid** **SABA** (salbutamol) /**SAMA** (ipratropium) **Formoterol** (uzun etkilidir ancak etkisi hızlı başlar) **Lökotrien reseptör blokörleri** (montelukast)
Omalizumab	İKS + LABA yanıtsız IgE'si yüksek hasta
Mepolizumab **Reslizumab** **Benralizumab**	**Anti-IL5 antagonisti** **İKS + LABA yanıtsız** **Eozinofili yüksek (>300)**
Dupilimumab	Anti IL-4 ve IL-13 İKS+ LABA yanıtsız + Mepolizumab yanıtlı + eNO düzeyi >25 olan hasta
Lebrikizumab	Anti-IL13

Temel Bilimler 90. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 032

Astımın Kontrol Altında Olmadığını Gösteren Kriterler
+ Haftada >2'den fazla gündüz semptomu
+ Haftada >2'den fazla SABA kullanımı
+ Gece semptomu
+ Aktivite kısıtlanma
+ SFT'de bozulma (FEV1 veya PEF'de düşüklük)

5 kriterden 3'ü varsa kontrol altında değildir, bir basamak üst tedavi önerilir
3 aydan uzun süre kontrol altında ise bir basamak tedavi düşülebilir

Astımda İdame Tedavi

	Tercih Edilen Yol	Alternatif Yol
	Gerektiğinde düşük doz İKS + formoterol	Gerektikçe SABA
1.basamak	Gerektiğinde düşük doz İKS + formoterol	Gerektikçe SABA
2.basamak	Gerektiğinde düşük doz İKS + formoterol	Düzenli düşük doz İKS
3.basamak	Düzenli düşük doz İKS + formoterol	Düzenli düşük doz İKS +LABA
4.basamak	Düzenli yüksek doz İKS + formoterol	Düzenli yüksek doz İKS +LABA
5.basamak	Düzenli yüksek doz İKS + formoterol + LAMA /steroid / immunmodülatör	Düzenli yüksek doz İKS +LABA+ LAMA /steroid / immunmodülatör

BRONŞİEKTAZİ

- Bronşların **irreversibl dilatasyonuna** verilen isimdir.

Astımda Basamak Tedavisi

Genel bilgiler
- Sabahları bol pürülan balgam ve geçirilmiş pnömoni öyküsü olan hastalarda izlenir.

Etyoloji
- **Sık pnömoni yaratan durumlar** (immun yetmezlik, Kartagener sendromu, kistik fibrozis)
- **Hava yolu obstrüksiyonu** → fokal bronşiektazi nedeni

Klinik
- **Sabahları bol pürülan balgam + geçirilmiş pnömoni öyküsü**
- Çomak parmak ve hemoptizi (**bronşiyal arter kanar**)

Tanı
- **HRCT** → taşlı yüzük bulgusu

Komplikasyonlar
- **Sekonder amiloidoz**
- Kor pulmonale
- Beyin absesi

Tedavi
- Bronşiyal hijyen
- **Dornaz alfa** → kistik fibroziste
- **Antibiyotik profilaksisi** (düşük doz makrolid veya inhaler gentamisin)
- **Fokal** → **cerrahi rezeksiyon**

RESTRİKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

AKUT RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU (ARDS)

- **Non-kardiyak pulmoner ödemin** en sık nedenidir.
- Ani gelişen dispne, hipoksi ve diffuz pulmoner infiltrasyonla karakterize hastalıktır.
- **Etyoloji** → sepsis (en sık neden), aspirasyon, pnömoni, şok

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Eozinofilik astımın önleyici tedavisinde kullanılan IL-5 antikorları hangileridir?
Mepolizumab ve reslizumab

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

86. Aşağıdakilerden hangisi metilksantinlerin yan tesirlerinden biri değildir?

A) İnsomnia B) Peptik ülser
C) Bradikardi D) Artmış diürez
E) Konvülsiyon

Metilksantinler bronkodilatasyon, antiinflamatuvar etki, solunum kaslarının kasılma gücünde artma, kas ağrısı, pozitif inotropik ve pozitif kronotropik etki, diüretik etki, konvülsan etki, mide asit salgısında artma ve peptik ülser, dikkat artışı, insomnia, tremor ve anksiyete gibi etkilere veya yan tesirlere neden olurlar.
Doğru Cevap: C

87. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi fosfodiesteraz enzimlerini inhibe ederek kanın akışkanlığını artırır ve intermittent kladikasyo tedavisinde kullanılır?

A) Pentoksifilin B) Ketanserin
C) Ginkgo biloba D) Sinarizin
E) Pinasidil

Metilksantinler kan vizkositesini azaltarak akışkanlığını artırırlar. Metilksantin derivesi **pentoksifilin** intermittent kladikasyo tedavisinde kullanılır.
Doğru Cevap: A

88. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi fosfodiesteraz-4 enzimini selektif inhibe ederek KOAH profilaksisinde oral, psöriyazis ve atopik dermatitte lokal kullanılır?

A) Roflumilast B) Silastazol
C) Milrinon D) Pentoksifilin
E) Zileuton

ROFLUMİLAST

Fosfodiesteraz-4 enzimini selektif inhibe eder. Antiinflamatuvar etki yapar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının profilaksisinde oral yoldan kullanılır. Astım ve akut bronkospazm tedavisinde kullanılmaz. Plak psöriyazis, atopik dermatit ve seboreik dermatit için lokal formu da vardır.
Doğru Cevap: A

89.

I. Adenozin reseptör blokajı
II. Fosfodiesteraz-3 inhibisyonu
III. Muskarinik reseptör blokajı
IV. Fosfodiesteraz-4 inhibisyonu

Kronik tıkayıcı akciğer hastalığının (KOAH) profilaksisinde inhalasyon yoluyla kullanılan emsifentrin farmakolojik etkisini yukarıdaki mekanizmalardan hangileri ile yapar?

A) I, II ve III
B) I ve III
C) II ve IV
D) Yalnız IV
E) I, II, III ve IV

EMSİFENTRİN

Fosfodiesteraz-3 ve fosfodiesteraz-4 enzimlerini inhibe ederek bronkodilatasyon ve antiinflamatuvar etki yapar. Kronik tıkayıcı akciğer hastalığının (KOAH) profilaksisinde inhalasyon yoluyla kullanılır.
Doğru Cevap: C

90. Aşağıdaki antikorlardan hangisi alerjik astım, kronik ürtiker, besin alerjisi, atopik dermatit ve nazal polip tedavisinde kullanılır?

A) Mepolizumab B) Reslizumab
C) Benralizumab D) Omalizumab
E) Tezepelumab

OMALİZUMAB

Temel Bilimler 90. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 084

91. Eozinofilik astımın önleyici tedavisinde kullanılan IL-5 antikorları aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Omalizumab ve benralizumab
B) Mepolizumab ve reslizumab
C) Lebrikizumab ve dupilumab
D) Tezepelumab ve paskolizumab
E) Tralokinumab ve galkanezumab

IL-5 antikoru mepolizumab ve reslizumab ile IL-5 reseptör antikoru benralizumab eozinofilik astımın önleyici tedavisinde parenteral yoldan kullanılırlar.
Doğru Cevap: B

92. Astım, KOAH, nazal polipe bağlı kronik sinüzit ve atopik dermatit tedavisinde kullanılan dupilumab, aşağıdaki moleküllerden hangisini inhibe eder? (R:Reseptör)

A) IgE B) IL-5
C) IL-5R D) IL-4αR
E) IL-13

DUPİLUMAB

IL-4αR antikorudur. Astım, KOAH, nazal polipe bağlı kronik sinüzit ve atopik dermatit tedavisinde kullanılır.
Doğru Cevap: D

93. Aşağıdakilerden hangisi şiddetli astımda kullanılan timik stromal lemfopoetin antikorudur?

A) Tezepelumab B) Lebrikizumab
C) Bimekizumab D) Mirikizumab
E) Risankizumab

TEZEPELUMAB

Timik stromal lemfopoetin (TSLP) antikorudur. Şiddetli astım tedavisinde kullanılır.
Doğru Cevap: A

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Eozinofilik astımın önleyici tedavisinde kullanılan IL-5 antikorları hangileridir?
Mepolizumab ve reslizumab

Tablo (Soru 33)

	Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
	Semptomlar hafta 4-5'den az	Semptomlar haftada 4-5'den az	Haftanın çoğu gününde ya da haftada en az 1 yürüyünce semptom	Hergün ya da haftada en az 1 yürüyünce semptom beraberinde bozuk akciğer fonksiyonları	
1 yol (Bu yolda kurtarıcı ilaç IKS-formoteroldür)	Gerektikçe düşük doz IKS- formoterol	Gerektikçe düşük doz IKS- formoterol	Düzenli düşük doz IKS- formoterol	Gerektikçe orta doz IKS-formoterol	Düzenli orta-yüksek doz IKS-formoterol tedavisine LAMA ekle ya da IgE yüksekte (Omalizumab) Eozinofil yüksekte (IL-5 antikorları) ekle
2 yol (Bu yolda kurtarıcı ilaç kısa etkili beta 2 agonistlerdir)	Gerektiğinde kısa etkili beta2 agonist (Yanında düşük doz İKS)	Düzenli düşük doz IKS	Düzenli düşük doz IKS- uzun etkili beta 2 agnist	Düzenli orta yüksek doz IKS- uzun etkili beta 2 agnist	Düzenli orta-yüksek doz IKS- doz etkili beta 2 agonist tedavisine LAMA ekle Ya da Ig E yüksekse (Omalizumab) Eozinofil yüksekse (IL-5 antikorları ekle)
					Ciddi kontrol edilemeyen astımda tedaviye kısa süreli oral KS eklenebilir.

Temel Bilimler 90. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 040

35. Bu hastada astımın dirençli olması halinde kullanılan ilaç-etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Omalizumab – Anti-IgE
B) Mepolizumab – Anti-IL-5
C) Reslizumab – Anti-IL5
D) Lebrikizumab – Anti-IL-4
E) Dupilumab – Anti-IL-4 ve IL-13

Tablo (Soru 35) Dirençli Astımda Kullanılan Biyolojik Tedaviler

Anti IgE → Omalizumab
Anti IL-5 → Mepolizumab ve Reslizumab
Anti IL-4 →Pascolizumab
Anti IL-13 → Lebrikizumab
Anti IL-4 ve 13 → Dupilumab

Doğru Cevap: D

36.

I. Alevlenme sıklığı
II. Astım semptomlarına bağlı gece uyanmaları
III. Astıma bağlı gelişen aktivite kısıtlaması
IV. Kurtarıcı ilaç kullanım sayısı

Yukarıdakilerden hangileri astım semptomları kontrol parametreleri içerisinde yer alır?

A) I ve II
B) I ve III
C) I, II ve III
D) I, III ve IV
E) II, III ve IV

neminde kısa etkili B2 agonisttir. Kontrol edici rutin tedavi oz inhale kortikosteroid+formoterol verilebilir.

Doğru Cevap: D

haftada >2 kez gündüz semptomu, haftada >2 kez kısa etkili beta agonist ihtiyacı, gece semptomu varlığı, aktivitelerde sıtlanma, solunum fonksiyon testlerinde (FEV1 ya da PEF) bozulma gibi 5 kriterden 3' ünün varlığı hastanın kontrol altında olmadığını gösterir. Bu durumda tedavide basamak yükseltmek gereklidir.

Tablo (Soru 36): Astımın Kontrol Altında Olmadığını Gösteren Kriterler

- Haftada >2'den fazla gündüz semptomu
- Haftada >2'den fazla SABA kullanımı
- Gece semptomu
- Aktivite kısıtlanma
- SFT'de bozulma (FEV1 veya PEF'de düşüklük)

5 kriterden 3'ü varsa kontrol altında değildir, bir basamak üst tedavi önerilir
3 aydan uzun süre kontrol altında ise bir basamak tedavi düşülebilir

Doğru Cevap: E

37. Elli iki yaşında erkek hasta nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma şikayetleri ile kliniğe başvuruyor. Hastanın özellikle sabahları bol miktarda ve pürülan balgam çıkardığı öğreniliyor. Nefes darlığınında tüm gün devam ettiğini söylüyor.

Bu hastanın kesin tanısı için aşağıdaki görüntüleme yöntemlerinden hangisi kullanılmalıdır?

A) Direk akciğer grafisi
B) Torakal magnetik rezonans görüntüleme
C) Dinamik toraks bilgisayarlı tomografi
D) Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı akciğer tomografisi
E) Bronkografi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 91

91. Hidrokarbon zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılabilen antiaritmik ilaçlar hangileridir?
Propranolol, esmolol veya lidokain

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

FLEKAİNİD

Sınıf IC antiaritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke etmesine rağmen QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz. Trec süresi **en uzun** sodyum kanal blokörleri **flekainid ve propafenondur.** Antimuskarinik etkisi yoktur.

Özellikle Wolff-Parkinson White sendromlu hastalarda supraventriküler taşikardi tedavisinde oral yoldan kullanılır.

Miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda görülen ventriküler taşikardide kullanıldığında mortaliteyi artırır. **Miyokart enfarktüsü öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.**

PROPAFENON

Sınıf IC antiaritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke etmesine rağmen QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz. Kimyasal yapısı propranolole benzer.

Primer olarak supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılır. Karaciğerde genetik polimorfizm gösteren CYP2D6

Temel Bilimler 91. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 184

SINIF II

Propranolol, metoprolol, atenolol, esmolol ve landiolol gibi **beta blokörler** aksiyon potansiyelinde faz 4'ü inhibe ederek antiaritmik etki yaparlar. Kalp hızını azaltırlar ve AV iletimi yavaşlatırlar. PR süresini uzatırlar. QT uzaması, torsades de pointes ve QRS değişikliği yapmazlar.

Sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi, atrial flutterde ventrikül hız kontrolü ve uzun QT durumlarında kullanılırlar. Kongenital QT sendromunda ilk tercihtirler. Ventriküler aritmilerde verilmelerine rağmen etkinlikleri düşüktür.

Miyokart enfarktüsü ile birlikte sinüs taşikardisi varsa **ilk tercih** ilaçlardır. En kısa etkili beta blokör olan **landiolol ve esmolol** akut aritmilerde yalnızca intravenöz yoldan kullanılır.

Astım, periferik damar hastalığı, Raynaud sendromu, bradikardi, AV blok, variant anjina ve hipoglisemi gibi durumlarda kullanılmazlar.

Potasyum kanallarını bloke ederek QT uzaması ve torsades de pointes yapan **sotalol** beta blokör olmasına rağmen **sınıf III antiaritmik** ilaçlar arasındadır.

SINIF III

Amiodaron, dronaderon, dofetilid, ibutilid ve sotalol potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyel süresini uzatırlar. **QT uzaması ve torsades de pointes** yaparlar. **Dofetilid** yalnızca potasyum kanallarını bloke eden **saf sınıf III antiaritmik** ilaçtır.

AMİODARON

Sınıf III antiaritmiktir. Kimyasal yapısında iyot vardır. Potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyel süresini uzatır. QT uzaması yapar. Sodyum kanallarını da güçlü bloke eder. Zayıf kalsiyum kanal blokörü ve beta blokör özelliği de vardır (çoklu iyon kanal blokörü). Spektrumu **en geniş** antiaritmiktir.

Atrial fibrilasyonun normal sinüs ritmine getirilmesinde, rekürens ventriküler taşikardinin önlenmesinde ve supraventriküler taşikardide kullanılır. Ejeksiyon fraksiyonu **%40'ın altındaki hastalarda** güvenle verilir.

Oral ve intravenöz yoldan kullanılır. Akciğer, karaciğer, deri ve göz gibi birçok dokuda birikir. Kalpteki konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan 5-50 kat fazladır. Sanal dağılım hacmi 5000 litredir.

Hızla yıkılan kısmının yarı ömrü 3-10 gün yavaş yıkılan kısmının yarı ömrü 60 gündür. Yarı ömrü **en uzun** antiaritmiktir. Başlangıçta yükleme dozunda verilmesi gerekebilir. İlacı bıraktıktan sonra etkisi 1-3 ay devam eder ve 1 yıl boyunca kan düzeyi ölçülebilir düzeydedir.

Doz ilişkili en ciddi yan tesiri **pulmoner fibrozistir.** PA akciğer grafisi takibi gerekir. Akciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerini bozar. Karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir.

$T_4 \rightarrow T_3$ dönüşümünü inhibe eder. **Hipotiroidi veya hipertiroidi ve guvatra** neden olabilir. Tiroid fonksiyonları takip edilmelidir. Tiroid hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Fotodermatit, deride renk değişikliği, korneal mikrodepozitler, görme alanı defektleri, fototoksik ışık reaksiyonları ve jinekomastiye neden olabilir. CYP3A4 enzimlerini inhibe ederek dijitale bağlı aritmi, varfarine bağlı kanama ve statinlere bağlı myopati riskini artırır.

www.tusemportal.com

www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 91

91. Hidrokarbon zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılabilen antiaritmik ilaçlar hangileridir?
Propranolol, esmolol veya lidokain

MAGNEZYUM SÜLFAT

Magnezyum düzeyi normal bile olsa ilaçlara bağlı gelişen **torsades de pointes tedavisinde** intravenöz magnezyum sülfat **öncelikle** tercih edilir.

BRADİKARDİ TEDAVİSİ

β_1 ve β_2 reseptörlere agonist etki etki yapan **İzoproterenol** ve M_2 reseptörlere antagonist etki yapan **atropin** sinüs bradikardisinde kullanılır. **Beta blokör zehirlenmesinde** görülen bradikardi ve AV uzamasında izoproterenole yanıt yoksa **glukagon** verilir.

Antiaritmik İlaçların Önemli Özellikleri

Önemli Özellik	Antiaritmik İlaç
• Yarı ömrü en kısa ve en uzun olanlar	• Adenozin ve amiodaron
• Torsades de pointesin akut tedavisinde ilk tercih	• Magnezyum sülfat
• Kalbin pacemakerini değiştirmeyenler	• Adenozin, dofetilid, ibutilid ve vernakalant
• QT intervalinde uzama yapanlar	• Sınıf IA ve sınıf III

Antiaritmik İlaçların Kullanılmaması Gereken Durumlar

Antiaritmik İlaç		Kullanılmama / Dikkatli Kullanım	
• Amiodaron	• Digoksin	• Tiroid ve akciğer hastalıkları	• Diyastolik kalp yetmezliği ve Wolf-Parkinson-White sendromu
• Disopiramid	• Dronedaron	• Kalp yetmezliği, glokom ve benign prostat hipertofisi	• Evre 4 kalp yetmezliği
• Flekanid	• Prokainamid	• Miyokart enfarktüsü öyküsü	• Artralji
• Adenozin	• Meksiletin	• Kalp nakli ve astım	• Tremor
• Beta blokör	• Kinidin	• Bradikardi, AV blok, Raynaud sendromu, astım ve variant anjina	• Diyare

Temel Bilimler 91. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 186

Antiaritmik İlaçların Genel Etkileri

İlaç	AV Nodda Refrakter Periyod	PR	QT	Ventriküler Aritmi	Supraventriküler Taşikardi
Kinidin	↑↓	↑↓	↑↑	+++	+
Prokainamid	↑↓	↑↓	↑↑	+++	+
Disopiramid	↑↓	↑↓	↑↑	+++	+
Lidokain	**Değişmez**	**0**	0	+++	**Etkisiz**
Meksiletin	**Değişmez**	**0**	0	+++	**Etkisiz**
Flekainid	↓	↑	0	++++	+
Propafenon	↓	↑	0	+++	+
Propranolol	↑↑	↑↑	0	+	+
Sotalol	↑↑	↑↑	↑↑↑	+++	+++
Amiodaron	↑↑	Değişken	↑↑↑↑	+++	+++
Dronedaron			↑		+++
Dofetilid	0	0	↑↑	Etkisiz	++
Verapamil	↑↑	↑↑	0		+++
Diltiazem	↑↑	↑	0		+++
Adenozin	↑↑↑	↑↑↑	0	?	++++

186

Orijinal Soru: Temel Bilimler 91

91. Hidrokarbon zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılabilen antiaritmik ilaçlar hangileridir?
Propranolol, esmolol veya lidokain

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- Sinoatrial nod hızını, AV nodda refrakter periyodu ve AV iletimi değiştirmez. Normal sinüs ritmi EKG'sinde belirgin değişiklik yapmaz. Yalnızca ventriküler aritmilerde kullanılır. **Atrial fibrilasyon ve supraventriküler taşikardide kullanılmaz.**

FLEKAİNİD

- Sınıf IC antiaritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke etmesine rağmen QT uzaması ve torsades de

Temel Bilimler 91. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 063

SINIF II

- Propranolol, metoprolol, atenolol, esmolol ve landiolol gibi **beta blokörler** aksiyon potansiyelinde faz 4'ü inhibe ederek antiaritmik etki yaparlar.
- Sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi, atrial flutterde ventrikül hız kontrolü ve uzun QT durumlarında kullanılırlar. Kongenital QT sendromunda ilk tercihtirler.
- Miyokart enfarktüsü ile birlikte sinüs taşikardisi varsa **ilk tercih** ilaçlardır. En kısa etkili beta blokör olan **landiolol ve esmolol** akut aritmilerde yalnızca intravenöz yoldan kullanılır.

SINIF III

- **Amiodaron, dronaderon, dofetilid, ibutilid ve sotalol** potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyel süresini uzatırlar. **QT uzaması ve torsades de pointes** yaparlar. **Dofetilid** yalnızca potasyum kanallarını bloke eden **saf sınıf III antiaritmik** ilaçtır.

AMİODARON

- Sınıf III antiaritmiktir. Kimyasal yapısında iyot vardır. Potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyel süresini uzatır. QT uzaması yapar. Sodyum kanallarını da güçlü bloke eder. Zayıf kalsiyum kanal blokörü ve beta blokör özelliği de vardır (çoklu iyon kanal blokörü).
- Spektrumu **en geniş** antiaritmiktir. Ejeksiyon fraksiyonu **%40'ın altındaki hastalarda** güvenle verilir. Hızla yıkılan kısmının yarı ömrü 3-10 gün yavaş yıkılan kısmının yarı ömrü 60 gündür. Yarı ömrü **en uzun** antiaritmiktir.
- Doz ilişkili en ciddi yan tesiri **pulmoner fibrozistir.** $T_4 \rightarrow T_3$ dönüşümünü inhibe eder. **Hipotiroidi veya hipertiroidi ve guvatra** neden olabilir.

SOTALOL

- Sınıf III antiaritmiktir. Potasyum kanallarını bloke ederek **QT uzaması ve torsades de pointes** yapan beta blokördür. Beta blokör olmasına karşın potasyum kanallarını bloke ettiği için sınıf III antiaritmik olarak sınıflandırılır. Hem PR hem de QT uzaması yapan tek beta blokördür.

DOFETİLİD

- Yalnızca düzeltici potasyum kanallarının hızlı kompenentini bloke eden aksiyon potansiyel süresini uzatan QT uzaması ve torsades de pointes yapan **saf sınıf III antiaritmiktir.**

İBUTİLİD

- Sınıf III antiaritmiktir. Düzeltici potasyum kanallarının hızlı kompenentini bloke eder, içe yönelik yavaş sodyum kanallarını açar. Aksiyon potansiyel süresini uzatarak QT uzaması ve torsades de pointes yapar. Kalbin pacemakerini değiştirmez.

SINIF IV

- **Verapamil ve diltiazem** atrioventriküler iletimi ve sinoatrial nod hızını yavaşlatırlar. Supraventriküler taşikardinin hem akut tedavisinde hem de profilaksisinde sıkça kullanılan ilaçlardır. Atrial fibrilasyon ventriküler hızı kontrol etmek için de kullanılırlar.

ADENOZİN

- Adenozin reseptörlerine agonist etki yaparak içe dönük potasyum kanallarını aktive kalsiyum kanallarını inhibe eder. Kalsiyum bağımlı aksiyon potansiyelini inhibe ederek hiperpolarizasyona neden olur. **Kalbin pacemakerini baskılamaz.**
- PR süresini **en fazla uzatan** antiritmiktir. QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz. **Yarı ömrü 10 saniyedir.** Supraventriküler taşikardiyi sinüs ritmine getirmede **intravenöz bolus infüzyonla** verilen adenozin **en etkili** ilaçtır. Yarı ömrü kısa olduğu için supraventriküler taşikardi profilaksisinde kullanılmaz.
- Adenozin reseptörlerini bloke eden teofilin ve kafein gibi **metilksantinler** antiaritmik etkisini azaltır. **Astımı olan veya kalp nakli yapılan** hastalarda kullanılmamalı veya kullanılması gerekiyorsa dikkatli olunmalıdır.

VERNAKALANT

- Atrial fibrilasyonunun hızla sonlandırılması için intravenöz yoldan kullanılan çoklu iyon kanal blokörüdür. Sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eder.

MAGNEZYUM SÜLFAT

- Magnezyum düzeyi normal bile olsa ilaçlara bağlı gelişen **torsades de pointes tedavisinde** intravenöz magnezyum sülfat **öncelikle** tercih edilir.

Antiaritmik İlaçların Önemli Özellikleri

Önemli Özellik	Antiaritmik İlaç
• Yarı ömrü en kısa ve en uzun olanlar	• Adenozin ve amiodaron
• Torsades de pointesin akut tedavisinde ilk tercih	• Magnezyum sülfat
• Kalbin pacemakerini değiştirmeyenler	• Adenozin, dofetilid, ibutilid ve vernakalant
• QT intervalinde uzama yapanlar	• Sınıf IA ve sınıf III

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 91

91. Hidrokarbon zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılabilen antiaritmik ilaçlar hangileridir?
Propranolol, esmolol veya lidokain

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

88. Aşağıdaki antiaritmik ilaçlardan hangisi konjestif kalp yetmezliği, benign prostat hipertrofisi veya dar açılı glokomu olanlarda kullanılmamalıdır?

A) Adenozin
B) Lidokain
C) Meksiletin
D) Disopiramid
E) Amiodaron

Disopiramid ağız kuruluğu, üriner retansiyon, konstipasyon, midriyazis, sikloplejі ve görme bulanıklığı gibi belirgin antimuskarinik yan tesirlere neden olur. Kalbin kasılma gücünü azaltır. **Dar açılı glokom, benign prostat hipetrofisi** veya konjestif kalp yetmezliği olanlarda tercih edilmez.

Doğru Cevap: D

89. Aşağıdakilerden hangisi sodyum kanallarını bloke ederek faz 0 depolarizasyonu önleyen aksiyon potansiyel süresini kısaltan ve aritmi tedavisinde oral yoldan kullanılan antiaritmiktir?

A) Prokainamid
B) Meksiletin
C) Lidokain
D) Dofetilid
E) Disopiramid

IB grubunda yer alan **lidokain ve meksiletin** yalnızca sodyum kanallarını inhibe ederek faz 0 depolarizasyonunu önlerler. Aksiyon potansiyel süresini bazı yapılarda kısaltırlar. **Lidokain** intravenöz, **meksiletin** oral yoldan kullanılır.

Doğru Cevap: B

90.

I. Adenozin
II. Lidokain
III. Verapamil
IV. Meksiletin

Yukarıdaki antiaritmik ilaçlardan hangileri sinoatrial nod hızını, AV nodda refrakter periyodu ve AV iletimi değiştirmez?

A) I, II ve III
B) I ve III
C) II ve IV
D) Yalnız IV
E) I, II, III ve IV

Lidokain ve meksiletin sinoatrial nod hızını, AV nodda refrakter periyodu ve **AV iletimi değiştirmez.** Normal sinüs ritmi EKG'sinde belirgin **değişiklik yapmaz.** Doğru Cevap: C

91.

I. Adenozin
II. Lidokain
III. Verapamil
IV. Meksiletin

Yukarıdaki antiaritmik ilaçlardan hangileri supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılmaz?

A) I, II ve III
B) I ve III
C) II ve IV
D) Yalnız IV
E) I, II, III ve IV

Lidokain ve meksiletin yalnızca ventriküler aritmilerde kullanılır. **Atrial fibrilasyon ve supraventriküler taşikardide kullanılmaz.** Akut miyokart enfarktüsünde gelişen ventriküler taşikardide **ilk tercih** lidokain veya amiodarondur.

Doğru Cevap: C

92. Potasyum kanallarını bloke etmesine rağmen QT uzaması yapmayan ve miyokart enfarktüsü öyküsü olanlarda kullanılmayan antiaritmik ajan aşağıdakilerden hangisidir?

A) Lidokain
B) Flekainid
C) Propranolol
D) Amiodaron
E) Adenozin

Flekainid sınıf IC antiaritmiktir. Sodyum ve potasyum kanallarını bloke etmesine rağmen QT uzaması ve torsades de pointes yapmaz. **Miyokart enfarktüsü öyküsü olanlarda**

Temel Bilimler 91. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 118

93. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi kongenital uzun QT sendromunun tedavisinde en uygundur?

A) Propranolol
B) Amiodaron
C) Prokainamid
D) Dofetilid
E) Kinidin

Beta blokörler sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi, atrial flutterde ventrikül hız kontrolü ve uzun QT durumlarında kullanılırlar. **Kongenital QT sendromunda** ilk tercihtirler. Ventriküler aritmilerde verilmelerine rağmen etkinlikleri düşüktür. En kısa etkili beta blokör olan **landiolol ve esmolol** akut aritmilerde yalnızca intravenöz yoldan kullanılır.

Doğru Cevap: A

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Pozitif inotropik etki yapmayan ilaç?

Digoksin, milrinon, dobutamin, dopamin, levosimendan ve glukagon pozitif inotropik etki yapan ilaç örnekleridir.
Beta blokörler, ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve nitratlar pozitif inotropik etki yapmaz veya bu amaçla kullanılmaz.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM — FARMAKOLOJİ / DOLAŞIM SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

Temel Bilimler 92. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 176

LEVOSİMENDAN

Miyokartta kalsiyumu artırmadan **troponin C'nin kalsiyuma duyarlılığını** artırır. ATP-duyarlı potasyum kanallarını (K_{ATP}) aktive, fosfodiesteraz enzimlerini inhibe eder. Pozitif inotropik etki ve vazodilatasyon yapar. Şiddetli dekompanse akut kalp yetmezliğinde intravenöz yoldan kullanılır.

DOBUTAMİN

Adrenerjik β_1 **reseptörler** en fazla olmak üzere beta reseptörlere agonist etki yapar. Kalbin kasılma gücünü artırır. Düşük debili akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve septik şok tedavisi ile kardiyak stres testte intravenöz yoldan kullanılır.

DOPAMİN

Düşük dozda **D_1 reseptörlerini** aktive ederek renal, mezenter, koroner ve serebral damarları gevşetir. İdrar çıkışını ve idrar ile sodyum itrahını artırır.

Orta dozda β_1 **reseptörleri** de uyararak kalbin kasılma gücünü artırır. Yüksek dozda α_1 **reseptörleri** de aktive ederek vazokonstriksiyon yapar. Akut kalp yetmezliği tedavisinde intravenöz yoldan kullanılır.

OMEKAMTİV MEKARBİL

Kardiyak myozini aktive eder. Pozitif inotropik etki yapar ve sistol süresini uzatır. Kalp yetmezliği semptomlarını azaltmak için deneysel bir ilaçtır.

MAVAKAMTEN

Kardiyak miyozini inhibe eder. Obstrüktif hipertrofik kardiyomyapati tedavisinde oral yoldan kullanılır.

ISTAROKSİM

Na^+, K^+, ATP'azı inhibe eder. Sarkoplazmik retikuluma kalsiyum birikmesine daha az neden olduğu için daha az aritmi yapar. Sistolik kalp yetmezliği için deneysel bir ilaçtır.

Kalp Yetmezliğinde Pozitif İnotropik Etkili İlaçlar?

Pozitif İnotropik İlaç	Pozitif İnotropik Etki Mekanizması
• Digoksin	• Na+, K+, ATP'az inhibisyonu
• Milrinon	• Fosfodiesteraz-3 inhibisyonu
• Levosimendan	• Troponin C'nin kalsiyuma duyarlılığında artma
• Dobutamin	• β_1 reseptörlerin aktivasyonu

DİÜRETİKLER

Akut ve kronik kalp yetmezliğinde sıvı birikimine bağlı bulguları, venöz basıncı ve ön yükü azaltmak için kullanılırlar. Kardiyak kontraktilite üzerinde doğrudan etkileri yoktur.

Aldosteron reseptör blokörleri **spironolakton ve eplerenon** kalpte re-modelingi önleyerek kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır.

Furosemid glomerüler filtrasyon hızı **30 mililitre/dakikanın altında** kalp yetmezliği olan hastalarda **en uygun** diüretiktir.

ACE İNHİBİTÖRLERİ / ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların vazodilatörle tedavisinde **en sık** kullanılan ilaçlardır. Periferik vasküler direnci, ön ve art yükü, sempatik etkinliği ve en önemlisi kalp damarlarda **re-modeling azaltırlar.** Pozitif inotropik etkileri yoktur.

Egzersize toleransı artırırlar ve solunum zorluğunu düzeltirler. Kalp yetmezliğinde **mortaliteyi azaltırlar.**

176

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Pozitif inotropik etki yapmayan ilaç?

Digoksin, milrinon, dobutamin, dopamin, levosimendan ve glukagon pozitif inotropik etki yapan ilaç örnekleridir.
Beta blokörler, ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve nitratlar pozitif inotropik etki yapmaz veya bu amaçla kullanılmaz.

Tip 2 diyabet tedavisi için gliflozin kullanan hastalarda **açlık kan şekeri normal sınırlarda olsa bile idrarda glukozüri pozitif** bulunur. İdrar ve genital mantar ve bakteri **enfeksiyon riskini** artırırlar.

Empagliflozin nonfatal miyokart enfarktüsü ve nonfatal stroke riskini artırır. Kilo kaybı yapmasına, kan basıncını azaltmasına ve diüretik etkisine bağlı kalp yetmezliğinde ölüm riskini azaltır.

Kanagliflozin kemik mineral dansitesini azaltarak osteoporoza ve kemik kırıklarına neden olabilir. Kanagliflozinin ayaklarda ve bacaklarda ampütasyon riskini artırdığı gösterilmiştir. Dapagliflozin meme ve mesane kanser sıklığını artırır.

SGLT-2 inhibitörlerinin bazı hekimler tarafından endikasyon dışı tip 1 diyabette kullanılması ile **ketoasidoz riskinde artış olur;** bu yüzden tip 1 diyabette kesinlikle kullanılmazlar.

DİĞER İLAÇLAR

Kolesevelam tip 2 diyabet tedavisinde oral yoldan kullanılır. Tip 2 diyabeti olan hastalarda hipertrigliseridemiyi daha da artırır. En sık görülen yan tesiri konstipasyondur.

Bromokriptin Parkinson, hiperprolaktinemi ve akromegali tedavisinde kullanılan dopamin-2 reseptör agonistidir. Bilinmeyen bir mekanizma ile hemoglobin A_{1c} düzeyini küçük bir miktar azaltır.

Antidiyabetik İlaçların Önemli Özellikleri

Önemli Özellik	Antidiyabetik İlaç
• Tip 1 ve tip 2 diyabette kullanılanlar	• İnsülin ve pramlintid
• En fazla kilo artışı yapanlar	• İnsülin, sulfonilüre, glinid ve glitazon

Temel Bilimler 92. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 138

GLUKAGON

Pankreasın alfa hücrelerinde sentezlenen peptit yapılı hormondur. G-protein kenetli reseptörlerine agonist etki yaparak adenilat siklazı aktivasyonu ve cAMP artışı yapar.

Beta agonistler gibi cAMP artışına bağlı pozitif inotropik ve pozitif kronotropik etki yapar. Yüksek dozda intestinal düz kaslarda gevşeme yapar.

Şiddetli hipoglisemi, beta agonistlere yanıt vermeyen **beta blokör zehirlenmesi,** beta blokör alan hastalarda epinefrine yanıt vermeyen **anafilaktik şok tedavisi,** barsakların radyolojik işlemlerinde barsak düz kaslarını gevşetmek için intravenöz, intramusküler veya subkutan kullanılır.

İlaçların Kan Şekeri Üzerine Etkileri

Hipoglisemi		Hiperglisemi	
• Beta blokörler	• Teofilin	• Tiazidler ve furosemid	• Kolşisin
• Salisilatlar	• Lityum	• Diazoksit	• Klozapin ve olanzapin
• NSAI ilaçlar	• Mebendazol	• Fenitoin	• HIV-proteaz inhibitörleri
• ACE inhibitörleri	• Alkol	• Epinefrin	• Beta2 agonistler
• Bromokriptin		• Heparin	• L-asparajinaz
		• Morfin	• Glukokortikoidler
		• Niasin	

138

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Pozitif inotropik etki yapmayan ilaç?

Digoksin, milrinon, dobutamin, dopamin, levosimendan ve glukagon pozitif inotropik etki yapan ilaç örnekleridir.
Beta blokörler, ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve nitratlar pozitif inotropik etki yapmaz veya bu amaçla kullanılmaz.

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

SODYUM NİTROPRUSİT (SNP)

- Ortama nitrik oksit salarak ve guanilat siklazı doğrudan aktive ederek hücrede cGMP miktarını artırır. Arteriyol ve venülleri birlikte gevşetir. Yarı ömrü **2 dakikadan az** ve etki süresi 1-10 dakikadır. Acil hipertansiyon, akut kalp yetmezliği ve pulmoner ödem tedavisinde **intravenöz infüzyonla** kullanılır.
- Siyanür metabolitine bağlı aşırı hipotansiyon, aritmi ve ölüm ile sonuçlanabilen **siyanür zehirlenmesine** neden olabilir.
- Siyanür zehirlenmesinin tedavisinde hemoglobini methemoglobine çevirmek için **sodyum nitrit veya amilnitrit,** siyanürü siyanokobalamine çevirmek için **hidroksikobalamin** veya siyanürün metabolizmasını hızlandırmak için sülfür donörü **sodyum tiyosülfat** kullanılır.

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ

DİGOKSİN

- Santral sinir sistemi dahil tüm dokulara dağılır. İskelet kası ve kalp kasına sekestre olur. Güvenlik indeksi dar olduğu için plazma digoksin düzeyi takip edilmelidir. Güvenlik indeksi dar olmasına karşın teratojen değildir ve laktasyonda güvenlidir.
- Digoksin intoksikasyon riskini artıran en önemli faktör **hipokalemidir.** Potasyum düzeyini düşüren **tiazid veya furosemid** ile alındığında kan potasyum düzeyi takip edilmelidir. **Hipomagnezemi ve hiperkalsemi** de zehirlenme riskini artırır.

ETKİ MEKANİZMASI

- Hücre membranında bulunan **Na⁺, K⁺, ATP'azı** inhibe eder. Hücre içi **sodyum artışına** bağlı hücre membranı depolarize olur.
- Na/Ca değiş-tokuş pompasını üzerinden hücre dışına kalsiyum çıkışını azaltarak ve sarkoplazmik retikulumda kalsiyum depolanmasını ve kalsiyum salgılanmasını stimüle ederek miyokartta **aşırı kalsiyum artışına** neden olur.
- Kalpte yaptığı en önemli etkisi **pozitif inotropik etkidir.** Sistolik kalp yetmezliğinde kullanılmasına karşın **diyastolik yetmezlikte verilmez.**
- Düşük dozlarda parasempatomimetik etkisi ile vagus etkinliğini artırır. Kolinerjik etkinlik artışına bağlı **negatif kronotropik ve negatif dromotropik etki** yapar.
- İlk bulgu olarak **PR aralığını** uzatır. Aksiyon potansiyel süresini ve **QT aralığını** kısaltır. T dalgası inversiyonu ve ST-segment depresyonuna (Salvador Dali Bıyığı) neden olur. QRS değişikliği yapmaz.
- Sistolik kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon ve supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılır. Atrial flutter veya fibrilasyonla birlikte olan sistolik ve düşük debili kalp yetmezliğinde **öncelikle** tercih edilir. Kalp yetmezliğinde **mortaliteyi azaltmaz.**

YAN TESİRLERİ

- En ciddi yan tesirleri kardiyak aritmilerdir. En sık ventriküler bigemini-trigemini olmak üzere sinüs bradikardisinden tam bloğa kadar her türlü aritmi ortaya çıkabilir. Ölüm nedeni ventriküler aritmilerdir.
- Bulantı-kusma, iştahsızlık, diyare, hipersalivasyon, halüsinasyon, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, sarı-yeşil diskromatopsi ve uzun süre kullanımda jinekomasti gelişebilir.
- **Hepatotoksik ve teratojen değildir, sinüs taşikardisi, ağız kuruluğu ve konstipasyon yapmaz.**

ZEHİRLENME TEDAVİSİ

- İlk olarak ilaç kesilmelidir. Zehirlenme tedavisinde en etkili ilaç digoksini bağlayan digibinid antikorudur. İntravenöz veya oral **potasyum** yararlıdır.
- Bradikardi ve AV blok varlığında **atropin** ventriküler aritmi varlığında **lidokain veya fenitoin** kullanılır. Fenitoin dijitale bağlı atrium kaynaklı aritmilerde de yararlıdır. **Kolestiramin veya aktif kömür** yararlı olabilir.
- Zehirlenme tedavisinde **kinidin,** kalsiyum solüsyonları ve furosemid kullanılmaz; aritmileri daha da artırabildiği için kardiyoversiyon yapılmaz ve **diyaliz etkisizdir.**

MİLRİNON / İNAMRİNON

- **Fosfodiesteraz-3'ü inhibe ederek** cAMP artışı yapan bipiridin türevleridir. Pozitif inotropik etki yaparlar. Akut

Temel Bilimler 92. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 060

LEVOSİMENDAN

- Miyokartta kalsiyumu artırmadan **troponin C'nin kalsiyuma duyarlılığını** artırır. Pozitif inotropik etki ve vazodilatasyon yapar. Şiddetli dekompanse akut kalp yetmezliğinde intravenöz yoldan kullanılır.

DOBUTAMİN

- Adrenerjik β_1 **reseptörler** en fazla olmak üzere beta reseptörlere agonist etki yapar. Kalbin kasılma gücünü artırır. Düşük debili **akut kalp yetmezliğinde** intravenöz yoldan kullanılır.

Kalp Yetmezliğinde Pozitif İnotropik Etkili İlaçlar

Pozitif İnotropik İlaç	Pozitif İnotropik Etki Mekanizması
• Digoksin	• Na^+, K^+, ATP'az inhibisyonu
• Milrinon	• Fosfodiesteraz-3 inhibisyonu
• Levosimendan	• Troponin C'nin kalsiyuma duyarlılığında artma
• Dobutamin	• β_1 reseptörlerin aktivasyonu

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Pozitif inotropik etki yapmayan ilaç?

Digoksin, milrinon, dobutamin, dopamin, levosimendan ve glukagon pozitif inotropik etki yapan ilaç örnekleridir.
Beta blokörler, ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve nitratlar pozitif inotropik etki yapmaz veya bu amaçla kullanılmaz.

KONTRENDİKASYONLARI

- Antimuskarinik İlaçların dar açılı glokom, benign prostat hipertrofisi, hipertermik durumlar, postoperatif ileus ve trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde kullanılmaları uygun değildir.

ANTİMUSKARİNİK İLAÇ (ATROPİN) ZEHİRLENMESİ

- İlk bulgu ağız kuruluğudur. Midriyazis, siklopleji, görme bulanıklığı, fotofobi, taşikardi, salgılarda azalma, sıcak-kuru deri, hipertermi, barsak hareketlerinde azalma, işeme zorluğu, halüsinasyon, konvülsiyon, deliryum ve koma gibi bulgu veya semptomlar ortaya çıkar.
- Atropin gibi beyne geçen antimuskarinik ilaç zehirlenmesinde periferik ve santral bulguları önlemek için **intravenöz fizostigmin** kullanılır. Konvülsiyonların tedavisi için **diazepam** yararlıdır.

SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

GENEL BİLGİLER

- Alfa ve/veya beta reseptörleri doğrudan uyaran ilaçlar **direkt etkili** sempatomimetik olarak adlandırılır. **Kokain, amfetamin ve tiramin** gibi noradrenalin artışı yapan ilaçlara **indirekt etkili sempatomimetik** adı verilir.

Sempatik Sistemin Etkileri

Reseptör	Etki
• α_1	• Damar düz kasında ve sfinkterlerde kasılma • **Radiyal kasın kasılmasına bağlı midriyazis** • Pilomotor düz kaslarda kasılma • Ejekülasyon
• α_2	• Nörotransmitter salgılanmasının inhibisyonu • İnsülin ve renin salgısında azalma • Trombositlerde agregasyon • Lipoliz azalması
• β_1	• Kalp hızında ve kalbin kasılma gücünde artma • **Renin salgısında artma**
• β_2	• Kalp hızında ve kalbin kasılma gücünde artma • **Damar, bronş ve gebe uterus düz kasında gevşeme** • Hiperglisemi, hipokalemi ve tremor
• β_3	• **Lipoliz artışı**
• D_1	• **Renal, mezenter, serebral ve koroner damarlarda gevşeme**

ADRENALİN (EPİNEFRİN)

- Adrenerjik α_1, α_2, β_1, β_2 reseptörleri aktive eder. Damar düz kasları ile cilt damarlarını kasar ve göz içi basıncını düşürür. Sistolik ve ortalama kan basıncını artırır, diyastolik kan basıncını bir miktar azaltır.
- Taşikardi, kalbin kasılma gücünde artma, bronkodilatasyon, iskelet kası damarlarında gevşeme ve hiperglisemi yapar.
- Eş zamanlı ortalama kan basıncını artırdığı ve bronkodilatasyon yaptığı için anafilaktik şokta ilk tercihtir. Kardiyak arrestte öncelikle tercih edilir. Akut bronkospazm ve astım atağında intravenöz veya inhalasyonla verilir.
- Adrenalin ve göz dokusunda adrenaline dönüşen ön ilaç olan **dipivefrin** açık açılı glokomda lokal kullanılır. Lokal anesteziklerin etki süresini uzatmak için kullanılır.

NORADRENALİN (NOREPİNEFRİN)

- Adrenerjik α_1, α_2 ve β_1 reseptörleri uyarır. Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncını artırır. Kan basıncında yaptığı artışa bağlı vagustan asetilkolin çıkışı artar ve **refleks bradikardiye** neden olur. Kalp nakli yapılan hastalarda vagus çıkarıldığı için **taşikardi** yapar.

DROKSİDOPA

Temel Bilimler 92. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 017

DOPAMİN

- Akut kalp yetmezliği tedavisinde intravenöz yoldan kullanılır. Düşük dozda **D_1 reseptörlerini** aktive ederek renal, mezenter, koroner ve serebral damarları gevşetir. Orta dozda **β_1 reseptörleri** de uyararak kalbin kasılma gücünü artırır. Yüksek dozda **α_1 reseptörleri** de aktive ederek vazokonstriksiyon yapar.

DOBUTAMİN

- Adrenerjik **β_1 reseptörler** en fazla olmak üzere beta reseptörlere agonist etki yapar. Kalbin kasılma gücünü artırır. Düşük debili akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve septik şok tedavisinde intravenöz yoldan kullanılır.

FENİLEFRİN

- Katekolamin türevi olmayan KOMT enzimine dirençli uzun etkili adrenerjik **α_1-reseptör agonistidir.** Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncını artırır. Kan basıncında yaptığı artışa bağlı vagustan asetilkolin çıkışı artar ve **refleks bradikardiye** neden olur. **Siklopleji yapmadan midriyazis** yapar.
- **Hipotansiyon tedavisinde** oral veya parenteral, **nazal dekonjestan** olarak oral veya lokal, **retina muayenesi** ve açık açılı glokom tedavisinde lokal kullanılır.

NAZAL DEKONJESTANLAR

- Burundaki alfa reseptörleri aktive ederek burun damarlarını kasarlar ve nazal akıntıyı önlerler. Lokal veya sistemik yoldan kullanılırlar. Sistemik kullanılanlar hipertansiyon yaptıkları için hipertansiyonu olanlarda tercih edilmezler.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Pozitif inotropik etki yapmayan ilaç?

Digoksin, milrinon, dobutamin, dopamin, levosimendan ve glukagon pozitif inotropik etki yapan ilaç örnekleridir.
Beta blokörler, ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve nitratlar pozitif inotropik etki yapmaz veya bu amaçla kullanılmaz.

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Digoksin zehirlenme tedavisinde ilk olarak ilaç kesilir. Zehirlenme tedavisinde en etkili ilaç digoksini bağlayan **digibinid antikorudur.** İntravenöz veya oral **potasyum** yararlıdır. Bradikardi ve AV blok varlığında **atropin** ventriküler aritmi varlığında **lidokain veya fenitoin** kullanılır. Fenitoin dijitale bağlı atrium kaynaklı aritmilerde de yararlıdır. **Kolestiramin veya aktif kömür** yararlı olabilir. Doğru Cevap: B

60. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi fosfodiesteraz-3'ü inhibe ederek pozitif inotropik etki yapar ve akut kalp yetmezliğinde intravenöz yoldan kullanılır?

A) Nesiritit B) Dobutamin
C) Milrinon D) Sakubitril
E) Levosimendan

Milrinon fosfodiesteraz-3'ü inhibe ederek cAMP artışına bağlı pozitif inotropik etki ve vazodilatasyon yapan bipridin türevidir. **Akut kalp yetmezliğinde** intravenöz yoldan kullanılır. **Mortalite artışı** yaptığı için kronik kalp yetmezliğinde kullanılmaz. Doğru Cevap: C

61. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi kalsiyumu artırmadan miyokartta troponin C'nin kalsiyuma duyarlılığını artırarak akut kalp yetmezliğinde intravenöz yoldan kullanılır?

A) Levosimendan B) Milrinon
C) Dobutamin D) Ivabradin
E) Ranolazin

LEVOSİMENDAN

Miyokartta kalsiyumu artırmadan **troponin C'nin kalsiyuma duyarlılığını** artırır. ATP-duyarlı potasyum kanallarını (K_{ATP}) aktive, fosfodiesteraz enzimlerini inhibe eder. Pozitif inotropik etki ve vazodilatasyon yapar. Şiddetli dekompanse akut kalp

Temel Bilimler 92. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 114

62. Aşağıdakilerden hangisi kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan pozitif inotropik ilaçlardan biri değildir?

A) Dobutamin B) Levosimendan
C) Milrinon D) Perindopril
E) Digoksin

Tablo (Soru 62): Kalp Yetmezliğinde Pozitif İnotropik Etkili İlaçlar

Pozitif İnotropik İlaç	Pozitif İnotropik Etki Mekanizması
• Digoksin	• Na^+, K^+, ATP'az inhibisyonu
• Milrinon	• Fosfodiesteraz-3 inhibisyonu
• Levosimendan	• Troponin C'nin kalsiyuma duyarlılığında artma
• Dobutamin	• β_1 reseptörlerin aktivasyonu

Doğru Cevap: D

63. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi negatif inotropik etki yapmasına karşın konjesif kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır?

A) Levosimendan B) Enalapril
C) Valsartan D) Spironolakton
E) Metoprolol

BETA BLOKÖRLER

Kalp hızını, renin salgısını ve kan basıncını azaltırlar, apoptozisi ve re-modelingi önlerler. Negatif inotropik etki yapmalarına rağmen **karvedilol, metoprolol, bisoprolol ve nebivolol** kronik kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır. Kalbin kasılma gücünü azalttıkları için **akut kalp yetmezliğini daha kötüleştirirler.** Doğru Cevap: E

64. Aşağıdakilerden hangisi cGMP artışına bağlı vazodilatasyon ve diüretik etki yapan ve akut dekompanse kalp yetmezliğinde intravenöz yoldan kullanılan rekombinant BNP analoğudur?

A) Sakubitril B) Doglutril
C) Nesiritit D) Karperitit
E) Milrinon

NESİRİTİD

Rekombinant BNP analoğudur. Hücre membranında guanilat siklazı aktive ederek cGMP artışına bağlı vazodilatasyon ve diüretik etki yapar. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde intravenöz yoldan kullanılır. Profilaksisi verilmez.
Doğru Cevap: C

65. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi neprilisini inhibe ederek dolaşımdaki ANP ve BNP miktarını artırır ve valsartan ile kombine edilerek kalp yetmezliği tedavisinde oral yoldan kullanılır?

A) Sakubitril B) Levosimendan
C) Nesiritit D) Milrinon
E) Ranolazin

SAKUBİTRİL

Nötral endopeptidaz enzimi olan **neprilisini inhibe ederek** dolaşımdaki ANP ve BNP miktarını artırır. Vazodilatasyon ve diüretik etki yapar. Anjiotensin II düzeyini de artırdığı için tek başına verilmez; anjiotensin reseptör blokörü valsartan ile kombine preparatı vardır. Bradikinin artışı yaptığı için **ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılmaz.** Doğru Cevap: A

66. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi kalp yetmezliği olan hastalarda hastaneye yatma sıklığını azaltır?

A) Glibenklamid B) Rosiglitazon
C) Miglitol D) Empagliflozin
E) Pramlintid

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Primer olarak karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması uygun olmayan florokinolon grubu antibiyotik hangisidir?
Moksifloksasin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Yan etkileri:

En önemli yan etkisi doza bağımlı (>4 g/gün) kemik iliği süpresyonu ve dozdan bağımsız **aplastik anemidir.**

Yenidoğanda kloramfenikol metabolizması için gerekli olan UDP-glukronil transferaz enzimi henüz gelişmemiş olduğundan birikimine bağlı olarak **gri bebek sendromuna (kusma, siyanoz, hipotermi ve dolaşım kollapsı) neden olabilir.**

Gri bebek sendromuna neden olan virüs Sitomegalovirüs'tür.

OKSAZOLİDİONLAR (LİNEZOLİT)

50S rRNA'ya bağlanarak insiyasyon kopleksinin oluşmasını engeller. Linezolid %100 biyoyararlanıma sahiptir ve böbrek yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Antimikrobiyal spektrumu glikopeptidlere benzer. Dokulara penetrasyonu mükemmel olduğundan glikopeptidlere dirençli stafilokok ve enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Linezolid 2 haftadan fazla kullanılırsa hematolojik komplikasyonlar (trombositopeni ve anemi) gelişir. Laktik asidoz, peynir gibi tiraminden zengin gıdalar ve adrenerjik ilaçlarla kullanıldığında hipertansiyona veya monoaminoksidaz inhibitörü etki ile serotonin sendromuna (ateş, ajitasyon, mental değişiklik) neden olur.

STREPTOGRAMİNLER

Dalfopristin ve Quinopristinin bir araya getirilmesiyle elde edilen bakterisidial bir ilaçtır. 50S ribozoma bağlanarak peptid zincirinin prematür sonlanmasına neden olur. Dalfopristin ayrıca peptidil transferazı inhibe eder.

Vankomisine rezistan enterokok ve stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

Enterococcus faecalis'in streptograminlere doğal dirençli olduğu unutulmamalıdır.

NÜKLEİK ASİT SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

KİNOLONLAR

Kinolonlar nalidiksik asitin sentetik analoğudur.

Gram negatif bakterilerde DNA giraz (topoizomeraz II) ve gram pozitif bakterilerde topoizomeraz IV enzimini inhibe ederek DNA'nın süper sarmal haline gelmesini ve çekirdeğe paketlenmesini engeller. DNA giraz'ın a alt biriminin sentezini düzenleyen kromozomal gryA geninde mutasyon sonucunda kinolonlara direnç gelişir.

Temel Bilimler 93. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 043

Genel olarak kinolonların idrar yollarına ve prostat dokusuna geçişi oldukça iyidir.

Moksifloksasin'in üriner sisteme geçişi iyi olmadığından üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaz ve böbrek yetmezliğinde doz kısıtlaması gerekmez.

Kinolonların Etki Spektrumu

	Gram negatif etkinlik (Pseudomonas vb.)	Gram pozitif etkinlik	Anaerob etkinlik
En güçlü	**Siprofloksasin (II)** **Pefloksasin (II)** **Klinafloksasin (IV)**	**Levofloksasin (III)** IV kuşak **Klinafloksasin** Moksifloksasin, Gatifloksasin Gemifloksasin, Garenofloksasin	**IV. kuşak** **Moksifloksasin** **Klinafloksasin** Gatifloksasin, Gemifloksasin Garenofloksasin
Orta düzey	**Ofloksasin (II)** **(En az metabolize olan)** Levofloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin Gemifloksasin, Garenofloksasin	**Ofloksasin (II)** Siprofloksasin Enoksasin	**Ofloksasin (II)** Levofloksasin
En az	Norfloksasin (II)	Norfloksasin, Pefloksasin	Siprofloksasin, Norfloksasin Pefloksasin

Yan etkileri

Kinolonlar kemik-kıkırdak defektine ve iskelet anomalilerine neden olduğundan 18 yaş altında ve hamilelerde kullanılmamalıdır.

Aşil tendon rüptürü (özellikle 60 yaşın üzerinde)

Yüksek dozda ve yatkınlığı olanlarda konvülsiyon

EKG'de QT uzaması (Sparfloksasin, gatifloksasin ve grepafloksasin)

Akut menenjit sendromuna neden olur. Baş ağrısı, bilinç değişikliği ve meninjismus ile kendini gösterir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Primer olarak karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması uygun olmayan florokinolon grubu antibiyotik hangisidir?
Moksifloksasin

Temel Bilimler 93. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 244

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Oral verildiklerinde absorpsiyon oranları yüksektir (%80-95). Kalsiyum, magnezyum ve alüminyum gibi +2 ve +3 değerli metal içeren antiasitlerle emilimleri azalır.

Santral sinir sistemi dahil dokulara yüksek oranda dağılırlar. Kemik, böbrek, prostat ve serebrospinal sıvıya dağılımları yeterlidir. Ofloksasin plazma derişiminin %90'ı oranında serebrospinal sıvıya geçer. Makrofaj ve lökositlerde birikirler. İntraselüler konsantrasyonları yüksektir.

Levofloksasin, gemifloksasin ve moksifloksasin diğerlerine göre nispeten daha uzun yarı ömre sahip oldukları için günde bir defa alınabilirler.

Moksifloksasin dışında tubüler sekresyon veya glomerüler filtrasyonla elimine edilirler. **Moksifloksasin dışında** kreatinin klerensi 50mL/dakikanın altında olan hastalarda dozları ayarlanmalıdır.

Moksifloksasinin tamamı karaciğerde metabolize edilir. Moksifloksasin karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. **Moksifloksasin idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmaz.**

KLİNİK KULLANIMLARI

Moksifloksasin dışında E.coli ve psodomonas gibi gram(-) bakterilere bağlı idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılırlar.

Şigella, salmonella, E.coli ve C.jejuniye bağlı diyare tedavisinde yararlı ilaçlardır.

Siprofloksasin ve levofloksasin **inhale antraks profilaksisinde** tercih edilir. İnhale antraks profilaksisinde tetrasiklin, **raksibacumab** ve obiltoksasimab da verilebilir.

Levofloksasin ve ofloksasin klamidya üretritinde tetrasiklinlerin alternatifidir.

Siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin çoklu ilaç dirençli **tüberküloz ve MAK tedavisinde** kullanılır.

Levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin gibi **respiratuvar kinolonlar** gram(+) bakterilere, legionellaya, mikoplazmaya ve klamidyaya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan ilaçlardır.

YAN TESİRLERİ

En sık görülen yan tesirleri bulantı-kusma ve diyare gibi gastrointestinal yakınmalardır. Lomefloksasin ve pefloksasin en fazla olmak üzere fototoksisiteye neden olurlar. **Hipoglisemi veya hiperglisemi** yapabilirler.

QT uzaması ve torsades de pointes yapabilirler. Kongenital QT uzaması olanlar ile sınıf IA ve sınıf III antiaritmik alanlarda kullanılmamalı veya dikkatli kullanılmalıdırlar.

Artropati, kondropati ve tendinit yaparlar. **Aşil tendon rüptürü** en spesifik yan tesirleridir.

İlacı kestikten aylar-yıllar sonra devam eden ve bazen geri dönmeyen **periferik nöropatiye** neden olabilirler.

GABA'nın $GABA_A$ reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek **konvülsiyon, tremor, halüsinasyon, psikoz, anksiyete ve insomnia** yaparlar. Benzodiazepin yoksunluk krizine neden olurlar.

Epilepsi, uzun QT sendromu ve myastenia gravisi olanlarda kullanılmazlar. 18 yaşın altındaki hastalara, gebelere ve emziren kadınlara verilmezler.

FDA potansiyel yan tesirlerinden dolayı üst solunum yolu enfeksiyonu ve sistit tedavisinde öncelikle alternatif ilaçların tercih edilmesi duyurusu yapmıştır.

NİTROİMİDAZOLLER (METRONİDAZOL / ORNİDAZOL / TİNİDAZOL / SEKNİDAZOL)

Non-enzimatik ferrodoksine indirgenerek toksik metabolitlerine bağlı **DNA replikasyonunu** bozarlar. **Konsantrasyona bağlı bakterisid** etki yaparlar. **Aerobik bakterilere yeterli etki yapmazlar.**

Serebrospinal sıvı dahil birçok dokuya yüksek oranda dağılırlar. Beyindeki konsantrasyonları plazma konsantrasyonlarına benzer. Karaciğerde metabolize edildikleri için karaciğer yetmezliğinde vücutta birikirler.

KLİNİK KULLANIMLARI

B.fragilis gibi anaerobik veya mikst karın içi enfeksiyonlarda aerobik organizmalara etki yapan başka bir antibiyotikle kombine kullanılırlar.

244

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Primer olarak karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması uygun olmayan florokinolon grubu antibiyotik hangisidir?
Moksifloksasin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- **Böbrekler yoluyla** elimine edilirler. Eliminasyon hızları doğrudan **kreatinin klerensine** bağlıdır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda dozları **mutlaka azaltılmalıdır.**

STREPTOMİSİN

- Tüberküloz tedavisinde ikinci sıra ilaçlardandır. **Veba ve tularemide** tek başına veya doksisiklin ile kombine edilerek ilk tercih antibiyotiktir. **Brusella tedavisinde** streptomisin+doksisiklin kombinasyonu yararlıdır. Bebekte VIII.kraniyal sinir defektine bağlı **sağırlık** yaptığı için gebelerde kullanılmaz.

TOBRAMİSİN

- Antipsodomonal etkinliği yüksektir. **Kistik fibrozisli hastalarda** P. aeruginosaya bağlı pnömoni tedavisinde **inhalasyonla** kullanılır.

NEOMİSİN

- Kolorektal cerrahilerde veya hepatik komada aerobik bakteri florasını azaltmak için **oral yoldan** tercih edilir.

YAN TESİRLERİ

- Tüm aminoglikozidler **nefrotoksik, ototoksik ve yüksek dozda nörotoksiktir.** Alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. Bebekte sağırlık yaptıkları için gebelerde kullanılmazlar. **Hepatotoksisite ve psödomembranöz enterokolit yapmazlar.**
- Yüksek dozda nöromusküler kavşakta asetilkolin salgısını azaltarak **nörotoksik** yan tesir yaparlar. **Myastenia gravisi olan hastalarda tercih edilmezler.** Nörotoksik yan tesirlerinin tedavisinde kalsiyum glukonat veya **neostigmin** kullanılır.

Antibiyotikler

Özellik	Antibiyotik
• İntratekal veya intraventriküler verilebillen	• Aminoglikozidler / Vankomisin / Teikoplanin / Kuinopristin / Dalfopristin / Daptomisin / Aztreonam / Polimiksin B / Kolistin / Amfoterisin B
• Diyaliz ile elimine edilmeyen	• Eritromisin / Azitromisin / Klindamisin / Kloramfenikol / Doksisiklin / Minosiklin / Nafsilin / Seftriakson / Kuinopristin / Dalfopristin / Rifampisin / Klorokin / Meflokin

FLOROKİNOLONLAR / NİTROİMİDAZOLLER / SULFONAMİDLER

FLOROKİNOLONLAR

- **Topoizomeraz II'yi (DNA giraz)** ve topoizomeraz IV'ü inhibe ederek DNA sentezini engellerler. **Konsantrasyona bağlı bakterisid** etki yaparlar.
- İlk geliştirilen **nalidiksik asit ile norfloksasin** sistemik kan düzeyine ulaşamadıkları için **yalnızca** alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır.
- **Siprofloksasin, lomefloksasin, pefloksasin, ofloksasin ve levofloksasin** gibi ikinci grupta bulunanlar gram(-) bakterilere gram(+) bakterilerden daha güçlü etkinlik gösterir.

Temel Bilimler 93. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 084

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

- Kalsiyum, magnezyum ve alüminyum gibi +2 ve +3 değerli metal içeren antiasitlerle emilimleri azalır. Santral sinir sistemi dahil dokulara yüksek oranda dağılırlar. Kemik, böbrek, prostat ve serebrospinal sıvıya dağılımları yeterlidir.
- **Moksifloksasin dışında** tubüler sekresyon veya glomeküler filtrasyonla elimine edilirler. **Moksifloksasin dışında** kreatinin klerensi 50mL/dakikanın altında olan hastalarda dozları ayarlanmalıdır.
- Moksifloksasinin tamamı karaciğerde metabolize edilir. Moksifloksasin karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. **Moksifloksasin idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmaz.**

KLİNİK KULLANIMLARI

- **Moksifloksasin dışında** E.coli ve psodomonas gibi gram(-) bakterilere bağlı idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılırlar.
- Siprofloksasin ve levofloksasin **inhale antraks profilaksisinde** tercih edilir. İnhale antraks profilaksisinde tetrasiklin, **raksibacumab** ve obiltoksasimab da verilebilir.
- **Siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin** çoklu ilaç dirençli **tüberküloz ve MAK tedavisinde** kullanılır.
- Levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin gibi **respiratuvar kinolonlar** gram(+) bakterilere, legionellaya, mikoplazmaya ve klamidyaya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan ilaçlardır.

YAN TESİRLERİ

- **Hipoglisemi veya hiperglisemi** yapabilirler. **QT uzaması ve torsades de pointes yapabilirler. Artropati, kondropati** ve tendinit yaparlar. **Aşil tendon rüptürü** en spesifik yan tesirleridir.
- İlacı kestikten aylar-yıllar sonra devam eden ve bazen geri dönmeyen **periferik nöropatiye** neden olabilirler.
- GABA'nın $GABA_A$ reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek **konvülsiyon, tremor, halüsinasyon, psikoz, anksiyete ve insomnia** yaparlar. Benzodiazepin yoksunluk krizine neden olurlar.
- **Epilepsi, uzun QT sendromu ve myastenia gravisi olanlarda kullanılmazlar.** 18 yaşın altındaki hastalara, gebelere ve emziren kadınlara verilmezler.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Primer olarak karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması uygun olmayan florokinolon grubu antibiyotik hangisidir?
Moksifloksasin

TETRASİKLİNLER VE GLİSİKLİNLER

Ribozomun 30S subünitine bağlanarak tRNA'nın bağlanmasını engeller.

En geniş spektrumlu antibiyotiktir. Çok çabuk direnç geliştiğinden sık kullanılmaz. **En sık görülen direnç gelişim mekanizması aktif eflüks sistemidir.**

Doksisiklin en uzun etki süreli olan

Tetrasiklinler idrarla atılmaz bu nedenle idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmaz.

Tigesiklin (glisiklin) semisentetik minosiklin derivesidir. Gram pozitif ve negatif bakterilere etkili olmasına rağmen Pseudomonas ve Proteusa karşı etkinliği iyi değildir.

Yan etkileri:

Kalsiyumla şelat oluşturarak gelişmekte olan dişlerde sararma yaptığından ve kemik gelişimini yavaşlattığı için 8 yaşından küçük çocuklarda kullanılmaz.

MAKROLİTLER

Makrolit ve Linkozamidler 50S (23S) rRNA'ya bağlanarak transpeptidasyonu inhibe ederler. Temel direnç gelişim mekanizması hedef bölge değişikliği yani 50S (23S) rRNA'nın metilasyonudur.

İntrasellüler bakterilerilere en etkili antibiyotikler makrolitlerdir. Bu nedenle atipik pnömonilerin, atipik mukobakterilerin ve cinsel yolla geçen hastalıkların tedavisinde kullanılır. Mycoplasma spp., L. pneumophila, B. pertusis, C. trachomatis, C. jejunin, H. pylori tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlardır.

Enterobacteriacea ailesine etkili değildir (Linkozamidler gibi). Bu nedenle idrar yolu enfeksiyonu ve **sistit tedavisinde kullanılmaz.**

Makrolitlerin yan etkileri (M: Motilite, A: Aritmi, K: Kolestatik hepatit, R: Rash, O: Eozinofili)

Eritromisin motilin reseptör stimülasyonu sonucunda mide boşalmasını hızlandırdığından diyabetik gastroparezi tedavisinde kullanılır.

Fatal ventriküler aritmi, EKG'de QT uzaması ve torsades de pointes (poliformik ventriküler taşikardi) yapar.

LİNKOZAMİDLER

Linkomisin ve Klindamisin. Ribozomun 50S subünitine bağlanarak protein sentezini engeller.

Klindamisin B. fragilis'e en etkili antibiyotiktir. Gram negatif anaerob bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

C. difficile'ye bağlı gelişen pseudomembranöz enterokolite neden olur.

Klindamisin toksin yapımını baskılar.

KLORAMFENİKOL

Bakteriyostatik bir ilaç olmasına rağmen S. pneumoniae, H. influenzae ve N. meningitidis'e karşı bakterisidal etki gösterir.

Kan-beyin bariyerini yüksek oranda geçtiğinden pensiline alerjik hastalarda (H. influenzae menenjitinde vb.) kullanılır.

Gri bebek sendromuna (kusma, siyanoz, hipotermi ve dolaşım kollapsı) neden olabilir.

Gri bebek sendromuna neden olan virüs Sitomegalovirüs'tür.

NÜKLEİK ASİT SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

KİNOLONLAR

Temel Bilimler 93. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 021

Moksifloksasin'in üriner sisteme geçişi iyi olmadığından üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaz ve böbrek yetmezliğinde doz kısıtlaması gerekmez.

Kinolonların Etki Spektrumu

	Gram negatif etkinlik (Pseudomonas vb.)	Gram pozitif etkinlik	Anaerob etkinlik
En güçlü	Siprofloksasin (II) Pefloksasin (II) Klinafloksasin (IV)	Levofloksasin (III) IV. kuşak Klinafloksasin Moksifloksasin, Gatifloksasin Gemifloksasin, Garenofloksasin	IV. kuşak Moksifloksasin Klinafloksasin Gatifloksasin, Gemifloksasin Garenofloksasin

NİTROİMİDAZOL TÜREVLERİ (METRANİDAZOL, ORNİDAZOL VB.)

DNA sentezini inhibe eder ayrıca nitroredüktaz enzimine etki ederek **DNA da oksidatif hasar oluşturur.**

Anaerop bakteri ve bazı protozoon enfeksiyonlarının (Trichomonas, Giardia, Entamoeba) tedavisinde kullanılır. Ornidazol, tinidazol ve seknidazol sadece protozoon tedavisinde kullanılır.

ANTİMETABOLİK ETKİLİ ANTİBİYOTİKLER

SÜLFONAMİDLER

Folik asit, pürin ve pürimidin sentezinde koenzimdir. Sülfanamidler PABA analoğu olup PABA'nın kompetitif antagonistidir.

Trimethoprim, primetamin ve proguanil dihidrofolat redüktazı, sülfonamidler dihidropteroat sentetazı inhibe eder.

Trimetoprim ve sülfonamidler bakteriyostatik etkili olmasına rağmen bunların kombinasyonu olan kotrimoksazol (trimetoprim + sülfametaksazol) bakterisidal etkilidir. Gram pozitif bakterilere (streptokoklar hariç) ve gram negatif bakterilere (pseudomonas ve anaeroblar hariç) etkilidir.

Enterokok ve ureaplasma gibi dışardan folik asit kullanabilen bakteriler sülfonamidlere doğal dirençlidir.

Riketsiya tedavisinde sülfonamidler kontrendikedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Primer olarak karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması uygun olmayan florokinolon grubu antibiyotik hangisidir?
Moksifloksasin

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

94. Aşağıdaki florokinolonlardan hangisinin antianaerobik etkinliği yüksek antipsodomonal etkinliği düşüktür?

A) Siprofloksasin B) Ofloksasin
C) Pefloksasin D) Moksifloksasin
E) Lomefloksasin

Florokinolonlar atipik pnömoni etkenleri **mikoplazma, klamidya ve legionella, tüberküloz, MAK ve lepra**

Temel Bilimler 93. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 165

95. Aşağıdaki florokinolonlardan hangisi karaciğerde metabolize edildiği için kreatinin klerensi 50mL/dakikanın altında olan hastalarda doz ayarlamaya gerek yoktur?

A) Siprofloksasin B) Moksifloksasin
C) Levofloksasin D) Norfloksasin
E) Gemifloksasin

Moksifloksasin dışında tubüler sekresyon veya glomerüler filtrasyonla elimine edilirler. **Moksifloksasin dışında** kreatinin klerensi 50mL/dakikanın altında olan hastalarda dozları ayarlanmalıdır.
Moksifloksasinin tamamı karaciğerde metabolize edilir. Moksifloksasin karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. **Moksifloksasin idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmaz.** Doğru Cevap: B

96. Aşağıdaki florokinolonlardan hangisi gram(-) bakterilere bağlı idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmaz?

A) Norfloksasin B) Siprofloksasin
C) Levofloksasin D) Pefloksasin
E) Moksifloksasin

Moksifloksasinin tamamı karaciğerde metabolize edilir. Moksifloksasin karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. **Moksifloksasin idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmaz.** Doğru Cevap: E

97.

I. Levofloksasin
II. Tetrasiklin
III. Penisilin G

Yukarıdaki antibiyotiklerden hangileri inhale antraks profilaksisinde kullanılabilir?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) I ve II
D) I ve III E) I, II ve III

Siprofloksasin ve levofloksasin **inhale antraks profilaksisinde** tercih edilir. İnhale antraks profilaksisinde **tetrasiklinler** de verilebilir. Deri şarbonun tedavisinde **penisilin G veya florokinolonlar** kullanılır. Doğru Cevap: C

98. Aşağıdaki florokinolonlardan hangisi duyarlı bakterile bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında diğerlerine göre daha fazla tercih edilir?

A) Norfloksasin B) Ofloksasin
C) Moksifloksasin D) Siprofloksasin
E) Pefloksasin

Levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin gibi **respiratuvar kinolonlar** gram(+) bakterilere, legionellaya, mikoplazmaya ve klamidyaya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan ilaçlardır. Doğru Cevap: C

99. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi Raeruginosa enfeksiyonlarında kullanılmaz?

A) Piperasilin B) Aztreonam
C) Meropenem D) Siprofloksasin
E) Vankomisin

Pseudomonas enfeksiyonlarında piperasilin, azlosilin, mezlosilin, tikarsilin ve karbenisilin gibi penisilinler, seftazidim, sefepim ve seftolozan gibi sefalosporinler, ertapenem dışındaki karbepenemler, aztreonam, aminoglikozidler, florokinolonlar ve kolistin kullanılabilir. Doğru Cevap: E

100. Aşağıdaki florokinolonlardan hangisi diyabeti olan ve insülin kullanılan hastalarda hipoglisemi riskini en fazla artırır?

A) Gemifloksasin B) Siprofloksasin
C) Moksifloksasin D) Pefloksasin
E) Norfloksasin

Gatifloksasin kullanımı hem hiperglisemi hem de hipoglisemi yaptığı için birçok ülkede kısıtlanmıştır. **Gemifloksasin** de bir miktar hipoglisemi yapabilir. Doğru Cevap: A

101. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi kongenital QT uzaması olan veya sınıf IA ve sınıf III antiaritmik alanlarda kullanılmamalıdır?

A) Linezolid B) Vankomisin
C) Daptomisin D) Moksifloksasin
E) Metronidazol

Florokinolonlar **QT uzaması ve torsades de pointes yapabilirler.** Kongenital QT uzaması olanlar ile sınıf IA ve sınıf III antiaritmik alanlarda kullanılmamalı veya dikkatli kullanılmalıdırlar. Doğru Cevap: D

102. Aşağıdakilerden hangisi florokinolonların yan tesirlerinden biri değildir?

A) Konvülsiyon
B) Artropati ve kondropati
C) Aşil tendon rüptürü
D) Periferik nöropati
E) Kırmızı adam sendromu

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. İnvaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmayan antifungal ilaç hangisidir?
Nistatin yalnızca lokalize kandida enfeksiyonlarında kullanılır.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı
Sayfa 220

Antifungaller

Antifungal		Etki Mekanizması ve Direnç	Yan Etkiler	Klinik Kullanımı
POLİYENLER	Amfoterisin B (IV) ve Nistatin (Sadece lokal kullanılır)	Ergosterole bağlanarak por oluşturur.	Nefrotoksisite takip edilir (Üre ve kreatinin) Lipid formların nefrotoksik etkisi daha az.	Dermatofitler, Aspergillus terreus, Candida lusitaniae, Scedosporium ve Trichosporon spp. tedavisinde kullanılmaz. Ciddi sistemik fungal enfeksiyonlarda kullanılır.
AZOLLER (**BOS'a en iyi geçen azol Flukonazol sonra Vorikonazol** dür.)	Flukonazol (Oral ve IV)	Sitokrom P450 ye bağlı 14 alfa demetilaz enzimine bağlanarak lanosterolden ergosterol sentezini engeller. Genel olarak Erg 11 gen mutasyonuna bağlıdır fakat A. fumigatus'ta ise CYP51A gen mutasyonuna bağlı direnç gelişimi görülür.	Bulantı, Deri döküntüsü, Baş ağrısı, Hepatotoksisite	Aspergillus, Mucor Fusarium S.schenckii C.krusei, C. auris, C. norvegensis ve C. inconspicua doğal direnç, C.glabrata'da yüksek düzeyde direnç vardır. Maya, küf ve dimorfik mantarların tedavisinde kullanılır.
	Vorikonazol (Oral ve IV)		Vizüel değişiklikler (parlak ışıktan rahatsız olma, geçici körlük vb.), böbrek yetmezliği olan hastalarda (hemodiyaliz vb.) IV kullanımı nefrotoksiktir. Hepatotoksisite, CYP3A4 inhibisyonu	İnvazif Aspergillozis ve invaziv fusarioziste ilk tercihtir. Profilaktik kullanımı Zygomycetes (Mukormycetes) enfeksiyonlarına yatkınlığı arttırır.
	Ketakonazol (Krem, tablet ve şampuan)		Cushing sendromu ve testesteron sentezini azaltarak jinekomastiye neden olur vb.	
	Posakonazol (IV ve Oral; Yağlı gıdalar emilimini arttırır) İsovukonazol (IV)		CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle diğer ilaçlarla kullanımı sırasında dikkat edilmelidir.	Genellikle invaziv Mukormikozis ve invaziv Aspergillozis tedavisinde kullanılır.
ALİLAMİNLER	Terbinafin (Oral ve topikal)	Sekualen epoksidazı inhibe ederek ergoterol sentezini engeller.	Diyare, dispepsi, bulantı, hepatotoksisite ve nötropeni	Özellikle dermatofit enfeksiyonlarında kullanılır.
EKİNOKANDİNLER	Kaspofungin Mikafungin vb. (IV)	Beta-gukan sentezini inhibe eder. Fks gen mutasyonu sonucunda direnç gelişir.	Siklosporin ile birlikte kullanılmamalı (hepatotoksisite riski artar)	Maya (C.neoformans hariç) ve küf enfeksiyonlarında (Mucor, Fusarium hariç) kullanılır. Dimorfik mantarlara etkisizdir. İnvaziv candidiyaziste ilk tercihtir.
FLUSİTOZİN	(Oral, IV ve topikal)	Nükleik asit sentezi inhibe eder. C. auris dışındaki Candida türlerinde kazanılmış dirençten FUR 1 gen mutasyonu sorumludur.	Amfoterisin B ile birlikte kullanıldığında fatal aplastik anemi (lökopeni, trombositopeni) ve enterokolit yapabilir. Hamilelerde kontrendikedir.	Özellikle Crptococcosis, candidiasis ve chromoblastomycosis enfeksiyonlarında kullanılır.
GRİSEOFULVİN	(Oral ve topikal)	Mikrotubul defekti sonucunda mitozu inhibe eder.		Sadece Dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

YÜZEYEL MİKOZLAR

İnvazyon göstermezler ve insanda immün cevaba neden olmazlar. Bu nedenle tanıda seroloji kullanılmaz.

1. PİTYRİASİS (TİNEA) VERSİKOLOR

Etken Malassezia furfur kompleksitir ve bu grup içerisinde en sık etken M. globosa'dır.

Malassezia flora elemanıdır. Melanin yapımını engellediği için deride hipo ve hiper pigmente alanlar ve **kahverengi lekelenmeler şeklinde görülen** kronik bir hastalıktır. Bu nedenle kozmetik öneme sahiptir. Genellikle asemptomatik olmasına rağmen kaşıntılı olabilir ve pullanma yaparak dökülür (yonga belirtisi).

Saçı ve tırnağı tutmaz.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. İnvaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmayan antifungal ilaç hangisidir?
Nistatin yalnızca lokalize kandida enfeksiyonlarında kullanılır.

Yaygın mukokutanöz kandida enfeksiyonları, kandidemi ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda kandida profilaksisinde sıklıkla kullanılırlar. İnvaziv aspergillosta vorikonazol veya amfoterisin B'ye yanıt vermeyen hastalarda 2.sıra ilaçlardır.

Hem siklosporinin plazma düzeyini artırdıkları hem de siklosporinle kombine kullanıldıklarında transaminaz artışı riskleri arttığı için siklosporin ile birlikte kullanılmaları önerilmez. Kaspofungin en fazla olmak üzere histamin salgılanmasına neden olurlar.

GRİSEOFULVİN

Beta-tubuline bağlanarak **mitozu inhibe eder.** Yalnızca dermatofitoz tedavisinde **oral** yoldan kullanılır. Keratinden zengin dokulara sekestre olarak sağlam deride mantar enfeksiyonu oluşmasını önler. Sistemik mantarlara ve kandidaya etkinlik göstermez.

Lupus benzeri bulgular, hepatotoksisite ve CYP indüksiyonu ile varfarin ve fenobarbital gibi birçok ilacın etkinliğinde azalma ve alkolle disülfiram reaksiyonu gibi yan tesirleri vardır. Porfiriyalı hastalarda kullanılmaz.

ALİLAMİNLER (TERBİNAFİN)

Hücre membranında **skualen epoksidazı** inhibe ederek **ergosterol sentezinin** erken basamağını bloke eder ve skualen birikimine eden olur. Dermatofitoz tedavisinde oral veya lokal kullanılır. Sistemik mantarlara ve kandidaya etkinlik göstermez.

Keratinden zengin dokulara sekestre olur ve griseofulvinden farklı olarak fungusid etkilidir. Onikomikoz tedavisinde

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 252

NİSTATİN

Polien makroliddir. Mantar hücre membranında **ergosterole bağlanarak por açar.** Orofarangeal ve vajinal kandida gibi lokalize kandida enfeksiyonlarında **yalnızca lokal** kullanılır. Dermatofitoz ve sistemik mantarlara etki yapmaz. Gebelerde uygundur.

İMİDAZOLLER (KLOTRİMAZOL / EKONAZOL / MİKONAZOL / SULKONAZOL / BUTEKONAZOL)

Tinea pedis, tinea corporis ve tinea cruris ile lokalize kandida enfeksiyonlarında **yalnızca topikal** kullanılırlar. İmidazol türevi ketokonazol oral ve lokal verilir. **Ketokonazol** kortizol ve testosteron sentezini azaltır. Jinekomasti, libido kaybı ve infertilite yapabilir.

DİĞER İLAÇLAR

Tolnaftat tinea pedis, tinea corporis ve tinea cruris tedavisinde lokal kullanılmasına karşın kandidaya etki yapmaz.

Siklopiroks mantar hücresinde esansiyel elementlerin transportunu inhibe eder. Dermatofitoz, kandida ve tinea versicolor tedavisinde topikal kullanılır.

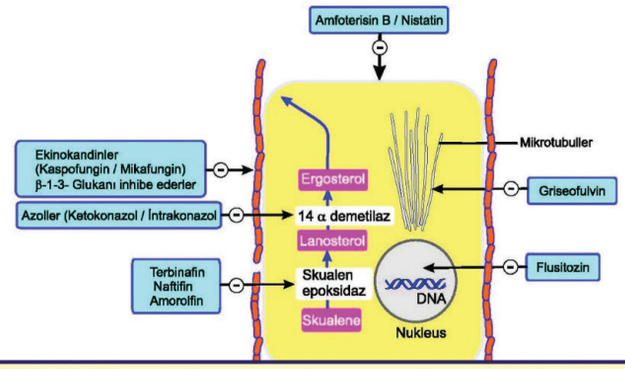
Antifungal İlaçların Etki Mekanizması

Antifungal İlaç	Etki Mekanizması
• Amfoterisin B	• Hücre membranında ergosterole bağlanarak por açar.
• Flusitozin	• Nükleusta timidilat sentazı inhibe eder.
• Azoller	• 14-α-sterol demetilazı inhibe ederek ergosterol sentezini bloke ederler.
• Ekinokandinler (Funginler)	• β (1-3) glukan sentezini inhibe ederek hücre duvar sentezini önlerler.
• Terbinafin	• Hücre membranında skualen epoksidazı inhibe ederek ergosterol sentezini bloke eder.
• Griseofulvin	• Beta-tubuline bağlanarak mitozu inhibe eder.

252

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. İnvaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmayan antifungal ilaç hangisidir?
Nistatin yalnızca lokalize kandida enfeksiyonlarında kullanılır.



Temel Bilimler 94. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 253

Antifungal Tedavi

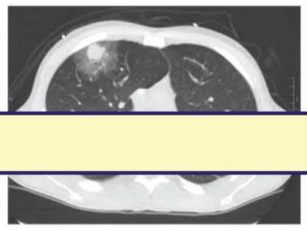
Mantar	Tedavi
• Kandida Türleri	• Amfoterisin B • Ekinokandinler • Triazoller • Nistatin (yalnızca lokal)
• Aspergilloz	• Vorikonazol (ilk tercih) • Posakonazol • Isavukonazol • Amfoterisin B • Ekinokandinler
• C.neoformans	• Amfoterisin B + flusitozin • Flukonazol • Vorikonazol
• C.immitis	• Amfoterisin B • Triazoller
• Mucoracea	• Amfoterisin B (ilk tercih) • Posakonazol • Isavukonazol
• H.capsulatum	• Amfoterisin B • Itrakonazol
• Sporothrix	• Amfoterisin B • Itrakonazol
• Dermatofitoz	• Terbinafin • Griseofulvin • Klotrimazol • Mikanazol • Naftifin

253

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. İnvaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmayan antifungal ilaç hangisidir?
Nistatin yalnızca lokalize kandida enfeksiyonlarında kullanılır.

İNVAZİF PULMONER ASPERGİLLOZİS



- **İmmunsüpresif** kişilerde görülür.
- **Hematolojik malignitesi olan** veya **kemoterapi almış, nakilli hastalarda** sık görülür.
- **A.fumigatus** en sık etkendir.
- En sık **akciğer** tutulumu görülür. İkinci sıklıkla **sinüzit** gelişebilir.
- **Febril nötropenide** 5 günlük uygun tedaviye rağmen ateş

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 101

görünümü adı verilen **halo** bulgusu vardır.

- Tedavide **vorikanazol** ilk tercihtir. Alternatif olarak amfoterisin B, kaspofungin, posakanazol verilebilir.
- **Posakanazol** özellikle yüksek riskli hastalarda **profilakside** tercih edilebilir.

Fungal Enfeksiyonlardaki Radyolojik Görüntüler

FUNGAL ENFEKSİYON	BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜSÜ
Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis	Eldiven-parmak görünümü (finger-in-glove)
Aspergilloma	Fungus topu ve hilal belirtisi
İnvazif pulmoner aspergillozis	Nodül etrafında buzlu cam (halo)

PLEVRA HASTALIKLARI

PLEVRAL EFÜZYON



- Plevra yaprakları arasında sıvı birikmesine plevral efüzyon adı verilir.
- En sık nedeni **pnömoni** ve **kalp yetmezliğidir**.
- Dispne, plöretik ağrı ile genelde prezente olurlar.
- **Fizik muayenede**
  - Vibrasyon torasik (vokal fremitus) **azalmıştır**.
  - Perküsyonda **matite alınır.**
  - Oskültasyonda efüzyon tarafında **solunum sesleri azalmıştır.**
- Plevral efüzyon görüldüğünde transuda-eksuda ayrımı yapılması açısından **torasentez** yapılır.
- Transuda-eksuda ayrımı **Light kriterlerine** göre yapılır. Light kriterlerinden 1 tanesi bile var ise eksuda karakterinde efüzyon vardır. Light kriterleri aşağıdaki tabloda 4 kriter olarak verilmiştir.

Transuda ve Eksuda Kriterleri ve Görüldüğü Hastalıklar

Özellik	Eksuda		Transuda
Protein (plevral)	> 3 g/dl		< 3 g/dl
Protein (plevra / serum)	> 0.5		< 0.5
LDH (plevra)	> 200 IU/L		< 200 IU/L
LDH (plevra / serum)	> 0.6		< 0.6
	• Pulmoner infeksiyon (en sık) • Maligniteler • Pulmoner emboli • GİS kaynaklı • Kollajen vasküler hastalıkları • Asbest maruziyeti • By pass cerrahisi sonrası • İlaçlar • Sarkoidozis	• Hemotoraks, şilotoraks • Ovarian hiperstimülasyon sendromu • Meigs sendromu • Sarı tırnak sendromu • Üremi • Perikardiyal hastalıklar • İyatrojenik yaralanma • Radyoterapi	• Konjestif kalp yetmezliği (en sık) • Nefrotik sendrom • Periton diyalizi • Üriner traktüs obstrüksiyonu • Vena kava süp obstrüksiyonu • Ürinotoraks • Miksödem

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. İnvaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmayan antifungal ilaç hangisidir?
Nistatin yalnızca lokalize kandida enfeksiyonlarında kullanılır.

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 087

FLUSİTOZİN

- Sitozin permeaz enzimi ile mantar hücresine girerek 5-florourasile dönüşür. Oral ve intravenöz yoldan kullanılır. **Nükleusta timidilat sentazı** inhibe eder. Amfoterisin B'nin açtığı porlardan hücre içine girişi kolaylaşır.
- C.neoformans menenjitinde amfoterisin B ile kombine edilir. **Dermatofitoz ve aspergilloz tedavisinde kullanılmaz.** En sık görülen yan tesiri kemik iliği depresyonudur.

TRİAZOLLER (ITRAKONAZOL / FLUKONAZOL / VORİKONAZOL / POSAKONAZOL)

- Hücre membranında **14-α-sterol demetilazı** inhibe ederek **ergosterol sentezini** önlerler. Oral ve intravenöz yoldan kullanılırlar. Santral sinir sistemine en fazla geçen flukonazol daha sonra vorikonazoldur.

Triazollerin Önemli Özellikleri

Özellik	Triazol
• İnvaziv aspergillos tedavisinde ilk tercih	• Vorikonazol
• İnvaziv aspergillosta etkili olmayan	• Flukonazol
• Mukormikoz tedavisinde kullanılanlar	• Posakonazol ve isavukonazol
• İmmunsuprese hastalarda C.neoformans menenjit profilaksisinde en fazla kullanılan	• Flukonazol

EKİNOKANDİNLER (KASPOFUNGİN / MİKAFUNGİN / ANİDULAFUNGİN / REZAFUNGİN)

- β (1-3) glukan sentezini inhibe ederek mantar **hücre duvar sentezini** bloke eden peptitlerdir. **Yalnızca invaziv aspergillos ve kandida** enfeksiyonlarında **intravenöz** yoldan kullanılırlar.

GRİSEOFULVİN

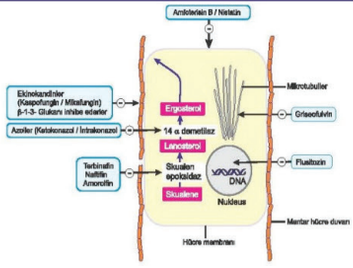
- Beta-tubuline bağlanarak **mitozu inhibe eder.** Yalnızca dermatofitoz tedavisinde **oral** yoldan kullanılır. Keratinden zengin dokulara sekestre olarak sağlam deride mantar enfeksiyonu oluşmasını önler. Sistemik mantarlara ve kandidaya etkinlik göstermez.

ALİLAMİNLER (TERBİNAFİN)

- Hücre membranında **skualen epoksidazı** inhibe ederek **ergosterol sentezinin** erken basamağını bloke eder ve skualen birikimine eden olur. Dermatofitoz tedavisinde oral veya lokal kullanılır. Sistemik mantarlara ve kandidaya etkinlik göstermez.

NİSTATİN

- Mantar hücre membranında **ergosterole bağlanarak por açar.** Orofarangeal ve vajinal kandida gibi lokalize kandida enfeksiyonlarında **yalnızca lokal** kullanılır. Dermatofitoz ve sistemik mantarlara etki yapmaz. Gebelerde uygundur.



Şekil: Antifungül İlaçların Etki Mekanizması

ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

ANTİMALARYAL İLAÇLAR

- Sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlar karaciğerde hipnozoid forma etkili olan **doku şizontosidleri,** eritrositlerdeki parazitlere etkili olan **kan şizontosidleri** ve seksüel formlarını öldürerek bulaşmayı önleyen **gametositler** olarak sınıflandırılabilir.
- **Primakin dışında** antimalaryal ilaçlar kan şizontosididir. **Primakin** P.vivax ve P.ovalenin **karaciğerdeki hipnozoid formlarına** etkili tek antimalaryal ilaçtır. Gametositlere etkili ilaçlar **artemisinin, atovakuon ve primakindir.**

KLOROKİN

- Antimalaryal, antiamibik ve antiinflamatuvar etkili bir ilaçtır. Kan şizontosididir. Karaciğerdeki hipnozoid formlara ve gametositlere etki yapmaz. **Hemoglobin (hem) metabolizmasını inhibe eder.**
- Retina gibi **melaninden zengin dokulara** sekestre olur. P.vivax ve P.ovale tedavisinde radikal tedavi için karaciğerdeki hipnozoid forma etkili **primakin ile kombine** kullanılır.
- Karaciğerdeki amip apsesinde, romatoid artrit, SLE ve Sjögren sendromunda da yararlıdır. Tam ve hızla emildiği için **kolonik amibiyasis tedavisinde kullanılmaz. Pigmenter retinopati yapar;** görme keskinliği takip edilmelidir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. İnvaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmayan antifungal ilaç hangisidir?
Nistatin yalnızca lokalize kandida enfeksiyonlarında kullanılır.

FLUSİTOZİN

- Sitozin permeaz enzimi ile mantar hücresine girerek 5-florourasile dönüşür. Oral ve intravenöz yoldan kullanılır. **Nükleusta timidilat sentazı** inhibe eder. Amfoterisin B'nin açtığı porlardan hücre içine girişi kolaylaşır.

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 087

TRİAZOLLER (ITRAKONAZOL / FLUKONAZOL / VORİKONAZOL / POSAKONAZOL)

- Hücre membranında **14-α-sterol demetilazı** inhibe ederek **ergosterol sentezini** önlerler. Oral ve intravenöz yoldan kullanılırlar. Santral sinir sistemine en fazla geçen flukonazol daha sonra vorikonazoldur.

Triazollerin Önemli Özellikleri

Özellik	Triazol
• İnvaziv aspergillos tedavisinde ilk tercih	• Vorikonazol
• İnvaziv aspergillosta etkili olmayan	• Flukonazol
• Mukormikoz tedavisinde kullanılanlar	• Posakonazol ve ısavukonazol
• İmmunsuprese hastalarda C.neoformans menenjit profilaksisinde en fazla kullanılan	• Flukonazol

EKİNOKANDİNLER (KASPOFUNGİN / MİKAFUNGİN / ANİDULAFUNGİN / REZAFUNGİN)

- β (1-3) glukan sentezini inhibe ederek mantar **hücre duvar sentezini** bloke eden peptitlerdir. **Yalnızca invaziv aspergillos ve kandida** enfeksiyonlarında **intravenöz** yoldan kullanılırlar.

GRİSEOFULVİN

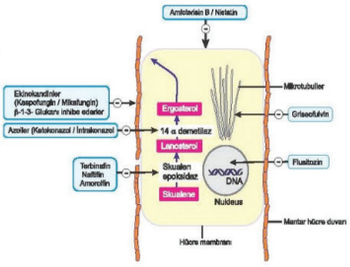
- Beta-tubuline bağlanarak **mitozu inhibe eder.** Yalnızca dermatofitoz tedavisinde **oral** yoldan kullanılır. Keratinden zengin dokulara sekestre olarak sağlam deride mantar enfeksiyonu oluşmasını önler. Sistemik mantarlara ve kandidaya etkinlik göstermez.

ALİLAMİNLER (TERBİNAFİN)

- Hücre membranında **skualen epoksidazı** inhibe ederek **ergosterol sentezinin** erken basamağını bloke eder ve skualen birikimine eden olur. Dermatofitoz tedavisinde oral veya lokal kullanılır. Sistemik mantarlara ve kandidaya etkinlik göstermez.

NİSTATİN

- Mantar hücre membranında **ergosterole bağlanarak por açar.** Orofarangeal ve vajinal kandida gibi lokalize kandida enfeksiyonlarında **yalnızca lokal** kullanılır. Dermatofitoz ve sistemik mantarlara etki yapmaz. Gebelerde uygundur.



Şekil: Antifungül İlaçların Etki Mekanizması

ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

ANTİMALARYAL İLAÇLAR

- Sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlar karaciğerde hipnozoid forma etkili olan **doku şizontosidleri,** eritrositlerdeki parazitlere etkili olan **kan şizontosidleri** ve seksüel formlarını öldürerek bulaşmayı önleyen **gametositler** olarak sınıflandırılabilir.
- **Primakin dışında** antimalaryal ilaçlar kan şizontosididir. **Primakin** P.vivax ve P.ovalenin **karaciğerdeki hipnozoid formlarına** etkili tek antimalaryal ilaçtır. Gametositlere etkili ilaçlar **artemisinin, atovakuon ve primakindir.**

KLOROKİN

- Antimalaryal, antiamibik ve antiinflamatuvar etkili bir ilaçtır. Kan şizontosididir. Karaciğerdeki hipnozoid formlara ve gametositlere etki yapmaz. **Hemoglobin (hem) metabolizmasını inhibe eder.**
- Retina gibi **melaninden zengin dokulara** sekestre olur. P.vivax ve P.ovale tedavisinde radikal tedavi için karaciğerdeki hipnozoid forma etkili **primakin ile kombine** kullanılır.
- Karaciğerdeki amip apsesinde, romatoid artrit, SLE ve Sjögren sendromunda da yararlıdır. Tam ve hızla emildiği için **kolonik amibiyasis tedavisinde kullanılmaz. Pigmenter retinopati yapar;** görme keskinliği takip edilmelidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. İnvaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmayan antifungal ilaç hangisidir?
Nistatin yalnızca lokalize kandida enfeksiyonlarında kullanılır.

Bazı Mantarların Önemli Özellikleri

	Özellik	Mantar
Maya	Kapsül	Crptococcus neoformans Rhodotorula (Karotenoid pigment: pembe-kırmızı koloniler)
	Sferül (endosporlarla dolu kese)	Coccidioides immitis (Nekrotik granülom) Rhinosporidium seeberi (mukozal polip oluşumu ve musikarmin ile boyanma) Emmonsia spp. (Fibrotik granül, büyük adiakonidia endospor içermez)
	İrasellüler (makrofaj içinde)	Histoplasma capsulatum (Dimorfik) Penicillum marnefii (Dimorfik, 25 °C'de kırmızı pigment)
	Pseudohif	Candida spp. Saccharomyces
	Geniş (8-15 µm) tek tomurcuk ve çift zon	Blastomyces dermatidis
	Bir çok noktadan tomurcuklanan	Paracoccidioides brasiliensis
Hif (Küf)	Septasız hif ve 90° açıyla dallanma	Mucor, Rizopus, Absidia
	Septalı hif ve 45° açıyla dallanma	Aspergillus spp. Fusarium solani (fusiform yada muz şeklinde makrokonidia ve kırmızı pigment) Pseudallesheria boydii (armut şeklinde spor, Amfoterisin B direnci)

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 091

Antifungaller

Antifungal		Etki Mekanizması ve Direnç	Yan Etkiler	Klinik Kullanımı
POLİYENLER	Amfoterisin B (IV) ve Nistatin (Sadece lokal kullanılır)	Ergosterole bağlanarak por oluşturur.	Nefrotoksisite takip edilir (Üre ve kreatinin) Lipid formların nefrotoksik etkisi daha az.	Dermatofitler, Aspergillus terreus, Candida lusitaniae, Scedosporium ve Trichosporon spp. tedavisinde kullanılmaz. Ciddi sistemik fungal enfeksyonlarda kullanılır.
AZOLLER (BOS'a en iyi geçen azol Flukonazol sonra Vorikonazol dür.)	Flukonazol (Oral ve IV)	Sitokrom P450 ye bağlı 14 alfa demetilaz enzimine bağlanarak lanosterolden ergosterol sentezini engeller. Genel olarak Erg 11 gen mutasyonuna bağlıdır fakat A. fumigatus'ta ise CYP51A gen mutasyonuna bağlı direnç gelişimi görülür.	Bulantı, Deri döküntüsü, Baş ağrısı, Hepatotoksisite	Aspergillus, Mucor Fusarium S.schenckii C.krusei, C. auris, C. norvegensis ve C. inconspicua doğal direnç, C.glabrata'da yüksek düzeyde direnç vardır. Maya, küf ve dimorfik mantarların tedavisinde kullanılır.
	Vorikonazol (Oral ve IV)		Vizüel değişiklikler (parlak ışıktan rahatsız olma, geçici körlük vb.), böbrek yetmezliği olan hastalarda (hemodiyaliz vb.) IV kullanımı nefrotoksiktir. Hepatotoksisite, CYP3A4 inhibisyonu	İnvazif Aspergillozis ve invaziv fusarioziste ilk tercihtir. Profilaktik kullanımı Zygomycetes (Mukormycetes) enfeksiyonlarına yatkınlığı arttırır.
	Ketokonazol (Krem, tablet ve şampuan)		Cushing sendromu ve testesteron sentezini azaltarak jinekomastiye neden olur vb.	
	Posakonazol (IV ve Oral; Yağlı gıdalar emilimini arttırır) İsovukonazol (IV)		CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle diğer ilaçlarla kullanımı sırasında dikkat edilmelidir.	Genellikle invaziv Mukormikozis ve invaziv Aspergillozis tedavisinde kullanılır.
ALİLAMİNLER	Terbinafin (Oral ve topikal)	Sekualen epoksidazı inhibe ederek ergoterol sentezini engeller.	Diyare, dispepsi, bulantı, hepatotoksisite ve nötropeni	Özellikle dermatofit enfeksiyonlarında kullanılır.
EKİNOKANDİNLER	Kaspofungin Mikafungin vb. (IV)	Beta-gukan sentezini inhibe eder. Fks gen mutasyonu sonucunda direnç gelişir.	Siklosporin ile birlikte kullanılmamalı (hepatotoksisite riski artar)	Maya (C.neoformans hariç) ve küf enfeksiyonlarında (Mucor, Fusarium hariç) kullanılır. Dimorfik mantarlara etkisizdir. İnvaziv candidiyaziste ilk tercihtir.
FLUSİTOZİN	(Oral, IV ve topikal)	Nükleik asit sentezi inhibe eder. C. auris dışındaki Candida türlerinde kazanılmış dirençten FUR 1 gen mutasyonu sorumludur.	Amfoterisin B ile birlikte kullanıldığında fatal aplastik anemi (lökopeni, trombositopeni) ve enterokolit yapabilir. Hamilelerde kontrendikedir.	Özellikle Cryptococcosis, candidiasis ve chromoblastomycosis enfeksiyonlarında kullanılır.
GRİSEOFULVİN	(Oral ve topikal)	Mikrotubul defekti sonucunda mitozu inhibe eder.		Sadece Dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. İnvaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmayan antifungal ilaç hangisidir?
Nistatin yalnızca lokalize kandida enfeksiyonlarında kullanılır.

KLİNİK

- Konstitüsyonel semptomlar gibi nonspesifik bulgularla prezente olabilir.
- **Diürnal ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, hemoptizi, solunum sıkıntısı** görülebilir.
- Hemoptizi masif karakterde olabilir. Masif hemoptizi sebebi kavite içinde **Rasmussen anevrizmalarından** kaynaklanan kanamalardır.
- **Uygunsuz ADH sendromuna** bağlı **övolemik hiponatremi** ortaya çıkabilir.

TANI

- **Balgam incelemesi** → Aside rezistan boyanmış basiller beklenir.
- **Tüberküloz PCR testi** → Günümüzde tanı koymada sensitivitesi yüksek olduğundan daha çok tercih edilmektedir.
- **Kültür** → Kesin tanı yöntemidir. **Löwenstein-Jensen besiyeri** kullanılır. Ancak burada üreme süresi 40 günü bulabildiği için günümüzde 'Bactec' ve 'MGİT' agarlar kullanılabilir.
- **PPD testi** veya **quantiferon testi** pozitifliği tanıyı destekleyici olabilir. Tüberküloz basili ile karşılaşıldığını gösterir.
- **Histopatolojik inceleme** → **Kazeifikasyon nekrozu içeren granülomların** görülmesi tipiktir.

TEDAVİ

+ **Rifampisin** (Nekroz içi basile en etkili TBC ilacıdır)
  - Hepatoksisite
  - İnterstisyel nefrit
  - Trombositopeni
  - Vücut sıvılarını turuncuya boyama
  - CYP enzim indüksiyonu
+ **Etambutol** (Bakteriyostatik tek primer TBC ilacıdır)
  - Santral skotom
  - Kırmızı yeşil diskromatopsi
  - Ürik asit yüksekliği (gut)
+ **Streptomisin** (Kavite içi basile en etkili TBC ilacıdır)
  - Nefrotoksisite
  - Ototoksisite
  - Nörotoksisite
  - Teratojenite (Gebelikte kontraendikedir)
+ **İzoniyazid** (Hızlı çoğalan basile en etkili TBC ilacıdır)
  - Periferik nöropati (B6 eksikliğine bağlı)
  - Hepatotoksisite
  - İlaca bağlı lupus
  - MAO enzim inhibisyonu
+ **Pirazinamid** (Hücre içi basile en etkili TBC ilacıdır)
  - Hepatoksisite
  - Ürik asit yüksekliği (gut)

EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ

Ekstrapulmoner Tüberküloz	
Tüberküloz lenfadeniti	**En sık ekstrapulmoner tüberküloz** enfeksiyonudur. **Posterior servikal lenf nodlarını** tutar.
Tüberküloz plörezisi	Eksudalı plevral efüzyon nedenidir. **Adenozin deaminaz(ADA) yüksek** izlenir.
Gastrointestinal tüberküloz	**En sık terminal ileumu** tutar. Peritonit yapabilir.
Tüberküloz perikarditi	Gelişmekte olan ülkelerde **konstriktif perikarditin** en sık nedenidir.
Genitoüriner tüberküloz	En sık **böbrek korteksine** yerleşir (steril piyüri nedeni) Erkek → en sık **epididim** Kadın → en sık **fallop tüpleri** etk
Kas-eklem tüberkülozu	**En sık vertebra korpusunu** tutar. **Paravertebral psoas abseleri** gelişebilir

AKCİĞERDEKİ MANTAR HASTALIKLARI

- En önemli risk faktörü **immünsüpresyondur**. Özellikle **nötropenik** hastalarda beklenir.
- Başlıca etken **aspergillus fumigatus'tur.**

Akciğerdeki Mantar Hastalıkları
Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
Dirençli astım atakta akla gelmesi gerekir. **A.fumigatus'a** bağlı gelişir. Lastik kıvamlı balgam tipiktir. **Eozinofili** ve **IgE** yüksekliği beklenir. Toraks BT'de **santral bronşiektazi** ve **eldiven-parmak (finger-in-glove) bulgusu** mevcut **Tedavi** → itrakanazol + steroid
Aspergilloma
İnvaziv Pulmoner Aspergillozis
İmmünsüpresif kişilerde görülen **A.fumigatus'a** bağlı olan enfeksiyondur. **Febril nötropenide** antibiyoterapiye yanıtsız vakalarda akla gelmelidir. **Serum galaktomannan** pozitiftir. Toraks BT'de **nodül etrafında buzlu cam denilen halo bulgusu** görülür. **Tedavi** → vorikanazol (ilk tercih), amfoterisin B, kaspofungin (anidulofungin) **Profilaksi** → posakanazol

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 037

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. İnvaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmayan antifungal ilaç hangisidir?
Nistatin yalnızca lokalize kandida enfeksiyonlarında kullanılır.

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

C.neoformans menenjitinin tedavisinde çoğunlukla amfoterisin B ile flusitozin kombine kullanılır. İmmunsuprese veya AIDS'li hastalarda C.neoformans **menenjit profilaksisinde flukonazol** tercih edilir.
Doğru Cevap: B

136. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi mukormikoz ve zigomikoz tedavisinde öncelikle tercih edilir?
A) Flukonazol B) Kaspofungin
C) Mikafungin D) Amfoterisin B
E) Griseofulvin

Amfoterisin B mukormikoz ve zigomikozda **ilk tercihtir.** Mukormikoz ve zigomikozda alternatif ilaç olarak **posakonazol veya ısavukonazol** verilir.
Doğru Cevap: D

137. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi nükleusta timidilat sentazı inhibe ederek DNA ve mRNA sentezini baskılar?
A) Amfoterisin B B) Kaspofungin
C) Griseofulvin D) Vorikonazol
E) Flusitozin

Flusitozin sitozin permeaz enzimi ile mantar hücresine girerek 5-florourasile dönüşen, **oral ve intravenöz** yoldan kullanılan ön ilaçtır. **Nükleusta timidilat sentazı** inhibe ederek DNA ve mRNA sentezini baskılar. Amfoterisin B'nin açtığı **porlardan** hücre içine girişi kolaylaşır.
Doğru Cevap: E

138. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi 14-α-sterol demetilazı inhibe ederek ergosterol sentezini önler?
A) Griseofulvin B) Flukonazol
C) Amfoterisin B D) Terbinafin
E) Kaspofungin

Flukonazol, ıtrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve ısavukonazol hücre membranında **14-α-sterol demetilazı** inhibe ederek **ergosterol sentezini** önlerler ve lanosterol birikimine neden olurlar.
Doğru Cevap: B

139. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi invaziv aspergillos tedavisinde öncelikle tercih edilir?
A) Flukonazol B) Vorikonazol
C) Amfoterisin B D) Flusitozin
E) Griseofulvin

Flukonazol dışındaki triazoller invaziv aspergillos tedavisinde

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 170

140. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi invaziv aspergillos tedavisinde kullanılmaz?
A) Amfoterisin B B) Kaspofungin
C) Mikafungin D) Flukonazol
E) Vorikonazol

Temel Bilimler 94. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 170

Aspergillos tedavisinde **flukonazol dışındaki** triazoller, amfoterisin B ve kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin gibi ekinokandinler kullanılır.
Doğru Cevap: D

141. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi β (1-3) glukan sentezini inhibe ederek mantar hücre duvar sentezini bloke eden uzun zincirli yağ asitleri eklenmiş siklik peptiddir?
A) Amfoterisin B B) Griseofulvin
C) Kaspofungin D) Posakonazol
E) Flusitozin

Kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin β (1-3) glukan sentezini inhibe ederek mantar **hücre duvar sentezini** bloke eden uzun zincirli yağ asitleri eklenmiş siklik peptitlerdir.
Doğru Cevap: C

142. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi beta-tubuline bağlanarak mitozu inhibe eder?
A) Terbinafin B) Flusitozin
C) Griseofulvin D) Itrakonazol
E) Nistatin

Griseofulvin dermatofitoz tedavisinde **yalnızca oral yoldan** kullanılan ve beta-tubuline bağlanarak **mitozu** inhibe eden antifungal ilaçtır.
Oral verilen griseofulvin **keratinden zengin dokulara** sekestre olarak sağlam deride mantar enfeksiyonu oluşmasını önler. **Sistemik mantarlara ve kandidaya etkinlik göstermez.**
Doğru Cevap: C

143. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi hücre membranında skualen epoksidazı inhibe ederek ergosterol sentezinin erken basamağını bloke eder?
A) Ketokonazol B) Nistatin
C) Amfoterisin B D) Griseofulvin
E) Terbinafin

Terbinafin dermatofitoz ve onikomikoz tedavisinde oral ve lokal yoldan kullanılan sentetik **alilamin** türevidir. Hücre membranında **skualen epoksidazı** inhibe ederek **ergosterol sentezinin** erken basamağını bloke eder ve skualen birikimine eden olur.
Doğru Cevap: E

144. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi orofarangeal ve vajinal kandida gibi lokalize kandida enfeksiyonlarında yalnızca topikal kullanılır?
A) Kaspofungin B) Flukonazol
C) Nistatin D) Tolnaftat
E) Flusitozin

Nistatin orofarangeal ve vajinal kandida gibi lokalize kandida enfeksiyonlarında **yalnızca topikal** kullanılır. Dermatofitoz ve sistemik mantarlara etki yapmaz. Gebelerde uygundur.
Doğru Cevap: C

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. 26S protezomu inhibe ederek tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılan ilaçlar hangileridir?
Bortezomib, karfilzombib ve iksazomib

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

FARMAKOLOJİ / ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR TUSEM®

Temel Bilimler 95. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 217

BORTEZOMİB / KARFİLZOMİB / İKSAZOMİB

26S proteozomu inhibe ederler. Nükleer reseptör kappa-B'de down-regulasyona neden olurlar. Tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde genellikle lenalidomid ve deksametazon ile kombine kullanılırlar. Mantle hücreli kanserde de yararlıdırlar. İksazomib oral yoldan aktiftir.

Multipl Myelom Tedavisi

İlaçlar	Mekanizma
• Talidomid, lenalidomid ve pomalidomid	• İmmunmodülatör etki
• Bortezomib, karfilzomib ve iksazomib	• 26S proteozom inhibitörü
• Selinieksor	• Nükleer eksportin inhibitörü
• Daratumumab ve isatuksimab	• CD38 antikoru
• Elotozumab	• SLAMF-7 (CD319) antikoru

Kanser Tedavisinde Diğer İlaçlar

İlaç	Farmakolojik Özellik
• Zolbetuksimab	• Mide kanserinde kullanılan klaudin 18.2 antikoru
• Tarlatamab	• Küçük hücreli akciğer kanserinde kullanılan delta-like ligand-3 (DLL-3) antikoru
• Tovorafenib	• Gliom tedavisinde kullanılan tip 1 pan-RAF inhibitörü
• Vorasidenib	• Malign gliom tedavisinde kullanılan izositrat dehidrogenaz 1-2 (IDH1-2) inhibitörü
• Glasdegib	• AML tedavisinde kullanılan hedgehog sinyal yolağı inhibitörü
• Alpelisib	• ER (+), HER-2 (-) ve PIK3CA mutasyonlu meme kanserinde kullanılan PI3K inhibitörü
• Datopotamab / Sacituzumab	• Mide ve meme kanserinde kullanılan TROP-2 antikoru
• Revumenib	• AML ve ALL'de kullanılan menin inhibitörü
• Enasidenib / Olutasidenib	• AML tedavisinde kullanılan izositrat dehidrogenaz inhibitörü
• Vandatenib	• Tiroid kanserlerinde kullanılan VEGF, EGF ve RET tirozin kinaz inhibitörü
• Kabozantinib	• Medullar tiroid kanserinde kullanılan VEGF ve c-Met tirozin kinaz inhibitörü
• Gemtuzumab	• AML tedavisinde kullanılan CD33 antikorudur.
• Teslistamab / Elranatamab	• Multipl myelom tedavisinde kullanılan B-hücre matürasyon antijen (BCMA) ve CD3 antikorları
• Zanidatamab	• HER-2 (+) biliyer kanserde kullanılan HER-2 antikorudur.
• Zenocutuzumab	• Nörogulin-1 füzyon (NRG1) pozitif non-small cell akciğer kanseri ve pankreas kanserinde kullanılan HER-2 ve HER-3 antikorudur.
• Epcoritamab / Glofitamab	• Diffüz B-lenfomada kullanılan CD3 ve CD20 antikorlarıdır.
• Olaratumab	• Yumuşak doku sarkomunda kullanılan PDGFR antikorudur.

217

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. 26S protezomu inhibe ederek tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılan ilaçlar hangileridir?
Bortezomib, karfilzombib ve iksazomib

Temel Bilimler 95. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 168

Multipl Myelom Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Önemli Özellikleri

Proteozom inhibitörleri - **Bortezomib** - Karfilzomib - İksazomib (Oral)	**Nöropati** başlıca yan etkileridir. **Herpes zoster** riskinden dolayı **asiklovir** profilaksisi verilir.
İmmünmodülatör ajanlar - Lenalidomid - Talidomid - Pomalidomid	**Tromboemboli** riskini arttırırlar. Bu nedenle **antikoagülan** profilaksisi verilir. **Teratojendirler,** Talidomide bağlı **fokomeli** gelişebilir.
Anti-CD 38 monoklonal antikoru - Daratumumab - Isatuximab	Kan grubu tayini ve cross match testini etkilerler. Bu nedenle ilaç başlanmadan önce mutlaka kan grubu tayini yapılmalıdır.
Elotuzumab	SLAMF-7 (CD319) monoklonal antikoru
Panobinostat	Histon deasetilaz inhibitörü
Selinexor	Exportin inhibitörü

+ Plazma hücreleri CD 20 negatif oldukları için MM tedavisinde **rituximab'ın yeri yoktur.**

ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMOPATİ (MGUS)

- **En sık** görülen monoklonal gammopatidir.
- **Yaşlı popülasyonda** daha sık görülür.
- **Tanı kriterleri** (3 kriter de karşılanmalıdır):
  - Kemik iliğinde **plazma hücre sayısı < %10**
  - Serum monoklonal protein **(M protein) < 3g/dl**
  - Myelom tanımlayıcı bulgu (**CRAB**) **yok**
- Uzun dönemde multipl myelom ya da Waldenström makroglobülinemisine dönüşebilir.
- Genellikle **tedavi gerektirmez**, takip gerektirir.

SMOLDERİNG MYELOM

- **Asemptomatik (sessiz) myelom** olarak da adlandırılır.
- Kemik iliğinde plazma hücre oranı ve M protein düzeyi açısından **multipl myelom gibidir.** Ancak **CRAB** bulguları **görülmez:**
  - Kemik iliği plazma hücre oranı **%10-60 arasındadır.**
  - **M proteini >3gr/dl'dir.**
  - **CRAB** bulguları görülmez.
- Multipl myeloma dönüşme riski MGUS'dan daha fazladır. Sıklıkla tedavi gerektirmez.

SOLİTER PLAZMOSİTOM

- Kemik iliğinde **plazma hücre sayısı normal** iken, vücudun tek bir yerinde plazma hücre artışı ile karakterizedir. Tanı **biyopsi** ile **soliter lezyonda plazma hücre artışının** gösterilmesiyle konur.
- En sık yerleşim **medüller** yerleşim yeri **aksiyel iskelet** sistemidir (vertebra).
- **Ekstra medüller** en sık yerleşim yeri **üst solunum yoludur** (nazofarenks, nazal kavite, sinüsler).
- **CRAB** ve/veya SLiM bulguları **görülmez.**
- Soliter bir tutulum olduğu için sistemik tedavi verilmez, **radyoterapiye** iyi yanıt verir.

WALDENSTRÖM MAKGROGLOBULİNEMİSİ

- Klonal **plazma hücresi** (burada özellikle **IgM üretimi** olur) ve **lenfosit artışı** ile karakterize; patogenezinde **MYD88 mutasyonunun** rol oynadığı bir hastalıktır.
- **MM'a benzer** şekilde plazma hücre artışına bağlı **sedimentasyon yüksekliği,** periferik yaymada **rulo formasyonu**, **hipervizkozite bulguları** görülür(Hipervizkozite MM'da görülenden daha ön plandadır, çünkü IgM **pentamerik** yapıdadır).

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. 26S protezomu inhibe ederek tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılan ilaçlar hangileridir?
Bortezomib, karfilzombib ve iksazomib

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

BLİNATUMOMAB

- T-lenfositlerde **CD3'e** ve B-lenfositlerde **CD19'a** bağlanan bifazik antikordur. Philadelphia kromozomu (-) akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılır.

TRASTUZUMAB / PERTUZUMAB

- **HER-2 antikorlarıdır.** HER-2/neu(+) meme kanserinin tedavisinde kullanılırlar. Trastuzumab HER-2(+) metastatik mide adenokanserinin tedavisinde de verilebilir. **Kardiyomopati ve konjestif kalp yetmezliği** yapabilirler.

LAPATİNİB / NERATİNİB

- **HER-2** (ErbB2) ve **EGFR** (ErbB1) tirozin kinaz inhibitörleridir. HER-2/neu(+) metastatik meme kanserinin tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

PALBOSİKLİB / RİBOSİKLİB / ABEMASİKLİB / SİKLİBLER

- Siklin bağımlı kinaz **CDK4 ve CDK6'yı** inhibe ederler. Östrojen reseptörü pozitif ve HER-2 negatif meme kanserinde oral yoldan kullanılırlar.

OLAPARİB / NİRAPARİB / RUKAPARİB / TALAZOPARİB

- Poli ADP riboz polimeraz **(PARP)** inhibitörleridir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu bazı over, meme ve prostat kanserinin tedavisinde kullanılırlar.

İmmun Chekpoint Antikorları

Antikor	Molekül	Endikasyon Örnekleri
• **İpilimumab**	• **CTLA-4**	• Melanom
• Tremelimumab	• CTLA-4	• Hepatoselüler kanser
• **Pembrolizumab**	• **PD-1**	• Melanom, akciğer kanseri
• **Nivolumab**	• **PD-1**	• Melanom, renal kanser
• Dostarlimab	• PD-1	• Endometrium kanseri
• Toripalimab	• PD-1	• Nazofarenks kansei
• Atezolizumab	• PDL-1	• Üretelyal kanser, melanom, akciğer kanseri
• Avelumab	• PDL-1	• Merkel hücreli kanser
• Durvalumab	• PDL-1	• Üretelyal kanser, akciğer kanseri

VEMURAFENİB / DABRAFENİB / ENKORAFENİB

- **BRAF kinaz inhibitörleridir.** BRAF V600E mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

TRAMETİNİB / KOBİMETİNİB / BİNİMETİNİB

- Mitojen-aktivite ekstraselüler sinyal-regüle kinaz (MEK1

Temel Bilimler 95. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 074

BORTEZOMİB / KARFİLZOMİB / İKSAZOMİB

- **26S proteozomu inhibe ederler.** Tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılırlar. Mantle hücreli kanserde de yararlıdırlar. Iksazomib oral yoldan aktiftir.

İLGİLİ NOTLAR

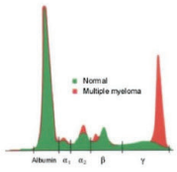
Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. 26S protezomu inhibe ederek tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılan ilaçlar hangileridir?
Bortezomib, karfilzombib ve iksazomib

- İkinci en sık klinik bulgu **enfeksiyonlara yatkınlıktır** ------> **hipogamaglobulinemi**
- Paraproteinemiye bağlı **hipervizkozite** bulguları, kanamaya artmış eğilim veya tromboz görülebilir.
- MM'da **hepatosplenomegali ve lenfadenopati beklenmez.**
- Böbrek yetmezliği birçok faktöre bağlı görülebilir.
  - İmmünglobülin hafif zincir birikimi (**en sık**) ------> Cast nefropatisi / miyelom böbreği
  - Hiperkalsemi (Harrison'a göre en sık)
  - Fanconi sendromu
  - Amiloidoz (AL tip) ve buna bağlı nefrotik sendrom
  - Taşma proteinürisi (Bence-Jones proteinleri)

LABORATUVAR

- Sıklıkla **anemi** görülür (normokrom-normositer).
- Periferik yaymada **rulo formasyonu** izlenir. Ayrıca eritrosit **sedimentasyon hızı artmıştır.**
- **Hiperkalsemi** sıktır.
- Total protein yüksek, **albümin düşük** beklenir.
- Artan globulinlerin poliklonal/monoklonal ayrımını yapmak için **protein elektroforezi** istenmelidir.
  - **Monoklonal gammopati** vardır (**M protein ≥ 3 g/dl**).
- Serum / idrarda **immünelektroforezde** ve **immünfiksasyonda** antikor türü tayin edilir; **en sık IgG** tipi görülür.
- Kemiklerde **litik lezyonlar** görülür (Direk grafi, MR, BT ve PET-BT kullanılabilir).
- Multipl myelomda **osteoblastik aktivite artmaz**. Bu nedenle;
  - **Serum alkalen fosfatazı yükselmez.**
  - Kemik lezyonlarını göstermede **kemik sintigrafisi kullanılmaz.**



Şekil: Serum protein Electrophoresis

TANI

Multipl Myelom Tanı Kriterleri

Aşağıdaki 2 kriterinde karşılanması gerekmektedir

1. Kemik iliğinde **%10 ve üzerinde plazma hücre sayısı (CD 38+, CD 138+)** veya biyopsi ile kanıtlanmış **plazmasitom** varlığı
2. Myelom tanımlayıcı bulgulardan **(CRAB) en az 1 tanesinin** olması:
   * **C**------> Hiperkalsemi
   * **R**------> Böbrek yetmezliği
   * **A**------> Anemi
   * **B**------> Kemik lezyonları

CRAB bulgusu olmayan hastalarda aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı yine tanı koydurucudur **(SLiM)**:
(S) Kemik iliği plazma hücre oranının > %60
(Li) Etkilenen / Etkilenmeyen hafif zincir oranı > 100
(M) MR'da > 1 fokal lezyon varlığı

PROGNOZ

- Uluslararası Evreleme Sistemi'nde iki parametre kullanılmaktadır:
  - **Beta-2 mikroglobulin artışı ve albumin azalması kötü prognozu** gösterir.
- Ekstramedüller hastalık varlığı, plazma hücreli lösemi gelişmesi, **LDH artışı**, 17p delesyonu, t(4;14) t(14;16) ve t(14;20) **diğer kötü prognostik** göstergelerdir.

TEDAVİ

- **Bifosfonatlar (zoledronik asit, pamidronat)** kullanılır. **Çenede osteonekroz** gelişebilir.
- Sık enfeksiyon öyküsü varlığında **IV immunglobulin (IVIG)** ve antibiyotik profilaksisi verilir.

Temel Bilimler 95. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 067

Multipl Myelom Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Önemli Özellikleri

Proteozom inhibitörleri - **Bortezomib** - Karfilzomib - İksazomib (Oral)	**Nöropati** başlıca yan etkileridir. **Herpes zoster** riskinden dolayı **asiklovir** profilaksisi verilir.
İmmünmodülatör ajanlar - Lenalidomid - Talidomid - Pomalidomid	**Tromboemboli** riskini arttırırlar. Bu nedenle **antikoagülan** profilaksisi verilir. **Teratojendirler,** Talidomide bağlı **fokomeli** gelişebilir.
Anti-CD 38 monoklonal antikoru - Daratumumab - Isatuximab	Kan grubu tayini ve cross match testini etkilerler. Bu nedenle ilaç başlanmadan önce mutlaka kan grubu tayini yapılmalıdır.
Elotuzumab	SLAMF-7 (CD319) monoklonal antikoru
Panobinostat	Histon deasetilaz inhibitörü
Selinexor	Exportin inhibitörü

ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMOPATİ (MGUS)

- **En sık** görülen monoklonal gammopatidir. **Yaşlı popülasyonda** daha sık görülür.
- **Tanı kriterleri** (3 kriter de karşılanmalıdır):
  - Kemik iliğinde **plazma hücre sayısı < %10**
  - Serum monoklonal protein **(M protein) < 3g/dl**
  - Myelom tanımlayıcı bulgu **(CRAB) yok**
- Genellikle **tedavi gerektirmez,** takip gerektirir.

SMOLDERİNG (ASEMPTOMATİK / SESSİZ) MYELOM

- Kemik iliği plazma hücre oranı **%10-60 arasındadır.**
- **M proteini >3gr/dl'dir.**
- **CRAB** bulguları **görülmez.**
- Multipl myeloma dönüşme riski MGUS'dan daha fazladır. Sıklıkla tedavi gerektirmez.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. 26S protezomu inhibe ederek tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılan ilaçlar hangileridir?
Bortezomib, karfilzombib ve iksazomib

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

93. Aşağıda verilen immun chekpoint antikoru ve inhibe ettiği molekül eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) İpilimumab – CTLA-4
B) Tremelimumab – CTLA-4
C) Pembrolizumab – PD1
D) Nivolumab – PDL-1
E) Atezolizumab – PDL-1

Tablo (Soru 93): İmmun Chekpoint Antikorları

Molekül	Antikor
• CTLA-4	• İpilimumab / Tremelimumab
• PD-1	• Pembrolizumab / Nivolumab / Dostarlimab / Tislelizumab
• PDL-1	• Atezolizumab / Avelumab / Durvalumab

Doğru Cevap: D

94. Aşağıdakilerden hangisi BRAF V600E mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılan BRAF kinaz inhibitörüdür?

A) Trametinib
B) Alektinib
C) Bortezomib
D) Daprafenib
E) Sorafenib

VEMURAFENİB / DABRAFENİB / ENKORAFENİB

BRAF kinaz inhibitörleridir. BRAF V600E mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

Doğru Cevap: D

95. Aşağıdakilerden hangisi BRAFV 600E mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılan mitojen-aktivite ekstraselüler sinyal-regüle kinaz (MEK) inhibitörüdür?

A) Trametinib
B) Alektinib
C) Bortezomib
D) Daprafenib
E) Sorafenib

TRAMETİNİB / KOBİMETİNİB / BİNİMETİNİB

Mitojen-aktivite ekstraselüler sinyal-regüle kinaz (MEK1 ve MEK2) inhibitörleridir. BRAFV 600E veya V600K mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

Doğru Cevap: A

96. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi malign melanom tedavisinde kullanılmaz?

A) İpilimumab
B) Pembrolizumab
C) Vemurafenib
D) Kobimetinib
E) Karfilzomib

Tablo (Soru 96): Malign Melanom Tedavisi

İlaçlar	Mekanizma
• İpilimumab	• CTLA-4 antikoru
• Pembrolizumab ve nivolumab	• PD-1 antikoru
• Atezolizumab	• PDL-1 antikoru
• Vemurafenib, dabrafenib ve enkorafenib	• BRAF kinaz inhibitörü

Temel Bilimler 95. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 141

97. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi 26S protezomu inhibe ederek tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılır?

A) Trametinib
B) Karfilzomib
C) Daprafenib
D) Glasdegib
E) Venetoklaks

BORTEZOMİB / KARFİLZOMİB / İKSAZOMİB

26S proteozomu inhibe ederler. Nükleer reseptör kappa-B'de down-regulasyona neden olurlar. Tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde genellikle lenalidomid ve deksametazon ile kombine kullanılırlar.

Doğru Cevap: B

98. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi multipl myelom tedavisinde kullanılmaz?

A) Bortezomib
B) Pomalidomid
C) Daratumumab
D) Elotozumab
E) Vemurafenib

Tablo (Soru 98): Multipl Myelom Tedavisi

İlaçlar	Mekanizma
• Talidomid, lenalidomid ve pomalidomid	• İmmunmodülatör etki
• Bortezomib, karfilzomib ve iksazomib	• 26S proteozom inhibitörü
• Selinoksor	• Nükleer eksportin inhibitörü
• Daratumumab ve isatuksimab	• CD38 antikoru
• Elotozumab	• SLAMF-7 (CD319) antikoru

Doğru Cevap: E

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. 26S protezomu inhibe ederek tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılan ilaçlar hangileridir?
Bortezomib, karfilzombib ve iksazomib

234. Yetmiş iki yaşındaki kadın hasta, kemik ağrıları, halsizlik ve kilo kaybı şikayetleriyle başvurdu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 8.2 g/dL, eritrosit sedimentasyon hızı: 112 mm/saat, serum total protein: 10.8 g/dL ve serum protein elektroforezinde monoklonal gamopati (IgG kappa) saptandı. Kemik iliği biyopsisinde plazma hücre infiltrasyonu gözlendi. Multipl miyelom tanısı ile hastaya tedavi başlandı.

Tedavinin 2. ayında hastada derin anemi (Hb: 6.9 g/dL) geliştiği için eritrosit süspansiyonu replasmanı planlandı. Ancak cross match tayini ve kan grubu tayini yapılamadığı görüldü.

Bu hastada kan grubu tayininde sorun yaşanmasına, tedavide kullanılan hangi ajanın yol açmış olması en olasıdır?

A) Bortezomib
B) Lenalidomid
C) Daratumumab
D) Deksametazon
E) Talidomid

Daratumumab (anti-CD38) multipl miyelom tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.
CD38 molekülü eritrositlerin yüzeyinde de bulunur ve daratumumab bu antijeni maskeler. Bu durum, kan bankasında yapılan **Coombs testini ve cross match işlemini yanlış**

Temel Bilimler 95. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 105

235. Multipl miyelomada kullanılan ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Bortezomib----Proteazom inhibisyonu
B) Melfalan----Alkileyici ajan, DNA hasarı
C) Elotuzumab---SLAMF7 antikoru
D) Lenalidomid---Anjiyogenez inhibisyonu
E) Daratumumab----CD138 monoklonal antikoru

Tablo (Soru 235): Multipl Myelom Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Önemli Özellikleri

Proteozom inhibitörleri • **Bortezomib** • Karfilzomib • İksazomib (Oral)	**Nöropati** başlıca yan etkileridir. **Herpes zoster** riskinden dolayı **asiklovir** profilaksisi verilir.
İmmünmodülatör ajanlar • **Lenalidomid** • Talidomid • Pomalidomid	**Tromboemboli** riskini arttırırlar. Bu nedenle **antikoagülan** profilaksisi verilir. **Teratojendirler,** Talidomide bağlı **fokomeli** gelişebilir.
Anti-CD 38 monoklonal antikoru • **Daratumumab** • Isatuximab	Kan grubu tayini ve cross match testini etkilerler. Bu nedenle ilaç başlanmadan önce mutlaka kan grubu tayini yapılmalıdır.
Elotuzumab	**SLAMF-7 (CD319) monoklonal antikoru**
Panobinostat	Histon deasetilaz inhibitörü
Selinexor	Exportin inhibitörü

Doğru Cevap: E

236. Altmış beş erkek hasta son 3 aydır olan yorgunluk, baş ağrısı, bulanık görme ve ara ara olan burun kanaması şikayetleri nedeniyle değerlendiriliyor. Fizik muayenede generalize lenfadenopati ve splenomegali saptanıyor. Laboratuvar testlerinde hafif anemi ile birlikte serum protein elektroforezinde gama bandında büyük bir monoklonal spike izleniyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Multiple miyeloma
B) Waldenström makroglobulinemisi
C) Kronik miyeloid lösemi
D) Hairy cell lösemi
E) Küçük lenfositik lenfoma

Waldenström makroglobulinemisi, IgM monoklonal gammopati, lenfoplazmasitik infiltrasyon ve hiperviskozite semptomları ile karakterize nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır.
MM'a benzer şekilde plazma hücre artışına bağlı **sedimentasyon yüksekliği,** periferik yaymada **rulo formasyonu**, **hipervizkozite bulguları** görülür. **MM'dan farklı olarak CRAB** bulguları (litik kemik lezyonları, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi) **görülmez.** Sıklıkla **lenfadenopati** ve **hepatosplenomegali görülür.** Kemik iliği biyopsisinde fibrozis görülebilir **(dry tap).**
Hem monoklonal gamopati, sedimentasyon yüksekliği, rulo formasyonu gibi **plazma hücre diskarizisi** hem de splenomegali, lenfadenopati gibi **lenfoproliferatif hastalık** düşündüren bulguları olan bir vaka sorusunda **waldenström makroglobulinemisi** akla gelmelidir. Doğru Cevap: B

237. Bir önceki sorudaki hastada öncelikli tedavi yaklaşımı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Rituksimab
B) Plazmaferez
C) Deksametazon
D) Daratumumab
E) Bortezomib

Verilen vakada baş ağrısı, bulanık görme ve burun kanaması şikayetleri **hipervizkozite sendromu** düşündürmelidir. Waldenstrom makroglobulinemisinde hipervizkozite diğer plazma hücre diskrazilerinde beklenenden daha sıktır. Çünkü burada **IgM tipinde monoklonal gamopati** olur ve IgM pentamerik yapıdadır.
Hipervizkozite sendromu gelişmiş bir hastada ise en öncelikli tedavi yaklaşımı **plazmaferezdir.**
Bunun dışında WM tedavisinde multipl miyelomdan farklı olarak **Rituksimab** ve **ibrutinib** de etkilidir. Ancak verilen vaka sorusunda en öncelikli yaklaşım acil plazmaferezdir.

Doğru Cevap: B

238. Önceki sorudaki hastada aşağıdaki mutasyonlardan hangisinin saptanması daha olasıdır?

A) BCR-ABL1 füzyon geni
B) BRAF V600E mutasyonu
C) MYD88 mutasyonu
D) JAK2 V617F mutasyonu
E) EGFR delesyon mutasyonu

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. 26S protezomu inhibe ederek tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılan ilaçlar hangileridir?
Bortezomib, karfilzombib ve iksazomib

234. Yetmiş iki yaşındaki kadın hasta, kemik ağrıları, halsizlik ve kilo kaybı şikayetleriyle başvurdu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 8.2 g/dL, eritrosit sedimentasyon hızı: 112 mm/saat, serum total protein: 10.8 g/dL ve serum protein elektroforezinde monoklonal gamopati (IgG kappa) saptandı. Kemik iliği biyopsisinde plazma hücre infiltrasyonu gözlendi. Multipl miyelom tanısı ile hastaya tedavi başlandı.

Tedavinin 2. ayında hastada derin anemi (Hb: 6.9 g/dL) geliştiği için eritrosit süspansiyonu replasmanı planlandı. Ancak cross match tayini ve kan grubu tayini yapılamadığı görüldü.

Bu hastada kan grubu tayininde sorun yaşanmasına, tedavide kullanılan hangi ajanın yol açmış olması en olasıdır?

A) Bortezomib
B) Lenalidomid
C) Daratumumab
D) Deksametazon
E) Talidomid

Daratumumab (anti-CD38) multipl miyelom tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.
CD38 molekülü eritrositlerin yüzeyinde de bulunur ve daratumumab bu antijeni maskeler. Bu durum, kan bankasında [illegible] testini ve [illegible] etkiler.

Temel Bilimler 95. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 105

235. Multipl miyelomada kullanılan ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Bortezomib----Proteazom inhibisyonu
B) Melfalan----Alkilleyici ajan, DNA hasarı
C) Elotuzumab---SLAMF7 antikoru
D) Lenalidomid---Anjiyogenez inhibisyonu
E) Daratumumab----CD138 monoklonal antikoru

Tablo (Soru 235): Multipl Myelom Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Önemli Özellikleri

Proteazom inhibitörleri • **Bortezomib** • Karfilzomib • İksazomib (Oral)	**Nöropati** başlıca yan etkileridir. **Herpes zoster** riskinden dolayı **asiklovir** profilaksisi verilir.
İmmünmodülatör ajanlar • **Lenalidomid** • Talidomid • Pomalidomid	**Tromboemboli** riskini arttırırlar. Bu nedenle **antikoagülan** profilaksisi verilir. **Teratojendirler,** Talidomide bağlı **fokomeli** gelişebilir.
Anti-CD 38 monoklonal antikoru • **Daratumumab** • Isatuximab	Kan grubu tayini ve cross match testini etkilerler. Bu nedenle ilaç başlanmadan önce mutlaka kan grubu tayini yapılmalıdır.
Elotuzumab	**SLAMF-7 (CD319) monoklonal antikoru**
Panobinostat	Histon deasetilaz inhibitörü
Selinexor	Exportin inhibitörü

Doğru Cevap: E

236. Altmış beş erkek hasta son 3 aydır olan yorgunluk, baş ağrısı, bulanık görme ve ara ara olan burun kanaması şikayetleri nedeniyle değerlendiriliyor. Fizik muayenede generalize lenfadenopati ve splenomegali saptanıyor. Laboratuvar testlerinde hafif anemi ile birlikte serum protein elektroforezinde gama bandında büyük bir monoklonal spike izleniyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Multiple miyeloma
B) Waldenström makroglobulinemisi
C) Kronik miyeloid lösemi
D) Hairy cell lösemi
E) Küçük lenfositik lenfoma

Waldenström makroglobulinemisi, IgM monoklonal gammopati, lenfoplazmasitik infiltrasyon ve hiperviskozite semptomları ile karakterize nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır.
MM'a benzer şekilde plazma hücre artışına bağlı **sedimentasyon yüksekliği,** periferik yaymada **rulo formasyonu**, **hipervizkozite bulguları** görülür. **MM'dan farklı olarak CRAB** bulguları (litik kemik lezyonları, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi) **görülmez.** Sıklıkla **lenfadenopati** ve **hepatosplenomegali görülür.** Kemik iliği biyopsisinde fibrozis görülebilir **(dry tap).**
Hem monoklonal gamopati, sedimentasyon yüksekliği, rulo formasyonu gibi **plazma hücre diskarizisi** hem de splenomegali, lenfadenopati gibi **lenfoproliferatif hastalık** düşündüren bulguları olan bir vaka sorusunda **waldenström makroglobulinemisi** akla gelmelidir. Doğru Cevap: B

237. Bir önceki sorudaki hastada öncelikli tedavi yaklaşımı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Rituksimab
B) Plazmaferez
C) Deksametazon
D) Daratumumab
E) Bortezomib

Verilen vakada baş ağrısı, bulanık görme ve burun kanaması şikayetleri **hipervizkozite sendromu** düşündürmelidir. Waldenstrom makroglobulinemisinde hipervizkozite diğer plazma hücre diskrazilerinde beklenenden daha sıktır. Çünkü burada **IgM tipinde monoklonal gamopati** olur ve IgM pentamerik yapıdadır.
Hipervizkozite sendromu gelişmiş bir hastada ise en öncelikli tedavi yaklaşımı **plazmaferezdir.**
Bunun dışında WM tedavisinde multipl miyelomdan farklı olarak **Rituksimab** ve **ibrutinib** de etkilidir. Ancak verilen vaka sorusunda en öncelikli yaklaşım acil plazmaferezdir.

Doğru Cevap: B

238. Önceki sorudaki hastada aşağıdaki mutayonlardan hangisinin saptanması daha olasıdır?

A) BCR-ABL1 füzyon geni
B) BRAF V600E mutasyonu
C) MYD88 mutasyonu
D) JAK2 V617F mutasyonu
E) EGFR delesyon mutasyonu

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Östrojen ve progesteron ve inhibitörleri ile ilgili yanlış bilgi hangisidir?
Toremifen, tamoksifene benzer meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaç raloksifendir.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM — TUSEM

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM)

Tamoksifen, raloksifen, bazedoksifen, toremifen ve ospemifen bazı dokularda östrojen reseptör agonisti bazı dokularda östrojen reseptör antagonisti etki yapan selektif östrojen reseptör modülatörleridir (SERM). Östrojen reseptörlerini parsiyel inhibe ederler.

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 153

TAMOKSİFEN

Kemik, karaciğer ve endometriumda östrojen reseptör agonisti, memede östrojen reseptör antagonisti etkiye sahip nonsteroidal yapılı SERM'dir.

Östrojen reseptörü **pozitif meme kanserinin tedavisinde** 2-5 yıl süreyle oral yoldan kullanılır. Meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda **meme kanserinin profilaksisinde** de verilir.

Lomber vertebralarda kemik dansitesini artırır, lipitleri olumlu yönde etkiler ve kardiyak hastalık riskini azaltır. Endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri riskinde artış yapar. Bulantı-kusma, **sıcak basması yapar ve tromboemboli** riskini artırır.

CYP2D6 enzimi ile oluşan metaboliti 4-hidroksitamoksifen güçlü selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Bu yüzden CYP2D6 enzimini inhibe eden **fluoksetin ve paroksetin gibi ilaçlarla** alınması önerilmez.

Toremifen kemik, karaciğer ve endometriumda östrojen reseptör agonisti, memede östrojen reseptör antagonisti özelliği ile tamoksifene benzeyen SERM'dir.

RALOKSİFEN

Selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Kemiklerde ve karaciğerde östrojen reseptörlerine agonist, memede ve endometriumda östrojen reseptörlerine antagonist etki yapar. Tamoksifenden farklı olarak endometrium kanser riskini artırmaz.

Kemiklerde osteoklastik etkinliği inhibe ederek vertebral kırık riskini azaltır. **Postmenapozal osteoporoz** ve yüksek riskli kadınlarda **meme kanserinin profilaksisinde** oral yoldan kullanılır.

En sık yan tesirleri bulantı-kusma ve **sıcak basması** gibi vazomotor semptomlardır. **Tromboemboli riskinde artışa** neden olur.

Bazedoksifen ve ospemifen kemik ve karaciğerde östrojen reseptör agonisti, memede ve uterusta östrojen reseptör antagonisti etkileri ile raloksifene benzeyen SERM'lerdir.

Bazedoksifen konjuge östrojenle kombine olarak postmenapozal vazomotor semptomların tedavisi ve postmenapozal osteoporoz profilaksisinde, **ospemifen** vajinal atrofi tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

Tamoksifen ve Raloksifenin Östrojen Reseptörlerine Etkileri

SERM	Kemik	Meme	Endometrium	Karaciğer
• Tamoksifen	• Agonist	• Antagonist	• Agonist	• Agonist
• Raloksifen	• Agonist	• Antagonist	• Antagonist	• Agonist

FULVESTRANT

Saf östrojen reseptör blokörüdür. Agonist etkisi yoktur. Tamoksifene dirençli östrojen reseptörü pozitif **meme kanserinin tedavisinde** parenteral yoldan kullanılır. AKT inhibitörü capivasertib ile kombine edilebilir. Meme kanseri profilaksisinde verilmez. Sıcak basması, lipit profilinde değişme ve osteoporoz gibi yan tesirlere neden olabilir.

ELASESTRANT

Östrojen reseptörü-alfayı ($ER\alpha$) bloke eder. Postmenapozal kadınlarda ve yetişkin erkeklerde östrojen reseptörü pozitif HER-2 negatif meme kanserinin tedavisinde oral yoldan kullanılır. Sıcak basması, lipit profilinde değişme ve osteoporoz gibi yan tesirlere neden olabilir.

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (EKSEMESTAN / ANASTRAZOL / LETROZOL)

Formestan, eksemestan, anastrazol, letrozol, vorozol ve fadrazol aromataz enzimini inhibe ederek östrojen sentezini azaltırlar.

153

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Östrojen ve progesteron ve inhibitörleri ile ilgili yanlış bilgi hangisidir?
Toremifen, tamoksifene benzer meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaç raloksifendir.

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM)

Tamoksifen, raloksifen, bazedoksifen, toremifen ve ospemifen bazı dokularda östrojen reseptör agonisti bazı dokularda östrojen reseptör antagonisti etki yapan selektif östrojen reseptör modülatörleridir (SERM). Östrojen reseptörlerini parsiyel inhibe ederler.

Kemiklerde ve lipitler üzerinde agonist, memede antagonist olmaları, oral yoldan kullanılmaları, bulantı ve sıcak basması yapmaları ile tromboemboli riskini artırmaları **ortak özellikleridir.**

TAMOKSİFEN

Kemik, karaciğer ve endometriumda östrojen reseptör agonisti, memede östrojen reseptör antagonisti etkiye sahip nonsteroidal yapılı SERM'dir.

Östrojen reseptörü **pozitif meme kanserinin tedavisinde** 2-5 yıl süreyle oral yoldan kullanılır. Meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda **meme kanserinin profilaksisinde** de verilir.

Lomber vertebralarda kemik dansitesini artırır, lipitleri olumlu yönde etkiler ve kardiyak hastalık riskini azaltır. Endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri riskinde artış yapar. Bulantı-kusma, **sıcak basması yapar ve tromboemboli** riskini artırır.

CYP2D6 enzimi ile oluşan metaboliti 4-hidroksitamoksifen güçlü selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Bu yüzden CYP2D6 enzimini inhibe eden **fluoksetin ve paroksetin gibi ilaçlarla** alınması önerilmez.

Toremifen kemik, karaciğer ve endometriumda östrojen reseptör agonisti, memede östrojen reseptör antagonisti özelliği ile tamoksifene benzeyen SERM'dir.

RALOKSİFEN

Selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Kemiklerde ve karaciğerde östrojen reseptörlerine agonist, memede ve endometriumda östrojen reseptörlerine antagonist etki yapar. Tamoksifenden farklı olarak endometrium kanser riskini artırmaz.

Kemiklerde osteoklastik etkinliği inhibe ederek vertebral kırık riskini azaltır. **Postmenapozal osteoporoz** ve yüksek riskli kadınlarda **meme kanserinin profilaksisinde** oral yoldan kullanılır.

En sık yan tesirleri bulantı-kusma ve **sıcak basması** gibi vazomotor semptomlardır. **Tromboemboli riskinde artışa** neden olur.

Bazedoksifen ve ospemifen kemik ve karaciğerde östrojen reseptör agonisti, memede ve uterusta östrojen reseptör antagonisti etkileri ile raloksifene benzeyen SERM'lerdir.

Bazedoksifen konjuge östrojenle kombine olarak postmenapozal vazomotor semptomların tedavisi ve postmenapozal osteoporoz profilaksisinde, **ospemifen** vajinal atrofi tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

Tamoksifen ve Raloksifenin Östrojen Reseptörlerine Etkileri

SERM	Kemik	Meme	Endometrium	Karaciğer
• Tamoksifen	• Agonist	• Antagonist	• Agonist	• Agonist
• Raloksifen	• Agonist	• Antagonist	• Antagonist	• Agonist

FULVESTRANT

Saf östrojen reseptör blokörüdür. Agonist etkisi yoktur. Tamoksifene dirençli östrojen reseptörü pozitif **meme kanserinin tedavisinde** parenteral yoldan kullanılır. AKT inhibitörü capivasertib ile kombine edilebilir. Meme kanseri profilaksisinde verilmez. Sıcak basması, lipit profilinde değişme ve osteoporoz gibi yan tesirlere neden olabilir.

ELASESTRANT

Östrojen reseptörü-alfayı (ERα) bloke eder. Postmenapozal kadınlarda ve yetişkin erkeklerde östrojen reseptörü pozitif HER-

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 153

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (EKSEMESTAN / ANASTRAZOL / LETROZOL)

Formestan, eksemestan, anastrazol, letrozol, vorozol ve fadrazol aromataz enzimini inhibe ederek östrojen sentezini azaltırlar.

153

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Östrojen ve progesteron ve inhibitörleri ile ilgili yanlış bilgi hangisidir?
Toremifen, tamoksifene benzer meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaç raloksifendir.

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 154

Tamoksifene dirençli östrojen reseptörü pozitif **meme kanseri tedavisinde** ve meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda **meme kanserinin profilaksisinde** oral yoldan kullanılırlar. Endometriyozis tedavisinde de yararlı olabilirler.

Sıcak basması, vajinal kuruluk, osteoporoz ve kemik kırıkları gibi yan tesirleri vardır.

Formestan ve eksemestan steroid yapılı irreversibl aromataz inhibitörü **anastrazol, letrozol, vorozol ve fadrazol** nonsteroidal reversibl aromataz inhibitörleridir.

Aromataz İnhibitörleri

Steroid Yapılı İrreversibl İnhibitör	Nonsteroidal Reversibl İnhibitör
• Eksemestan	• Anastrazol
• Formestan	• Letrozol
	• Fadrazol
	• Vorozol

Meme Kanserinde Profilaksi

Anti-Östrojenik İlaç	Menapoz Öncesi	Menapoz Sonrası
• **Tamoksifen**	• Evet	• **Evet**
• **Raloksifen**	• Hayır	• **Evet**
• Fulvestrant	• Hayır	• Hayır
• Anastrazol	• Hayır	• Evet
• Letrozol	• Hayır	• Evet
• Eksemestan	• Hayır	• Evet

KLOMİFEN

Östrojen reseptörlerine parsiyel agonist/antagonist etki yaparak östrojenin negatif feedback etkisini önler. **FSH ile LH salgısını artırır.**

Polikistik over sendromuna bağlı ovülasyonu olmayan infertil kadınlarda **ovülasyonu indüklemek için** ilk tercihtir. Oral yoldan adetin 5. günü başlanarak 5 gün süreyle kullanılır. İlacı kestikten 5 gün sonra da cinsel ilişkiye girilir. Over veya hipofizer yetmezliği olanlara verilmez.

En sık yan tesiri postmenapozal kadınlarda görülenlere benzeyen **sıcak basmalarıdır.** Overlerin devamlı uyarılmasına bağlı overlerde büyüme yapar. Bulantı-kusma, kilo alımı, görme bozuklukları, saç dökülmesi ve %10 hastada çoğul gebelik diğer yan tesirleridir.

Anti-Östrojenik İlaçların Kullanımı

Anti-Östrojenik İlaç	Mekanizma	Endikasyonları
• Tamoksifen	• SERM	• Meme kanseri • Meme kanseri profilaksisi
• Raloksifen	• SERM	• Osteoporoz • Meme kanseri profilaksisi
• Fulvestrant	• Full ER antagonisti	• Meme kanseri
• Elasestrant	• ERα reseptör blokörü	• Meme kanseri
• Eksemestan • Anastrazol • Letrozol	• Aromataz inhibitörü	• Meme kanseri • Meme kanseri profilaksisi • Endometriyozis
• Klomifen	• ER agonisti/antagonisti	• Ovülasyon indüksiyonu

154

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Östrojen ve progesteron ve inhibitörleri ile ilgili yanlış bilgi hangisidir?
Toremifen, tamoksifene benzer meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaç raloksifendir.

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM)

Tamoksifen, raloksifen, bazedoksifen, toremifen ve ospemifen bazı dokularda östrojen reseptör agonisti bazı dokularda östrojen reseptör antagonisti etki yapan selektif östrojen reseptör modülatörleridir (SERM). Östrojen reseptörlerini parsiyel inhibe ederler.

Kemiklerde ve lipitler üzerinde agonist, memede antagonist olmaları, oral yoldan kullanılmaları, bulantı ve sıcak basması yapmaları ile tromboemboli riskini artırmaları **ortak özellikleridir.**

TAMOKSİFEN

Kemik, karaciğer ve endometriumda östrojen reseptör agonisti, memede östrojen reseptör antagonisti etkiye sahip nonsteroidal yapılı SERM'dir.

Östrojen reseptörü **pozitif meme kanserinin tedavisinde** 2-5 yıl süreyle oral yoldan kullanılır. Meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda **meme kanserinin profilaksisinde** de verilir.

Lomber vertebralarda kemik dansitesini artırır, lipitleri olumlu yönde etkiler ve kardiyak hastalık riskini azaltır. Endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri riskinde artış yapar. Bulantı-kusma, **sıcak basması yapar ve tromboemboli** riskini artırır.

CYP2D6 enzimi ile oluşan metaboliti 4-hidroksitamoksifen güçlü selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Bu yüzden CYP2D6 enzimini inhibe eden **fluoksetin ve paroksetin gibi ilaçlarla** alınması önerilmez.

Toremifen kemik, karaciğer ve endometriumda östrojen reseptör agonisti, memede östrojen reseptör antagonisti özelliği ile tamoksifene benzeyen SERM'dir.

RALOKSİFEN

Selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Kemiklerde ve karaciğerde östrojen reseptörlerine agonist, memede ve endometriumda östrojen reseptörlerine antagonist etki yapar. Tamoksifenden farklı olarak endometrium kanser riskini artırmaz.

Kemiklerde osteoklastik etkinliği inhibe ederek vertebral kırık riskini azaltır. **Postmenapozal osteoporoz** ve yüksek riskli kadınlarda **meme kanserinin profilaksisinde** oral yoldan kullanılır.

En sık yan tesirleri bulantı-kusma ve **sıcak basması** gibi vazomotor semptomlardır. **Tromboemboli riskinde artışa** neden olur.

Bazedoksifen ve ospemifen kemik ve karaciğerde östrojen reseptör agonisti, memede ve uterusta östrojen reseptör antagonisti etkileri ile raloksifene benzeyen SERM'lerdir.

Bazedoksifen konjuge östrojenle kombine olarak postmenapozal vazomotor semptomların tedavisi ve postmenapozal osteoporoz profilaksisinde, **ospemifen** vajinal atrofi tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

Tamoksifen ve Raloksifenin Östrojen Reseptörlerine Etkileri

SERM	Kemik	Meme	Endometrium	Karaciğer
• Tamoksifen	• Agonist	• Antagonist	• Agonist	• Agonist

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 153

FULVESTRANT

Saf östrojen reseptör blokörüdür. Agonist etkisi yoktur. Tamoksifene dirençli östrojen reseptörü pozitif **meme kanserinin tedavisinde** parenteral yoldan kullanılır. AKT inhibitörü capivasertib ile kombine edilebilir. Meme kanseri profilaksisinde verilmez. Sıcak basması, lipit profilinde değişme ve osteoporoz gibi yan tesirlere neden olabilir.

ELASESTRANT

Östrojen reseptörü-alfayı ($ER\alpha$) bloke eder. Postmenapozal kadınlarda ve yetişkin erkeklerde östrojen reseptörü pozitif HER-2 negatif meme kanserinin tedavisinde oral yoldan kullanılır. Sıcak basması, lipit profilinde değişme ve osteoporoz gibi yan tesirlere neden olabilir.

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (EKSEMESTAN / ANASTRAZOL / LETROZOL)

Formestan, eksemestan, anastrazol, letrozol, vorozol ve fadrazol aromataz enzimini inhibe ederek östrojen sentezini azaltırlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Östrojen ve progesteron ve inhibitörleri ile ilgili yanlış bilgi hangisidir?
Toremifen, tamoksifene benzer meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaç raloksifendir.

İlk trimestirdeki düşük tehditlerinin önlenmesi ve uterus miyomlarının küçültülmesi amacıyla da verilebilirler.

Östrojenin kontrendike olduğu durumlarda **medroksiprogesteron asetat** 3 ayda bir parenteral kullanılır. Postpartum dönemdeki emziren kadınlarda yalnızca düşük doz progesteronla kontrasepsiyon yapılır.

DROSPİRENON

Aldosteron reseptörlerini bloke eden progesterondur. Östrojenle kombine olarak kontrasepsiyon amaçlı kullanılır. Laktasyonda kontraseptif etki için tek başına da verilir.

MİFEPRİSTON

Normal dozlarda **progesteron** yüksek dozlarda **glukokortikoid** reseptörlerini bloke eder. **Gebelikleri sonlandırmak için** PGE_1 analoğu gemeprost veya mizoprostol ile birlikte kullanılır.

Yüksek dozda adrenal kanser veya ektopik ACTH salgılanmasına bağlı gelişen **Cushing sendromunda** oral yoldan kullanılır.

En sık yan tesiri uzamış vajinal kanamadır. Glukokortikoid reseptörlerini bloke ettiği için şiddetli astımı olanlarda kullanılmaz.

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 156

ULİPRİSTAL

Progesteron reseptörlerine hem antagonist hem de parsiyel agonist etki yapan selektif progesteron reseptör modülatörüdür **(SPRM).** Glukokortikoid reseptörlerini de bloke eder.

Acil postkoital kontrasepsiyon için cinsel ilişkiden sonra oral yoldan kullanılır. Gebelerde, şiddetli karaciğer hastalığı olanlarda ve Glukokortikoid reseptörlerini bloke ettiği için şiddetli astımı olanlarda kullanılmaz.

Postkoital Kontrasepsiyon

İlaç	Uygulama
• Konjuge östrojen	• 5 gün boyunca günde 3 defa 10 mg
• Etinil östradiol	• 5 gün boyunca günde 2 defa 2.5 mg
• Dietilstilbesterol	• 5 gün boyunca günlük 50 mg
• Mifepriston + mizoprostol	• 600 mg mifepriston ve 400 mcg mizoprostol
• L-norgestrel	• 1 gün iki defa 0.75 mg
• L-norgestrel + etinil östradiol	• 0.5 mg norgestrel ve 0.05 mg etinil östradiol

HİPOFİZ VE HİPOTALAMUS HORMONLARI

GENEL BİLGİLER

ADH ve oksitosin hipotalamusta sentezlendikten sonra nörosekretuvar sinirler aracılığı ile arka hipofize taşınır.

Büyüme hormonu, prolaktin ve plasental laktojen kimyasal yapıları bakımından benzer yapıya sahiptir.

TSH, FSH ve LH glikopeptit yapılı hormonlardır. Yapılarında aminoasit ve karbonhidrat bulunur. Alfa ve beta zincirlerine sahiptirler. Alfa zincirleri birbirlerine benzer. Glikopeptit yapılı diğer önemli hormon **beta-hCG'dir.**

ACTH, MSH, beta-endorfin ve beta-lipotropin pro-opiomelanokortinden sentezlenir.

Büyüme hormonu salgılanması hipotalamustan salgılanan GHRH tarafından artırılır somatostatin tarafından azaltılır.

TRH prolaktin salgılanmasını artırır, dopamin -2 reseptör uyarısı prolaktin salgısını azaltır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Östrojen ve progesteron ve inhibitörleri ile ilgili yanlış bilgi hangisidir?
Toremifen, tamoksifene benzer meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaç raloksifendir.

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 054

TAMOKSİFEN

- Kemik, karaciğer ve endometriumda östrojen reseptör agonisti, memede östrojen reseptör antagonisti etkiye sahip nonsteroidal yapılı SERM'dir.
- Östrojen reseptörü **pozitif meme kanserinin tedavisinde** 2-5 yıl süreyle oral yoldan kullanılır. Meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda **meme kanserinin profilaksisinde** de verilir.
- Endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri riskinde artış yapar. Bulantı-kusma, **sıcak basması yapar ve tromboemboli** riskini artırır.

FULVESTRANT

- **Saf östrojen reseptör blokörüdür.** Agonist etkisi yoktur. Tamoksifene dirençli östrojen reseptörü pozitif **meme kanserinin tedavisinde** parenteral yoldan kullanılır. Meme kanseri profilaksisinde verilmez.

ELASESTRANT

- Östrojen reseptörü-alfayı ($ER\alpha$) bloke eder. Postmenapozal kadınlarda ve yetişkin erkeklerde östrojen reseptörü pozitif HER-2 negatif meme kanserinin tedavisinde oral yoldan kullanılır.

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (EKSEMESTAN / ANASTRAZOL / LETROZOL)

- Tamoksifene dirençli östrojen reseptörü pozitif **meme kanseri tedavisinde** ve meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda **meme kanserinin profilaksisinde** oral yoldan kullanılırlar.
- **Formestan ve eksemestan** steroid yapılı irreversibl aromataz inhibitörü **anastrazol, letrozol, vorozol ve fadrazol** nonsteroidal reversibl aromataz inhibitörleridir.

KLOMİFEN

- Östrojen reseptörlerine parsiyel agonist/antagonist etki yaparak östrojenin negatif feedback etkisini önler. **FSH ile LH salgısını artırır.** Polikistik over sendromuna bağlı ovülasyonu olmayan infertil kadınlarda **ovülasyonu indüklemek için** ilk tercihtir.

Meme Kanserinde Anti-Östrojenik İlaçlar

İlaç	Etki Mekanizması
• Tamoksifen	• Selektif östrojen reseptör modülatörü
• Fulvestrant	• Saf östrojen reseptör blokörü
• Elasestrant	• Östrojen reseptörü-alfa ($ER\alpha$) blokörü
• Eksemestan	• Steroid yapılı irreversibl aromataz inhibitörü
• Anastrazol / Letrozol	• Nonsteroid yapılı reversibl aromataz inhibitörü
• Gosarelin / Nafarelin / Relinler	• GnRH reseptör agonisti

DROSPİRENON

- Aldosteron reseptörlerini bloke eden progesterondur. Östrojenle kombine olarak kontrasepsiyon amaçlı kullanılır.

MİFEPRİSTON

- Normal dozlarda **progesteron** yüksek dozlarda **glukokortikoid** reseptörlerini bloke eder. **Gebelikleri sonlandırmak için** PGE_1 analoğu gemeprost veya mizoprostol ile birlikte kullanılır.

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 054

ULİPRİSTAL

- Progesteron reseptörlerine hem antagonist hem de parsiyel agonist etki yapan selektif progesteron reseptör modülatörüdür **(SPRM).** Acil postkoital kontrasepsiyon için cinsel ilişkiden sonra oral yoldan kullanılır.

HİPOFİZ VE HİPOTALAMUS HORMONLARI

BÜYÜME HORMONU

- JAK/STAT reseptör sistemini kullanan etkilerini IGF-1 (somatomedin C) aracılığı ile yapan peptit yapılı ön hipofiz hormonudur.

TESAMORELİN

- GHRH preparatıdır. Hem büyüme hormonu hem de IGF-1 düzeyini artırır. Büyüme hormonunu dipeptidil peptidaz-4 ile yıkıma dirençli hale getirir. HIV-ilişkili lipodistrofi tedavisinde kullanılır. Büyüme hormonu eksikliğinde kullanılmaz.

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ

SOMATOTROPİN / SOMATROGON / SOMAPASİTAN

- Büyüme hormonu preparatlarıdır. Noonan sendromu ve Laron sendromu gibi büyüme hormonu tedavisine gereksinim duyulan durumlarda subkutan yoldan kullanılırlar.

MEKASERMİN

- **IGF-1 preparatıdır.** Büyüme hormonu reseptörlerinde mutasyona veya IGF-1 eksikliğine bağlı büyüme hormonuna yanıt vermeyen büyüme hormonu eksikliğinde subkutan kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Östrojen ve progesteron ve inhibitörleri ile ilgili yanlış bilgi hangisidir?
Toremifen, tamoksifene benzer meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaç raloksifendir.

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

TAMOKSİFEN

Kemik, karaciğer ve endometriumda östrojen reseptör agonisti,

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 100

111. Tamoksifen ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Meme kanseri profilaksisinde kullanılmaz.
B) Östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin tedavisinde 2-5 yıl süreyle kullanılır.
C) Lomber vertebralarda kemik dansitesini artırır.
D) Lipitleri olumlu yönde etkiler ve kardiyak hastalık riskini azaltır.
E) Endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri riskinde artış yapar.

TAMOKSİFEN

Östrojen reseptörü **pozitif meme kanserinin tedavisinde** 2-5 yıl süreyle oral yoldan kullanılır. Meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda **meme kanserinin profilaksisinde** de verilir. Lomber vertebralarda kemik dansitesini artırır, lipitleri olumlu yönde etkiler ve kardiyak hastalık riskini azaltır. Endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri riskinde artış yapar. Bulantı-kusma, **sıcak basması yapar ve tromboemboli** riskini artırır.

Doğru Cevap: A

112. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi CYP2D6 enzimini inhibe ederek tamoksifenin aktif metaboliti 4-hidroksitamoksifene dönüşümünü azaltır?

A) Karbamazepin
B) Primidon
C) Rifampin
D) Fluoksetin
E) Pioglitazon

Tamoksifenin CYP2D6 enzimi ile oluşan metaboliti 4-hidroksitamoksifen güçlü selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Bu yüzden CYP2D6 enzimini inhibe eden **fluoksetin ve paroksetin gibi ilaçlarla** alınması önerilmez.

Doğru Cevap: D

113. Aşağıdakilerden hangisi tamoksifene dirençli östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin tedavisinde parenteral yoldan kullanılan saf östrojen reseptör antagonistidir?

A) Eksemestan
B) Letrozol
C) Raloksifen
D) Klomifen
E) Fulvestrant

FULVESTRANT

Saf östrojen reseptör blokörüdür. Agonist etkisi yoktur. Tamoksifene dirençli östrojen reseptörü pozitif **meme kanserinin tedavisinde** parenteral yoldan kullanılır.

Doğru Cevap: E

114. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi östrojen reseptörü-alfayı (ER_α) bloke ederek kadın ve erkekte meme kanserinin tedavisinde kullanılır?

A) Aminoglutetimid
B) Eksemestan
C) Elasestrant
D) Klomifen
E) Letrozol

ELASESTRANT

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 100

115. Aşağıdakilerden hangisi östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin tedavisinde kullanılan steroid yapılı irreversibl aromataz inhibitörüdür?

A) Tamoksifen
B) Raloksifen
C) Fulvestrant
D) Letrozol
E) Eksemestan

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (EKSEMESTAN / ANASTRAZOL / LETROZOL)

Formestan ve eksemestan steroid yapılı irreversibl aromataz inhibitörü **anastrazol, letrozol, vorozol ve fadrazol** nonsteroidal reversibl aromataz inhibitörleridir.

Doğru Cevap: E

116. Aşağıdakilerden hangisi östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin tedavisinde kullanılan nonsteroid yapılı reversibl aromataz inhibitörüdür?

A) Tamoksifen
B) Raloksifen
C) Fulvestrant
D) Letrozol
E) Eksemestan

Formestan ve eksemestan steroid yapılı irreversibl aromataz inhibitörü **anastrazol, letrozol, vorozol ve fadrazol** nonsteroidal reversibl aromataz inhibitörleridir.

Doğru Cevap: D

117. Aşağıdakilerden hangisi aromatazı inhibe ederek östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri değildir?

A) Anastrazol
B) Letrozol
C) Danazol
D) Vorozol
E) Eksemestan

Tablo (Soru 117): Aromataz İnhibitörleri

Steroid Yapılı İrreversibl İnhibitör	Nonsteroidal Reversibl İnhibitör
• Eksemestan	• Anastrazol
• Formestan	• Letrozol
	• Fadrazol
	• Vorozol

Doğru Cevap: C

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Östrojen ve progesteron ve inhibitörleri ile ilgili yanlış bilgi hangisidir?
Toremifen, tamoksifene benzer meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaç raloksifendir.

124.

I. Desogestrel II. Norgestimat
III. Gestoden IV. Noretindron

Yukarıdakilerden hangileri androjenik aktivitesi düşük sentetik progesterondur?

A) I, II ve III B) I ve III
C) II ve IV D) Yalnız IV
E) I, II, III ve IV

Medroksiprogesteron, megestrol, noretindon, norgestrel, desogestrel, norgestimat ve gestoden gibi sentetik progesteronlardır. Bunlardan **desogestrel, norgestimat ve gestoden** androjenik aktiviteleri düşük olduğu için oral kontraseptiflerde etinil estradiol ile kombine edilir.

Doğru Cevap: A

125. Aşağıdakilerden hangisi aldosteron reseptörlerini bloke eden sentetik progesteron preparatıdır?

A) Siproteron B) Nilutamid
C) Drospirenon D) Mestranol
E) Abirateron

DROSPİRENON

Aldosteron reseptörlerini bloke eden progesterondur. Östrojenle kombine olarak kontrasepsiyon amaçlı kullanılır. Laktasyonda kontraseptif etki için tek başına da verilir.

Doğru Cevap: C

126. Mifepriston ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Normal dozlarda progesteron reseptörlerini bloke eder.
B) Orta dozlarda androjen reseptörlerini bloke eder.
C) Yüksek dozlarda glukokortikoid reseptörlerini bloke eder.
D) Gebelikleri sonlandırmak için PGE_1 analoğu gemeprost veya mizoprostol ile birlikte kullanılır.
E) Ektopik ACTH salgılanmasına bağlı gelişen Cushing sendromunda kullanılır.

MİFEPRİSTON

Normal dozlarda **progesteron** yüksek dozlarda **glukokortikoid** reseptörlerini bloke eder. **Gebelikleri sonlandırmak için** PGE_1 analoğu gemeprost veya mizoprostol ile birlikte kullanılır. Yüksek

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 102

127. Ulipristal, aşağıdaki durumlardan hangisinde kullanılan bir ilaçtır?

A) Hipofizer diabetes insipidus
B) Cushing hastalığı
C) Uterus miyomunun küçültülmesi
D) Postkoital kontrasepsiyon
E) Büyüme hormonu eksikliği

Temel Bilimler 96. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 102

ULİPRİSTAL

Progesteron reseptörlerine hem antagonist hem de parsiyel agonist etki yapan selektif progesteron reseptör modülatörüdür **(SPRM).** Glukokortikoid reseptörlerini de bloke eder. Acil postkoital kontrasepsiyon için cinsel ilişkiden sonra oral yoldan kullanılır.

Doğru Cevap: D

128. Aşağıdakilerden hangisi yapısında karbonhidrat bulunan dimerik yapılı glikopeptit yapılı hormanlardan biri değildir?

A) ACTH B) Beta-hCG
C) FSH D) LH
E) TSH

TSH, FSH ve LH glikopeptit yapılı G-protein kenetli reseptörlerini uyaran dimerik yapılı hormonlardır. Yapılarında aminoasit ve **karbonhidrat** bulunur. Alfa ve beta zincirlerine sahiptirler. Alfa zincirleri birbirlerine benzer. Glikopeptit yapılı diğer önemli hormon **beta-hCG'dir.**

Doğru Cevap: A

129. Tesamorelin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) GHRH preparatıdır.
B) Hem büyüme hormonu hem de IGF-1 düzeyini artırır.
C) Büyüme hormonunu dipeptidil peptidaz-4 ile yıkıma dirençli hale getirir.
D) Büyüme hormonu eksikliğinde kullanılır.
E) HIV-ilişkili lipodistrofi tedavisinde kullanılır.

TESAMORELİN

GHRH preparatıdır. Hem büyüme hormonu hem de IGF-1 düzeyini artırır. Büyüme hormonunu dipeptidil peptidaz-4 ile yıkıma dirençli hale getirir. HIV-ilişkili lipodistrofi tedavisinde kullanılır. Büyüme hormonu eksikliğinde kullanılmaz.

Doğru Cevap: D

130. Büyüme hormonu eksikliği için somatotropin başlanan hastada aşağıdaki yan tesirlerden hangisinin ortaya çıkma olasılığı en düşüktür?

A) Psodotümör serebri
B) Tiroid fonksiyon bozukluğu
C) Karpal tünel sendromu
D) Jinekomasti
E) Hipoglisemi

SOMATOTROPİN / SOMATROGON / SOMAPASİTAN

Büyüme hormonu preparatlarıdır. Turner sendromu, Noonan sendromu, Prader Willi sendromu ve Laron sendromu gibi büyüme hormonu tedavisine gereksinim duyulan durumlarda subkutan yoldan kullanılırlar.

Hiperglisemi, psödotümör serebri, pankreatit, jinekomasti, karpal tunel sendromu ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi yan tesirleri vardır. Tiroid fonksiyon testleri takip edilmelidir.

Doğru Cevap: E

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Doğum indüksiyonu için kullanılan ilaç hangisidir?
Oksitosin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM

FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 160

OKSİTOSİN

Hipotalamusta paraventriküler nükleusta sentezlenen ve nörofizin I ile posterior hipofize taşınan arka hipofiz hormonudur. G-protein kenetli reseptörlerini uyararak fosfolipaz C aktivasyonu ile IP_3, DAG ve kalsiyum artışı yapar.

Uterus düz kasını ve memede myeloepitelyal hücreleri kasar. Uterus kasılmasına neden olan prostaglandin ve lökotrien sentezini artırır. Sütün boşaltılmasını sağlar. Gebeliğin ikinci yarısından itibaren uterusta oksitosine duyarlılık artar.

Geciken doğumun indüklenmesi, postpartum kanama tedavisi ve sütün boşaltılması için kullanılır. Yüksek dozda vazopresin reseptörlerini uyararak hipertansiyon, antidiüretik etki, su zehirlenmesi ve kalp yetmezliği yapar. Fetal distres, prematürite ve anormal fetal prezentasyonda kontrendikedir.

ATOSİBAN

Oksitosin reseptörlerini bloke eder. Erken doğum eylemini önlemek (tokolitik etki) için intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

Oksitosik İlaçlar

İlaç	Farmakolojik Özellik
• Oksitosin	• Geciken doğumun indüklenmesi ve postpartum kanama tedavisinde kullanılır.
• Metil ergonovin	• Postpartum hemoraji tedavisinde kullanılır.
• Dinoproston	• Tıbbi abortus oluşturmak ve doğumda serviks açıklığını sürdürmek için kullanılan PGE_2 analoğudur.
• Karboprost	• Tıbbi abortus oluşturmak ve postpartum hemorajiyi kontrol etmek için kullanılan $PGF_{2\alpha}$ analoğudur.
• Gemeprost	• Tıbbi abortus oluşturmak kullanılan PGE_1 analoğudur.
• Mizoprostol	• Tıbbi abortus oluşturmak kullanılan PGE_1 analoğudur.

Tokolitik İlaçlar

İlaç	Farmakolojik Özellik
• Ritodrin	• β_2 reseptörlere agonist etki yapar.
• Atosiban	• Oksitosin reseptörlerini bloke eder.
• Nifedipin	• L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder.
• Magnezyum sülfat	• Uterus düz kasına kalsiyum girişini inhibe eder.
• Nitrogliserin	• Sitoplazmada solubl guanilat siklazı aktive eder.
• İndometazin	• Duktus arteriyozusun erken kapanmasına ve oligohidroamniyoza neden olur.

VAZOPRESİN

Hipotalamusta supraoptik nükleusta sentezlendikten sonra nörofizin II ile posterior hipofize taşınır. Vazopresin ve oksitosin granüllerini içeren akson sonlanmaları (Herring cisimcikleri) pars nervosada bulunur.

V_{1a} ve V_{1b} reseptörleri fosfolipaz C aktivasyonu ve hücrede IP_3, DAG ve kalsiyum artışı yapar. V_{1a} damar düz kaslarını kasar, V_{1b} ön hipofizden ACTH salgısını artırır.

Böbreklerde bulunan V_2 reseptörlerin uyarılması ile adenilat siklaz aktivasyonu sonucu hücrede cAMP miktarı artar; aquaporin-2 artışına bağlı su itrahı azalır.

Böbrek dışındaki V_2 reseptörlerinin uyarılması ile faktör VIII ve trombositlerde agregasyon artar. **Desmopresin** ekstrarenal V_2 reseptörlerini uyararak **hemofili A ve tip 1 von Willebrand hastalığında** kullanılır.

Klorotiazid, klorpropamid, klofibrat ve karbamazepin ADH salgılanmasını veya reseptör duyarlılığını artırır.

Lityum, demeklosiklin, tolvaptan ve konivaptan gibi ADH etkinliğini azaltan ilaçlar nefrojenik diabetes insipidus ve böbrek yetmezliği yapabilirler.

SSRI, trisiklik antidepresanlar, haloperidol, sulfonilüreler, vinkristin, vinblastin, siklofosfamid uygunsuz ADH sendromu yapan önemli ilaçlardır.

160

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Doğum indüksiyonu için kullanılan ilaç hangisidir?
Oksitosin

BİSHOP Skorlaması

Skor	Dilatasyon	Efasman	Önde gelen kısmın seviyesi	Serviksin pozisyonu	Serviksin kıvamı
0	Kapalı	**%0-30**	-3	**Posterior**	Sert
1	1-2	%40-50	-2	Ortada	Orta
2	3-4	%60-70	-1,0	Önde	Yumuşak
3	≥5	≥%80	+1, +2		

SERVİKAL OLGUNLAŞTIRICI AJANLAR

- **Prostoglandinler** (prostosiklin = Pg I2 hariç)
- **Oksitosin:** konvansiyonel öğretide oksitosin servikal olgunlaştırıcı değildir dense de; oksitosin düşük doz uzun süreli kullanımda servikal olgunlaşma yapabilir.
- Nitrik oksit (**NO**) dönorları (isosorbide mononitrat, gliseril trinitrate)
- **Mekanik** teknikler (balon kateter, foley sonda, amnion salin (koryoamnionit azalır) uygulaması)
- Hidrostatik servikal dilatatörler (**laminara**)
- Amniotomi: Koryoamniyon zarların iyatrojenik rüptür edilmesidir. Prostoglandin deşarjı ile doğumu indükler. Doğum süresi 1-2 saat kısalır. Sıklıkla serviks > 4-5 cmde açılır. Erken açılırsa koryoamnionit, kord prolapsusu ve kord basısına yol açabilir. Kan ya da mekonyum tespiti sağlar. Normalde koryoamniyon zarlarında kan damarı yoktur; amniotomide kan beklenmez.
- Progesteron reseptör antagonist
- Estrojen
- Relaksin
- Hiyalüronik asit

Metilergonovin servikal olgunlaştırıcı değildir

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı
Sayfa 135

UTEROTONİK AJAN

Oksitosin: Sadece parenteral (IV infüzyon-IV bolus ve IM) kullanılır. Yarı ömrü **3-5 dakika**dır. **IV** olarak yüksek doz sulandır**madan** önerilmez (hipotansiyon ve aritmi). **Antidiüretik** etki yapar (yapısı AVP'e benzer). Yüksek doz oksitosin dekstroz solüsyonu ile su intoksikasyonu ve konvülzyona (hiponatremi) neden olabilir. Elektrolitli sıvı ile verilmelidir. **Karbe**tosin uzun etkili oksitosin agonisti; **Atosiban** oksitosin antagonistidir. İndüksiyonda en etkin. **Karbe**tosin indüksiyon amacı ile değil postpartum kanama profilaksisi için kullanılır.

Ergonovin ve Metilergonovin: Oral ve **parenteral** (IM ve IV) formları var. Yarı ömrü **3-4 saat**tir. **IV** önerilmez (ani tansiyon yüksekliği). **En güçlü** uterotoniktir. İntrauterin **fetus** ve plasenta varlığında kullanılmaz (uzun süre kontraksiyon). Preeklampsi, skleroderma, raynoud, astımda (kriz) önerilmez. Pulmoner ödem, MI, intrakranial kanama ve retina dekolmanı yan etkisi olabilir.

Prostoglandin: Abort, servikal olgunlaşma, indüksiyon ve atoni tedavisi için kullanılır. Hepsi ateş, titreme, kusma, diare yapabilir.

1. **Pg E2** = **dino**proston: Genelde servikal olgunlaştırıcı olarak kullanılır. En sık yan etkisi uterin **taşisistol**dur (diyare ?). **Astım** ve **EMR dikkatli kullan.** Glokom, grandmultiparite, oksitosinle aynı anda kullanımı **kont**rendikedir.
2. **PG E_1** = **miso**prostol: Oral, vajinal ve rektal bukkal, sublingual yol ile kullanılabilir. Abort,, servikal olgunlaştırma, indüksiyon, atoni tedavisinde kullanılır. En sık yan etkisi **ateş** ve **diare**dir. Taşisitol, mekonyum aspirasyonu (MAS) ve rüptür PG E2'e göre fazla. Servikal olgunlaşmada en etkin
3. **Pg F 2alfa** (latano**prost** - bimato**prost** - travo**prost** - karbo**prost**). Diyare ve hipertansiyon yapabilir.

DİSTOSİ= ZOR DOĞUM (ANORMAL DOĞUM)

- Zorlu doğum uterin, fetal, kemik pelvis ve yumuşak doku gerekçelidir. Bunlar içerisinde **en sık** görülen ve **primer** c/s'ye en sık neden olan **kemik** pelvistir. Günümüzde c/s'nin **en sık** nedeni geçirilmiş c/s'dir.

Distosi Nedenleri

Fetal nedenler	İntrapartum bulgular	Maternal özellikler	
- Prezentasyon: Yüz, alın, sinsiput - Pozisyon; oksiput transvers, oksiput posterior, asinklitizm - Makrozomi - Anomali; sakrokoksigeal teratom, hidrosefali, kraniofasial tümör, anensefali	- Polihidramniyos - Koryoamniyonit - Neuroaksiyal analjezi - Yüksek seviyede iken doğum eyleminin başlaması - Annenin kötü ıkınması; sedasyon, ciddi ağrı, dens rejyonel blok ve nörolojik hastalık	- Nulliprite - İleri yaş - Obezite - Büyük myomlar - Uterin mullerian anomali - Andropoit, android veya plaipelloid pelvis	- Pelvik çaplarda darlık - Kısa yapılı olmak - Pelvik tümör - Pelvik fraktür öyküsü

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Doğum indüksiyonu için kullanılan ilaç hangisidir?
Oksitosin

4. ARKA HİPOFİZ BEZİ HORMONLARI

Arka Hipofiz Bezi Hormonları

	Regülasyonu	Fonksiyonu
ADH (supraoptik nükleus)	• **Plazma ozmolalitesi (primer etken)** • ↑Plazma osmotik basıncı (sodyum konsantrasyonu↑) → Osmotik reseptörlerin (hipotalamus) uyarılması → ADH salınımı ↑ • Hipovolemi (atriyal hacim reseptörleri) → ADH salınımı ↑ • Hipotansiyon (periferik baroreseptörler) → ADH salınımı ↑ • Anjiotensin II (hipotalamik reseptörler) → ADH	• **Plazma ozmolalitesinin regülasyonu:** – **V2** reseptörleri aracılıdır – Distal tübül ve toplayıcı kanallardaki esas hücrelerdeki **aquaporin**'lere etki eder **(Aquaporin2)** – Suyun geri emilimini **arttırır** • **Kan basıncının regülasyonu:** – **V1A** reseptörleri aracılığıyla area
(paraventriküler nükleus)	• Meme ucu uyarısı • Vajina veya serviksin gerilmesi	• Üterin **konstriksiyonu** • **Miyoepitel** hücreleri kasar → **Süt** salınması

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 160

Antidiüretik Hormon (ADH) reseptörleri

Reseptör Tipi	Hücre içi haberci	Etki
V1A	İP3, Ca^{2+}	Vazokonstrüksiyon, glikojenoliz
V1B (V3)	İP3, Ca^{2+}	ACTH salgısı
V2	Camp	Toplayıcı kanallardan su geri emilimi

ADH analogları
– Desmo**pressin**, yerli**pressin**, vazo**pressin** (**PRESS** yapıp **suyu tutarlar**)

ADH blokörleri
– Tol**vaptan**, koni**vaptan**, moza**vaptan** (**VAPTAN** gelen **suya gider, tutamaz**)

Oksitosin antagonistleri
– Ato**siban**, baru**siban**

Uygunsuz ADH Sendromu
+ **Mekanizma**: ADH salınımı **yüksek (ektopik üretim veya hipotalamustan üretim fazla)**
+ **Klinik**: **Hipo**natremi, nörolojik bozukluklar

Diabetes Insipidus
+ **Santral DI:** ADH salınımı **düşük**
+ **Nefrojenik DI**: ADH salınımı **normal**, reseptör direnci var **(ADH fonksiyonel değil)**
+ **Klinik**: Poliüri + Polidipsi + Dehidratasyon

Vazopressin (ADH) Salgısının Düzenlenmesi

Vazopressin salgısını arttıranlar	Vazopressin salgısını azaltanlar
• Plazma osmotik basıncı artışı • Ekstrasellüler sıvı volüm azalması • Ağrı, stres, egzersiz • Bulantı, kusma • Ayakta durma • Klofibrat, karbamazepin • Anjiyotensin II	• Plazma osmotik basınçda düşme • Ekstrasellüler sıvı volüm artışı • Alkol • Klonidin • Haloperidol

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Doğum indüksiyonu için kullanılan ilaç hangisidir?
Oksitosin

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

138. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi kullanıldıkları andan itibaren gonadotropinlerin salgılanmasını başlatır?

A) Löprolid B) Gosarelin C) Abirateron
D) Setroreliks E) Pegvisomant

Ganireliks, setroreliks, degareliks, abareliks ve elagoliks GnRH reseptörlerini bloke ederek kullanıldıkları andan itibaren gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını baskılarlar. **Elagoliks dışında** parenteral yolla verilirler.

Doğru Cevap: D

139.

I. Sıcak basması
II. Kontrollü over stimülasyonu
III. Prostat kanseri

GnRH reseptörlerine antagonist etki yapan ilaçlar yukarıdakilerden hangilerinde kullanılabilir?

A) Yalnız II B) Yalnız III C) I ve II
D) II ve III E) I, II ve III

Ganireliks ile setroreliks erken LH piki olan infertil kadınlarda **kontrollü over stimülasyonunda** degareliks ve abareliks **ilerlemiş prostat kanserinde** daha fazla tercih edilir.

Doğru Cevap: D

140. Hiperprolaktinemi yapan ilaçlar aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmemiştir?

A) Narkotik analjezikler ve östrojen analogları
B) Metoklopramid ve domperidon
C) Kalsiyum kanal blokörleri ve metildopa
D) Haloperidol ve risperidon
E) Selejilin ve L-dopa

Tablo (Soru 140): Hiperprolaktinemi Yapan Önemli İlaçlar

İlaç Grubu	İlaç Örnekleri
• Antihipertansif ilaçlar	• Rezerpin / Metildopa / Kalsiyum kanal blokörleri
• Antipsikotik ilaçlar	• Haloperidol / Klorpromazin / Risperidon / Olanzapin
• Antidepresan ilaçlar	• Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri
• Gastrointestinal sistem ilaçları	• Metoklopramid / Domperidon / Proton pompa inhibitörleri
• Diğer ilaçlar	• Östrojenler / Narkotik analjezikler

Doğru Cevap: E

141. Aşağıdakilerden hangisi D_2 reseptörlerine agonist etki yaparak hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan non-ergot ilaçtır?

A) Atosiban B) Pegvisomant
C) Kinagolid D) Kabergolin
E) Bromokriptin

KİNAGOLİD

Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Prolaktin ve ACTH salgısını azaltır. Hiperprolaktinemi ve Cushing hastalığında kullanılır.

Doğru Cevap: C

142. Otuz iki yaşında evli hasta 3 aydır adet görememe şikayeti ile kadın doğum polikliniğine başvuruyor. Gebelik testi negatif gelen hastanın prolaktin düzeyi 72 μg/L olarak ölçülüyor (normali 15-25 μg/L).

Bu hastada prolaktini düşürmek uzun etkili sentetik ergot türevi ilaç kullanmak isteyen doktor aşağıdaki ilaçlardan hangisini tercih etmelidir?

A) Lanreotid B) Kabergolin
C) Kinagolid D) Atosiban
E) Pegvisomant

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı, akromegali ve hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar. **Kabergolin** uzun etkili olduğu için haftada 1 alınabilir.

Doğru Cevap: B

143. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin bulantı-kusma, postural hipotansiyon, halüsünasyon, öfori, eritromelalji, periferal dijital vazospazm, retroperitoneal fibrozis ve valvüler kapak hastalığı yapma olasılığı en yüksektir?

A) Olanzapin B) Haloperidol
C) Lityum D) Kabergolin
E) Aripiprazol

Dopamin reseptör agonistleri; bulantı-kusma, postural hipotansiyon, alış-veriş ve şans oyunları merakı, halüsünasyon ve öfori gibi yan tesirlere neden olurlar. **Ergot türevleri** ayrıca

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 104

144. Aşağıdakilerden hangisi erken doğum eylemini önlemek için kullanılan oksitosin reseptör blokörüdür?

A) Ritodrin B) Atosiban
C) Rimonobant D) Mirabegron
E) Riosiguat

ATOSİBAN

Oksitosin reseptörlerini bloke eder. Erken doğum eylemini önlemek (tokolitik etki) için intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

Doğru Cevap: B

İLGİLİ NOTLAR

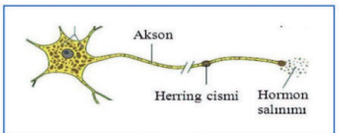
Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Doğum indüksiyonu için kullanılan ilaç hangisidir?
Oksitosin

12. Nörohipofiz ile ilgili olarak aşağıda verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?

A) Magnoselüler nöronların aksonları nörohipofizde bulunur.
B) Magnoselüler nöronların aksonlarındaki Herring cisimleri ışık mikroskobu ile görülebilir.
C) Pituisitler, hormon sekrete ederler.
D) Oksitosin, nörofizin-I ile arka hipofize gelir.
E) Vazopressin, nörofizin-II ile arka hipofize gelir.

Nörohipofizdeki **aksonl**arın nöron **somal**arı hipotalamusun **paraventriküler** ve **supraoptik** nükleustadır (**magnoselüler** nöron).
Nörosekresyonlar aksonlar boyunca iletilir ve **pars nervoza**daki uçlarda toplanırlar, **ışık mikroskobu**nda görülebilen **Herring** cisimlerini oluştururlar.



Şekil (Soru 12)

Nörohipofizdeki **myelinsiz aksonl**ara **pituisit** denilen **glial** hücreler eşlik eder.
Pituisitler **hormon salgılamaz**lar, aksonlardan salgılanan hormonu içine alıp depo ederler.

Doğru Cevap: C

13. Aşağıdaki hormonlardan hangisinin hipofizden salgılandığı bölgenin embriyonik kökeni diğerlerinden farklıdır?

A) Somatotropin (büyüme hormonu)
B) Prolaktin
C) Tirotropin (tiroid stimüle edici hormon
D) Oksitosin
E) Folikül stimüle edici hormon

Sorunun iki aşamalı bir çözümü bulunmaktadır Birinci aşamada karakoyunun yani diğerlerinin aksine nörohipofizden sekrete edilen oksitosinin tespit edilmesi gerekmektedir. İkinci aşamada ise adenohipofizin oral, nörohipofizin ise nöroektodermden oluştuğunun hatırlanması gerekir...
Büyüme hormonu, prolaktin, TSH ve FSH adenohipofizden salgılanırken; oksitosin nörohipofizden salgılanmaktadır.

Doğru Cevap: D

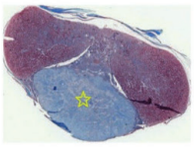
14. Aşağıdaki maternal hormonlardan hangisi süt salınım refleksini direk olarak uyarmaktadır?

A) Prolaktin
B) Oksitosin
C) ACTH
D) FSH
E) GH

Oksitosin süt salınım refleksi için kritik öneme sahiptir. Bu refleksin oluşumu için **paraventriküler nükleus**un nöronal sinyallere yanıt olarak **oksitosin** üretmesi ve salması gerekmektedir.
Bu sinyaller **meme başının uyarılması** ve **bebek ağlama sesi**nin duyulması sonucu başlatılmaktadır.
Süt salınımı **oksitosin**in **mamaryan alveoll**erin etrafını sirküler tarzda saran **myoepitelyal** hücreleri kontrakte etmesi sonucu sütün **laktiferröz duktus**ların içerisine doğru akmasını sonucu başlar.
Bebek ağlama sesinin duyulması aynı zamanda **prolaktin** salınımını da uyarmaktadır ancak prolaktin süt ejeksiyonunundan daha çok **süt üretimi**ni uyarmaktadır.
ACTH, FSH, LH, HCG, hPL, büyüme hormonu, human plasental laktojen ve TSH direk ya da indirek olarak laktasyonda rol almaktadır ancak süt salınım refleksi ile ilişkilendirilmemiştir.

Doğru Cevap: B

15. Histoloji laboratuvarında maymundan elde edilmiş yukarıdaki hipofiz bezi kesitini mikroskopta küçük büyütmede inceliyorsunuz.



Resimde gösterilen yıldız işareti ile belirtilen bölgeyi tanımlayınız?

A) İnfundibulumun Mediyan eminensi
B) Hipotalamusun Paraventriküler çekirdeği
C) Adenohipofizin Pars distalisi
D) Adenohipofizin Pars tüberalisi
E) Nörohipofizin Pars nervozası

Nörohipofizin pars nervozası. Hipofiz bezi beynin tabanında sella tursika (Türk eyeri) içinde yer almaktadır. Bu ana bezin 2 bileşeni vardır. **Posterior lob (nörohipofiz)** ve **anterior lob (adenohipofiz).**
Resimde gösterilen hipofiz posterior lobu **lipidden zengin**

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Fizyoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 125

16. Oksitosinin etkisi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Mesane gevşemesi
B) Tansiyon kontrolü
C) Uterus kasılması
D) Kemik gelişimi
E) Süt salgısını azaltır

Oksitosinin bilinen en önemli fonksiyonu sorulmuş. Gq kenetli reseptörleri ile kasıcı etkisi vardır. Oksitosin, hipotalamusta sentezlendikten sonra nörohipofizde depolanır. İhtiyaç olduğunda buradan salınır.
Oksitosin

- Hipotalamusun **paraventriküler nükleusunda** sentezlenir.
- Aksonal taşınmayla (anterograd taşınma, kinezin aracılığıyla) arka hipofize gelir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Doğum indüksiyonu için kullanılan ilaç hangisidir?
Oksitosin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

ARKA HİPOFİZ BEZİ HORMONLARI

Oksitosin

- **Paraventriküler nükleus (en çok)**
- **Anterograd taşıma (kinezin ile) → Arka hipofiz**

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 067

- Meme bezlerinde **miyoepitelyal hücrelerde kasılma**
- **Sentezlenen sütün kanallar boyunca ilerlemesi**
- Düz kas hücreleri arasındaki **gap junctionların** yapıtaşı **connexin 43** proteinin sentezini artırmak
- Miyometriyumdaki kasılmalar, **doğum sonrası kanamaları da önler.**
- Anti-inflamatuar, güven verici ve empati kurmaya yardımcı

ADH (Vazopressin)

- **Sentez (en çok)**αSupraoptik nükleus
- Anterograd taşıma (kinezin ile) αArka hipofiz
- Depolandıkları **veziküllerde** α **nörofizin II**
- **Etkili** şekli α Arjinin vazopressin
- ADH salınımında primer uyaran serum ozmolarite
- Ozmolariteyi esas belirleyen αNa+

Plazma osmolaritesi ↑
↓
Osmoreseptörler uyarılır
↓
ADH salınımı ↑
ESS osmolarite ↓ ... ADH↓

ADH nın etkileri

- **V1 (V1A)** reseptörü ve IP3 sistemi üzerinden vazokonstriksiyona neden olur. İP3, Ca^{2+}
- V2 reseptörleri ve cAMP yoluyla distal & kollektör tübüllerden suyun geri emilimini artırır. cAMP
- V3 (V1B) reseptörüyle hipofiz ön lobundan ACTH salınımına neden olur. İP3, Ca^{2+}

Nörofizin 2 α V2 rsp α Aquaporin 2 α SU

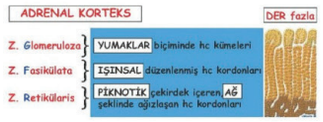
Vazopressin (ADH) Salgısının Düzenlenmesi

Vazopressin salgısını arttıranlar	Vazopressin salgısını azaltanlar
• Plazma osmotik basıncı artışı (prime) • Ekstrasellüler sıvı volüm azalması • Ağrı, stres, egzersiz • Bulantı, kusma • Ayakta durma • Klofibrat, karbamazepin • Anjiyotensin II	• Plazma osmotik basınçda düşme • Ekstrasellüler sıvı volüm artışı • Alkol • Klonidin • Haloperidol

ADRENAL BEZ

ADRENAL KORTEKS

- **Hormonları: Steroid** yapıdaki hormonları salgılar.
- **Zona glomerüloza:**
  - **Mineralokortikoidi (aldosteron)** sentezler.
  - **En dış** tabakadır
- **• Zona fasikülata:**
  - **Glikokortikoidleri** ve adrenal androjen/östrojen (az) sentezler
  - **En kalın** tabakadır.
- **Zona retikülaris:**
  - **Adrenal androjenleri** sentezler
  - Bazı hücreleri **piknotik** çekirdekler içerir.



ADRENAL MEDULLA

- **Hücre kordonları: Pencereli kapillerler arasında** yerleşmiş **salgı hücrelerinin** oluşturduğu kordonlardır
- **Kromaffin hücreler: Krom tuzlarına olan afinitelerinden** dolayı böyle isimlendirilirler
- **İnnervasyonu:** Adrenal medulladaki salgı hücreleri **preganglliyonik sempatik sinirler** tarafından innerve edilirler **(yani sempatik gangliyon hücreleridir)**

ADRENAL KORTEKS VE HORMONLARININ SENTEZİ

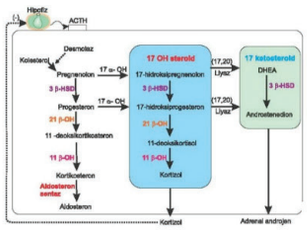
Mineralokortikoid (Aldosteron)

Regülasyonu

- **Renin-anjiotensin sistemi (↑Renin →↑Aldosteron)**
- K^+ seviyesi (**↑K^+ seviyesi →↑ Aldosteron)**
- Na^+ seviyesi (**↑Na^+ seviyesi → ↓Aldosteron**)
- ACTH seviyesi **(çok az etkilidir)**

Renin-Anjiotensin Sistemi

1. **Hipo**tansiyon, **hipo**volemi **(jukstaglomerüler hücreler)**
2. **Hipo**natremi **(maküla densa)**
3. Renin↑ →Anjiotensin I ↑
4. Anjiotensin II ↑ → Aldosteron↑
   - **Renin fonksiyonu**: Anjiotensin → Anjiotensin I dönüşümü
   - **ACE fonksiyonu**: Anjiotensin I → Anjiotensin II dönüşümü



Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Doğum indüksiyonu için kullanılan ilaç hangisidir?
Oksitosin

Perineal Laserasyon Derecesi ve Tanımı	
1.	Sadece cilt ve vajinal epitel
2.	Kas (Bulbospongioz ve T. P. Süperficial)
3.	Anal sfinkter (eksternal - internal) • 3a: < %50 eksternal • 3b: > %50 eksternal • 3c: eksternal + internal
4.	Perineal body, anal sfinkter kompleks, anorektal mukoza

+ Epizyotomi sadece anterior perineal laserasyonu önler, anal sfinkter ve rektal yaralanmalar, gaz/gaita inkontinansını arttırır. Ancak spesifik mediolateral epizyotomi denilirse median epizyotomi karsılaştırma tablosu gibi düsünün.

Epizyotomi dehisensinin en sık nedeni **enfeksiyon**dur.Perineal laserasyon risk faktörleri median epizyotomi, **nulliparite**, makrozomi, oksiput posterior, vakum - forseps uygulama(operatif NVD), asya ırkı, **kısa perineal uzunluk** ve yer almaktadır. **Mediolateral** epizyotomi ise **koruyucu**dur.

UTEROTONİK AJAN VE İNDÜKSİYON

İndüksiyon Kontraendikasyonları	
Maternal	
• Serviks ca • Pelvik darlık • Plasenta previa • Vasa previa • Kordon geliş • Kord sarkması	• Rüptür riski • Klasik c/s • Transfundal kesi • Metroplasti • Myomektomi HSV
Fetal	
• Çoğul gebelik • Fetal distres • Malprezentasyon	• Ağır hidrosefali • Makrozomi

İndüksiyon ile koryoamnionit, uterin rüptür (primer-sekonder), uterin atoni ve postpartum kanama, postpartum histerektomi artar. Genç yaş, multiparite, VKI'nin < 30 = zayıf, bishop > 8 ve doğum ağırlığının < 3500 g= küçük fetus öyküsü indüksiyonun başarısını artırır.

BİSHOP				
	0	1	2	3
Dilatasyon	Kapalı	1-2	3-4	>4
Efasman%	0-30	40-50	60-70	>80
Pozisyon	Posterior	Orta	Anterior	

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 062

Servikal Olgunlaşma ve İndüksiyon	
Farmakolojik	**Mekanik**
Prostoglandin (I2 hariç)	Stripping
Oksitosin, Estrojen	Higrostatik (laminara)
NO, relaksin, hyalurinat	Amnitomi
Progesteron antagonist	Balon kateter, sonda

Oksitosin: Sadece **parenteral** (IV infüzyon-IV bolus (indüksion ve atoni) ve IM (atoni)) kullanılır. Yarı ömrü **3-5 dak**ikadır. IV yüksek doz sulandırmadan önerilmez (hipotansiyon ve aritmi). Antidiüretik etki ve su intoksikasyonu izlenebilir. Karbetosin oksitosin agonisti; Atosiban antagonistidir. İndüksiyonda en etkindir. **Karbetosin** indüksiyonda **degil PP kanama** profilaksisiide verilir.

Ergonovin: Oral ve parenteral (IM ve IV) formları var. Yarı ömrü 3-4 saattir. **IV** önerilmez (ani tansiyon yüksekliği). En güçlü uterotoniktir. IU fetus ve plasenta varlığında kullanılmaz. Preeklampsi, skleroderma, raynoud, astım ve migrenda önerilmez.

Prostoglandin: Abort, servikal olgunlasma, indüksiyon ve atoni tedavisi için kullanılır. Hepsi ates, titreme, kusma, diare yapabilir.

- Pg E2 = **dino**proston: Genelde servikal olgunlastırıcı olarak kullanılır. En sık yan etkisi uterin tasisistoldur (diyare ?). **Astım** ve EMR dikkatli kullan. Glokom, grandmultiparite, oksitosinle aynı anda kullanımı **kont**rendikedir.
- PG E1 = **miso**prostol: Oral, vajinal, rektal, bukkal, sublingual yol ile kullanılabilir. Abort,, servikal olgunlastırma, indüksiyon(oral-vajinal), atoni tedavisinde kullanılılır. En sık yan etkisi ates ve diaredir. Tasisitol, mekonyum aspirasyonu (MAS) ve rüptür PG E2'e göre fazla. Servikal olgunlasmada en etkindir.
- Pg F 2alfa (latano**prost** - bimato**prost** - travo**prost** - karboprost). Hipertansiyon yapabilir; **astım**da **KE**'dir.

DİSTOSİ= ZOR DOĞUM (ANORMAL DOĞUM) VE KOMPLİKASYONLARI

- **Primer c/s**'nin en sık nedeni **kemik** pelvis; distosinin en sık nedenidir. Günümüzde C/S'nin **en sık** nedeni geçirilmis C/S'dir.

Distosi Nedenleri		
Fetal nedenler	**İntrapartum bulgular**	**Maternal özellikler**
- Prezentasyon: Yüz, alın, sinsiput - Pozisyon; oksiput transvers, oksiput posterior, asinklitizm - Makrozomi - Anomali; sakrokoksigeal teratom, hidrosefali, kraniofasial tümör, anensefali	- Polihidramniyos - Koryoamniyonit - Neuroaksiyal analjezi - Yüksek seviyede iken doğum eyleminin başlaması - Annenin kötü ıkınması; sedasyon, ciddi ağrı, dens rejyonel blok ve nörolojik hastalık	- Nulliprite - İleri yaş - Obezite - Büyük myomlar - Uterin mullerian anomali - Andropoit, android veya plaipelloid pelvis - Pelvik çaplarda darlık - Kısa yapılı olmak - Pelvik tümör - Pelvik fraktür öyküsü

- **Montevideo**: 10 dakikadaki uterin kontraksiyonların toplamı. Doğum başlaması için > 200 gerekir.

Uterin Disfonksiyon		
	Hipotonik	**Hipertonik**
Bazal tonus	Normal	Yüksek
Kontraksiyon	Senkron	Asenkron
En sık faz	Aktif	Latent
En sık öneri	İndüksiyon	İstirahat

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Doğum indüksiyonu için kullanılan ilaç hangisidir?
Oksitosin

AKROMEGALİ TEDAVİSİ

OKTREOTİD / LANREOTİD / PASİREOTİD / REOTİDLER

- Somatostatin analoglarıdır. Büyüme hormonu salgısını azaltarak akromegali tedavisinde kullanılırlar. Akromegali dışında **karsinoid sendrom, ACTH-salgılayan tümör (Cushing hastalığı),** gastrinoma ve özefagus varis kanamasında subkutan yoldan kullanılırlar.

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı, akromegali ve hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

PEGVİSOMANT

- **Büyüme hormonu reseptör antagonistidir.** Akromegali tedavisinde subkutan kullanılır. **Adenomun büyümesine** neden olur. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltmaz, aksine artırabilir.

GnRH AGONİSTLERİ (LÖPROLİD / GOSARELİN / NAFARELİN / RELİNLER)

- GnRH reseptörlerine agonist etki yaparak İlk 7-10 gün gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını artırırlar. 10 günden sonra reseptörlerde duyarsızlaşmaya bağlı gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını azaltarak **tıbbi kastrasyon** yaparlar.
- **Santral erken puberta,** kontrollü over stimülasyonu, endometriyozis, uterus miyomlarının küçültülmesi, **prostat kanseri ve meme kanserinde** parenteral yolla kullanılırlar.

GnRH RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (GANİRELİKS / SETRORELİKS / DEGARELİKS / ABARELİKS)

- GnRH reseptörlerini bloke ederek kullanıldıkları andan itibaren gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını baskılarlar. Elagoliks endometriyozis ve uterus miyomunun küçültülmesi, relugoliks prostat kanseri tedavisinde oral yoldan kullanılır.
- Ganireliks ile setroreliks erken LH piki olan infertil kadınlarda kontrollü over stimülasyonunda degareliks ve abareliks **ilerlemiş prostat kanserinde** daha fazla tercih edilir.

PROLAKTİN

- JAK/STAT reseptör sistemini kullanan peptit yapılı ön hipofiz hormonudur. Dopamin prolaktin salgısını azaltırken TRH artırır.

Hiperprolaktinemi Yapan Önemli İlaçlar

İlaç Grubu	İlaç Örnekleri
• Antihipertansif ilaçlar	• Rezerpin / Metildopa / Kalsiyum kanal blokörleri
• Antipsikotik ilaçlar	• Haloperidol / Klorpromazin / Risperidon / Olanzapin
• Antidepresan ilaçlar	• Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri
• Gastrointestinal sistem	• Metoklopramid / Domperidon /

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 055

HİPERPROLAKTİNEMİ TEDAVİSİ

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı, akromegali ve hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

KİNAGOLİD

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Prolaktin ve ACTH salgısını azaltır. Hiperprolaktinemi ve Cushing hastalığında kullanılır.

ATOSİBAN

- Oksitosin reseptörlerini bloke eder. Erken doğum eylemini önlemek (tokolitik etki) için intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

VAZOPRESİN VE ANALOGLARININ KULLANIMI

- Vazopresin ve analogları klinikte düz kaslardaki V_1, böbrekteki V_2 ve böbrek dışındaki V_2 reseptörlerini uyarmak için kullanılırlar. Vazopresin ve analogları **nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde kullanılmazlar.**
- Nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde **tiazidler** tercih edilir. İndometazin ve ibuprofen gibi NSAİ ilaçlar da yararlıdır.

Vazopresin ve Analoglarının Önemli Kullanımları

V_1 Uyarısı	Renal V_2 Uyarısı	Ekstrarenal V_2 Uyarısı
• Özefagus varis kanaması	• Santral diabetes insipidus	• Hemofili A
• Divertiküle bağlı kanama	• Primer enurezis nokturna	• Tip 1 von Willebrand hastalığı
• Septik şok		
• Hemorajik sistit		
• Postoperatif ileus		

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Pegvisomant ile ilgili hangisi doğrudur

Pegvisomant akromegali tedavisinde kullanılan, büyüme hormonu salgısını azaltmayan aksine artıran, adenomun büyümesine neden olan, IGF-1'i azaltan, JAK/STAT sinyalini inhibe eden yapıca büyüme hormonuna benzeyen (analog) büyüme hormon reseptör blokörüdür.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM TUSEM

Temel Bilimler 98. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 157

BÜYÜME HORMONU

JAK/STAT reseptör sistemini kullanan etkilerini IGF-1 (somatomedin C) aracılığı ile yapan peptit yapılı ön hipofiz hormonudur.

En fazla karaciğerden olmak üzere kemik, eklem, kas ve böbreklerden IGF-1 sentezini artırır. Epifizler kapanana kadar kemikleri boyuna uzatır. Kaslarda protein sentezini artırarak anabolizan etki yapar. Doping amaçlı kötüye kullanılır.

Adipoz dokuda trigliseritleri parçalar. İnsülin duyarlılığını azaltarak hiperinsülinemiye neden olur. Glukoneogenezi stimüle eder. IGF-1 aracılığı ile dolaşımdaki insülin düzeyini azaltabilir.

Masimorelin, sermorelin ve somatorelin büyüme hormonu sekresyonunu test etmek için kullanılan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) analoglarıdır.

Büyüme Hormonu Salgılanması

Artıran Faktörler	Azaltan Faktörler
• Derin uyku, stres ve egzersiz	• Uykunun REM dönemi
• Ghrelin	• Hiperglisemi
• Hipoglisemi	• Glukokortikoidler
• Klonidin	• Sebest yağ asitleri
• α_2 reseptör uyarısı	• IGF – 1
• Glukagon	• Somatostatin
• Vazopresin	• β reseptör uyarısı

TESAMORELİN

GHRH preparatıdır. Hem büyüme hormonu hem de IGF-1 düzeyini artırır. Büyüme hormonunu dipeptidil peptidaz-4 ile yıkıma dirençli hale getirir. HIV-ilişkili lipodistrofi tedavisinde kullanılır. Büyüme hormonu eksikliğinde kullanılmaz.

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ

SOMATOTROPİN / SOMATROGON / SOMAPASİTAN

Büyüme hormonu preparatlarıdır. Turner sendromu, Noonan sendromu, Prader Willi sendromu, Laron sendromu, kronik böbrek yetmezliği, HIV-enfeksiyonu veya kısa barsak sendromu gibi büyüme hormonu tedavisine gereksinim duyulan durumlarda subkutan yoldan kullanılırlar.

Hiperglisemi, psödotümör serebri, pankreatit, jinekomasti, karpal tunel sendromu ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi yan tesirleri vardır. Tiroid fonksiyon testleri takip edilmelidir.

MEKASERMİN

IGF-1 preparatıdır. Büyüme hormonu reseptörlerinde mutasyona veya IGF-1 eksikliğine bağlı büyüme hormonuna yanıt vermeyen büyüme hormonu eksikliğinde subkutan kullanılır. IGF-1 + IGF-1 bağlayıcı protein preparatına **mekasermin rinfabat** adı verilir.

AKROMEGALİ TEDAVİSİ

OKTREOTİD / LANREOTİD / PASİREOTİD / REOTİDLER

Somatostatin analoglarıdır. Büyüme hormonu salgısını azaltarak akromegali tedavisinde kullanılırlar. Akromegali dışında **karsinoid sendrom, ACTH-salgılayan tümör (Cushing hastalığı),** gastrinoma, vipoma, diyabette veya AIDS'de görülen diyare ve özefagus varis kanamasında subkutan yoldan kullanılırlar.
Staetore, safra kesesi taşı, sinüs bradikardisi, atrioventriküler iletim bozuklukları ve vitamin B_{12} eksikliği gibi yan tesirlere neden olurlar.

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı, akromegali ve hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

157

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Pegvisomant ile ilgili hangisi doğrudur

Pegvisomant akromegali tedavisinde kullanılan, büyüme hormonu salgısını azaltmayan aksine artıran, adenomun büyümesine neden olan, IGF-1'i azaltan, JAK/STAT sinyalini inhibe eden yapıca büyüme hormonuna benzeyen (analog) büyüme hormon reseptör blokörüdür.

TUSEM®

FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM

Temel Bilimler 98. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 158

PEGVİSOMANT

Büyüme hormonu reseptör antagonistidir. Akromegali tedavisinde subkutan kullanılır. **Adenomun büyümesine** neden olur. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltmaz, aksine artırabilir. Akromegalide kullanılan diğer ilaçların tersine akromegalide artmış olan IGF-1 düzeylerini azaltarak normal düzeye getirir.

Büyüme Hormonu Bozukluklarında Tedavi

Büyüme Hormonu Eksikliği	Akromegali
• Somatotropin	• Oktreotid veya lanreotid
• Mekasermin	• Bromokriptin veya kabergolin
• Mekasermin rinfabat	• Pegvisomant

FSH / LH / B-HCG

Ön hipofizden salgılanan **FSH ve LH** gibi gonadotropinler ile plasentadan salgılanan **beta-hCG** reseptörleri G-protein kenetli glikoprotein yapılı hormonlardır. Alfa ve beta 2 zincire sahiptirler. Beta-hCG ile LH'nın kimyasal yapıları birbirlerine çok benzer.

FSH, LH ve beta-hCG preparatları spermatogenezi stimüle etmek, folikül gelişimini uyarmak, ovülasyonu indüklemek ve in vitro fertilizasyonda kontrollü over stimülasyonu sağlamak için kullanılırlar. Overlerde hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelik gibi yan tesirleri vardır.

MENOTROPİN (HMG)

FSH ve LH preparatıdır. Human menapozal gonadotropin (HMG) olarak bilinir. Erkek ve kadında hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite tedavisinde tercih edilir.

UROFOLLİTROPİN

FSH preparatıdır. Erkek ve kadında infertilite tedavisinde kullanılır.

LUTROPİN ALFA

İnsan LH hormonunun rekombinant formudur. Erkek ve kadında infertilite tedavisinde kullanılır.

GNRH AGONİSTLERİ (LÖPROLİD / GOSARELİN / NAFARELİN / RELİNLER)

Löprolid, gosarelin, nafarelin, busarelin, gonodarelin, triptorelin ve histrelin pulsatil verildiklerinde GnRH reseptörlerine agonist etki yaparak İlk 7-10 gün gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını artırırlar. 10 günden sonra reseptörlerde duyarsızlaşmaya bağlı gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını azaltarak **tıbbi kastrasyon** yaparlar.

Erkek ve kadında infertilite tedavisi dışında genellikle supresyon amaçlı kullanılırlar. **Santral erken puberta,** kontrollü over stimülasyonu, endometriyozis, uterus miyomlarının küçültülmesi, **prostat kanseri ve meme kanserinde** parenteral yolla kullanılırlar.

Adrenal kaynaklı seks hormonlarının sekresyonunu inhibe etmezler. Prostat kanserinde androjen reseptör blokörleri ile birlikte verilirler.

Kadın hastada sıcak basması, depresyon, libido azalması, meme atrofisi, vajinada kuruma ve osteoporoz gibi menapoz sonrasına benzer bulgulara neden olurlar. Kullanımları süresince kemik dansitesi takip edilmelidir. Gebelerde ve laktasyonda kullanılmazlar.

Erkek hastada sıcak basması, libido azalması, osteoporoz, kas kitlesinde azalma, ödem, jinekomasti ve hematokrit azalması gibi yan tesirler ortaya çıkabilir.

158

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Pegvisomant ile ilgili hangisi doğrudur

Pegvisomant akromegali tedavisinde kullanılan, büyüme hormonu salgısını azaltmayan aksine artıran, adenomun büyümesine neden olan, IGF-1'i azaltan, JAK/STAT sinyalini inhibe eden yapıca büyüme hormonuna benzeyen (analog) büyüme hormon reseptör blokörüdür.

Tedavi

- İlk tercih tedavi **transsfenoidal cerrahidir.**
- **Medikal tedavi ikinci seçenek:**
  - **Somatostatin analogları** (medikal tedavide öncelikli tercih):

Temel Bilimler 98. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 265

  - **Pegvisomant:**
    - **GH reseptör antagonistidir.**
    - IGF-1 düzeyini azaltır ancak GH düzeyini düşürmez (tam tersi GH düzeyi artabilir).
    - Yan etki olarak tümör boyutunu arttırabilir, **hepatotoksisite** görülebilir.
  - **Dopamin agonistleri:** Kabergolin, bromokriptin
    - **Özellikle prolaktin yüksekliğinin eşlik ettiği vakalarda etkilidir.**
- **Stereotaksik radyocerrahi:**
  - Cerrahi sonrası nüks eden hastalarda ya da cerrahi yapılamayan hastalarda medikal tedaviye eklenebilir.

CUSHİNG SENDROMU

- Vücutta herhangi bir nedenden dolayı kortikosteroidlerin uzun süreli artışı **cushing sendromu (CS)** olarak adlandırılır ve bunun en sık sebebi **iyatrojenik steroid kullanımıdır.**
- CS **eğer hipofizden ACTH salgılayan bir adenoma** bağlı gelişmiş ise **Cushing hastalığı** olarak tanımlanır ve endojen cushing sendromunun **en sık** nedenidir.
- CS temelde **ACTH bağımlı** ve **ACTH bağımsız** olmak üzere iki ana alt grupta incelenir:
  - ACTH bağımlı (ACTH yüksek) CS nedenleri: **Cushing hastalığı** veya **ektopik ACTH'a bağlı CS**
  - ACTH bağımsız CS: **sürrenal kaynaklı** patolojiler veya **iyatrojenik steroid kullanımı**

Endojen Cushing Sendromu Nedenleri

ACTH bağımlı	ACTH bağımsız	
Cushing hastalığı (**en sık**)	Adrenokortikal adenom	Primer pigmente nodüler adrenal hiperplazi
Ektopik ACTH salınımına bağlı CS	Adrenokortikal karsinom	Carney kompleksi
– En sık küçük hücreli akciğer kanseri	Makronodüler adrenal hiperplazi	McCune-Albright sendromu
Ektopik CRH salınımına bağlı CS (nadir)		

- Cushing hastalığı erken semptomatik olduğu için genellikle tanı anında **mikroadenom** boyutundadır.
- Cushing hastalığı (hipofizer) kadınlarda 5 kat daha sıktır; ektopik ACTH salınımına bağlı CS'da ise kadın-erkek oranı eşittir.
- ACTH bağımsız CS nedenleri de kadınlarda daha sık görülür.

Klinik

- Glukokortikoid fazlalığında görülen semptomlar tüm etyolojilerde ortak özellikler taşır.
- **ACTH bağımlı** tiplerde (ACTH yüksek) **hiperpigmentasyon** eşlik edebilir.

Cushing Sendromunun Klinik Bulguları

Sistem	Bulgu
Genel	Kilo Artışı*, Obezite, Aydede Yüzü, Buffalo Hörgücü, Supraklavikuler Yağ Artışı
Cilt	Ciltte İncelme*, Hiperpigmentasyon, Kolay Morarma, Hirsutism, Akne, Stria
Kas-İskelet	Proksimal Miyopati, Osteoporoz, Osteopeni
Metabolik	Hipokalemi, Alkaloz, Glukoz İntoleransı, Dislipidemi, HT, DM, Hiperkalsiüri, Renal Taş
Nörolojik	Depresyon, Psikoz, Emosyonel Labilite
Hematolojik	Lökositoz, Nötrofili, Eozinopeni, Eritrositoz, Trombositoz, Lenfopeni, Trombofili, Enfeksiyonlarda Artış
Reprodüktif	Libido Kaybı, Amenore

**Kilo artışı genel olarak en sık görülen bulgudur. Ciltte incelme ise en sık görülen cilt bulgusudur.*

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Pegvisomant ile ilgili hangisi doğrudur

Pegvisomant akromegali tedavisinde kullanılan, büyüme hormonu salgısını azaltmayan aksine artıran, adenomun büyümesine neden olan, IGF-1'i azaltan, JAK/STAT sinyalini inhibe eden yapıca büyüme hormonuna benzeyen (analog) büyüme hormon reseptör blokörüdür.

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

AKROMEGALİ TEDAVİSİ

OKTREOTİD / LANREOTİD / PASİREOTİD / REOTİDLER

- Somatostatin analoglarıdır. Büyüme hormonu salgısını azaltarak akromegali tedavisinde kullanılırlar. Akromegali dışında **karsinoid sendrom, ACTH-salgılayan tümör (Cushing hastalığı),** gastrinoma ve özefagus varis kanamasında subkutan yoldan kullanılırlar.

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik

Temel Bilimler 98. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 055

PEGVİSOMANT

- **Büyüme hormonu reseptör antagonistidir.** Akromegali tedavisinde subkutan kullanılır. **Adenomun büyümesine** neden olur. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltmaz, aksine artırabilir.

GnRH AGONİSTLERİ (LÖPROLİD / GOSARELİN / NAFARELİN / RELİNLER)

- GnRH reseptörlerine agonist etki yaparak İlk 7-10 gün gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını artırırlar. 10 günden sonra reseptörlerde duyarsızlaşmaya bağlı gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını azaltarak **tıbbi kastrasyon** yaparlar.
- **Santral erken puberta,** kontrollü over stimülasyonu, endometriyozis, uterus miyomlarının küçültülmesi, **prostat kanseri ve meme kanserinde** parenteral yolla kullanılırlar.

GnRH RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (GANİRELİKS / SETRORELİKS / DEGARELİKS / ABARELİKS)

- GnRH reseptörlerini bloke ederek kullanıldıkları andan itibaren gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını baskılarlar. Elagoliks endometriyozis ve uterus miyomunun küçültülmesi, relugoliks prostat kanseri tedavisinde oral yoldan kullanılır.
- Ganireliks ile setroreliks erken LH piki olan infertil kadınlarda kontrollü over stimülasyonunda degareliks ve abareliks **ilerlemiş prostat kanserinde** daha fazla tercih edilir.

PROLAKTİN

- JAK/STAT reseptör sistemini kullanan peptit yapılı ön hipofiz hormonudur. Dopamin prolaktin salgısını azaltırken TRH artırır.

Hiperprolaktinemi Yapan Önemli İlaçlar

İlaç Grubu	İlaç Örnekleri
• Antihipertansif ilaçlar	• Rezerpin / Metildopa / Kalsiyum kanal blokörleri
• Antipsikotik ilaçlar	• Haloperidol / Klorpromazin / Risperidon / Olanzapin
• Antidepresan ilaçlar	• Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri
• Gastrointestinal sistem ilaçları	• Metoklopramid / Domperidon / Proton pompa inhibitörleri
• Diğer ilaçlar	• Östrojenler / Narkotik analjezikler

HİPERPROLAKTİNEMİ TEDAVİSİ

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı, akromegali ve hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

KİNAGOLİD

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Prolaktin ve ACTH salgısını azaltır. Hiperprolaktinemi ve Cushing hastalığında kullanılır.

ATOSİBAN

- Oksitosin reseptörlerini bloke eder. Erken doğum eylemini önlemek (tokolitik etki) için intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

VAZOPRESİN VE ANALOGLARININ KULLANIMI

- Vazopresin ve analogları klinikte düz kaslardaki V_1, böbrekteki V_2 ve böbrek dışındaki V_2 reseptörlerini uyarmak için kullanılırlar. Vazopresin ve analogları **nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde kullanılmazlar.**
- Nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde **tiazidler** tercih edilir. İndometazin ve ibuprofen gibi NSAI ilaçlar da yararlıdır.

Vazopresin ve Analoglarının Önemli Kullanımları

V_1 Uyarısı	Renal V_2 Uyarısı	Ekstrarenal V_2 Uyarısı
• Özefagus varis kanaması	• Santral diabetes insipidus	• Hemofili A
• Divertiküle bağlı kanama	• Primer enurezis nokturna	• Tip 1 von Willebrand hastalığı
• Septik şok		
• Hemorajik sistit		
• Postoperatif ileus		

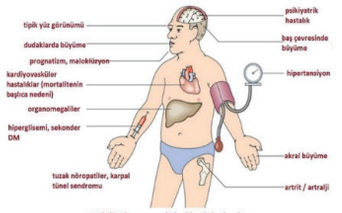
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Pegvisomant ile ilgili hangisi doğrudur

Pegvisomant akromegali tedavisinde kullanılan, büyüme hormonu salgısını azaltmayan aksine artıran, adenomun büyümesine neden olan, IGF-1'i azaltan, JAK/STAT sinyalini inhibe eden yapıca büyüme hormonuna benzeyen (analog) büyüme hormon reseptör blokörüdür.

- **Kalp hastalığı:** Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği **hipertrofik kardiyomiyopati** görülür.
- **Mortalitenin başlıca nedenleri kardiyovasküler (en önemli)** hastalıklar, serebrovasküler olaylar ve respiratuvar hastalıklardır.
- Akromegalide **1 alfa hidroksilaz** enzim aktivitesinde artış olur: **hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hiperfostatemi** görülebilir.



Şekil: Akromegalide klinik bulgular

Tanı

- Tanısal algoritma **ilk olarak serum IGF-1** (somatomedin C) ölçümü ile başlar.
- Altın standart test: **Glukoz supresyon testidir (OGTT sonrası GH ölçümü).**

Tedavi

- İlk tercih tedavi **transsfenoidal cerrahidir.**
- **Medikal tedavi ikinci seçenek:**
  - **Somatostatin analogları** (medikal tedavide öncelikli tercih):
  - **Pegvisomant:**
    - **GH reseptör antagonistidir.**
    - IGF-1 düzeyini azaltır ancak **GH düzeyini düşürmez------>** takipte kullanılmaz.
    - Yan etki olarak **tümör boyutunu arttırabilir, hepatotoksisite** görülebilir.
  - **Dopamin agonistleri:** Kabergolin, bromokriptin
    - **Özellikle prolaktin yüksekliğinin eşlik ettiği vakalarda etkilidir.**
- **Stereotaksik radyocerrahi**

Temel Bilimler 98. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 108

CUSHİNG SENDROMU

- Vücutta bir sebepten kortizol artışı------> **cushing sendromu (CS)**
- CS en sık sebebi **iyatrojenik steroid kullanımı**dır.
- CS **eğer hipofizden ACTH salgılayan bir adenoma** bağlı gelişmiş ise **Cushing hastalığı** olarak tanımlanır.
- CS temelde **ACTH bağımlı** ve **ACTH bağımsız** olmak üzere iki ana alt grupta incelenir:
  - ACTH bağımlı (ACTH yüksek) CS nedenleri: **Cushing hastalığı** veya **ektopik ACTH'a bağlı CS**
  - ACTH bağımsız CS: **sürrenal kaynaklı** patolojiler veya **iyatrojenik steroid kullanımı**

Endojen Cushing Sendromu Nedenleri

ACTH bağımlı	ACTH bağımsız
Cushing hastalığı (**en sık**) Ektopik ACTH salınımına bağlı CS - En sık küçük hücreli akciğer kanseri Ektopik CRH salınımına bağlı CS (nadir)	Adrenokortikal adenom Adrenokortikal karsinom Makronodüler adrenal hiperplazi Primer pigmente nodüler adrenal hiperplazi Carney kompleksi McCune-Albright sendromu

Klinik

- Glukokortikoid fazlalığında görülen semptomlar tüm etyolojilerde ortak özellikler taşır.
- **ACTH bağımlı** tiplerde (ACTH yüksek) **hiperpigmentasyon** eşlik edebilir.

Cushing Sendromunun Klinik Bulguları

Sistem	Bulgu
Genel	Kilo Artışı*, Obezite, Aydede Yüzü, Buffalo Hörgücü, Supraklavikuler Yağ Artışı
Cilt	Ciltte İncelme*, Hiperpigmentasyon, Kolay Morarma, Hirsutism, Akne, Stria
Kas-İskelet	Proksimal Miyopati, Osteoporoz, Osteopeni
Metabolik	Hipokalemi, Alkaloz, Glukoz İntoleransı, Dislipidemi, HT, DM, Hiperkalsiüri, Renal Taş
Nörolojik	Depresyon, Psikoz, Emosyonel Labilite
Hematolojik	Lökositoz, Nötrofili, Eozinopeni, Eritrositoz, Trombositoz, Lenfopeni, Trombofili, Enfeksiyonlarda Artış
Reprodüktif	Libido Kaybı, Amenore

*Kilo artışı genel olarak en sık görülen bulgudur. Ciltte incelme ise en sık görülen cilt bulgusudur.

- **Ani başlayan klinik** (ani gelişen kas güçsüzlüğü gibi), **hipokalemik alkaloz** ve **ciddi hipertansiyon** öncelikle **ektopik ACTH salınımı** (en sık da küçük hücreli akciğer kanseri) lehinedir.

Tanı

- **Cushing sendromunda tarama testleri**
  - **Düşük doz deksametazon süpresyon testi (DST):**
    - Gecelik **1 mg** veya **2 gün süreyle 2 mg** DST
  - **24 saatlik idrarda serbest kortizol**
  - **Gece yarısı serum kortizolü**
  - **Gece yarısı tükrük kortizolü**
- Tarama testleri pozitif gelen hastada **ayırıcı tanıda ilk istenecek** tetkik **plazma ACTH düzeyidir.**
- **ACTH bağımsız (sürrenal kaynaklı) --------> sürrenal görüntüleme** yapılır.
- **ACTH bağımlı--------->** Cushing hastalığı ile ektopik ACTH salınımına bağlı CS ayrımı için:
  - **Yüksek doz (8mg) DST, CRH stimülasyon testi ve hipofiz MR yapılır.**
  - Yüksek doz DST'de **Cushing hastalığında** genellikle kortizolde **baskılanma olur, ektopik Cushing sendromunda** ise genellikle kortizolde **baskılanma olmaz.**
  - CRH stimülasyon testinde **Cushing hastalığında** genellikle **ACTH artışı olur, ektopik Cushing sendromunda** ise genellikle **ACTH artışı olmaz.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Pegvisomant ile ilgili hangisi doğrudur

Pegvisomant akromegali tedavisinde kullanılan, büyüme hormonu salgısını azaltmayan aksine artıran, adenomun büyümesine neden olan, IGF-1'i azaltan, JAK/STAT sinyalini inhibe eden yapıca büyüme hormonuna benzeyen (analog) büyüme hormon reseptör blokörüdür.

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

FARMAKOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM 103

131. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi büyüme hormonu reseptörlerinde mutasyona veya IGF-1 eksikliğine bağlı büyüme hormonuna yanıt vermeyen büyüme hormonu eksikliğinde kullanılır?

A) Pegvisomant B) Karbergolin
C) Pasireotid D) Mekasermin
E) Bromokriptin

Doğru Cevap: D

MEKASERMİN

IGF-1 preparatıdır. Büyüme hormonu reseptörlerinde mutasyona veya IGF-1 eksikliğine bağlı büyüme hormonuna yanıt vermeyen büyüme hormonu eksikliğinde subkutan kullanılır. IGF-1 + IGF-1 bağlayıcı protein preparatına **mekasermin rinfabat** adı verilir.

132. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi akromegali, karsinoid sendrom, ACTH-salgılayan tümör, gastrinoma ve diyabetik diyare subkutan yoldan kullanılır?

A) Bromokriptin B) Lanreotid
C) Mekasermin D) Pegvisomant
E) Kinagolid

OKTREOTİD / LANREOTİD / PASİREOTİD / REOTİDLER

Somatostatin analoglarıdır. Büyüme hormonu salgısını azaltarak akromegali tedavisinde kullanılırlar. Akromegali dışında **karsinoid sendrom, ACTH-salgılayan tümör (Cushing hastalığı),** gastrinoma, vipoma, diyabette veya AIDS'de görülen diyare ve özefagus varis kanamasında subkutan yoldan kullanılırlar.

Doğru Cevap: B

133. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi akromegali ve hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılır?

A) Bromokriptin B) Mekasermin
C) Atosiban D) Somatotropin
E) Ganireliks

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

Dopamin 2 reseptörlerine agonist etki veren sentetik ergot

Temel Bilimler 98. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 103

134. Aşağıdakilerden hangisi akromegali tedavisinde kullanılan ve adenomun büyümesine neden olan büyüme hormonu reseptör antagonisti bir ajandır?

A) Oktreotid B) Kinagolid
C) Pegvisomant D) Bromokriptin
E) Kabergolin

PEGVİSOMANT

Büyüme hormonu reseptör antagonistidir. Akromegali tedavisinde subkutan kullanılır. **Adenomun büyümesine** neden olur. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltmaz, aksine artırabilir. Akromegalide kullanılan diğer ilaçların tersine akromegalide artmış olan IGF-1 düzeylerini azaltarak normal düzeye getirir.

Doğru Cevap: C

135.

I. Lanreotid
II. Bromokriptin
III. Pegvisomant

Akromegali tedavisinde kullanılan yukarıdaki ilaçlardan hangileri büyüme hormonu salgısını azaltır?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) I ve II
D) II ve III E) I, II ve III

Oktreotid ve lanreotid gibi somatostatin analogları ile **bromokriptin ve kabergolin** gibi D_2 reseptör agonistleri büyüme hormonu salgısını azaltmak için ve **pegvisomant büyüme hormonu reseptörünü bloke etmek için kullanılır. Pegvisomant** büyüme hormonu salgılanmasını azaltmaz aksine artırır ve adenomun büyümesine neden olur.

Doğru Cevap: C

136. Aşağıdakilerden hangisi hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite tedavisinde kullanılan FSH + LH preparatıdır?

A) Löprolid B) Nafarelin
C) Lutropin alfa D) Menotropin
E) Urofollitropin alfa

MENOTROPİN (HMG)

FSH ve LH preparatıdır. Human menapozal gonadotropin (HMG) olarak bilinir. Erkek ve kadında hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite tedavisinde tercih edilir.

Doğru Cevap: D

137.

I. Prostat kanseri
II. Hiperprolaktinemi
III. Santral erken puberta
IV. Osteoporoz

Yukarıdakilerden hangileri GnRH agonistlerinin kullanım endikasyonları arasındadır?

A) I, II ve III B) I ve III
C) II ve IV D) Yalnız IV
E) I, II, III ve IV

Tablo (Soru 137): GnRH Analoglarının Kullanımı

Stimülasyon Amaçlı	Supresyon Amaçlı
• Erkekte infertilite	• Kontrollü over stimülasyonu
• Kadında infertilite	• Endometriyozis
	• Uterus myomu
	• Prostat kanseri
	• Santral puberta prekoks
	• Meme kanseri

Doğru Cevap: B

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Pegvisomant ile ilgili hangisi doğrudur

Pegvisomant akromegali tedavisinde kullanılan, büyüme hormonu salgısını azaltmayan aksine artıran, adenomun büyümesine neden olan, IGF-1'i azaltan, JAK/STAT sinyalini inhibe eden yapıca büyüme hormonuna benzeyen (analog) büyüme hormon reseptör blokörüdür.

Akromegalinin altın standart tanı testi **Glukoz supresyon testidir (OGTT sonrası GH ölçümü)**.

Hatırla-------> bir hormonun fazlalığından şüpheleniliyorsa o hormonu baskılamaya yönelik testler yapılır.

Burada da GH fazlalığından şüphelenildiği için hastaya OGTT ile şeker yüklenir ve GH baskılanmaya çalışılır. OGTT ile şeker yüklenmesine rağmen GH baskılanmıyorsa tanı akromegalidir.

Doğru Cevap: D

(30 ve 31.soruların açıklamaları ortaktır.)

30. Verilen vaka sorusunda aşağıdaki neoplazilerden hangisinin gelişme ihtimali daha yüksektir?

A) Mide adenokarsinomu
B) Pankreas adenokarsinomu
C) Tiroid medüller karsinomu
D) Kolon adenokarsinomu
E) Akciğer adenokarsinomu

Doğru Cevap: D

31. Aşağıdakilerden hangisinin akromegalide görülmesi daha az olasıdır?

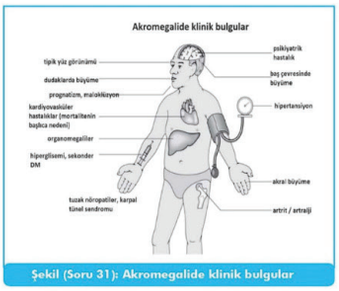
A) Hipertansiyon
B) Hiperglisemi
C) Kolon polipleri
D) Hiperkalsiüri
E) Hipofosfatemi

Akromegalide **kolonda polip ve kolon kanseri** riski artmıştır.

Kalp hastalığı: Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği **hipertrofik kardiyomiyopati** görülür.

Mortalitenin başlıca nedenleri kardiyovasküler (en önemli) hastalıklar, serebrovasküler olaylar ve respiratuvar hastalıklardır.

Akromegalide **1 alfa hidroksilaz** enzim aktivitesinde artış olur: **hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hiperfostatemi** görülebilir. **Hipofosfatemi beklenmez.**



Şekil (Soru 31): Akromegalide klinik bulgular

Doğru Cevap: E

(32 ve 33.soruların açıklamaları ortaktır.)

32. Akromegali tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin yeri yoktur?

A) Pasireotid
B) Pegvisomant
C) Transsfenoidal cerrahi
D) Kabergolin
E) Metirapon

Doğru Cevap: E

33. Yirmi sekiz yaşında erkek hasta son iki yıldır gittikçe artan baş ağrısı, seste kabalaşma, el ve ayaklarında büyüme şikayeti ile kliniğe başvuruyor. Hastanın yapılan tetkiklerinde hipofizinde adenom tespit ediliyor. hastaya cerrahi öneriliyor ancak hasta cerrahiyi kabul etmiyor. Medikal tedavisi düzenlenen hasta taburcu ediliyor. Altı ay sonra hasta görme kaybı ile kliniğe tekrar başvuruyor. Hastanın çekilen MR görüntülemeside kitlede büyüme tespit edilmiştir.

Bu hastanın tedavisinde hangi ilaç kullanılmış olabilir?

A) Pegvisomant
B) Oktreotid
C) Lantreotid
D) Bromokriptin
E) Kabergolin

Akromegalide **ilk tercih** tedavi **transsfenoidal cerrahidir.**

Medikal tedavi ikinci seçenektir:

- **Somatostatin analogları** (medikal tedavide öncelikli tercih):

Temel Bilimler 98. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 214

Pegvisomant:

- **GH reseptör antagonistidir.**
- IGF-1 düzeyini azaltır ancak GH düzeyini düşürmez (tam tersi GH düzeyi artabilir).
- Yan etki olarak tümör boyutunu arttırabilir, **hepatotoksisite** görülebilir.

Dopamin agonistleri: Kabergolin, bromokriptin

- **Özellikle prolaktin yüksekliğinin eşlik ettiği vakalarda** etkilidir.

Stereotaksik radyocerrahi:

- Cerrahi sonrası nüks eden ya da cerrahi yapılamayan hastalarda medikal tedaviye eklenebilir.

Metirapon ise 11 beta hidroksilaz inhibitörü olup **cushing hastalığının tedavisinde kullanılabilir.**

Doğru Cevap: A

34. Kırk iki yaşında kadın hasta kilo alma, buffalo hörgücü, karnında mor strialar, kıllanmada artma ve diş etlerinde koyu renk değişikliği şikayeti ile kliniğe başvuruyor.

Bu hastanın etyolojisinde aşağıdakilerden hangisinin olması daha az olasıdır?

A) Cushing hastalığı
B) Nelson sendromu
C) Adrenokortikal adenom
D) Küçük hücreli akciğer karsinomu
E) Feokromasitoma

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Pegvisomant ile ilgili hangisi doğrudur

Pegvisomant akromegali tedavisinde kullanılan, büyüme hormonu salgısını azaltmayan aksine artıran, adenomun büyümesine neden olan, IGF-1'i azaltan, JAK/STAT sinyalini inhibe eden yapıca büyüme hormonuna benzeyen (analog) büyüme hormon reseptör blokörüdür.

Akromegalinin altın standart tanı testi **Glukoz supresyon testidir (OGTT sonrası GH ölçümü)**.

Hatırla------> bir hormonun fazlalığından şüpheleniliyorsa o hormonu baskılamaya yönelik testler yapılır.

Burada da GH fazlalığından şüphelenildiği için hastaya OGTT ile şeker yüklenir ve GH baskılanmaya çalışılır. OGTT ile şeker yüklenmesine rağmen GH baskılanmıyorsa tanı akromegalidir.

Doğru Cevap: D

(30 ve 31.soruların açıklamaları ortaktır.)

30. Verilen vaka sorusunda aşağıdaki neoplazilerden hangisinin gelişme ihtimali daha yüksektir?

A) Mide adenokarsinomu
B) Pankreas adenokarsinomu
C) Tiroid medüller karsinomu
D) Kolon adenokarsinomu
E) Akciğer adenokarsinomu

Doğru Cevap: D

31. Aşağıdakilerden hangisinin akromegalide görülmesi daha az olasıdır?

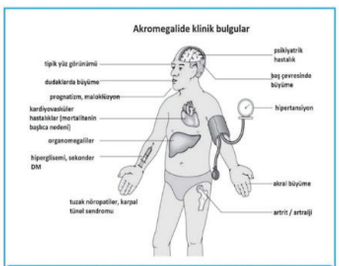
A) Hipertansiyon
B) Hiperglisemi
C) Kolon polipleri
D) Hiperkalsiüri
E) Hipofosfatemi

Akromegalide **kolonda polip ve kolon kanseri** riski artmıştır.

Kalp hastalığı: Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği **hipertrofik kardiyomiyopati** görülür.

Mortalitenin başlıca nedenleri kardiyovasküler (en önemli) hastalıklar, serebrovasküler olaylar ve respiratuvar hastalıklardır.

Akromegalide **1 alfa hidroksilaz** enzim aktivitesinde artış olur: **hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hiperfostatemi** görülebilir. **Hipofosfatemi beklenmez.**



Şekil (Soru 31): Akromegalide klinik bulgular

Doğru Cevap: E

(32 ve 33.soruların açıklamaları ortaktır.)

32. Akromegali tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin yeri yoktur?

A) Pasireotid
B) Pegvisomant

Temel Bilimler 98. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 214

33. Yirmi sekiz yaşında erkek hasta son iki yıldır gittikçe artan baş ağrısı, seste kabalaşma, el ve ayaklarında büyüme şikayeti ile kliniğe başvuruyor. Hastanın yapılan tetkiklerinde hipofizinde adenom tespit ediliyor. hastaya cerrahi öneriliyor ancak hasta cerrahiyi kabul etmiyor. Medikal tedavisi düzenlenen hasta taburcu ediliyor. Altı ay sonra hasta görme kaybı ile kliniğe tekrar başvuruyor. Hastanın çekilen MR görüntülemeside kitlede büyüme tespit edilmiştir.

Bu hastanın tedavisinde hangi ilaç kullanılmış olabilir?

A) Pegvisomant
B) Oktreotid
C) Lantreotid
D) Bromokriptin
E) Kabergolin

Akromegalide **ilk tercih** tedavi **transsfenoidal cerrahidir.**

Medikal tedavi ikinci seçenektir:

- **Somatostatin analogları** (medikal tedavide öncelikli tercih):
  - Oktreotid, Lanreotid, Pasireotid
  - Okteroitid ve lanreotid daha çok somatostatin reseptör tip 2 (SST2) üzerine etkiliyken; Pasireotid **SST5> SST2**.
  - Yağ malabsorbsiyonu-steatore, hiperglisemi, hipotirodi, **safra kesesi taşı** oluşumu başlıca yan etkileridir.

Pegvisomant:

- **GH reseptör antagonistidir.**
- IGF-1 düzeyini azaltır ancak GH düzeyini düşürmez (tam tersi GH düzeyi artabilir).
- Yan etki olarak tümör boyutunu arttırabilir, **hepatotoksisite** görülebilir.

Dopamin agonistleri: Kabergolin, bromokriptin

- **Özellikle prolaktin yüksekliğinin eşlik ettiği vakalarda** etkilidir.

Stereotaksik radyocerrahi:

- Cerrahi sonrası nüks eden ya da cerrahi yapılamayan hastalarda medikal tedaviye eklenebilir.

Metirapon ise 11 beta hidroksilaz inhibitörü olup **cushing hastalığının tedavisinde kullanılabilir.**

Doğru Cevap: A

34. Kırk iki yaşında kadın hasta kilo alma, buffalo hörgücü, karnında mor strialar, kollarında artma ve diş etlerinde koyu renk değişikliği şikayeti ile kliniğe başvuruyor.

Bu hastanın etyolojisinde aşağıdakilerden hangisinin olması daha az olasıdır?

A) Cushing hastalığı
B) Nelson sendromu
C) Adrenokortikal adenom
D) Küçük hücreli akciğer karsinomu
E) Feokromasitoma

Orijinal Soru: Temel Bilimler 99

99. Hangi ilaç $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerinden etki yapmaz?

Suvoreksant, lemboreksant ve daridoreksant oreksin reseptörlerine antagonist etki yaparak insomnia tedavisinde kullanılır.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

FARMAKOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ TUSEM

BUSPİRON

Serotonin $5\text{-}HT_{1A}$ reseptörlerine parsiyel agonist etki yapar. Dopamin D_2 reseptörlerine de afinitesi vardır. **GABA reseptörlerini aktive etmez.**

Selektif anksiyolitik etkili bir ilaçtır. Sedasyon, hipnoz, amnezi, öfori, bağımlılık, yoksunluk krizi, kas gevşemesi, antiepileptik etki yapmadan **anksiyolitik etki** yapar. Anksiyolitik etkisi 3-4 hafta sonra başlar. Sedasyon yapmadığı için **taşıt kullanmayı olumsuz etkilemez.**

Anksiyolitik etkisine tolerans gelişmez, yoksunluk krizine neden olmaz. Alkolle ve trisiklik antidepresanlarla etkileşmeye girmez. Yaşlı hastalarda etkinliği değişmez.

Rifampin gibi CYP3A4 enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla alındığında plazma derişimi azalır. MAO inhibitörleri ile alındığında hipertansiyona neden olur. Gebelik kategorisi B'dir.

RAMELTEON / TASİMELTEON

Temel Bilimler 99. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 053

SUVOREKSANT / LEMBOREKSANT / DARİDOREKSANT

Oreksinin OX_1 ve OX_2 reseptörlerini inhibe ederler. **İnsomnia tedavisinde** oral yoldan kullanılırlar. Narkolepsisi olanlarda kullanılmazlar.

HİDROKSİZİN

Histamin H_1 reseptörlerine antagonist etki yapar. Alerjik reaksiyonlar, taşıt tutmasına bağlı bulantı, anksiyete ve insomnia tedavisinde kullanılır. Sedasyon, ağız kuruluğu, postural hipotansiyon ve QT uzaması gibi yan tesirleri vardır.

PROPRANOLOL

Lipofilik özelliğinden dolayı beyne geçebilen nonselektif beta blokördür. Performans anksiyetesi, esansiyel tremor ve migren profilaksisinde kullanılır.

ANTİDEPRESANLAR VE ANTİPSİKOTİKLER

Fluoksetin, paroksetin, sitalopram ve sertralin gibi serotonin geri alımını selektif inhibe eden (SSRI), **venlafaksin ve duloksetin** gibi serotonin-noradrenalin geri alımını inhibe eden (SNRI) antidepresanlar ile **trazodon ve mirtazapin** gibi atipik antidepresanlar anksiyete tedavisinde de kullanılır.

Trazodon ve mirtazapin gibi atipik antidepresanlar ile **ketiyapin** gibi antipsikotikler sedasyon yapıcı etkilerinden dolayı insomnia tedavisinde yararlıdır.

İnsomnia Tedavisi

İlaç Örneği	Mekanizma / Grup
• Triazolam ve flurazepam	• GABAA'nın etkinliğinin artırılması
• Zolpidem ve zopiklon	• GABAA'nın etkinliğinin artırılması
• Ramelteon ve tasimelteon	• Melatonin reseptörlerinin aktivasyonu
• Suvoreksan ve lemboreksant	• Oreksin reseptör blokajı
• Hidroksizin	• Histamin-1 reseptör antagonisti
• Trazodon ve mirtazapin	• Atipik antidepresan
• Ketiyapin	• Atipik antipsikotik

53

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 99

99. Hangi ilaç $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerinden etki yapmaz?

Suvoreksant, lemboreksant ve daridoreksant oreksin reseptörlerine antagonist etki yaparak insomnia tedavisinde kullanılır.

Temel Bilimler 99. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 048

GABA'erjik Etkinliği Artıran İlaç Örnekleri

Mekanizma	İlaç Örneği
• GABAA aktivasyonu	• Benzodiazepinler • Z bileşikleri • Barbitüratlar • Topiramat • Stiripentol
• GABAB aktivasyonu	• Baklofen
• GABA'nın geri alımının inhibisyonu	• Tiagabin
• GABA-transaminaz inhibisyonu	• Vigabatrin

GLİSİN

Medulla spinalis ve beyin sapındaki en önemli inhibitör maddedir. Etkisi re-uptake ile sonlanır. Reseptörü klor iyon kanalı ile kenetlidir. Glutamat NMDA reseptörleri üzerinde glisin bağlanma bölgesi vardır. Santral sinir sisteminde hem inhibitör hem de eksitatör etkilidir.

Striknin medulla spinaliste postsinaptik glisin reseptörlerini bloke ederek konvülsiyon yapar. Striknin zehirlenmesinde diazepam veya fenobarbital kullanılır. Tetanoz toksini, glisin salgılanmasını inhibe eder.

DOPAMİN

Santral sinir sisteminde en fazla substantia nigra ve ventral tegmental alanda bulunur. Mezolimbik yolakta dopamin artışının şizofreni, nigrostriatal yolakta dopamin azalmasının Parkinson hastalığı gelişiminde önemli rolü vardır. Tuberoinfundibuler yolakta (median eminence) dopaminerjik etkinlik artışı ile prolaktin salgılanması azalır.

NORADRENALİN

Santral sinir sisteminde en fazla lokus sereleusta bulunur. Beyinde KOMT tarafından 3-metoksi-4-hidroksifeniletilenglikole parçalanır. Stres, heyecan ve korku gibi durumlarda santral sinir sistemindeki miktarı artar. Sempatik sistem uyarısı, noradrenalin ve adrenalin, GnRH ve büyüme hormonu salgılanmasını artırır.

SEROTONİN

L-triptofandan sentezlenir. Pineal bezde (epifiz) melatonine dönüştürülür. Santral sinir sisteminde en fazla raphe nükleuslarda bulunur. Bazı nöronlarda eksitatör bazılarında inhibitör etkilidir.

Anksiyete, depresyon, şizofreni, migren, iştah, uyku-uyanıklık ve postmenapozal sıcak basmalarında rolü vardır. Beyinde serotonin ve/veya noradrenalin azalması ile depresyon meydana gelir. Menapoz sonrası vazomotor semptomlar beyinde serotonin azalması ile ilişkilidir.

ASETİLKOLİN

Neostriatum ve medial septal nukleusta (nükleus basalis) en fazla olmak üzere santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Parkinsonda tremor ve hipersalivasyonun nedeni artan asetilkolindir. Alzheimer hastalığında beyinde asetilkolin miktarı azalmıştır.

NÖROPEPTİTLER

Endorfin, enkefalin ve dinorfin gibi endojen opioidler ile substans P, nöropeptit Y, kolesistokinin, somatostatin ve VIP gibi peptitler diğer nörotransmitterlerin aksine somada sentezlenirler ve etkileri geri alım ile sonlanmaz.

ENDOKANNABİNOİDLER

Araşidonik asitten N-açil hidrolaz enzimi tarafından üretilen anandamid ve N-araşidonoetonolamin endojen kannabinoidlerdir. Endojen kannabinoidler lipit yapılıdırlar ve depolanmazlar. Postsinaptik nörondan üretilip presinaptik CB_1 reseptörleri uyarırlar (retrograd transmisyon).

48

Orijinal Soru: Temel Bilimler 99

99. Hangi ilaç $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerinden etki yapmaz?

Suvoreksant, lemboreksant ve daridoreksant oreksin reseptörlerine antagonist etki yaparak insomnia tedavisinde kullanılır.

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

RAMELTEON / TASİMELTEON

Temel Bilimler 99. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 022

SUVOREKSANT / LEMBOREKSANT / DARİDOREKSANT

- Oreksinin OX_1 ve OX_2 reseptörlerini inhibe ederler. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesi sorunu olanlarda **insomnia** tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

BARBİTÜRATLAR

- $GABA_A$ reseptörleri ile pozitif allosterik etkileşmeye girerek Cl^- iyon kanallarının açık kalma süresini uzatırlar. Ortamda GABA olmasa da $GABA_A$ reseptörlerini aktive ederler. $GABA_B$ reseptörlerini uyarmazlar. Doz-yanıt eğrileri dik, güvenlik indeksleri dar, **bağımlılık ve yoksunluk krizi riskleri yüksektir. Porfiriyada kontrendikedirler.**
- Yarı ömrü en kısa metoheksital daha sonra tiyopentaldir. Yarı ömrü en uzun barbitürat **fenobarbitaldir. Fenobarbital zehirlenmesinde** idrarı alkali yapmak için **sodyum bikarbonat** kullanılır.

İSKELET KASLARINI GEVŞETEN İLAÇLAR

NÖROMUSKÜLER BLOKÖR İLAÇLAR

- İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri kompetetif (non-depolarizan) veya depolarizan bloke ederler. Genel anestezide çizgili kasları felç etmek için intravenöz yoldan kullanılırlar.

KOMPETETİF (NON-DEPOLARİZAN) NÖROMUSKÜLER BLOKÖRLER

- İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri bloke ederek **periferik etki ile** iskelet kaslarını gevşetirler. **Panküronyum, veküronyum, roküronyum** ve pipeküronyum aminosteroid yapılıdırlar. Aminosteroid yapılı olanlar **histamin salgılanmasına neden olmaz.** Aminosteroid yapılı ilaçların yaptığı felci **sugammadeks** şelasyonla geri çevirir.

KOMPETETİF NÖROMUSKÜLER BLOKÖRLERİN ETKİLERİNİN GERİ ÇEVRİLMESİ

- Yaptıkları iskelet kası gevşemesini **neostigmin ve edrofonyum** gibi beyne geçmeyen antikolinesterazlar geri çevirir.
- **Gantaküryumun** yaptığı iskelet kası felcini neostigmin dışında **L-sistein uygulaması** da geri çevirir.

SUGAMMEDEKS

- Roküronyum ve veküronyum gibi **aminosteroid yapılı** nöromusküler blokör ilaçlarla şelasyon yaparak kimyasal antagonizmaya girer. Otonomik yan tesir yapmadan steroid yapılı ilaçların etkisini geri çevirir.

ATRAKÜRYUM

- Kan pH'sında **Hoffman reaksiyonu** ile uzun etkili ladonazin metabolitine spontan metabolize olur. Metaboliti laudanozin santral sinir sistemine geçerek konvülsiyon yapar.

MİVAKÜRYUM

- Plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilir. Kolinesterazı olmayanlarda uzamış apne yapar. **Etki süresi kısadır.**

PANKÜRONYUM / ROKÜRONYUM / VEKÜRONYUM

- Histamin salgılanmasına **neden olmayan** aminosteroid yapılı ilaçlardır. **Roküronyumun etkisi çok hızlı başlar. Panküronyum** uzun etkili olup kalpteki M_2 **reseptörleri bloke ederek** (vagolitik etki) taşikardi yapar.

GANTAKÜRYUM

- Non-enzimatik sistein aminoasidine metabolize olur. Ultra-kısa etki başlangıcına ve çok kısa etki süresine sahip nöromusküler blokör ilaçlardandır. İskelet kaslarını felç edici etkisini neostigmin veya **L-sistein** uygulaması ortadan kaldırır.

SÜKSİNİLKOLİN

- İskelet kaslarındaki nikotinik reseptörleri uyarır. Hücreye sodyum girişini artırarak **depolarizan blok** yapar. **Neostigmin etkisini geri çeviremez.** Kaslarda önce fasikülasyon sonra felç yapar. Plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilir. Plazma kolinesterazı olmayanlarda **uzamış apne** yapar. Etkisi **en hızlı** başlayan ve **en kısa** süren nöromusküler blokördür.
- Sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki nikotinik ve kalpteki muskarinik reseptörleri aktive ederek negatif inotropik ve negatif kronotropik etki yapar. Yüksek dozda adrenal medulladaki nikotinik reseptörleri uyararak pozitif inotropik etki, pozitif kronotropik etki ve hipertansiyon yapar.
- Kas ağrısı, kreatin kinaz artışı ve hiperkalemiye neden olur. **Hiperkalemiye bağlı aritmi** gelişebilir. Yanıklı, kapalı kafa travması veya nöromusküler hastalığı olanlarda kullanılmaz.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 99

99. Hangi ilaç $GABA_A$ reseptör kompleksi üzerinden etki yapmaz?
Suvoreksant, lemboreksant ve daridoreksant oreksin reseptörlerine antagonist etki yaparak insomnia tedavisinde kullanılır.

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Z BİLEŞİKLERİ (ZOLPİDEM / ZOPİKLON / ESZOPİKLON / ZALEPLON)

$GABA_A$ reseptörlerinin α_1 alt biriminde benzodiazepinlerin bağlandığı bölgeyi aktive ederler. İnsomnianın kısa ve uzun süreli tedavisinde kullanılırlar. Rebound insomniaya neden olurlar.

Sedasyon yapıcı etkilerinden dolayı taşıt kullanmayı olumsuz etkilerler. Benzodiazepinlerden farklı olarak antiepileptik etki ve iskelet kası gevşemesi yapmazlar. Bağımlılık, kötüye kullanılma ve yoksunluk krizi potansiyelleri vardır. Z bileşikleri ile zehirlenmede **intravenöz flumazenil** kullanılır.

Doğru Cevap: E

21.

I. Midazolam
II. Fenobarbital
III. Zolpidem

Yukarıdaki ilaçlardan hangileri ile olan zehirlenmelerde flumazenil kullanılabilir?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) I ve III
D) II ve III E) I, II ve III

FLUMAZENİL

Benzodiazepin reseptörlerinin kompetetif antagonistidir. **Benzodiazepin** ve zolpidem, zaleplon, zopiklon ve eszopiklon gibi **"Z bileşiği"** zehirlenmesinin tedavisinde intravenöz yoldan kullanılır. Kısa etkili olduğu için sık aralıklarla verilmelidir.

Doğru Cevap: C

22. Anksiyete tedavisinde kullanılan buspiron ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) $5\text{-}HT_{1a}$ reseptörlerine parsiyel agonist etki yapar.
B) Anksiyolitik etkisi 3-4 gün sonra başlar.
C) Taşıt kullanmayı olumsuz etkilemez.
D) Antiepileptik etki ve iskelet kası gevşemesi yapmaz.
E) MAO inhibitörleri ile alındığında hipertansiyona neden olur.

BUSPİRON

Serotonin $5\text{-}HT_{1a}$ reseptörlerine parsiyel agonist etki yapar. **GABA reseptörlerini aktive etmez.** Selektif anksiyolitik etkili bir ilaçtır. Anksiyolitik etkisi 3-4 hafta sonra başlar.

Sedasyon, hipnoz, amnezi, öfori, bağımlılık, yoksunluk krizi,

Temel Bilimler 99. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 036

23. Yirmi yedi yaşındaki erkek hasta uzun süredir uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede zorlandığı, çok erken uyandığı ve yeniden uykuya dönemediği şikayetleri ile polikliniğe başvuruyor.

Bilinen başka bir hastalığı olmayan hastanın medikal tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi uygun değildir?

A) Eszopiklon B) Hidroksizin
C) Ramelteon D) Lemboreksant
E) Venlafaksin

Temel Bilimler 99. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 036

Tablo (Soru 23): İnsomnia Tedavisi

İlaç Örneği	Mekanizma / Grup
• Triazolam ve flurazepam	• $GABA_A$'nın etkinliğinin artırılması
• Zolpidem ve zopiklon	• $GABA_A$'nın etkinliğinin artırılması
• Ramelteon ve tasimelteon	• Melatonin reseptörlerinin aktivasyonu
• Suvoreksan ve lemboreksant	• Orekain reseptör blokajı
• Hidroksizin	• Histamin-1 reseptör antagonisti
• Trazodon ve mirtazapin	• Atipik antidepresan
• Ketiyapin	• Atipik antipsikotik

Doğru Cevap: E

24. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi performans anksiyetesi, esansiyel tremor ve migren profilaksisinde kullanılır?

A) Valproik asit B) Lityum
C) Propranolol D) Topiramat
E) Olanzapin

PROPRANOLOL

Lipofilik özelliğinden dolayı beyne geçebilen nonselektif beta blokördür. Performans anksiyetesi, esansiyel tremor ve migren profilaksisinde kullanılır.

Doğru Cevap: C

25. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi anksiyete tedavisinde kullanılmaz?

A) Buspiron B) Modafinil
C) Sertralin D) Propranolol
E) Klordiazepoksit

Tablo (Soru 25): Anksiyete Tedavisi

İlaç Örneği	Mekanizma / Grup
• Alprazolam ve klordiazepoksit	• $GABA_A$'nın etkinliğinin artırılması
• Buspiron	• $5\text{-}HT_{1a}$ reseptörlerine parsiyel agonist etki
• Hidroksizin	• Histamin-1 reseptör antagonisti
• Propranolol	• Beta reseptör blokajı
• Fluoksetin, paroksetin, sitalopram ve sertralin	• Selektif serotonin re-uptake inhibitörü
• Venlafaksin ve duloksetin	• Serotonin-noradrenalin re-uptake inhibitörü
• Trazodon ve mirtazapin	• Atipik antidepresan

Doğru Cevap: B

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Serotonin sendromu yapma olasılığı en düşük ilaç veya madde hangisidir?

SSRI, SNRI, trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, linezolid, narkotikler, amfetaminler ve lityum gibi bazı ilaçlar birlikte alındığında serotonin sendromu yapar.

Etil alkolün serotonin sendromu yapma özelliği yoktur.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Serotonin Reseptörleri

Reseptör	Mekanizma	İkinci Haberci
• 5-HT1A/B/D/F/P	• Adenilat siklaz inhibisyonu	• cAMP↓
• **5-HT2A/B/C**	• **Fosfolipaz C aktivasyonu**	• IP3 ve DAG↑
• **5-HT3**	• **Na/K iyon kanalı**	• Na/K ↑
• 5-HT4	• Adenilat siklaz aktivasyonu	• cAMP↑
• 5-HT5	• Adenilat siklaz inhibisyonu	• cAMP↓
• 5-HT6/7	• Adenilat siklaz aktivasyonu	• cAMP↑

FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Şizofrenide negatif semptomların oluşumunda rolü vardır. Premenstrüel gerginlik sendromunda beyinde serotonin düzeyi azalmıştır. İştah merkezini baskılar.

5-HT1A reseptörlerine agonist etki yapan repinotan morfine bağlı solunum depresyonunu düzeltme endikasyonu için araştırılmaktadır.

5-HT3 reseptörleri gastrointestinal sistem ve kusma merkezinde kusma refleksinin oluşumuna katkı yapar. Vagus ucundaki 5-HT3 reseptörlerinin uyarılması bradikardiye ve hipotansiyona (Bezold-Jarisch refleksi) neden olur.

5-HT2 reseptörlerini uyararak bronşları kasar. Karsinoid tümörde 5-HT ve diğer maddelerin artışına bağlı bronkokonstriksiyon atakları olur.

İskelet kası damarları ve koroner damarlar dışındaki damar düz kaslarını 5-HT2 aracılığı ile kasar. İskelet kası damarlarında ve koroner damarlarda NO-aracılı gevşeme yapar. Zayıf pozitif inotropik ve kronotropik etki yapar.

Trombositler nükleusları olmadığı için serotonin sentezleyemez ama dışarıdan alınan serotonin 5-HT2 aracılığı ile agregasyona neden olur.

Temel Bilimler 100. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 099

SEROTONİN SENDROMU

Serotonerjik etkinliği artıran ilaçların birlikte kullanılması sonucu hipertansiyon, hiperrefleksi, tremor, hipertermi, barsak hiperaktivitesi, midriyazis, ajitasyon ve koma ile karakterize sendromdur.

Genellikle **fluoksetin gibi SSRI ilaçların;** moklobemid, selejilin, tranilsipromin, fenelzin ve linezolid gibi **MAO inhibitörleri,** amitriptilin, klomipramin, venlafaksin gibi **antidepresanlar** veya tramadol, tapendatol ve meperidin gibi **opiyat ilaçlarla** alınması sonunda meydana gelir.

Tedavide konvülsiyonlar için benzodiazepinler ve 5-HT_2 reseptörlerini bloke eden klorpromazin veya siproheptadin kullanılır.

BUSPİRON

5-HT_{1A} reseptörlerinin parsiyel agonistidir. Bağımlılık, sedasyon, antikonvulsan etki ve kası gevşemesi yapmadan anksiyolitik etki yapar. Anksiyolitik etkisi 3-4 hafta sonra başlar. Sedasyon yapmadığı için taşıt kullanmayı olumsuz etkilemez.

LORKASERİN

5-HT_{2C} reseptörlerine agonist etki yaparak santral iştah merkezini baskılar. **Obezite tedavisinde** kullanılır. Valvüler kapak hastalığı ve kanser riskinde artış yaptığı için 2020 yılında kullanımı kısıtlanmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Serotonin sendromu yapma olasılığı en düşük ilaç veya madde hangisidir?

SSRI, SNRI, trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, linezolid, narkotikler, amfetaminler ve lityum gibi bazı ilaçlar birlikte alındığında serotonin sendromu yapar.

Etil alkolün serotonin sendromu yapma özelliği yoktur.

RİTODRİN / TERBUTALİN

Uterusta β_2 reseptörlere agonist etki yaparak gebe uterusu gevşetirler. Erken doğum eylemini önlemek için kullanılırlar. Taşikardi, hiperglisemi, hipokalemi ve iskelet kası tremoru gibi yan tesirleri vardır. Diyabeti olan kadında erken doğum eylemini önlemek için kullanılmazlar.

MİRABEGRON / VİBEGRON

β_3 reseptörlere agonist etki yaparak mesane detrüsör kasını gevşetirler ve mesane hacmini artırırlar. Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılırlar. Mirabegron β_3 reseptörleri aktive ettiği için lipolizi uyarır; obezite tedavisi için araştırılmaktadır.

Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Önemli İlaçlar

İlaç Örnekleri	Mekanizma
• Botulinum toksini	• Veziküldeн asetilkolin salgılanmasının inhibisyonu
• Oksibutinin, darifenasin ve trospium	• Muskarinik reseptör blokajı
• Mirabegron	• β_3 reseptörlere agonist etki
• Vazopresin analogları	• Renal V_2 reseptör aktivasyonu

Beta Agonistler ve Klinik Kullanımları

Beta Agonist	Reseptör	Kullanım
• Terbutalin ve salbutamol	• β_2	• Astım ve KOAH akut tedavi
• Salmaterol ve formoterol	• β_2	• Astım ve KOAH profilaksi
• Ritodrin ve terbutalin	• β_2	• Erken doğumun önlenmesi
• Dobutamin	• β_1	• Akut kalp yetmezliği
• Mirabegron	• β_3	• Aşırı aktif mesane

EFEDRİN

Katekolamin yapısında olmayan, biyoyararlanımı yüksek, yarı ömrü uzun ve santral sinir sistemini uyaran mikst etkili sempatomimetik alkaloiddir. Etki kalıbı ve etkileri bakımından adrenaline benzer. Anestezi sırasında ortaya çıkan hipotansiyon tedavisinde kullanılır.

Psödoefedrin ve fenilpropanolamin efedrin benzeri etkisi ile nazal dekonjestan olarak **oral** yoldan kullanılır. Hipertansiyona neden oldukları için hipertansiyonu olan hastalarda tercih edilmezler.

TİRAMİN

Tirozin metabolizma ürünüdür. İntravenöz verildiğinde sempatik veziküllerden noradrenalin salgısını artırarak indirekt sempatomimetik etki yapar.

Tranilsipromin, fenelzin, linezolid ve sarı kantaron (st john's wort) gibi nonselektif MAO inhibitörleri şarap ve peynir gibi tiraminden zengin maddelerle alındığında tiramin oktapamine dönüşür ve **hipertansif kriz** ortaya çıkar.

Temel Bilimler 100. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 042

AMFETAMİNLER VE BENZERLERİ

Monoaminleri nöronal geri alımını inhibe ederek ve vezikülden salgılanmalarını artırarak indirekt sempatomimetik etki yaparlar. Beyinde ve periferde noradrenalin, serotonin ve dopamini artırırlar.

Amfetamin ve kokain gibi indirekt sempatomimetik ilaçlar sağlam gözde midriyazis yapmalarına karşın ortamda noradrenalin olmayacağı için denerve gözde midriyazis yapmazlar.

42

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Serotonin sendromu yapma olasılığı en düşük ilaç veya madde hangisidir?

SSRI, SNRI, trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, linezolid, narkotikler, amfetaminler ve lityum gibi bazı ilaçlar birlikte alındığında serotonin sendromu yapar.

Etil alkolün serotonin sendromu yapma özelliği yoktur.

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

4 OTAKOİDLER

HİSTAMİN VE ANTAGONİSTLERİ

PİTOLİSANT

- H_3 reseptörlerine invers agonist/antagonist etki yaparak narkolepsi tedavisinde kullanılır.

H_1 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

- Sedasyon, antimuskarinik etki, taşıt tutmalarına karşı önleyici etki, antiparkinson etki ve alfa$_1$ reseptör blokajına bağlı hipotansif etki gibi etkileri vardır.
- Anafilaktik şok, alerjik rinit, ürtiker, kaşıntı, saman nezlesi, böcek sokması, ilaç veya besin alerjisi gibi alerjik durumlarda, taşıt tutmasının önlenmesinde, insomniada, preanestezik medikasyonda, antipsikotiklere bağlı akut distoni ile Parkinsonda görülen tremor tedavisinde kullanılırlar.
- Birinci-kuşak antihistaminikler santral sinir sistemine daha fazla geçerler ve ikinci-kuşak antihistaminiklere göre daha fazla sedasyon ve antimuskarinik yan tesir yaparlar. **Taşıt tutmasının önlenmesinde kullanılırlar.**
- İkinci-kuşak antihistaminiklerin santral sinir sistemine geçişleri, sedasyon yapıcı etkileri ve antimuskarinik yan tesirleri daha **düşüktür.** Sedasyon istenmeyen durumlarda **ikinci-kuşak antihistaminikler** tercih edilir.

Antihistaminik İlaçlar

I.Kuşak	II.Kuşak
• Difenhidramin	• Loratidin
• Dimenhidrinat	• Desloratidin
• Hidroksizin	• Setirizin
• Meklizin	• Feksofenadin
• Siklizin	• Akrivastin
• Prometazin	• Ebastin
• Klorfeniramin	• Rupatadin

HİSTAMİN-1 ANTAGONİSTLERİNİN ETKİLERİ

SEDASYON

- I.kuşak antihistaminiklerin en sık görülen yan tesiri sedasyondur. Sedasyon istenmeyen durumlarda **loratidin, desloratidin, setirizin, feksofenadin, akrivastin ve ebastin** gibi II.kuşak antihistaminikler tercih edilir.

ANTİEMETİK ETKİ

- **Dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin ve siklizin** gibi I.kuşak antihistaminikler bulantı-kusma merkezinde H_1 reseptörlerini bloke ederek taşıt tutmasının önlenmesinde kullanılır.

ANTİPARKİNSON ETKİ

- **Difenhidramin** Parkinson'da görülen tremor tedavisi ile antipsikotiklere bağlı ekstrapiramidal yan tesirlerin akut tedavisinde kullanılır. Bu kullanımı antimuskarinik etkisine bağlıdır.

ANTİMUSKARİNİK ETKİ

- I.kuşak antihistaminikler daha fazla olmak üzere ağız kuruluğu, kuru ve sıcak deri, konstipasyon, üriner retansiyon, taşikardi, midriyazis, siklopleji ve görme bulanıklığı gibi **atropin benzeri bulgulara** neden olurlar.

ALFA$_1$ RESEPTÖR BLOKÖRÜ ETKİ

- Prometazin en fazla olmak üzere alfa$_1$ reseptörleri bloke ederek postural hipotansiyon yaparlar.

DİĞER ETKİLERİ

- Difenhidramin antitusif etki yapan tek antihistaminiktir. Siproheptadin H1 ve 5-HT2 reseptörlerini birlikte bloke ederek karsinoid sendromda, serotonin sendromunda ve iştahı artırmak için kullanılır.

Temel Bilimler 100. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 036

SEROTONİN SENDROMU

- Serotonerjik etkinliği artıran ilaçların birlikte kullanılması sonucu hipertansiyon, hiperrefleksi, tremor, hipertermi, barsak hiperaktivitesi, midriyazis, ajitasyon ve koma ile karakterize sendromdur.
- Genellikle rutinde sık kullanılan **fluoksetin gibi SSRI ilaçların** moklobemid, selejilin, tranilsipromin, fenelzin ve linezolid gibi **MAO inhibitörleri,** amitriptilin, klomipramin, venlafaksin gibi **antidepresanlar** veya tramadol ve meperidin gibi **opiyat ilaçlarla** alınması sonunda meydana gelir.

BUSPİRON

- 5-HT$_{1A}$ reseptörlerinin parsiyel agonistidir. Bağımlılık, sedasyon, antikonvulsan etki ve kası gevşemesi yapmadan anksiyolitik etki yapar. Anksiyolitik etkisi 3-4 hafta sonra başlar. Sedasyon yapmadığı için taşıt kullanmayı olumsuz etkilemez.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Serotonin sendromu yapma olasılığı en düşük ilaç veya madde hangisidir?

SSRI, SNRI, trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, linezolid, narkotikler, amfetaminler ve lityum gibi bazı ilaçlar birlikte alındığında serotonin sendromu yapar.

Etil alkolün serotonin sendromu yapma özelliği yoktur.

RİTODRİN / TERBUTALİN

- Uterusta β_2 reseptörlere agonist etki yaparak gebe uterusu gevşetirler. Erken doğum eylemini önlemek için kullanılırlar. Taşikardi, hiperglisemi, hipokalemi ve iskelet kası tremoru gibi yan tesirleri vardır. Diyabeti olan kadında erken doğum eylemini önlemek için kullanılmazlar.

MİRABEGRON / VİBEGRON

Temel Bilimler 100. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 019

AMFETAMİNLER VE BENZERLERİ

- Monoaminleri nöronal geri alımını inhibe ederek ve veziküldeн salgılanmalarını artırarak indirekt sempatomimetik etki yaparlar.
- Santral sinir sistemine geçerek öfori, halüsünasyon ve psişik bağımlılığa neden olurlar. Öğrenme ve bellek fonksiyonlarını güçlendirirler, dikkati artırırlar, uykuyu önlerler, iştahı ve yorgunluğu azaltırlar. Sporda doping amaçlı kötüye kullanılırlar.

METİLFENİDAT

- Yapıca amfetaminlere benzeyen psikostimülan ilaçtır. Hiperaktif çocuklarda dikkat eksikliği sendromunda kullanılır. Hipertansiyon, taşikardi, hipertermi, midriyazis, iştah azalması, paranoya, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi amfetamin benzeri yan tesirleri vardır.

DEKSTROAMFETAMİN

- Hiperaktif çocuklarda dikkat eksikliği sendromu ve narkolepsi tedavisinde oral veya transdermal kullanılan amfetamin benzeri ilaçtır.

FENTERMİN

- Dopamin ve noradrenalin salgılanmasını artıran (NDRA) amfetamin türevi ilaçtır. Santral iştah merkezini baskılayarak obezite tedavisinde oral yoldan kullanılır. Topiramat ile kombine preparatı da vardır.

MODAFİNİL / ARMODAFİNİL

- Yapıları amfetaminlerden farklı amfetamin benzeri psikositimülan ilaçlardır. Beyinde yalnızca noradrenalin ve dopamini değil aynı zamanda serotonin ve glutamatı da artırırlar. GABA düzeyini azaltırlar. **Narkolepsi** ve uyku apnesinde kullanılırlar.

SEMPATOLİTİK İLAÇLAR

ALFA RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

- Adrenerjik alfa reseptörleri reversibl veya irreversibl inhibe ederler. Prazosin ile fentolamin reversibl, fenoksibenzamin irreversibl inhibe eden ilaçlara örnek verilebilir.

FENOKSİBENZAMİN

- Alkilleyici kanser ilaçları gibi karbonyum türevlerine dönüşerek α_1 ve α_2 reseptörleri **irreversibl** bloke eder. Feokromasitoma ve periferik damar hastalıklarının tedavisinde kullanılır.

FENTOLAMİN

- Adrenerjik α_1 ve α_2 reseptörleri reversibl bloke eder. Feokromasitoma, periferik damar hastalığı ve erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılır.

PRAZOSİN / TERAZOSİN / ALFUZOSİN / DOKSAZOSİN

- Postsinaptik α_1 reseptörleri bloke ederek hem vazodilatasyon yaparlar hem de idrar çıkışını kolaylaştırırlar. Bilinmeyen bir mekanizma ile HDL-kolesterol düzeyini artırırlar.
- Hipertansiyonu ve benign prostat hipertrofisi olanlarda öncelikle tercih edilirler. Postural hipotansiyon, **ilk doz senkopu**, refleks taşikardi, myozis, nazal akıntı, renin artışına bağlı su-tuz retansiyonu ve ejakülasyon inhibisyonu gibi yan tesirleri vardır.

TAMSULOSİN / SİLODOSİN

- Prostat düz kasındaki α_{1A} reseptörleri selektif bloke ederler. Kan basıncını fazla düşürmeden prostat düz kasında gevşeme yaparlar. **Hipertansiyonu olmayan benign prostat hipertrofili hastalarda tercih edilirler.**
- **Tamsulosin** katarakt cerrahisi yapılanlarda intraoperatif **floppy iris sendromu** yaptığı için katarakt cerrahilerinden 15 gün önce kesilmelidir.

YOHİMBİN

- Santral sinir sistemine geçebilen selektif α_2 reseptör blokörü alkaloiddir. Periferde ve beyinde α_2 reseptörleri bloke ederek norepinefrin salgısını artırır ve sempatomimetik etki yapar. Libido artışı yaptığı için bitkisel bazı ürünlere eklenir.

ALFA-METİTİROZİN

- Katekolamin sentezinde hız kısıtlayan basamak enzimi olan tirozin hidroksilazı inhibe eder. Santral sinir sistemine geçerek dopamin sentezini azaltıp ekstrapramidal yan tesir yaptığı için inoperabl veya metastatik feokromasitomada tercih edilir. Feokromasitomada kullanılan adrenerjik nöron blokörü tek ilaçtır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Serotonin sendromu yapma olasılığı en düşük ilaç veya madde hangisidir?

SSRI, SNRI, trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, linezolid, narkotikler, amfetaminler ve lityum gibi bazı ilaçlar birlikte alındığında serotonin sendromu yapar.

Etil alkolün serotonin sendromu yapma özelliği yoktur.

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Antihistaminiklerin en sık görülen yan tesirleri birinci-kuşakta daha fazla olmak üzere **sedasyondur.** Ağız kuruluğu, sıcak ve kuru deri, konstipasyon, üriner retansiyon, taşikardi, midriyazis ve görme bulanıklığı gibi **atropin benzeri bulgu ve postural hipotansiyon** yaparlar. Konvülsiyon, koma ve kardiyak aritmilere neden olabilirler. Yan tesirleri **trisiklik antidepresanlara** benzer. **Doğru Cevap: C**

9. Aşağıdaki 5-HT reseptörlerinden hangisi fosfolipaz C aktivasyonuna neden olur?

A) 5-HT_{1a} B) 5-HT_{2}
C) 5-HT_{3} D) 5-HT_{4}
E) 5-HT_{7}

Tablo (Soru 9): Serotonin Reseptörleri

Reseptör	Mekanizma	İkinci Haberci
• $5\text{-HT}_{1a/1b/1d/1e/1f}$	• Adenilat siklaz inhibisyonu	• cAMP↓
• $5\text{-HT}_{2A/2B/2C}$	• Fosfolipaz C aktivasyonu	• IP_3 ve DAG↑
• 5-HT_{3}	• Na/K iyon kanalı	• Na/K ↑
• 5-HT_{4}	• Adenilat siklaz aktivasyonu	• cAMP↑
• 5-HT_{5}	• Adenilat siklaz inhibisyonu	• cAMP↓

Temel Bilimler 100. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 062

10. Aşağıdakilerden hangisi SSRI ilaçlarla alındığında hipertansiyon, hiperrefleksi, tremor, hipertermi, barsak hiperaktivitesi, midriyazis, ajitasyon ve koma ile karakterize serotonin sendromu yapan ilaçlardan biri değildir?

A) Linezolid B) Tranilsipromin
C) Venlafaksin D) Tramadol
E) Siproheptadin

SEROTONİN SENDROMU

Genellikle **fluoksetin gibi SSRI ilaçların;** moklobemid, selejilin, tranilsipromin, fenelzin ve linezolid gibi **MAO inhibitörleri,** amitriptilin, klomipramin, venlafaksin gibi **antidepresanlar** veya tramadol, tapendatol ve meperidin gibi **opiyat ilaçlarla** alınması sonunda meydana gelir.

Tedavide konvülsiyonlar için benzodiazepinler ve 5-HT_{2} reseptörlerini bloke eden klorpromazin veya siproheptadin kullanılır. **Doğru Cevap: E**

11. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi 5-HT_{2C} reseptörlerine agonist etki yaparak santral iştah merkezini baskılar ve obezite tedavisinde kullanılır?

A) Topiramat B) Lorkaserin
C) Tirzepatid D) Orlistat
E) Liraglutid

Tablo (Soru 11): Obezite Tedavisinde Önemli İlaçlar

İlaç	Farmakolojik Özellik
• Lorkaserin	• 5-HT_{2C} reseptörlerine agonist etki yapar.
• Liraglutid / Semaglutid	• GLP-1 reseptörlerine agonist etki yapar.
• Tirzepatid	• GIP ve GLP-1 reseptörlerine agonist etki yapar.
• Rimonobant	• CB_1 reseptörlerine ters agonist etki yapar.
• Orlistat	• İştahı azaltmadan periferde lipazı inhibe eder.

Doğru Cevap: B

12. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi 5-HT_{3} ve D_2 reseptörlerine antagonist 5-HT_{4} ve muskarinik reseptörlere agonist etki yapar?

A) Ketanserin B) Prukaloprid
C) Granisetron D) Metoklopramid
E) Telotristat

METOKLOPRAMİD

5-HT_{3} ve D_2 reseptörlerine antagonist, 5-HT_{4} ve muskarinik reseptörlere agonist etki yapar. Antiemetik ve prokinetik etkisi vardır. Antiemetik ve prokinetik etkisi büyük oranda D_2 reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır.

Doğru Cevap: D

13. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi 5-HT_{1F} reseptörlerine agonist etki yaparak migren krizlerinin tedavisinde oral ve intravenöz yoldan kullanılır?

A) Sumatriptan B) Ubrogepant
C) Flunarizin D) Lasmiditan
E) Erenumab

LASMİDİTAN

5-HT_{1F} reseptörlerine agonist etki yapar. **Migren krizlerinin tedavisinde** oral ve intravenöz yoldan kullanılır. Migren profilaksisinde kullanılmaz. **Doğru Cevap: D**

14. Migren krizlerinin tedavisinde kullanılan triptanlar aşağıdaki 5-HT reseptörlerinden hangisine parsiyel agonist yapar?

A) 5-HT_{1a} B) $5\text{-HT}_{1B/D}$
C) 5-HT_{1F} D) 5-HT_{2A}
E) 5-HT_{2C}

TRİPTANLAR

$5\text{-HT}_{1B/1D}$ reseptörlerine agonist etki yaparlar. **Migren krizlerinin tedavisinde** kullanılırlar. Migren profilaksisinde kullanılmazlar. Ergotamin veya dihidroergotamin ile 24 saat geçmeden ardışık verilmezler. **Fravotriptan** yarı ömrü en uzun triptandır. **Doğru Cevap: B**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Serotonin sendromu yapma olasılığı en düşük ilaç veya madde hangisidir?

SSRI, SNRI, trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, linezolid, narkotikler, amfetaminler ve lityum gibi bazı ilaçlar birlikte alındığında serotonin sendromu yapar.

Etil alkolün serotonin sendromu yapma özelliği yoktur.

Temel Bilimler 100. soru
Tusem Farmakoloji Q-book Soru
Kitabı Sayfa 030

99. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi beta$_3$ reseptörlere agonist etki yaparak mesane detrüsör kasını gevşetir ve aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılır?

A) Nilidrin
B) Ritodrin
C) Terbutalin
D) Mirabegron
E) Droksidopa

MİRABEGRON / VİBEGRON

β_3 reseptörlere agonist etki yaparak mesane detrüsör kasını gevşetirler ve mesane hacmini artırırlar. Aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılırlar. Mirabegron β_3 reseptörleri aktive ettiği için lipolizi uyarır; obezite tedavisi için araştırılmaktadır.

Doğru Cevap: D

100. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılmaz?

A) Oksibutinin
B) Mirabegron
C) Betanekol
D) Trospium
E) Botulinum toksini

Tablo (Soru 100): Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Önemli İlaçlar

İlaç Örnekleri	Mekanizma
• Botulinum toksini	• Vezikülden asetilkolin salgılanmasının inhibisyonu
• Oksibutinin, darifenasin ve trospium	• Muskarinik reseptör blokajı
• Mirabegron	• β_3 reseptörlere agonist etki
• Vazopresin analogları	• Renal V_2 reseptör aktivasyonu

Doğru Cevap: C

101. Aşağıdakilerden hangisi MAO enzimlerini inhibe ederek tiraminden zengin şarap-peynir gibi maddeler veya fluoksetin gibi SSRI ilaçlarla alındığında hipertansiyon yapan ajanlardan biri değildir?

A) Sarı kantaron (st john's wort)
B) Linezolid
C) Fenelzin
D) Tranilsipromin
E) Siproheptadin

Tranilsipromin, fenelzin, linezolid ve sarı kantaron (st john's wort) gibi nonselektif MAO inhibitörleri şarap ve peynir gibi tiraminden zengin maddelerle alındığında tiramin oktapamine dönüşür ve **hipertansif kriz** ortaya çıkar.

Doğru Cevap: E

102. Amfetaminler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) İndirekt sempatomimetik etki yaparlar.
B) Uzun süre kullanımda paranoid şizofreniye neden olurlar.
C) Sporda doping amaçlı kötüye kullanılırlar.
D) İştahı ve uykuyu artırırlar.
E) Öğrenme ve bellek fonksiyonlarını güçlendirirler.

AMFETAMİNLER VE BENZERLERİ

Monoaminleri nöronal geri alımını inhibe ederek ve veziküldeki salgılanmalarını artırarak indirekt sempatomimetik etki yaparlar. Beyinde ve periferde noradrenalin, serotonin ve dopamini artırırlar. Uzun süre kullanımda paranoid şizofreniye neden olabilirler.

Öğrenme ve bellek fonksiyonlarını güçlendirirler, dikkati artırırlar, uykuyu önlerler, iştahı ve yorgunluğu azaltırlar. Sporda doping amaçlı kötüye kullanılırlar.

Doğru Cevap: D

103. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi hiperaktif çocuklardaki dikkat eksikliği sendromunda kullanılır?

A) Dronabinol
B) Metilfenidat
C) Mirabegron
D) Lorkaserin
E) Vareniklin

METİLFENİDAT

Yapıca amfetaminlere benzeyen psikostimülan ilaçtır. Hiperaktif çocuklarda dikkat eksikliği sendromunda kullanılır. Hipertansiyon, taşikardi, hipertermi, midriyazis, iştah azalması, paranoya, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi amfetamin benzeri yan tesirleri vardır.

Doğru Cevap: B

104. Aşağıdaki yan tesirlerden hangisinin dikkat eksikliği sendromunda kullanılan metilfenidat ve dekstroamfetamine bağlı olma olasılığı en düşüktür?

A) İştah azalması
B) Hipertermi
C) Taşikardi
D) Postural hipotansiyon
E) Paranoya

DEKSTROAMFETAMİN

Hiperaktif çocuklarda dikkat eksikliği sendromu ve narkolepsi tedavisinde oral veya transdermal kullanılan amfetamin benzeri ilaçtır. Hipertansiyon, taşikardi, hipertermi, midriyazis, iştah azalması, paranoya, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi yan tesirlere neden olur.

Doğru Cevap: D

105. Aşağıdakilerden hangisi santral iştah merkezini baskılayarak obezite tedavisinde kullanılan dopamin ve noradrenalin salgılanmasını artıran (NDRA) amfetamin türevi bir ajandır?

A) Rimonobant
B) Fentermin
C) Lorkaserin
D) Orlistat
E) Topiramat

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101.Ateş, boğaz ağrısı kötü koku ve juguler ven tromboflebiti
Fusobacterium necrophorum

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

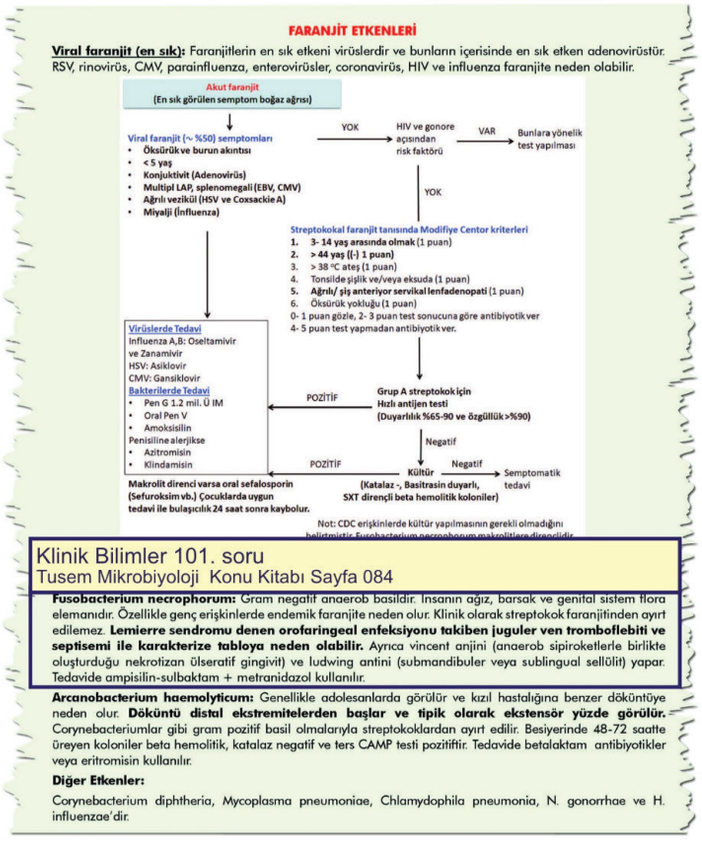
Hızlı antijen testi (lateks aglutinasyonu ve ELISA) kullanılabilir fakat bu test oldukça özgül olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür (%25 yalancı negatiflik verebilir), bu nedenle negatif sonuçlara şüpheyle bakılmalı ve kültürle onaylanmalıdır.

S. pyogenes hyalüronik asit yapıda bir kapsüle sahip olduğundan kasül şişme reaksiyonu negatiftir.

ASO (>160 IU) geçirilmiş boğaz enfeksiyonunu, Anti DNAse B ve antihyalüronidaz geçirilmiş cilt enfeksiyonunu gösterir.

Özellikle çocuklarda S. pyogenes'in orofarinks taşıyıcılığının bulunduğu unutulmamalıdır (< %5). Orofaringeal streptokok taşıyıcılarının tedavisine gerek yoktur.

A grubu streptokoklarda penisilin direnci tespit edilmemiştir bu nedenle tedavide tek doz benzatin penisilin 1.200.000 Ü (>27 kg), 27 kg altında ise 600.000 Ü tercih edilir. Alternatif olarak penisilin V veya amoksisilin 10 gün oral kullanılabilir. Penisilin alerjisi olanlarda ilk seçenek eritromisindir. Eritromisine direnç bulunabileceğinden bu durumda antibiyogram yapılabilir.



Klinik Bilimler 101. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 084

Fusobacterium necrophorum: Gram negatif anaerob basildir. Insanın ağız, barsak ve genital sistem flora elemanıdır. Özellikle genç erişkinlerde endemik faranjite neden olur. Klinik olarak streptokok faranjitinden ayırt edilemez. **Lemierre sendromu denen orofaringeal enfeksiyonu takiben juguler ven tromboflebiti ve septisemi ile karakterize tabloya neden olabilir.** Ayrıca vincent anjini (anaerob sipiroketlerle birlikte oluşturduğu nekrotizan ülseratif gingivit) ve ludwing antini (submandibuler veya sublingual sellülit) yapar. Tedavide ampisilin-sulbaktam + metranidazol kullanılır.

Arcanobacterium haemolyticum: Genellikle adolesanlarda görülür ve kızıl hastalığına benzer döküntüye neden olur. **Döküntü distal ekstremitelerden başlar ve tipik olarak ekstensör yüzde görülür.** Corynebacteriumlar gibi gram pozitif basil olmalarıyla streptokoklardan ayırt edilir. Besiyerinde 48-72 saatte üreyen koloniler beta hemolitik, katalaz negatif ve ters CAMP testi pozitiftir. Tedavide betalaktam antibiyotikler veya eritromisin kullanılır.

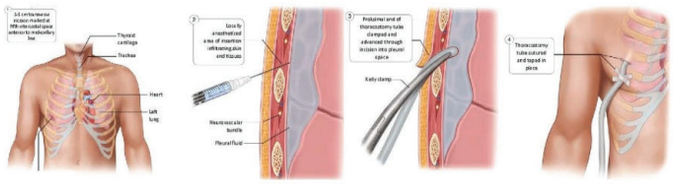
Diğer Etkenler:

Corynebacterium diphtheria, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumonia, N. gonorrhae ve H. influenzae'dir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101.Ateş, boğaz ağrısı kötü koku ve juguler ven tromboflebiti
Fusobacterium necrophorum



AKCİĞER ENFEKSİYON VE ABSELERİ

- **Enfekte materyalin aspirasyonu akciğer apselerinin en sık etyolojik oluşum mekanizmasıdır.** SVO, koma gibi bilinçsizlik durumu ve özefageal hastalıklar aspirasyon için predispozan faktörlerdir.
- Akciğer apseleri için en sık lokalizasyonlar; **sağ üst lob posterior** segment ve **sağ alt lob süperior** segmenttir.

Klinik Bilimler 101. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 240

- **LEMİERRE sendromunda** veya juguler ven süpüratif tromboflebitinde enfeksiyon farenksten (tonsiller-peritonsiler apse) başlar fakat internal juguler venide içeren boyun ve Karotid kılıftaki boşluklara yayılır. Fusobacterium necrophorum bakteriyemisi ve **akciğerlere septik emboli** sonrası kavitasyon karakteristik komplikasyonlardır

- **Staf. aureus** nedenli triküspit kapak endokarditi de tipik olarak her iki akciğere yayılan **septik emboli** yapar.
- Kötü kokulu nefes ve balgam uyarıcı olmalıdır ve takiben hemoptizi ortaya çıkabilir. Göğüs ağrısı varlığı plevral tutulumunu gösterir. Apse kronikleşirse; kilo kaybı, anemi ve **hipertrofik pulmoner osteoartropati** meydana gelebilir.
- Hava-sıvı seviyesi sadece dik veya lateral dekübit pozisyonunda görüntülenebilir. Erken dönemde konsolidasyon izlenir.
- Anaerobik enfeksiyonlar için **klindamisin** birinci tercih ilaçtır. Psödomonas gibi gram negatif organizmalar için **aminoglikozidler, kinolonlar** ve **sefalosporinler** kullanılabilir. Nafsilin, oksasilin ve sefaleksin gram-pozitifler için.
- **Cerrahi rezeksiyon endikasyonları**; 8 haftalık medikal tedaviye rağmen başarısızlık, Bronkoplevral fistül, Ampiyem, Massif veya belirgin tekrarlayıcı hemoptizi, 8 haftalık tedaviye rağmen 6cm'den büyük kavite varlığı, Çoklu apseler ile ilişkili nekrotizan enfeksiyon, Plevral kaviteye rüptürle birlikte pnömotoraks, Kanser ile birliktelik

TORAKS TRAVMALARI

- Tüm travma hastalarının %20'sinde toraks hasarı meydana gelir.
- **Derin hemodinamik bozukluğu olanlarda, şok gelişimine yol açanlar:** Tansiyon pnömotoraks, hemotoraks, Kardiyak tamponad, Miyokardiyal kontüzyon, Hava embolisi, Geniş pulmoner kontüzyon, Diyafragma rüptürü
- Bilinç durumu: Bilinç kapalıysa baş hiperekstensiyona getirilir, bir tarafa çevrilir ve salgılar aspire edilir.
- Hipotansiyon, taşikardi, solukluk, soğukluk varsa şoktadır. Boyun venlerinde dolgunluk varsa kardiyojenik şok, venler kollabe, CVP düşükse hipovolemik şoktadır. Damar yolu açılır. IV kateter takılır. Damarlar kollabe ise cut down açılabilir.
- Lokal anestezi %2 yapılır. Cut down için **en iyi** ven **v. sefana magna**'dır. En çok kullanılan **v. basilica** ve v. sefalika'dır. Çocuklarda subklaviyen ve juguler venler de kullanılır.
- Torasentez ve parasentez, tüm travmalarda endikedir. İç kanamalar böyle anlaşılır. Parasentez rektus kasının lateralinden 4 kadrandan yapılır. Katekolamin deşarjı ile paralitik ileus meydana gelir. Bu yüzden nazogastrik takılır.
- İdrar sondası, idrar miktarı şokta önemlidir. Kanlı ise ATN ve böbrek travması düşünülür.

GÖĞÜS TÜPÜ YÖNETİMİ

- Toraks travmalarının **sadece %10-15'de torakotomi** endikasyonu vardır, **%85'i kapalı tüp torakostomi** ile tedavi edilebilir. Torakostominin en belirgin fakat nadir komplikasyonu **ampiyemdir**. Bu risk travma hastalarında arttığından **antibiyotik** kullanılmalıdır. **Hemo**-PNX hastalarda **gelen <200 ml/24 sa.** olunca ve rekküren PNX yoksa çekilebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101.Ateş, boğaz ağrısı kötü koku ve juguler ven tromboflebiti
Fusobacterium necrophorum

Klinik Bilimler 101. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 086

NEKROTİZAN FASİİT: Sıklıkla perineal bölge (Fournier gangreni) ve ekstremitelerde Subkutan doku ve derin fasya hasarı (Clostridium perfringens veya S pyogenes/S.aureus). Muayene ile orantısız ağrı. Krepitasyon alınabilir, tedavide acil cerrahi debridman ve geniş spektrumlu IV antibiyotik.

- **LUDWİG ANJİNASI:** Ağız tabanını oluşturan submandibular, sublingual ve submental boşluktan içeren hızla ilerleyen nekrotizan selülittir. Vakaların çoğu dental enfeksiyon nedenlidir. Ateş, ağız ağrısı, salya, disfaji ve boğuk ses vardır. Submandibular ödem, dilin büyümesine ve yükselmesine neden olarak hayatı tehdit eder. LAP tipik olarak yoktur. Viridans streptokoklar ve Fusobacterium etkendir.
- **LEMİERRE SENDROMU:** Orofaringeal enfeksiyon (Fusobacterium necrophorum) nedenli juguler ven tromboflebiliti ve septisemi

ERİTRAZMA: Corynebacterium minutissimum etkendir. Koltuk altı, meme altı ve kasıkta görülür. Wood lambası ile KİREMİT KIRMIZISI renk. Eritromisin ile tedavi.

PYODERMA GANGRENOZUM: Ağrılı, hızla ilerleyen, kutanöz ülserlerle karakterize kronik likefaksiyon yapan nötrofilik dermatoz. Çoğunda İnflamatuar barsak hastalıkları (ÜLSERATİF KOLİT, Crohn), romatoid artrit veya malignitelerle birliktelik vardır. PG klinik tanıdır çünkü biyopsi bulguları spesifik değildir.

EKTİMA GANGRENOZUM: *Pseudomonas elastaz enzimiyle nötropenik hastalarda vasküler invazyon sonucu hemorajik nekrotik ülser oluşur (gluteal, perineal). Piyoderma gangrenozumdan farklı olarak, hastalarda tipik olarak sistemik enfeksiyon belirtileri (ateş) bulunur ve ağrı belirgin şekilde daha azdır.

STAFİLOKOKSİK HAŞLANMIŞ DERİ SENDROMU (RİTTER) (<6 yaş): Staf. Aureus eksfolyatif toksin st. granülosumdaki Dsg-1'i parçalar (dermo-epidermal sağlamdır). Keratinositler ayrılır, kopar ve soyulma oluşur. Üst epidermis dökülür. Mukoza KORUNUR. Perioral eritem ve kurutlanma vardır. NİKOLSKY (+), İNTRAepidermal eritematöz gevşek bül, erozyon (skarsız iyileşir) görülür. TEN ve SJS'de ise hem bül SUBepidermaldir hem de mukoza tutulur.

KUTANÖZ ANTRAKS (DERİ ŞARBONU): Çevresinde ödem ve eritem bulunan ağrısız, kaşıntılı, kırmızı-kahverengi papül. Lezyonlar veziküllenir ve ardından ülserleşerek siyah bir eskar oluşturur. Etkeni Bacillus anthracis'tir. Oral siprofloksasin, levofloksasin veya doksisiklin kullanılır.

DERİ TÜBERKÜLOZLARI

Kutanöz TB Tipleri

Tip	Patofizyoloji	Klinik özellikler	Histopatolojik
EKZOJEN			
Primer inokülasyon (tüberküloz şankır)	• Kırık, deri veya mukoza yoluyla inokülasyon • Bireyin TB'ye karşı önceden bağışıklığı yoktur • Sıklıkla çocuklarda yüz ve ekstremitelerde	• Sert ve hassas olmayan ülser • Kalsifikasyon ile iyileşen LAP ve apse	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
Postprimer inokülasyon (TBC verrukoza kutis)	• Kırık, deri veya mukoza yoluyla inokülasyon • Bireyin TB'ye karşı önceden bağışıklığı vardır • Deri tutulumu ekzojen aşılamadan kaynaklanabilir.	• Elde Hiperkeratotik papül • Lenfadenopati yok/ paucibasiller	• Hiperkeratoz
ENDOJEN			
SKROFULODERMA (Türkiye'de sık)	• TB ile enfekte olmuş bitişik yapıların (lenf nodu, eklem, epididim) üzerindeki derinin tutulumu	• Akıntılı sinüs traktı, ülsere şişlik • Elementer lezyonu GOM	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
Otoinokülasyon	• Salgılar balgamla çıkarıldığında (pulmoner TB) veya geçtiğinde (GÜS veya GİS TB) vücut açıklıklarına inokülasyon	• Ağız boşluğu veya perine bölgesi • Hassas ülserler	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
HEMATOJEN			
LUPUS VULGARİS (EN SIK) (+endojen)	• Yüksek derecede TB'ye karşı önceden duyarlılaşmış • Tbc basilinin en az görüldüğü form (paucibasiller)	• Yüz veya boyun/ paucibasiller • Ülserasyon/skar ile plak veya nodül • Diaskopi: ELMA JÖLESİ nodülleri	• Spesifik olmayan özellikler
Primer Tbc MİLİARİS kutis diseminata	• Bağışıklığı baskılanmış bireylerde (kızamık / HIV) primer enfeksiyon odağından (akciğerler, meninksler) akut yayılım	• Gövde, uyluklar, kalçalar, genital • Yaygın papüller ve kurutlu veziküller	• Nekrotizan vaskülit ile nonspesifik enflamasyon • Aside dirençli basiller
Tüberkülöz gumma (metastatik TBC apsesi)	• Bağışıklığı baskılanmış bireylerde subakut yayılımı	• Akıntılı sinüs traktı, ülsere nodüller	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller

86

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

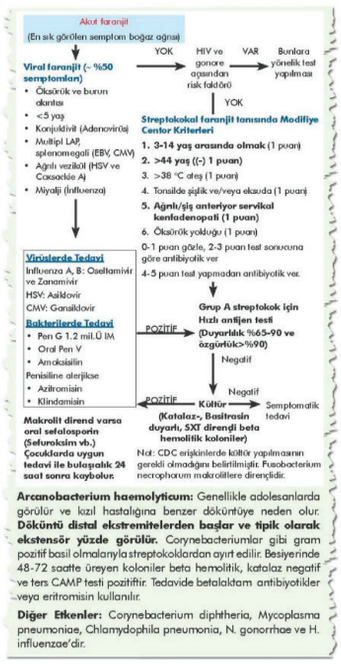
101.Ateş, boğaz ağrısı kötü koku ve juguler ven tromboflebiti
Fusobacterium necrophorum

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Streptococcus Pyogenes'in Enzim, Toksin ve Yüzeyel Komponentleri

Yüzeyel komponentleri	
M proteini	S. pyogenes'in en önemli virülans faktörüdür. S. pyogenes, M proteinine göre tiplendirilir. Çapraz immünolojik reaksiyonla akut romatizmal ateşin gelişmesine neden olur. Antifagositiktir.
F proteini ve Lipoteikoikasit	Fibronektine bağlanarak epitel hücrelerine adezyondan sorumludur.
Kapsül (Hyalüronik asit)	Nonimmünojenik (Quellung negatif) ve antifagositik
Peptidoglikan	
Enzimleri	
Streptokinaz	Plazminojeni plazmine dönüştürerek pıhtıyı eritir. Miyokart enfarktüsü ve embolilerin tedavisinde kullanılır.
Hemolizinleri (Streptolizin O ve Streptolizin S)	Kan hücreleri ve trombositleri lizise uğratarak lizozomal enzimlerin salınmasını sağlar. Kanlı agarda streptokokların oluşturduğu beta hemolizden sorumludur. Streptolizin S antijenik değildir fakat streptolizin O antijenik olduğundan anti streptolizin O antikorları tanı amacıyla kullanılabilir (ASO, retrospektif, >160-200 Ü). Enfeksiyondan 2-3 hafta sonra pozitifleşir ve geçirilmiş boğaz enfeksiyonunu gösterir. Cilt enfeksiyonlarından sonra ASO yükselmez.
Hyalüronidaz	Bağ dokusundaki hyalüronik asiti parçaladığından **yayılma faktörü** diye bilinir.
C5a peptidaz	C5a'yı parçalayarak inflamatuar cevabı azaltır
DNAase (Streptodornaz)	Apse'nin vikozitesini azaltarak bakterinin yayılmasını sağlar. Cilt enfeksiyonlarından sonra AntiDNAse-B pozitifliğinin tanısal değeri vardır.
Toksinleri	
Eritrojenik (pirojenik) ekzotoksin	Bakteriyofajla kodlanan bir süperantijen'dir. Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu harekete geçirir.



Arcanobacterium haemolyticum: Genellikle adolesanlarda görülür ve kızıl hastalığına benzer döküntüye neden olur. **Döküntü distal ekstremitelerden başlar ve tipik olarak ekstensör yüzde görülür.** Corynebacteriumlar gibi gram pozitif basil olmalarıyla streptokoklardan ayırt edilir. Besiyerinde 48-72 saatte üreyen koloniler beta hemolitik, kataloz negatif ve ters CAMP testi pozitiftir. Tedavide betalaktam antibiyotikler veya eritromisin kullanılır.

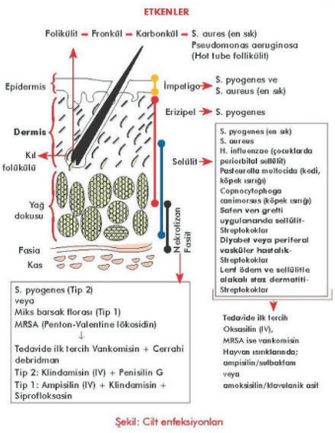
Diğer Etkenler: Corynebacterium diphtheria, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumonia, N. gonorrhae ve H. influenzae'dir.

FARANJİT ETKENLERİ

Viral faranjit (en sık): Faranjitlerin en sık etkeni virüslerdir ve bunların içerisinde en sık etken adenovirüstür. RSV, sinsityum, CMV, parainfluenza, enterovirüsler, coronavirüs

Klinik Bilimler 101. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 034

Fusobacterium necrophorum: Gram negatif anaerob basildir. İnsanın ağız, barsak ve genital sistem flora elemanıdır. Özellikle genç erişkinlerde endemik faranjite neden olur. Klinik olarak streptokok faranjitinden ayırt edilemez. **Lemierre sendromu denen orofaringeal enfeksiyonu takiben juguler ven tromboflebiti ve septisemi ile karakterize tabloya neden olabilir.** Ayrıca vincent anjini (anaerob sipiroketlerle birlikte oluşturduğu nekrotizan ülseratif gingivit) ve ludwing antini (submandibuler veya sublingual sellülit) yapar. Tedavide ampisilin-sulbaktam + metranidazol kullanılır.



Şekil: Cilt enfeksiyonları

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101.Ateş, boğaz ağrısı kötü koku ve juguler ven tromboflebiti
Fusobacterium necrophorum

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

35. Spontan bakteriyel peritonitin en sık rastlanan etkeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Escherichia coli
B) Streptococcus pneumoniae
C) Staphylococcus epidermidis
D) Streptococcus pyogenes
E) Bacteroides fragilis

Primer (spontan) bakteriyel peritonit asit sıvısında nötrofil sayısının 250/mm³ üzerinde olması ve asit sıvısında üreme olmasıdır.

Peritonit etkenleri

- Primer (spontan) bakteriyel peritonit (E. coli ve pnömokok)
- Sekonder peritonit (Bacteidoides fragilis + E. coli, tedavide metronidazol + genta veya sefoksitin verilir)

Devamlı ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonit (Staphylococcus epidermidis) **Doğru Cevap: A**

36. Aşağıdaki enzimlerden hangisi plazma plazminojen sistemini aktive eder?

A) Streptokinaz
B) Lipaz
C) Hyalüronidaz
D) DNase
E) Kuagulaz

Streptokinaz proenzim plazminojeni, fibrinolitik enzim plazmine dönüştürerek pıhtı erimesine neden olur. **Doğru Cevap: A**

37. Aşağıdakilerden hangisi kadınların %15-20'sinin genital sisteminde kolonize olarak yenidoğanda menenjite neden olabilir?

A) Streptococcus pyogenes
B) Streptococcus agalactia
C) Staphylococcus aureus
D) Streptococcus bovis
E) Enterococcus

Üst solunum yolu ve genitoüriner sistemde asemptomatik kolonizasyon vardır. Hamile kadınların %10-20'sinde vajinal kolonizasyon görülür. Genellikle annenin hamileliği sırasında veya doğum esnasında bulaşır. Tüm hamile kadınlar 35-37. gestasyon haftasında B grubu streptokok kolonizasyonu (transient, kronik veya intermittant) yönünden vajinal ve rektal kültür ile taranmalıdır (%15-35+). Kültür negatifse proflaksi uygulanmaz. Kolonizasyon tespit edilenlere doğumdan 4 saat önce mutlaka parenteral (IV) penisilin G veya ampisilin verilir. Eğer kişi penisiline alerjik ve anaflaksi açısından düşük riskli ise sefazolin, eğer yüksek riskli ise makrolit verilir. **Doğru Cevap: B**

38. Bir yaşına kadar bebeklerin oral florasında hakim olan mikroorganizma aşağıdakilerden hangisidir?

A) Streptococcus salivarius
B) Streptococcus sanguinis
C) Staphylococcus epidermidis
D) Staphylococcus aureus
E) Trichomonas tenax

Bir yaşına kadar olan bebeklerin ağız florasının %98'i streptokoklardan (en sık S. salivarius) oluşur. Bunlar genellikle alfa hemolitik ve non hemolitik streptokoklardır. Streptococcus sanguinis ve Streptococcus mutans 1 yaşından sonra IgA'nın artmasıyla diş yüzeyinde kolonize olarak kalıcı floranın önemli bir kısmını oluşturur. **Doğru Cevap: A**

39. Otuz yaşında bir erkek hasta 1-2 yıldır tekrarlayan aftlar, 1 yıldır devam eden bel ağrısı, 3 aydır sol ayak bileğinde şişlik ve 1 aydır ayak parmaklarında ağrı ve şişlik yakınmalarıyla başvuruyor. Hastanın hikâyesinden 6 ay önce üretrit ve konjunktivit, 1 yıl önce akut anterior üveit atağı geçirdiği öğreniliyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Psöriatik artrit
B) Behçet hastalığı
C) Romatoid artrit
D) Reiter sendromu
E) Enteropatik artrit

Reaktif artrit (Reiter's sendromu ve post infeksiyoz artrit: artrit + üretrit + konjuktivit + anterior üveit + deri döküntüsü): Genellikle 40 yaşın altında erkeklerde görülür. HLA B27 pozitifliği ve oligoartiküler artrit bulunur. İmmün mekanizmayla meydana geldiği için eklemde bakteri bulunmaz ve antibiyotikler etkisizdir. Cinsel ilişkiden sonra gelişirse C. trachomatis düşünülür ve

Klinik Bilimler 101. soru
Tusem Mikrobiyoloji Q-book Soru Kitabı Sayfa 053

40. Dört gündür devam eden baş ve boğaz ağrısı, ateş, titreme, öksürük ve yutma güçlüğü ile getirilen 16 yaşındaki kız çocuğun muayenesinde hipotansif ve hipoksik olduğu saptanıyor. Boyun tomografisinde sol peritonsiller apse ve sol internal juguler ven ön duvarında trombüs, toraks tomografisinde ise sağda plevral effüzyon ve septik emboli ile uyumlu olan çok sayıda nodüler lezyon tespit ediliyor. Hastadan alınan fariks örneğinin boyalı mikroskobik incelemesinde Gram negatif basiller tespit edilmiş olup aerob kültürde üreme olmamıştır.

Bu tabloya yol açması en olası etken hangisidir?

A) Listeria monocytogenes
B) Fusobacterium necrophorum
C) Cardiobacterium hominis
D) Acinetobacter baumannii
E) Eikenella corrodens

Fusobacterium necrophorum gram negatif anaerob basildir. İnsanın ağız, barsak ve genital sistem flora elemanıdır. Özellikle genç erişkinlerde endemik faranjite neden olur. Klinik olarak streptokok faranjitinden ayırt edilemez. Lemierre sendromu denen orofaringeal enfeksiyonu takiben juguler ven tromboflebiti ve septisemi ile karakterize tabloya neden olabilir. Ayrıca vincent anjini (anaerob spiroketlerle birlikte oluşturduğu nekrotizan ülseratif gingivit) ve ludwing antini (submandibuler veya sublingual selülit) yapar. Tedavide ampisilin-sulbaktam + metranidazol kullanılır. **Doğru Cevap: B**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102.Aşağıdakilerden hangisinin kan ve kan ürünü transfüzyonu ile bulaşması en az olasıdır?

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

HERPESVİRÜSLER

Zarflı DNA virüsüdür.

Diğer zarflı virüslerin aksine zarfını konak hücrenin çekirdek zarından alır. Bazıları onkojenik değişiklik gösterir ve vücutta latent kalabilme yeteneğine sahiptir.

Herpes Virüslerin Özellikleri

Aile	Herpesvirüs	Üreme	Hedef hücre	Latent bölge	Dev hücre	Tedavi
Alfa	HSV tip-1 HSV tip-2 Varisella zoster Herpes simpleks B (Maymun-insan)	Hızlı üreme, sitolitik etki	Mukoepitelyal hücreler	Nöronlar (HSV-1 Trigeminal, HSV-2 Lumbo-sakral, VZV Dorsal kök ganglionunda)	Var	Asiklovir
Beta	CMV	Yavaş üreme, sitomegalik etki	Monosit, lenfosit ve epitel hüc.	Bezler ve böbrek	Var	Gansiklovir
	HHV 6 HHV 7	Yavaş üreme, lenfoproliferatif etki	T lenfosit	Lenfoid doku (CD4 T lenfosit)	Var	Yok
Gama	EBV	Değişken	B lenfosit, epitel	Lenfoid doku	Yok	EBV'de tedavi

Klinik Bilimler 102. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 176

HERPES SİMPLEKS VİRÜS (HSV)

Herpes simplex virüsünün tek doğal konağı insandır. Birbirine antijenik olarak benzeyen (%60) iki farklı tipi vardır.

Bulaş Yolları

1. **Vezikül içeriği ile doğrudan temas:** En yüksek virüs titresi veziküler lezyonlarda bulunur. Bulaş kontamine eşyalar aracılığıyla gerçekleşebilir.
2. Cinsel yol
3. **Perinatal bulaş:** Doğum esnasında bulaş riski yüksek olduğu için sezeryanla doğum perinatal bulaşı engelleyebilir.

HSV Tip 1 ve Tip 2'nin Özellikleri

Özellikler	HSV-1	HSV-2
Bulaş yolu	Genellikle tükrük teması	Cinsel temas
Primer enfeksiyon zamanı	Bebek ve küçük çocuklar	Genç erişkin
Latent bölgesi	**Trigeminal gangliyon**	**Sakral gangliyon**
Isıya direnç	Fazla	Az
Üreme özellikleri	Döletli yumurta koryoallantoik zarında küçük plaklar	Döletli yumurta koryoallantoik zarında büyük plaklar
Antivirallere direnç	Az	Çok
Yaptığı enfeksiyonlar		
Menenjit	+/-	+
Ensefalit (mortalitesi yüksek)	+	+
Egzema herpetikum	+	-
Keratit ve keratokonjuktivit	+	-
Oral herpes, **faranjit**, özefajit, trakeobronşit	+	+/-
Genital herpes, dolama	+/-	+
Neonatal herpes	+/-	+

HSV tip 1 trigeminal ganglionlarda, HSV tip 2 sakral ganglionlarda latent kalır. Latentlik sırasında eksprese edilen tek viral gen LAT (latency associated transcrip) genidir. Bu gen apopitozisi inhibe ederek enfekte nöronların yaşamasını ve virüsün latentliğinin devam etmesini sağlar.

Herpes simpleksin 8 adet viral gen ürünü arasında en önemlileri

gD: Nötralizan antikorları uyarır, **gC:** C3b bağlayan protein, **gE:** IgG'nin Fc kısmına bağlanan Fc reseptördür ve **gG:** Tip spesifiktir ve tip 1 ve tip 2 arasında antijenik farklılıklar gösterir.

176

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102.Aşağıdakilerden hangisinin kan ve kan ürünü transfüzyonu ile bulaşması <u>en az olasıdır</u>?

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Klinik Bilimler 102. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 073

HERPES SİMPLEKS VİRÜS (HSV)

Bulaş Yolları

1. **Vezikül içeriği ile doğrudan temas:** En yüksek virüs titresi veziküler lezyonlarda bulunur. Bulaş kontamine eşyalar aracılığıyla gerçekleşebilir.
2. Cinsel yol
3. **Perinatal bulaş:** Doğum esnasında bulaş riski yüksek olduğu için sezeryanla doğum perinatal bulaşı engelleyebilir.

HSV tip 1 trigeminal ganglionlarda, HSV tip 2 sakral ganglionlarda latent kalır. Latentlik sırasında eksprese edilen tek viral gen LAT (latency associated transcrip) genidir. Bu gen apopitozisi inhibe ederek enfekte nöronların yaşamasını ve virüsün latentliğinin devam etmesini sağlar.

Herpes simpleksin 8 adet viral gen ürünü arasında en önemlileri gD: Nötralizan antikorları uyarır, **gC:** C3b bağlayan protein, **gE:** IgG'nin Fc kısmına bağlanan Fc reseptördür ve **gG:** Tip spesifiktir ve tip 1 ve tip 2 arasında antijenik farklılıklar gösterir.

HSV TİP-1 ENFEKSİYONLARI

Primer Enfeksiyon

Bu yaş grubunda en sık rastlanan HSV-1 enfeksiyonu gingivostomatit'dir. Yüksek ateş, boğaz ağrısı, farinks ödemi, submandibular lenfadenopati, ağız içi ve gingiva'da ağrılı veziküloülseratif lezyonlar vardır.

Keratokonjuktivit (%90 tek taraflı) sonucu oluşan korneal körlüğün ABD'de en sık rastlanan etkenidir. HSV ve varisella zoster ağrısız görme kaybı ile karakterize akut nekrotizan retinite neden olabilir.

Sekonder Enfeksiyon

Primer enfeksiyondan sonra trigeminal ganglionlarda latent kalan virüsün aktivasyon kazanması sonucu aksonal transportla oluşturduğu hastalıklardır.

Herpes labialis (uçuk): En sık görülen herpes enfeksiyonudur. Daha çok dudak veya burunda deri ve mukozanın birleşim yerinde görülen vezikküllerle karakterizedir.

Ensefalit: Yetişkinde HSV-1, yenidoğanda HSV-2'ye bağlı retrograd aksonal transport sonucunda gelişir. **En sık temporal lobu tutan hemorajik nekrotizan bir ensefalittir. Mortalitesi en yüksek herpes simpleks enfeksiyonudur.** Ayrıca diğer enfeksiyöz ensefalitler arasında en ağır seyirli olanıdır. **Tüm dünyada fatal sporadik ensefalitlerin en sık rastlanan etkenidir.**

MR incelemesinde temporal lob tutulumu gösterilebilir. BOS incelemesinde glikoz düzeyi normal (40- 80 mg/dl), lenfosit ve protein artmıştır. **Virüsun hemorajik özelliğine bağlı olarak BOS'da eritrositlerin bulunması önemli bir özelliktir. Doğrulama testi olarak BOS numunesinden PCR ile viral DNA tespit edilebilir.** Parenteral asiklovir tedavisi erken dönemde etkilidir.

HSV TİP-2 ENFEKSİYONLARI

Genital enfeksiyonlar: Genellikle HSV-2 ile meydana gelmesine (%85) rağmen seksüel alışkanlıkların değişmesine bağlı olarak HSV-1'lede meydana gelebilir. Primer enfeksiyon geçiren hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir. Genital ülserlerin en sık etkeni HSV'dir.

Neonatal enfeksiyon genellikle vajinal doğum sırasında virüsün anneden bebeğe (doğum kanalında bulunan vezikküllerden) geçmesi sonucunda görülür. Bu nedenle genital herpesi olan hamile bir kadında sezeryan önerilir.

Aseptik menenjit: Ilımlı kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır.

Tanı

IFA veya ELISA yöntemi kullanılabilir. Veziküler lezyonları bulunan hastalarda hızlı tanı yöntemi olarak Tzanck yayması yapılabilir. Bu testte vezikül tabanından alınan hücreler giemza ile boyandığında multinüklear dev hücreler (sinsitya) ve intranüklear inklüzyon cisimleri (Cowdry A) görülür. Cowdry A inklüzyon cisimleri sarı hummada da görülür. Vezikül tabanından PCR ile viral DNA'nın tespiti en duyarlı ve özgül yöntemdir.

VARİSELLA – ZOSTER VİRÜS

Varisella-zoster virüsünün primer enfeksiyonu suçiçeği (varisella), sekonder enfeksiyonu zona (herpes zoster) hastalığıdır.

Bulaş Yolları

Solunum yolu

Veziküler sıvı

Transplasental: Bu yolla suçiçeği bulaşır fakat zona bulaşmaz. Mitozu metafazda durdurarak organ hipoplazileri (ekstremite hipoplazileri), kortikal atrofi ve korioretinit ile karakterize konjenital varisella sendromuna neden olabilir.

Su çiçeğine karşı gelişen bağışıklık ömür boyu devam eder. Fakat bu kişilerde zona görülebilir. Zona nadiren tekrarlar.

Su Çiçeği (Varicella, Chicken Pox)

Bir çok enfeksiyonun aksine primer enfeksiyon semptomatiktir. Su çiçeği solunum yoluyla bulaşan çok bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. **Kuluçka süresi 14-21 gün arasında değişir.** Bu sürede virüs bölgesel lenf bezlerinde çoğalır ve kan yoluyla karaciğer, dalak ve diğer RES organlarına yayılır. Buradan tekrar viremi yaparak cilde ve mukoz membranlara yerleşir.

- Deri döküntüleri makül-papül-vezikül ve püstül aşamalarından geçerek skar dokusu bırakmadan iyileşir (yıldızlı gökyüzü manzarası). Saçlı deri, ağız içi ve farinkste de veziküller bulunabilir.
- Su çiçeği geçiren çocuklar hastalığın başlangıcından kabuk düşünceye kadar evde kalmalıdır.

ZONA (Herpes Zoster, Shingles)

Su çiçeği geçiren kişilerde virüs medulla sipinalis dorsal kök ganglionları ve kranial sinir ganglionlarında latent olarak kalır. Aşağıda belirtilen çeşitli risk faktörlerine sahip kişilerde tekrar aktivasyon kazanarak zona hastalığına neden olur.

- Önce tutulan sinir trasesi boyunca çok şiddetli nevraljik bir ağrı (% 90) ve daha sonra o sinirin innerve ettiği dermatomda sınırları düzenli veziküler döküntüler görülür.
- En sık tutulan dermatom torasik dermatomdur (% 50).

Ramsay-Hunt sendromu: Fasiyal sinirin uyardığı kasların akut paralizisi + dış kulakta veziküller.

Su çiçeği ve Zona'nın komplikasyonları

+ Su çiçeğinin en sık rastlanan komplikasyonu sekonder cilt enfeksiyonudur. En sık rastlanan etkenler S. aureus ve Streptococcus pyogenes'tir.
+ En sık rastlanan ikinci komplikasyon serebellar ataksidir.
+ Ensefalomyelit ve Vaskülopaty: Genellikle büyük damarları tutan granülomatöz arteritttir. MR'da tipik olarak gri ve beyaz cevherde multifokal lezyonlar görülür. BOS'ta varisella zoster antikorları tespit edilebilir.
+ En ölümcül komplikasyonu pnömonidir. Bilateral diffüz retikülonodüler lezyonlar ve bunların kalsifiye olmasıyla milier kalsifik görülüm vardır.
+ Postherpetik nevralji zonanın yaşlılarda en sık rastlanan komplikasyonudur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103.Basiler anjiyomatozis etkeni
Bartonella henselae

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
MİKROBİYOLOJİ / VİROLOJİ

Klinik Bilimler 103. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 204

AIDS'te Sık Rastlanan Etkenler ve Proflaksi

	Etkenler	Not	Proflaksi / (Proflaksi süresi)
Bakteri	Mycobacterium tuberculosis	PPD > 5 mm veya gama interferon testi (+) veya aktif tüberkülozlu hastayla yakın temas durumunda	İzoniyazit + Pridoksin 9 ay
	Mycobacterium avium intracellulare	CD4 T lenfosit sayısı < 50 /µl en sık rastlan bakteriyel enfeksiyon. HIV enfeksiyonunun geç dönem komplikasyonudur ve en sık dissemie form görülür bu nedenle en iyi Kİ aspirasyonu ile gösterilir. Kan kültürü de alınmalıdır.	Azitromisin veya Klaritromisin ve/ veya etambutol (CD4 T lenfosit > 100 /µl, ≥ 6 ay)
	Salmonella	Rekürren bakteriyemiden önce	Siprofloksasin (≥ 6 ay)
	Bartonella henselae (Baziler anjiomatozis etkeni)		Doksisiklin veya Azitromisin veya Klaritromisin (CD4 T lenfosit > 200 /µl, ≥ 3 ay)
	S. pneumoniae ve H. influenzae	B lenfosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kapsüler bakteri enfeksiyonlarının sıklığı artar.	13KP 8hf sonra 23P, 5 yıl sonra 23P, >65y 23P
Parazit	Microsporidium spp. (En sık Enterocytozoon bieneusi)	Tedavi Fumagilin + Albendazol (CD4 T lenfosit sayısı < 100 /µl artar)	Yok
	Toxoplasma spp.(Beyin apsesi ve serebral yer kaplayan kitlenin en sık etkenidir. SSS de en sık rastlanan fırsatçı enfeksiyon toksoplasma ensefaliti. BT de multipl yüzük şeklinde hipodens alanlar.)	CD4 T lenfosit sayısı < 100 /µl ve Toksо IgG (+) olanlar Tedavi: Primetamin + Sülfadiazin/ Klindamisin	Kotrimoksazol (ilk tercih), Dapson, Dapson + primethamin + leukovorin, Atovaquon (CD4 T lenfosit > 200 /µl, ≥ 3 ay)
	Leismania spp.	En spesifik tanı splenik asprasyon örneğinden PCR yapılmasıdır	
Mantar	Pneumocystis jirovecii (En sık rastlanan fırsatçı patojen ve pnömoni etkeni)	CD4 T lenfosit sayısı < 200 /µl veya orofaringeal kandidiyazis veya pneumocystis pnömoni atağından önce.	Kotrimoksazol (ilk tercih), Pentamidin, Atovaquon, Dapson, Dapson + primethamin + leukovorin (CD4 T lenfosit > 200 /µl, ≥ 3 ay)
	Cryptococcus neoformans (En sık rastlanan menenjit ve invaziv fungal enfeksiyon etkeni)	Tedavi: Flusitozin + Amfoterisin B İdame tedavi: Flukonazol	Flukonazol
	Candida spp. (En sık rastlanan özefajit etkeni, gri-beyaz pseudomembranlar)		Flukonazol
	Coccidioides immitis	Endemik bölgede yaşayanlarda CD4 T lenfosit sayısı < 250 /µl olan ve serolojik olarak tespit edilenler	Flukonazol (CD4 T lenfosit > 250 /µl, ≥ 6 ay)
	Histoplasma capsulatum	Endemik bölgede yaşayan ve CD4 T lenfosit sayısı < 150 /µl olanlar	İtrakonazol (CD4 T lenfosit > 150 /µl, ≥ 6 ay)
	Penicillum marneffei	Riskli bölgelerde yaşayanlarda CD4 T lenfosit < 100 /µl sıklığı artar	İtrakonazol (CD4 T lenfosit > 100 /µl, ≥ 6 ay)
Virüs	Sitomegalovirüs (En sık rastlanan retinit, viral pnömoni, hemorajik gastroenterit ve hemorajik ventrikülöensefalitin en sık etkenidir.)	CD4 T lenfosit < 100 /µl sıklığı artar	Valgensiklovir (CD4 T lenfosit > 100 /µl, ≥ 6 ay)
	Herpes simpleks		Valasiklovir, asiklovir veya famsiklovir
	Varisella zoster	Suçiçeği geçiren hastayla temas	Temastan sonra 10 gün içinde ilk tercih varisella immünglobülini

- Primer santral sinir sistemi lenfomasının en sık etkeni EBV'dür. En sık görülen türü ise B hücreli nonhodgkin lenfomadır. MR'da genellikle tek hipodens alan görülür. Fokal nörolojik semptomları olanlarda toksoplasmozis, SSS lenfoması (EBV), PML (JC virüs), Crytokokal menenjit ve HIV'e bağlı ensefalit düşünülmelidir.
- En sık rastlanan kanser Kaposi sarkomu, ikinci sıklıkta B hücreli non hodgkin lenfomadır.
- Lenfoid interstisiel pnömoni ve parotis büyümesi adolesanda bulunmaz sadece çocularda gelişir.

Tanı

CD4/ CD8 oranı azalmıştır. CD4 T lenfosit sayısı flow sitometriyle tespit edilebilir.

HIV virüsü poliklonal B lenfosit aktivasyonu yapar bu nedenle son dönem hariç AIDS hastalarında **hipergammaglobülinemi** görülür. Bunun sonucunda **otoimmün trombositopeni** gelişir.

204

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103.Basiler anjiyomatozis etkeni
Bartonella henselae

LENFANJİOMLAR

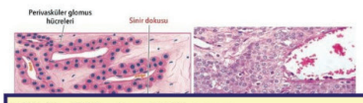
KAPİLLER (BASİT) LENFANJİOM

- Sıklıkla baş, boyun ve aksillar subkutan dokudan gelişen, birkaç cm çapında, yüzeyden hafif kabarık lezyonlardır.
- Histolojisi kapiller hemanjioma benzer; farklı olarak boşluklarda kan içermezler.

KAVERNÖZ LENFANJİOM (KİSTİK HİGROMA)

- Çocuklarda sıklıkla boyun ve aksillada gelişen, büyük boyutlu, kapsülsüz lezyonlardır.
- Lenfoid agregatlar içeren, endotel hücreleri ile döşeli, genişlemiş lenfatik boşluklardan oluşur.
- **Turner sendromunda** sık görülür.

GLOMUS TÜMÖRÜ (GLOMANJİOMA)



- Termoregülasyonda görev yapan glomus cisimciklerinin özelleşmiş düz kas hücrelerinden gelişen **benign** ancak **ağrılı** tümörlerdir.
- En sık parmak uçları ve tırnak altında gelişir.
- Tedavisi eksizyondur.

Klinik Bilimler 103. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 129

BASİLLER ANJİOMATOZİS

- AIDS gibi **immünsuprese** hastalarda görülen **vasküler proliferasyonlardır.**
- Etkeni gram negatif basil olan **Bartonella (B. hanselea, B. quintana)** ailesidir.
- Cilt, kemik ve beyin basta olmak üzere pek çok organ etkilenebilir.
- Bartonella enfeksiyonu ile HIF-1 alfa sentezi artar bunun sonucunda artan VEGF ile vasküler proliferasyon görülür.

BORDERLINE VASKÜLER TÜMÖRLER

KAPOSİ SARKOMU (KS)

- Bozulmuş immüniteye bağlı, **HHV-8'in** neden olduğu, **endotel hücrelerinden** gelişen tümördür.
- **AIDS'te en sık gelişen tümördür.**

KLASİK KS

- **Yaşlı erkeklerde** daha sık görülür.
- Genellikle **distal alt ekstremite derisinden** gelişir.
- HIV ile ilişkisi bulunmaz.
- Visseral ve mukozal gelişim nadirdir.
- Deride kırmızı **mor deri plakları ya da nodülleri şeklindedir.**
- **Lokal agresif** davranır **ancak deriye sınırlı** lezyonlardır. Metastaz yapmaz.

ENDEMİK (AFRİKA TİPİ) KS

- Daha genç (40 yaş civarı) yaşlarda görülen, HIV ile ilişkisi bulunmayan sessiz ya da agresif davranabilen bir lezyondur.
- Lenf nodları klasik forma göre daha sık tutulur.
- Şiddetli formu ergenlik öncesi görülür ve seyri kötüdür. 3 yıl içerisinde ölüm görülür.

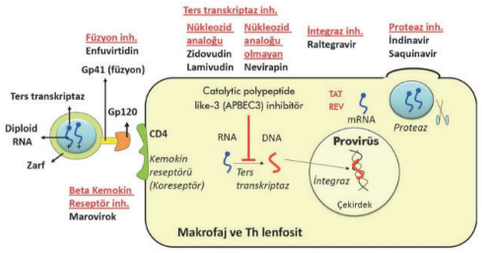
129

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103.Basiler anjiyomatozis etkeni
Bartonella henselae

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



Şekil: HIV virüs replikasyonu ve antiviral ilaçlar

Enjektör gibi kontamine materyalle yaralanma sonucunda HBV'nin bulaş riski %30, HCV'nin %3 ve HIV'in %0.3'dür. Deri ve mukozanın kan ve vücut sıvıları ile teması sonucunda HIV

CD4 T lenfosit sayısı hastalığın prognozunu belirlemek için kullanılan en önemli kriterdir. Antiviral tedavinin başarısını göstermek için kullanılan en iyi yöntem viral

Klinik Bilimler 103. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 084

AIDS'te Sık Rastlanan Etkenler ve Proflaksi

	Etkenler	Not	Proflaksi / (Proflaksi süresi)
Bakteri	Mycobacterium tuberculosis	PPD > 5 mm veya gama interferon testi (+) veya aktif tüberkülozlu hastayla yakın temas durumunda	İzoniyazit + Pridoksin 9 ay
Bakteri	Mycobacterium avium intracellulare	CD4 T lenfosit sayısı < 50 /µl en sık rastlan bakteriyel enfeksiyon. HIV enfeksiyonunun geç dönem komplikasyonudur ve en sık dissemine form görülür bu nedenle en iyi Kİ aspirasyonu ile gösterilir. Kan kültürü de alınmalıdır.	Azitromisin veya Klaritromisin ve/veya etambutol (CD4 T lenfosit > 100 /µl, ≥ 6 ay)
Bakteri	Salmonella	Rekürren bakteriyemiden önce	Siprofloksasin (≥ 6 ay)
Bakteri	Bartonella henselae (Baziler anjiomatozis etkeni)		Doksisiklin veya Azitromisin veya Klaritromisin (CD4 T lenfosit >200 /µl, ≥ 3 ay)
	S. pneumoniae ve H. influenzae	B lenfosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kapsüler bakteri enfeksiyonlarının sıklığı artar.	13KP 8hf sonra 23P, 5 yıl sonra 23P, >65y 23P
Parazit	Microsporidium spp. (En sık Enterocytozoon bieneusi)	Tedavi Fumagilin + Albendazol (CD4 T lenfosit sayısı < 100 /µl artar)	Yok
Parazit	Toxoplasma spp.(Beyin apsesi ve serebral yer kaplayan kitlenin en sık etkenidir. SSS de en sık rastlanan fırsatçı enfeksiyon toksoplasma ensefaliti. BT de multipl yüzük şeklinde hipodens alanlar.)	CD4 T lenfosit sayısı < 100 /µl ve Tokso IgG (+) olanlar Tedavi: Primetamin + Sülfadiazin/ Klindamisin	Kotrimoksazol (ilk tercih), Dapson, Dapson + primethamin + leukovorin, Atovaquon (CD4 T lenfosit > 200 /µl, ≥ 3 ay)
Parazit	Leismania spp.	En spesifik tanı splenik asprasyon örneğinden PCR yapılmasıdır	
Mantar	Pneumocystis jirovecii (En sık rastlanan fırsatçı patojen ve pnömoni etkeni)	CD4 T lenfosit sayısı < 200 /µl veya orofaringeal kandidiyazis veya pneumocystis pnömoni atağından önce.	Kotrimoksazol (ilk tercih), Pentamidin, Atovaquon, Dapson, Dapson + primethamin + leukovorin (CD4 T lenfosit > 200 /µl, ≥ 3 ay)
Mantar	Cryptococcus neoformans (En sık rastlanan menenjit ve invaziv fungal enfeksiyon etkeni)	Tedavi: Flusitozin + Anfoterisin B İdame tedavi: Flukonazol	Flukonazol
Mantar	Candida spp. (En sık rastlanan özefajit etkeni, gri-beyaz pseudomembranlar)		Flukonazol
Mantar	Coccidioides immitis	Endemik bölgede yaşayanlarda CD4 T lenfosit sayısı < 250 /µl olan ve serolojik olarak tespit edilenler	Flukonazol (CD4 T lenfosit > 250 /µl, ≥ 6 ay)
Mantar	Histoplasma capsulatum	Endemik bölgede yaşayan ve CD4 T lenfosit sayısı < 150 /µl olanlar	İtrakonazol (CD4 T lenfosit > 150 /µl, ≥ 6 ay)
Mantar	Penicillum marneffei	Riskli bölgelerde yaşayanlarda CD4 T lenfosit < 100 /µl sıklığı artar	İtrakonazol (CD4 T lenfosit > 100 /µl, ≥ 6 ay)
Virüs	Sitomegalovirüs (En sık rastlanan retinit, viral pnömoni, hemorajik gastroenterit ve hemorajik ventrikülöensefalitin en sık etkenidir.)	CD4 T lenfosit < 100 /µl sıklığı artar	Valgensiklovir (CD4 T lenfosit > 100 /µl, ≥ 6 ay)
Virüs	Herpes simpleks		Valasiklovir, asiklovir veya famsiklovir
Virüs	Varisella zoster	Suiçeği geçiren hastayla temas	Temastan sonra 10 gün içinde ilk tercih varisella immünglobülini

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103.Basiler anjiyomatozis etkeni
Bartonella henselae

Klinik Bilimler 103. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 047

BASİLLER ANJİOMATOZİS

- AIDS gibi **immünsuprese** hastalarda görülen **vasküler proliferasyonlardır.** Etkeni gram negatif basil olan **Bartonella (B. hanselea, B. quintana)** ailesidir. Bartonella enfeksiyonu ile **HIF-1 alfa** sentezi artar bunun sonucunda artan **VEGF** ile vasküler proliferasyon görülür.

KAPOSİ SARKOMU (KS)

- **HHV-8'in** neden olduğu, **endotel hücrelerinden** gelişen tümördür. **AIDS'te en sık gelişen tümördür.**
- **Klasik KS:** Yaşlı erkeklerde **daha sık görülür.** Genellikle **distal alt ekstremite derisinden** gelişir. Visseral ve mukozal gelişim nadirdir. Deri lezyonları **yama, plak ve nodül** evresinden oluşur.
  - **Yamalar** tipik olarak **alt ekstremite** derisinde kırmızı ya da **mor** maküler lezyonlardır.
  - **Plak evresinde** lezyonlar büyüyerek proksimale yayılır ve mor renklidir. **Mikroskopik olarak** şişkin **iğsi hücrelerle çevrili dilate ve düzensiz damar yapıları**
  - **Nodül evresinde** deriden kabarık mor renkli lezyonlar izlenir. **Mikroskopik olarak** vasküler yapıların ortadan kalktığı yarık benzeri boşluklar içeren atipik iğsi hücreli proliferasyon izlenir.
  - Tüm evrelerinde tümör hücreleri **CD31** ve **Anti-HHV8** ile pozitif boyanır.
- **AIDS İlişkili (Epidemik) KS**: Sıklıkla mukoz membranlar ve lenf nodlarını tutan, hızla organlara yayılan kötü prognozlu KS formudur.

ANJİOSARKOM

- **Endotel hücrelerinden** gelişen, prognozu kötü malign tümörlerdir.Yaşlılarda daha sık görülür.
  - Erişkinlerin en sık **primer malign kalp** tümörüdür. **Sağ atriyum** AV olukta, hemorajik kitle olarak görülür.
  - **Dalağın** en sık **non-lenfoid primer malign** tümörüdür.
- En sık deri, yumuşak doku, meme ve karaciğeri tutar.
- Ayrıca meme kanserinde **radikal mastektomi** sonrası ipsilateral lenfödem zemininden **lenfanjiosarkom** gelişebilir. **(Stewart-Treves sendromu).** İnvazivdir, metastaz yapar.

10 KALP HASTALIKLARI

MYOKARD İNFAKTÜSÜ (MI)

İnfarktüs Karşılaştırması

Transmural İnfarktüs (en sık)	Subendokardiyal İnfarktüs (NSTEMI)
• Koronerin **tam tıkanıklığında** (daraldığı yerde) - Plak değişikliği **(süperimpoze trombüs)** ilişkili **(unstabil plak)** • Unifokal • Anevrizma ve perikardit gelişebilir • Patolojik Q dalgası, ST elevasyonu görülür	• Hipoksi (şok, dolaşım bozukluğu) trombolitik verilmesi • Multifokal • Anevrizma ve perikardit gelişmez • Patolojik Q dalgası, ST elevasyonu yoktur (ST deprese)

- **Multifokal mikroinfarkt: intramural küçük damarların** bozukluğudur. Mikroemboliler, vaskülitler, spazm sonrası görülebilir. **Endojen katekolamin artışı (feokromasitoma, kokain)** ilişkili **vazospazm** nedenli infarktüslerdir.
  - Emosyonel stresle gelişen **Takotsubo kardiyomiyopatisi** (iskemik dilate KMP) buna örnektir.

MI Komplikasyonları

- **Aritmi: en sık** komplikasyon, en sık ölüm nedenidir.
- Myokardiyal rüptür: 3-7. günlerde görülür.
  - **Sol ventrikül serbest duvar rüptürü:** en sık rüptür şekli, en fatal komplikasyondur.
  - **İnterventriküler septum rüptürü:** Soldan sağa şant gelişir
  - **Papiller kas rüptürü:** mitral yetmezliğe sebep olur.

MI'da Morfolojik Değişiklikler

Süre	Makroskopik değişiklikler	Işık Mikroskobik Değişiklikler	Elektron Mikroskobik Değişiklikl
0-30 dakika	• Yok	• Yok	• Miyofibrillerde gevşeme, glikojen kaybı, mitokondriyal şişme
1/2-4 saat	• Yok	• Genellikle yok	• Sarkolemma bozulması, mitokondrilerde amorf yoğunluklar
4-12 saat	• Bazen koyu beneklenmeler	• Koagülasyon nekrozu, ödem, kanama	
12-24 saat	• Koyu renk beneklenmeler	• Devam eden **koagülasyon nekrozu**, çekirdeklerde piknoz, myositlerde hipereozinofili, çevre liflerde **kontraksiyon bant nekrozu**, nötrofil infiltrasyonu	
1-3 gün	• Sarı- bej renkli	• Koagülasyon nekrozu, interstisyel **nötrofil** infiltrasyonu	
3-7 gün	• Kenarları hiperemik, ortası sarımsı renkte nekroz	• Nekrotik kası hücrelerinde ve nötrofillerin parçalanması, bol makrofaj göçü	
7-10 gün	• Maksimal açık sarı renk, çevresi deprese kırmızı lezyon	• Ölü myositlerin tam fagositozu ile birlikte nekroz kenarlarında granülasyon dokusu	
10-14 gün	• Kırmızı-gri içe çökük lezyon	• **Granülasyon** dokusu **tam** gelişmiştir. Yeni damarlar be kollajen depozisyonu başlar.	
2-8 hafta	• Çevreden merkeze doğru beyaz- gri skar	• Hücresellik azalır, kollajen miktarı artar	
>2 ay	• **Skar dokusu tamamlanır**	• Yoğun skar dokusu	

- **Perikardit:** Transmural infarkt sonrası **2-3. gün**lerde **fibrinöz** ya da **fibrinohemorajik** perikardit görülür.
  - **Dressler sendromu 2-10. hafta**larda, **otoimmün perikardit**tir. Geç komplikasyondur (ateş, frotman, perikardiyal effüzyon).
- **Ventriküler anevrizma:** Geç komplikasyondur (antero-apikal bölge).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103.Basiler anjiyomatozis etkeni
Bartonella henselae

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Klinik Bilimler 103. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 113

56. Yetmiş iki yaşındaki HIV (-) erkek hastanın sağ ayağında 1 yıldır var olan 3 adet mor nodüler lezyondan biyopsi alınıyor. Histolojik incelemede dermiste iğsi hücre proliferasyonu, bu hücreler arasında eritrosit içeren yarıklar ve çok sayıda eozinofilik hiyalin cisimcikler görülüyor. İmmünohistokimyasal incelemede iğsi hücrelerde HHV-8 ve CD31 pozitifliği saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Venöz anjiyom
B) Basiller anjiyomatozis
C) Kaposi sarkomu
D) Epitelioid hemanjiyoendotelioma
E) İğsi hücreli hemanjiyom

- **Kaposi sarkomu** histolojik olarak **iğsi hücre proliferasyonu, eritrosit içeren yarık benzeri damar yapıları** ve **eozinofilik hyalin globüller** içerir.
- **HHV-8 pozitifliği** Kaposi sarkomu için **ayırıcı tanıda en değerli ipucudur**.
- **CD31 pozitifliği** ise endotel hücre kökenini doğrular.
- **Basiller anjiyomatozis** de HHV-8 değil, **Bartonella henselae** etkenidir ve farklı histolojik bulgular gösterir.
- HIV (-) olması **klasik tip Kaposi sarkomu** ile uyumludur.

Doğru Cevap: C

57. Aşağıdaki vasküler tümörlerden hangisi maligndir?

A) Glomus tümörü
B) Anjiyosarkom
C) Kapiller hemanjiyom
D) Kavernöz hemanjiyom
E) Kaposi sarkom

Anjiyosarkom, **endotel hücrelerinden gelişen malign** bir tümördür.

- **Hızlı büyüme, invaziv davranış** ve **metastaz** potansiyeline sahiptir.
- Histolojik olarak **atipik endotel hücreleri, çok sayıda mitoz** ve **kanal şeklinde düzensiz damar yapıları** görülür.

En sık izlendiği yerler **deri, yumuşak doku, meme** ve **karaciğerdir (2025 Robbins).**

Yanlış seçenekler:

- **Glomus tümörü**: Genellikle **benign** karakterde küçük, ağrılı tümör.
- **Kapiller hemanjiyom** ve **kavernöz hemanjiyom**: **Benign vasküler proliferasyonlar**dır.
- **Kaposi sarkom**: **İntermediate (borderline)** damar tümörüdür, klasik **anjiyosarkom kadar agresif değildir**.

Doğru Cevap: B

İLGİLİ NOTLAR

Kitabımızdaki sorunun başka bie seçeneğinde biz de basiller anjiomatozisi yazarak açıklamlarda Batonella henselae ilişkili olduğunu vurgulamışız.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104.Yirmi sekiz haftalık gebe pulmoner emboli saptanıyor. Tedavide kullanılan antikoagülan…
Enoksaparin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

En sık görülen yan tesiri kanamadır. Heparine bağlı yaşamı tehdit eden kanamalar **100 ünite heparine karşı 1 mg intravenöz protamin sülfat** verilmesiyle düzelir. Protamin sülfat yüksek dozda antikoagülan etki yaptığı için düşük dozda kullanılır. Protamin sülfat 10 dakikada 50 miligramı geçmeyecek şekilde kullanılır.

Alopesi, vitamin D eksikliği, osteoporoz ve spontan kemik kırıkları, postprandiyal hiperlipidemi, aldosteron eksikliğine bağlı hiperkalemi ve yara iyileşmesinde gecikme diğer yan tesirleridir.

HEPARİNE BAĞLI TROMBOSİTOPENİ (HIT)

Heparin tedavisinden en erken 1 hafta sonra **venöz trombüs gibi trombotik olaylarla** birlikte olan **immun kaynaklı** nedenlere bağlı ortaya çıkar. Gebe kadınlarda daha fazla olmak üzere kadınlarda daha sıktır. Heparin kullanımı sırasında trombosit sayısı takip edilmelidir.

HIT geliştiğinde heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler hemen kesilmelidir. Hastanın antikoagulan gereksinimi

Klinik Bilimler 104. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 191

DÜŞÜK MOLEKÜLLÜ HEPARİNLER (ENOKSAPARİN / FRAKSAPARİN / PARİNLER)

Enoksaparin, fraksaparin, tinzaparin, dalteparin ve neviparin gibi düşük molekül ağırlıklı heparinler antitrombin-3'ün etkinliğini artırarak **faktör Xa'yı indirekt yolla** inhibe ederler. Trombin üzerindeki etkileri zayıfır. Antikoagulan etki için antitrombin-3'e gereksinim duyarlar.

Akut miyokart enfaktüsü, unstabil anjina, venöz trombüs, pulmoner emboli ve atrial fibrilasyon gibi akut durumlarda subkutan veya intravenöz yoldan kullanılırlar. Gebelerde ve laktasyonda güvenlidirler.

Heparine kıyasla subkutan biyoyararlanımları daha fazla, yarı ömürleri daha uzun, kanama ve HIT riskleri daha düşüktür. Antikoagulan etki güçleri heparin ile benzerdir. Heparinden farklı olarak böbrekler yoluyla elimine edilirler.

Düşük moleküllü heparinlere bağlı kanamada **protamin sülfat kısmen etkilidir.** Protamin sülfat ile birlikte taze donmuş plazma da verilir.

DANAPAROİD

Antitrombin-3'ün etkinliğini artırarak faktör Xa >> faktör IIa'yı indirekt yolla inhibe eder. Danaparoide bağlı kanamada protamin sülfat etkisizdir; danaparoid plazmaferez ile kandan temizlenir. Subkutan veya intravenöz yoldan verilir. HIT gelişen hastada kullanılabilir.

FONDAPARİNUKS

Antitrombin-3 aracılı faktör Xa'yı indirekt inhibe eden ve subkutan kullanılan sentetik antikoagulan ilaçtır. Yarı ömrü 15 saat olduğu için günde bir defa verilir. Böbrekler yoluyla elimine edilir.

Venöz trombüslerin ve pulmoner embolinin başlangıcı ve profilaksisi ile HIT gelişen hastalarda subkutan kullanılır. Fondaparinuksa bağlı kanamalarda **protamin sülfat etkisizdir.** Benzer mekanizmaya sahip olan **idraparinuks** ile ilgili çalışmalar sonlandırılmıştır.

Heparin, Düşük Moleküllü Heparin ve Fondaparinuks

Özellik	Heparin	DMAH	Fondaparinuks
Kaynak	Biyolojik	Biyolojik	Sentetik
Antitrombin III	**Artırır**	**Artırır**	**Artırır**
Hedef	**IIa / Xa**	**Xa > IIa**	**Xa**
Veriliş yolu	sc / iv	sc / iv	sc
Biyoyararlanım (%)	30	90	100
Yarı ömür (saat)	1	4	15
Renal eliminasyon	Hayır	Evet	Evet
Protamine yanıt	**Tam**	**Kısmi**	**Yok**

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104.Yirmi sekiz haftalık gebe pulmoner emboli saptanıyor. Tedavide kullanılan antikoagülan...
Enoksaparin

Klinik Bilimler 104. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 172

- **Derin ven trombozu** gebelikte **en sık antepartum**, **sol**da ve **%70 iliofemoral** bölgede izlenir.Pulmoner **emboli** riski artar. Hızlı başlayan, alt ekstremitede ağrı ve ödem izlenir. Alt ekstremite soluk ve soğuktur.Heparin ya da DMAH, yatak istirahati ve analjezik verilir. Sonrasında heparine **gebeliği boyunca** ve postpartum 6-12 hafta devam edilir. DMAH etkinliği antifaktör Xa aktivitesi ile takip edilir. Ancak rutin takibi önerilmemektedir. DMAH böbrek yetmezliğinde önerilmez. Laktasyonda verilebilir

DVT'de Tanı Yöntemleri:

- İnvaziv kontrastı venografi (**altın** standart, ama gebelikte kullanıla**maz**)
- Proksimal kompresyon ultrasonografisi (ilk test)
- BT
- MR: (% 90 duyarlı) Ultrason yetersiz ise ve şüphe var ise.d-dimer negatif prediksiyonu değerli (gebelikte en az duyarlılığı olan yöntem, diğer nedenlerden dolayı da yükseldiği için)

- Bacak bulgusu yok veya kompresyon ultrasonografi normal ise **Akciğer grafi**si ve **D-Dimer** bakılır. Hem akciğer grafisi normal hem de D-Dimer düşük ise pulmoner emboli ekarte edilir.. Akciğer grafisinde anormal bulgusu ya da D-Dimer yüksek ise **kesin tanı** için ilk olarak CT **pulmoner anjiografi** (CTPA) yapılır. Şüphe devam ederse **ventilasyon perfüzyon sintigrafisi** (V/Q) önerilir..
- Tromboemboli **öyküsü** olanda ya da **yüksek riskli grup**ta proflaktik aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) verilir
- **Yüzeyel venöz tromboflebit**in en sık nedeni **varikoz venler** varlığıdır. Ekstremite ödemli ve **hassastır**. Eritem, ısı artışı ve **ven trasesi**nce palpasyonda sertlik tipiktir. Pulmoner **emboli**ye neden olmaz (çünkü yüzeyel ven); ancak tedavisiz olguda derin venlere ilerleyebilir. Tedavide elastik bandaj, analjezik-antiinflamatuar ve bacak elevasyonu önerilir. **Antikoagulan** derin venlere ilerlemiş vakada **gereksiz**dir
- **Fondaparinux** aktif faktör Xa inhibitörüdür. Trombositopeni yapıcı etkisi heparine göre düşüktür. Dabigatran trombin inhibisyonu, Rivaroxaban FXa inhibisyonu, Apixaban FXa inhibisyonu sağlar.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinin Heparine Göre Tercih Edilmesinin Nedenleri;

- Daha iyi antitrombotik etki
  - H: faktör Xa = trombin
  - DMAH: faktör Xa > trombin
- Daha düşük osteopeni-kanama
- APTTyi etkilemez
- Daha düşük trombositopeni
- Daha uzun yarı ömür
- Daha az monitorizasyon gereği (rutin bakılmaz) (renal yetmezliği olan vakalarda anti Xa düzeyi bakılabilir)

- **Pulmoner tromboembolide** odak sıklıkla **iliak ven**lerdir. En sık prezentasyonu **dispne**dir. Sonrasında göğüs ağrısı, öksürük, takipne ve taşikardi ile izlenir. Akciğer grafisi, kan gazı, EKG ve d-dimer istenir. Tedavide heparin ve DMAH verilir, gerekir ise **vena kavaya filtre** yerleştirilir.

Pulmoner Tromboemboli Tanı Yöntemleri

- Spiral tomografik pulmoner anjiografi (spesifitesi en yüksek olan yöntem (gold standart)
- Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi
- MR anjiografi
- Pulmoner anjiografi (tanıda son derece başarılıdır. Ancak işlemin mortalite riski yüzünden tercih edilmiyor)

GEBELİK VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

HİPEREMEZIS GRAVIDARUM

- Emezis gravidarum gebeliğin 1. trimesterında sıklıkla **sabahları** olan kusmadır. Şiddetlenmesi hiperemezis gravidarumdur. **hCG** (çoğul gebelik ve mol gebelik), **estrojen**, kız fetus, **hipertiroidi** ve helikobakter pylori ile ilişkilidir. **Obez**de daha **azdır. GİS**, üriner, **tiroid** ve **karaciğer** patolojileri **ekarte** edilmelidir.

Hiperemezis Gravidarum

- Şiddetli dehidratasyon
- Ketonemi
- Ketonüri
- Prerenal azotemi
- Alkaloz
- Kreatin artışı
- ALT-AST'de yükselme
- Hiponatremi
- Hipokalsemi
- Hiperbilirubinemi
- **Hidroklorik asid kaybına bağlı hipokalemi**
- Şiddetli kusmalar sonucunda özofagusta **Mallory-Weiss** yırtıkları, özofagus rüptürü (boerhaave sendromu)
- **K vit. Eksikliği** (maternal-fetal koagülopati, **fetal kranial kanama**)
- **Wernike ensefalopatisi** (tiamin eksikliğine sekonder).

172

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104.Yirmi sekiz haftalık gebe pulmoner emboli saptanıyor. Tedavide kullanılan antikoagülan…

Enoksaparin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- **1. tr** fetus için **en duyarlı** dönemdir (%80). Hafta **büyüdükçe** fetal enfeksiyon **riski azalır**. En teratojenik enftir. A/S ya da CVS ile rubella RNA ya da kordosentez ile **spesifik IgM** araştırılır (fetal damar). Fetal akut rubella enf. **tıbbi tahliye** önerilir.

Konjenital Rubella Sendromu

• Pigmenter retinopati • Sensorinöral sağırlık (En sık tek başına) • Pulmoner arter stenozu	• Meningoensefalit • HSM • Sarılık • Konjenital glokom • Katarakt	• Mikrosefali • MR • İUGR (en sık) • PDA

CMV

- **Perinatal** dönem **fetal enfeksiyon**un **en sık** nedenidir. **Latent** kalır ve **reaktive** olabilir. Maternal Ig G konjenital enfeksiyonu veya reaktivasyonu engelle**yemez 1. tr** anomali ; konjenital **CMV sendromu riski fazla.**
- USG'de **periventriküler** kalsifikasyon, mikrosefali, **ventrikülomegali**, HSM, fetal **barsak ekojenite** artışı varsa CMV IgG ve IgM araştırılır. CMV IgG ve IgM **(-)** enfeksiyon yoktur. CMV **IgG (+)** ve **IgM (-)** ise IgG avidite bakılır; avidite **yüksek**se isi geçirilmiştir (latent) ek incelemeye gerek yoktur. CMV **IgG** ve **IgM (+)** ise IgG avidite bakılır; **yüksek**se rekürren; **düşük**se primer düşünülür; ve **invaziv tanı önerilir.** Amnion sıvısında NAAT ile CMV DNA tespiti **altın** standarttır. Ardından **A/S** ya da **kordosentez** ile fetal enfeksiyon kesinleştirilir. **Takip** veya **tahliye** kararı aile ile verilir.
- Maternal primer enfeksiyonun ve fetal enfeksiyonun **tedavisi yok**tur. Valasiklovir, gansiklovir ve CMV hiperimmünglobulin önerilir.

TOKSOPLAZMA

- Kazanılmış maternal immünite (Ig G) fetal enfeksiyonu **önler. Sadece** maternal **primer** enfeksiyonda **fetal** enfeksiyon beklenir. **Konjenital** enfeksiyon riski gebelik **haftası arttıkça artar**. Ancak fetal etkilenme erken haftada daha olasıdır.
- Spesifik **IgG** ve **IgM antikor** ve amnionda **etken**in gösterilir
- **Spiramisin** verilir. Spiramisin plasentada sekestre olur fetal tedavide verilmez. **Fetal** tedavi için primetamin- sülfodiazin + folik asit verilir.

Konjenital Toksoplazmosisde Görülebilenler

• **Koryoretinit** • **Ventrikülomegali** • Sarılık • **İntrakranial kalsifikasyon**	• Anemi • **Üveit** • Konvulzyon • HSM • Hidrosefali	• MR • Mikrosefali • Döküntü ve ateş • KC kalsifikasyonu

PARVOVİRÜS B19 (ERİTEMA ENFEKSİYOZUM YA DA 5. HASTALIK)

- Maternal **ateş**, döküntü ve simetrik **poliartrit** ile prezente olur. IgG ve IgM bakılır. **Aşı** ve tedavisi **yok**tur.
- Primer enf. **plasental** yolla **fetusa** geçer eritrosit gibi hızlı artar hücrede çoğalır. (**eritrosit P antijen**). **<20 hafta** (13-16. haftalar arası) ise abort, nonimmün hidrops (%1-2) ve fetal ölüm daha sıktır. **Sonra**sında **risk azalır**.

HSV en sık fetal geçiş **vajinal doğum**dur. **Yenidoğan**da çok **mortal**dir (%60). **Aktif** herpetik **lezyon** ya da **prodromu** varsa (genital) doğum şekli **C/S**'dir. Laktasyonda asiklovir verilebilir.

H.influenza pulmoner tutulumu ve **mortalitesi (astım, sigara, kronik HT, obezite)** izlenebilir. **Teratojen**ik **değil**dir; ancak yüksek **ateş**e sekonder **NTD** yapabilir. Şüpheli durumda profilaksi (**aşılı** olup olması **önemsiz**) ve tedavi için oseltamivir verilir; amantadine dirençlidir. Zamamivir inhaler formdur. Oseltamivir ve zamamivir hem proflakside hem de tedavide etkindir. Peramivir sadece tedavide etkin.

Koksaki plasentadan geçebilir ve **anomali yapar.** Tedavi ve aşısı **yok**tur.

Kabakulak anomali yap**maz**. Canlı **aşısı** vardır; gebelikte **KE'dir**. **PP** yapılabilir.

Kızamık (Rubeola) **maternal pnömoni** ve fetal **morbidite** yapar. **Teratojen**ik **değil**dir. Şüpheli temasta **pasif immünizasyon** yapılmalıdır. **Aşı** gebelikte **KE**'dir. **PP** aşılanmalıdır.

GEBELİK VE TROMBOEMBOLİ

- Gebede **tromboz 5-10x** artar. **DVT** daha çok **gebelik**te (özellikle 3. tr); pulmoner **emboli** ve SVO daha çok **PP** (ilk 6 hafta) izlenir. En önemli risk faktörü öykü**dür**.
- Tromboemboli riskini arttıranlar; C/S, C/S HSX, DM, anemi, **HEG,** çoğul gebelik, **multiparite**, preeklampsi, PP enfeksiyon ve ölü doğumdur.

HEREDİTER TROMBOFİLİ

- Gebede ya da PP **DVT**'lerinin **%20-50**'ide **herediter trombofili** izlenmiştir. Rutin taraması önerilmez. Tarama kendinde ya da 1.° akrabada venöz tromboemboli **öykü**sünde (< 50 yaş) ya da **trombofili** varlığında önerilir. Gebede **protein S** ölçümü yapıl**maz** (gebede protein S düşer); **diğer**leri **gebe**likte **tara**nabilir (ideal değil).
- **Antitrombin 3 eksikliği** en trombojeniktir **(40x)**
- **Faktör V Leiden** mut. aPCR'nın **en sık** nedenidir. En sık trombofili sendromu nedenidir. **Faktör V** Leiden **hetero**zigot mut **en sık** kalıtımsal trombofilidir (en sık trombofili aPCR'dir). **VTE** içinde oransal **en fazla** olan **Faktör V** Leiden **homo**zigot mutasyonudur.

Hiperhomosisteinemi gebede tromboz riskini artır**maz.**

- Trombo**proflaksi** gereken **yüksek** risklililer: Antitrombin 3 eksikliği, **homo**zigot faktör V leiden mut., **homo**zigot protrombin mut., **hetero**zigot faktör V leiden mut. + **hetero**zigot protrombin mut.

Klinik Bilimler 104. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 079

- **DVT** gebede **en sık antepartum, sol**da ve **%70 iliofemoral**de izlenir. Heparin ya da DMAH verilir. Sonrasında heparine **gebelik** ve PP 6-12 hafta devam edilir. DMAH etkinliği anti faktör Xa ile takip edilir. Ancak rutin takibi önerilmemektedir. DMAH **böbrek** yetmezliğinde öneri**lmez**. Laktasyonda verilebilir
- **DVT**'de invaziv kontrastı venografi **altın** standartken gebede öneri**lmez.** Proksimal kompresyon USG (ilk test) önerilir. MR % 90 duyarlıdır. **d-dimer** negatif predikisyonu değerli (gebede en az duyarlı) (ekartasyon).

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104. Yirmi sekiz haftalık gebe pulmoner emboli saptanıyor. Tedavide kullanılan antikoagülan…

Enoksaparin

Klinik Bilimler 104. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 065

PCSK9 ANTİKORLARI (ALİROKUMAB / EVELOKUMAB)

- **PCSK9'u** inhibe ederek karaciğerde LDL reseptörlerinin **yıkımını azaltırlar.** Homozigot familyal hiperkolesterolemide LDL-kolesterolü düşürmek için subkutan kullanılırlar.

EVİNAKUMAB

- **Anjiopoietin-like 3 (ANGPTL-3) antikorudur.** LDL-kolesterolü %50 civarında düşürür. Homozigot familiyal hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılır.

BEMPEDOİK ASİT

- Karaciğerde kolesterol biyosentezinde rol alan **ATP sitrat liyazı** inhibe eder. LDL-kolesterolü düşürmek için kullanılır.

VOLANESORSEN / OLEZARSEN

- **Apo C-III inhibe eden** antisense oligonükleotidlerdir. Trigliserit düzeyini belirgin azaltırlar. Familiyal hiperşilomikronemi sendromunda trigliseridi düşürmek için kullanılırlar.

ANTİKOAGULAN İLAÇLAR

HEPARİN

- **Antitrombin-3'ün etkinliğini artırarak** faktör IIa (trombin) ve faktör Xa'yı **indirekt yolla** inhibe eden antikoagulan ilaçtır. Antikoagulan etki için antitrombin-3'e gereksinim duyar. Gebelerde ve laktasyonda güvenlidir. Retikülöendotelyal sistem tarafından metabolize edilir. Yarı ömrü doza bağlıdır.
- En sık görülen yan tesiri kanamadır. Heparine bağlı yaşamı tehdit eden kanamalar **100 ünite heparine karşı 1 mg intravenöz protamin sülfat** verilmesiyle düzelir.

HEPARİNE BAĞLI TROMBOSİTOPENİ (HIT)

- Heparin tedavisinden en erken 1 hafta sonra **venöz trombüs gibi trombotik olaylarla** birlikte olan **immun kaynaklı** nedenlere bağlı ortaya çıkar. Gebe kadınlarda daha fazla olmak üzere kadınlarda daha sıktır. Heparin kullanımı sırasında trombosit sayısı takip edilmelidir.
- HIT geliştiğinde hastanın antikoagulan gereksinimi devam ediyorsa doğrudan trombini inhibe eden **argatroban (intravenöz)** veya antitrombin-3 aracılı faktör Xa'yı inhibe eden **fondaparinuks (subkutan)** gibi antikoagulanlara geçilmelidir.

DÜŞÜK MOLEKÜLLÜ HEPARİNLER (ENOKSAPARİN / FRAKSAPARİN / PARİNLER)

- Antitrombin-3'ün etkinliğini artırarak **faktör Xa'yı indirekt yolla** inhibe ederler. Gebelerde ve laktasyonda güvenlidirler. Düşük moleküllü heparinlere bağlı kanamada **protamin sülfat kısmen etkilidir.** Protamin sülfat ile birlikte taze donmuş plazma da verilir.

FONDAPARİNUKS

- **Antitrombin-3 aracılı faktör Xa'yı** indirekt inhibe eden ve subkutan kullanılan sentetik antikoagulan ilaçtır. Fondaparinuksa bağlı kanamalarda **protamin sülfat etkisizdir.**

RİVAROKSABAN / APİKSABAN / EDOKSABAN / BETRİKSABAN / SABANLAR

- Antitrombin-3' gereksinim duymadan **faktör Xa'yı direkt inhibe eden oral antikoagulan ilaçlardır.** Etkinliklerini veya yan tesir risklerini izlemek için **takibe gerek yoktur.**
- Non-valvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda embolinin önlenmesinde **oral yoldan** kullanılırlar. Sabanlara bağlı **kanamalarda** rekombinant faktör Xa derivesi **andeksanat alfa** intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

HİRUDİN / LEPİRUDİN / BİVALİRUDİN / DESİRUDİN / ARGATROBAN

- Antitrombin-3'e gereksinim duymadan trombinin aktif bölgesine bağlanarak **trombini direkt inhibe ederler.** İntravenöz yoldan kullanılırlar. Etkinlikleri aPTT ile takip edilir.

DABİGATRAN

- Antitrombin-3'e gereksinim duymadan **trombini direkt inhibe eden oral antikoagulan ilaçtır.** Etkinliğini veya yan tesir riskini izlemek için **takibe gerek yoktur.**
- Dabigatrana bağlı kanamalarda dabigatranı bağlayarak antikoagulan etkisini önleyen **idarusizumab** adlı antikor kullanılır.

VARFARİN

- **Vitamin K epoksit reduktazı (VKOR)** inhibe ederek vitamin K'nın rejenerasyonunu önler. Protrombin, faktör VII, IX, X, protein C ile protein S gibi K vitaminine bağlı ön pıhtılaşma faktörlerinin γ-karboksilasyonunu engeller. **VKORC1 ve CYP2C9 polimorfizmine** bağlı günlük doz gereksinimi değişir.
- En sık görülen yan tesiri kanamadır. Varfarine bağlı kanamada vitamin K_1 (fitanodion), taze donmuş plazma, protrombin kompleksi veya vitamin K bağımlı faktör II, VII, IX, X kompleksi kullanılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 105

105.Geçmişte ağır pnömoni öyküsü olan ve o zamandan beri öksürük, bol balgam ve hemoptizisi olan, çomak parmak izlenen hastada en olası tanı için yapılması gereken görüntüleme...
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografia

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

	Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
	Semptomlar hafta 4-5'den az	Semptomlar haftada 4-5'den az	Haftanın çoğu gününde ya da haftada en az 1 yürüyünce semptom	Hergün ya da haftada en az 1 yürüyünce semptom beraberinde bozuk akciğer fonksiyonları	
1 yol (Bu yolda kurtarıcı ilaç IKS-formoteroldür)	Gerektikçe düşük doz IKS-formoterol	Gerektikçe düşük doz IKS-formoterol	Düzenli düşük doz IKS-formoterol	Gerektikçe orta doz IKS-formoterol	Düzenli orta-yüksek doz IKS-formoterol tedavisine LAMA ekle ya da IgE yüksekte (Omalizumab) Eozinofil yüksekte (IL-5 antikorları) ekle
2 yol (Bu yolda kurtarıcı ilaç kısa etkili beta 2 agonistlerdir)	Gerektiğinde kısa etkili beta2 agonist (Yanında düşük doz İKS)	Düzenli düşük doz IKS	Düzenli düşük doz IKS- uzun etkili beta 2 agınist	Düzenli orta yüksek doz IKS- uzun etkili beta 2 agınist	Düzenli orta-yüksek doz IKS- doz etkili beta 2 agonist tedavisine LAMA ekle Ya da Ig E yüksekse (Omalizumab) Eozinofil yüksekse (IL-5 antikorları ekle)
					Ciddi kontrol edilemeyen

Klinik Bilimler 105. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 084

BRONŞİEKTAZİ

- Bronşların **irreversibl dilatasyonuna** verilen isimdir.
- Çoğunlukla enfeksiyöz sebeplerle olmak üzere non-enfeksiyöz nedenlerle de oluşabilir.

ETYOLOJİ

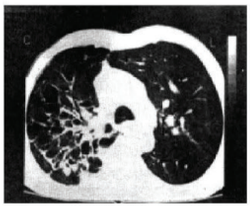
Fokal	Diffüz
• **Obstrüksiyon (kitle, yabana cisim aspirasyonu)**	• Enfeksiyonlar (bakteriyel, non-tuberküloz mikobakter (MAC)) • İmmun yetmezlik (HIV, hipogammaglobulinemi, akciğer nakli sonrası gelişen bronşiolitis obliterans) • Genetik (kistik fibrosis, kartagener sendromu, alfa-1 antitripsin eksikliği) • Otoimmün veya romatizmal hastalıklar (RA, sjögren hastalığı, inflamatuar barsak hastalığı) • ABPA (santral bronşektazi tipiktir) • Rekürren aspirasyon • İdiopatik • Diğer nedenler (sarı tırnak sendromu, postradyasyon fibrozisi, idiopatik pulmoner fibrozis, iritan madde inhalasyonu)

KLİNİK

- Sabahları **bol pürülan balgam** tipik kliniğidir.
- **Hemoptizi** görülebilir.
- **Çomak parmak** gelişebilir.
- Fizik muayenede **kaba ral ve ronküs** duyulabilir.

TANI

- **En iyi noninvazif** tanı yöntemi **HRCT** (yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi)'dir.
- HRCT'de **taşlı yüzük görünümü** olması karakteristiktir.
- Solunum fonksiyon testinde obstrüktif patern mevcuttur.



Resim: Yaygın bronşektazinin tomografik görüntüsü

84

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 105

105.Geçmişte ağır pnömoni öyküsü olan ve o zamandan beri öksürük, bol balgam ve hemoptizisi olan, çomak parmak izlenen hastada en olası tanı için yapılması gereken görüntüleme...
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografia

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

TANI

- **Solunum fonksiyon testiyle(SFT)** tanı konulur.
- SFT'de **FEV1/FVC <%70** beklenir. **Reversibilite testi** yapılır.
- **Erken reversibilite** testinde **inhaler beta 2 agonist** verilerek SFT'de FEV1 %12 ve 200 ml artmasıdır. **Geç reversibilite** testinde ise **2-4 hafta inhaler veya oral steroid** kullanıldıktan sonra SFT'de FEV1 %12 ve 200 ml artmasıdır.
- Ciddi astım şüphesi mevcut ise ve SFT'si normal ise **bronş provokasyon testi (metakolin veya histamin)** istenir. FEV1'de %20'lik düşüş anlamlıdır.
- **PEF** değerindeki diürnal değişiklik astım için anlamlıdır. **Sabahları %20'lik düşüş** karakteristiktir.
- **eNO düzeyi ölçümü** → İnhaler kortikosteroidin doz ayarı için bakılan parametredir.

TEDAVİ

Astım Tedavisi

Kontrol Edici Tedavi (idame)	Atak Tedavisi
İnhaler/sistemik steroid **LABA** (formoterol, salmeterol) / **LAMA** (tiotropium) **Lökotrien reseptör blokörleri** (montelukast, zafirlukast) **Mast hücre stabilizatörü** (kromolin) **İmmünmodülatörler**	**İnhaler /sistemik steroid** **SABA** (salbutamol) /**SAMA** (ipratropium) **Formoterol** (uzun etkilidir ancak etkisi hızlı başlar) **Lökotrien reseptör blokörleri** (montelukast, zafirlukast) **IV magnezyum**
İlaç Adı	**Etki Mekanizması**
Omalizumab	Anti- IgE monoklonal ab İKS + LABA yanıtsız IgE'si yüksek hasta
Mepolizumab **Reslizumab** **Benralizumab**	**Anti-IL5 antagonisti** **İKS + LABA yanıtsız** **Eozinofili yüksek (>300)**
Dupilimumab	Anti IL-4 ve IL-13 İKS+ LABA yanıtsız + Mepolizumab yanıtlı + eNO düzeyi >25 olan hasta
Lebrikizumab	Anti-IL13

Astımın Kontrol Altında Olmadığını Gösteren Kriterler
+ Haftada >2'den fazla gündüz semptomu
+ Haftada >2'den fazla SABA kullanımı
+ Gece semptomu
+ Aktivite kısıtlanma
+ SFT'de bozulma (FEV1 veya PEF'de düşüklük)

5 kriterden 3'ü varsa kontrol altında değildir, bir basamak üst tedavi önerilir
3 aydan uzun süre kontrol altında ise bir basamak tedavi düşülebilir

Astımda İdame Tedavi

	Tercih Edilen Yol	Alternatif Yol
	Gerektiğinde düşük doz İKS + formoterol	Gerektikçe SABA
1.basamak	Gerektiğinde düşük doz İKS + formoterol	Gerektikçe SABA
2.basamak	Gerektiğinde düşük doz İKS + formoterol	Düzenli düşük doz İKS
3.basamak	Düzenli düşük doz İKS + formoterol	Düzenli düşük doz İKS +LABA
4.basamak	Düzenli yüksek doz İKS + formoterol	Düzenli yüksek doz İKS +LABA

Klinik Bilimler 105. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 032

BRONŞİEKTAZİ

- Bronşların **irreversibl dilatasyonuna** verilen isimdir.

Astımda Basamak Tedavisi

Genel bilgiler
- Sabahları bol pürülan balgam ve geçirilmiş pnömoni öyküsü olan hastalarda izlenir.

Etyoloji
- **Sık pnömoni yaratan durumlar** (immun yetmezlik, Kartagener sendromu, kistik fibrozis)
- **Hava yolu obstrüksiyonu** → fokal bronşiektazi nedeni

Klinik
- **Sabahları bol pürülan balgam + geçirilmiş pnömoni öyküsü**
- Çomak parmak ve hemoptizi (**bronşiyal arter kanar**)

Tanı
- **HRCT** → taşlı yüzük bulgusu

Komplikasyonlar
- **Sekonder amiloidoz**
- Kor pulmonale
- Beyin absesi

Tedavi
- Bronşiyal hijyen
- **Dornaz alfa** → kistik fibroziste
- **Antibiyoik profilaksisi** (düşük doz makrolid veya inhaler gentamisin)
- **Fokal → cerrahi rezeksiyon**

RESTRİKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

AKUT RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU (ARDS)

- **Non-kardiyak pulmoner ödemin** en sık nedenidir.
- Ani gelişen dispne, hipoksi ve diffuz pulmoner infiltrasyonla karakterize hastalıktır.
- **Etyoloji** → sepsis (en sık neden), aspirasyon, pnömoni, şok

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 105

105.Geçmişte ağır pnömoni öyküsü olan ve o zamandan beri öksürük, bol balgam ve hemoptizisi olan, çomak parmak izlenen hastada en olası tanı için yapılması gereken görüntüleme...
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografia

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tablo (Soru 33)

	Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
	Semptomlar hafta 4-5'den az	Semptomlar haftada 4-5'den az	Haftanın çoğu gününde ya da haftada en az 1 yürüyünce semptom	Hergün ya da haftada en az 1 yürüyünce semptom beraberinde bozuk akciğer fonksiyonları	
1 yol (Bu yolda kurtarıcı ilaç IKS-formoteroldür)	Gerektikçe düşük doz IKS- formoterol	Gerektikçe düşük doz IKS- formoterol	Düzenli düşük doz IKS- formoterol	Gerektikçe orta doz IKS-formoterol	Düzenli orta-yüksek doz IKS-formoterol tedavisine LAMA ekle ya da IgE yüksekte (Omalizumab) Eozinofil yüksekte (IL-5 antikorları) ekle
2 yol (Bu yolda kurtarıcı ilaç kısa etkili beta 2 agonistlerdir)	Gerektiğinde kısa etkili beta2 agonist (Yanında düşük doz İKS)	Düzenli düşük doz IKS	Düzenli düşük doz IKS- uzun etkili beta 2 agonist	Düzenli orta yüksek doz IKS- uzun etkili beta 2 agonist	Düzenli orta-yüksek doz IKS- doz etkili beta 2 agonist tedavisine LAMA ekle Ya da Ig E yüksekse (Omalizumab) Eozinofil yüksekse (IL-5 antikorları ekle)
					Ciddi kontrol edilemeyen astımda tedaviye kısa süreli oral KS eklenebilir.

Vaka **intermittan astımdır**. İntermittan astımda esas tedavi **atak döneminde kısa etkili B2 agonisttir**. Kontrol edici rutin tedavi gerekli değildir. Hastalarda alternatif tedavi olarak gerektiğinde düşük doz inhale kortikosteroid+formoterol verilebilir.

Doğru Cevap: D

35. Bu hastada astımın dirençli olması halinde kullanılan ilaç-etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Omalizumab – Anti-IgE
B) Mepolizumab – Anti-IL-5
C) Reslizumab – Anti-IL5
D) Lebrikizumab – Anti-IL-4
E) Dupilumab – Anti-IL-4 ve IL-13

Tablo (Soru 35) Dirençli Astımda Kullanılan Biyolojik Tedaviler

Anti IgE → Omalizumab
Anti IL-5 → Mepolizumab ve Reslizumab
Anti IL-4 → Pascolizumab
Anti IL-13 → Lebrikizumab
Anti IL-4 ve 13 → Dupilumab

Doğru Cevap: D

36.

I. Alevlenme sıklığı
II. Astım semptomlarına bağlı gece uyanmaları
III. Astıma bağlı gelişen aktivite kısıtlamaları
IV. Kurtarıcı ilaç kullanım sayısı

Yukarıdakilerden hangileri astım semptomları kontrol parametreleri içerisinde yer alır?

A) I ve II
B) I ve III
C) I, II ve III
D) I, III ve IV
E) II, III ve IV

Haftada >2 kez gündüz semptomu, haftada >2 kez kısa etkili beta agonist ihtiyacı, gece semptomu varlığı, aktivitelerde kısıtlanma, solunum fonksiyon testlerinde (FEV1 ya da PEF) bozulma gibi 5 kriterden 3'ünün varlığı hastanın kontrol altında olmadığını gösterir. Bu durumda tedavide basamak yükseltmek gereklidir.

Tablo (Soru 36): Astımın Kontrol Altında Olmadığını Gösteren Kriterler

- Haftada >2'den fazla gündüz semptomu
- Haftada >2'den fazla SABA kullanımı
- Gece semptomu
- Aktivite kısıtlanma
- SFT'de bozulma (FEV1 veya PEF'de düşüklük)

5 kriterden 3'ü veya kontrol altında değildir, bir basamak üst

Klinik Bilimler 105. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 040

37. Elli iki yaşında erkek hasta nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma şikayetleri ile kliniğe başvuruyor. Hastanın özellikle sabahları bol miktarda ve pürülan balgam çıkardığı öğreniliyor. Nefes darlığının tüm gün devam ettiğini söylüyor.

Bu hastanın kesin tanısı için aşağıdaki görüntüleme yöntemlerinden hangisi kullanılmalıdır?

A) Direk akciğer grafisi
B) Torakal magnetik rezonans görüntüleme
C) Dinamik toraks bilgisayarlı tomografi
D) Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı akciğer tomografisi
E) Bronkografi

İLGİLİ NOTLAR

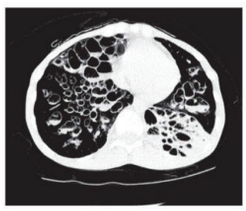
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 105

105.Geçmişte ağır pnömoni öyküsü olan ve o zamandan beri öksürük, bol balgam ve hemoptizisi olan, çomak parmak izlenen hastada en olası tanı için yapılması gereken görüntüleme...
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografia

Klinik Bilimler 105. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 041

Vaka bir **bronşektazi** vakasıdır. Bronşektazi bronş ve bronşiollerin kalıcı kas ve elastik dokusunun yıkımı ile giden, kalıcı dilatasyon oluşan bir hastalıktır. Proksimal subsegmental dallar daha sık tutulur. Sol alt lob en sık tutulan lobdur. Tanıda öncelikle **tipik anamnez (yani sabahları bol pürülan balgam çıkarmA)** ve fiziksel muayene çok değerlidir. Sonrasında ilk istenecek tetkik direk akciğer grafisidir. Direk grafide bronşektazi için non spesifik değişiklikler izlenir, bunlar; **tramvay yolu, ekmek içi manzarası** gibi görüntüler görülebilir. **Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) altın standart en iyi tanı** yöntemidir. **HRCT'de taşlı yüzük manzarası** veya **ekmek içi manzarası** net bir biçimde görülür. Bronkografi ise artık yeni textbooklarda yerini HRCT'ye bırakmıştır. **Doğru Cevap: D**

38.



Elli yaşında erkek hasta sık pnömoni öyküsü nedeni ile kliniğe yatırılıyor. Hastanın çok fazla miktarda pürülan balgam çıkardığı öğreniliyor. Hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi yukarıdaki gibidir.

Bu hastada aşağıdaki durumlardan hangisi yanlıştır?

A) Kesin tedavisi akciğer naklidir.
B) Amiloidoz gelişebilir.
C) En sık nedeni mekanik obstrüksiyondur.
D) Metastatik beyin abselerine neden olabilir.
E) Kesin tanısı yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile koyulur.

Vaka hem tomografi görüntüsü ile hem de anamnez ile tipik bir **bronşektazi** vakasıdır. Bronşektazi gelişiminde rol oynayan en önemli faktör tekrarlayan **akciğer enfeksiyonlarıdır**. Ancak non-enfeksiyöz nedenlerle de oluşabilir. Sabahları **bol pürülan balgamlı öksürük** ile karakterizedir.

Fiziksel muayenede ise raller, wheezing ve bazı vakalarda **clubbing** görülür. Solunum fonksiyon testlerinde hafif veya orta düzeyde hava yolu obstrüksiyonu mevcuttur. Bazı vakalarda **hemoptizi** ve **plöretik göğüs ağrısı** olabilir. İlerleyen vakalarda **pulmoner hipertansiyon (kor pulmonale), amiloidoz ve beyin apseleri** gözlenebilir. Bronşektazide altın standart tanı yöntemi artık **HRCT'dir**. Diffüz tutulan vakalarda kesin tedavi akciğer naklidir.

Doğru Cevap: C

39. Yetmiş iki yaşında erkek hasta ateş, bilinç bulanıklığı ve nefes darlığı ile acil servise başvuruyor. Hastanın fizik muayenesinde nabız 125/ dakika ritmik, ateş: 39.3 derece, oksijen satürasyonu nazal kanülle %85 olarak tespit ediliyor. Hasta ağrılı uyaran ile gözlerini açıyor sonra tekrar uykuya dalıyor. Hastanın yakınlarından alınan anamnezde son bir haftadır koyu renkli balgam ve öksürük şikayetinin olduğu öğreniliyor. Hasta ARDS ön tanısı ile yoğun bakıma yatırılıyor.

Aşağıdaki kriterlerden hangisi bu hastada düşünülen klinik tablo için uygun değildir?

A) Akciğer grafisinde bilateral intersitisyel infiltrasyonlar mevcuttur.
B) PaO2/FiO2 < 300'dür.
C) Pulmoner kapiller uç basıncı > 18 mmHg saptanır.
D) En sık neden Gr (-) sepsis'tir.
E) Pro-BNP düzeyi normaldir.

Vaka ARDS vakası olup ARDS ile ilgili yanlış olan sorulmaktadır. ARDS'nin en sık nedeni Gr (-) sepsistir ve te- melde 3 fazdan geçer bunlar; eksüdatif faz, proliferatif faz, fibrotik fazdır. Diğer seçeneklerde ise tanı kriterleri verilmiştir. Tanı kriterlerinde ARDS'de PaO2/FiO2 oranı 300'ün altında olmalıdır.

Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS)
Non-kardiyak pulmoner ödemin en sık nedenidir.
Ani gelişen dispne, hipoksi ve diffuz pulmoner infiltrasyonla karakterize hastalıktır.
Etyoloji → sepsis (en sık neden), aspirasyon, pnömoni, şok
Tanı kriterleri

- 1 hafta içerisinde gelişen solunum yetmezliği
- PaO_2/FiO_2 < 200-300
- Bilateral pulmoner infiltrasyon
- Sol kalp yetmezliği **OLMAMASI**
  - EKO → normal
  - Pro-BNP → normal
  - **Pulmoner kapiller wedge basıncı (sol atriyum basıncı)** <18 mmHg

Doğru Cevap: B

40. Seksen yaşında kadın hasta üriner sistem enfeksiyonu nedeni ile evinde oral antibiyoterapi ile tedavi edilmeye çalışılırken ateşlenme, nefes darlığı ve bilinç kaybı ile acil servise başvuruyor. Hastanın çekilen akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonlar görülüyor. Yatak başı EKO'da EF %55 saptanıyor ve kanda pro-BNP düzeyi normal ölçülüyor.

PaO2/FiO2 oranı 100 olan hastaya aşağıdaki tedavilerden hangisi uygulanmaz?

A) Mekanik ventilatörde düşük tidal volüm ayarlanması
B) Mekanik ventilatörde yüksek PEEP ayarlanması
C) Prone pozisyona alınması
D) Metilprednizolon + sürfaktan verilmesi
E) Altta yatan nedenin tedavisi

ARDS tedavi

- Hasta **prone** pozisyonda takip edilmelidir.
- Mekanik ventilatörde **tidal volüm düşük** tutulurken, alveol kollapsını önlemek için **PEEP (pozitif ekspiryum sonu basınç) değeri yüksek** tutulmalıdır.
- Erken **nöromusküler blokaj** sağkalım için önemlidir.
- Altta yatan nedenin tedavi edilmesi gerekir.

Doğru Cevap: D

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 106

106.Düşük EF'li kalp yetmezliği olan ve atriyal fibrilasyon eşlik eden hastada verilmemesi gereken ajan…
İvabradin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

- **Anjiyotensin reseptör blokörleri**
  - Tüm özellikleriyle ACE inhibitörlerine benzerler
  - ACE inhibitörlerinden farklı olarak **öksürüğe neden olmaz.**
- **Diüretikler**
  - Volüm fazlalığı olan hastalarda semptomatik rahatlama sağlar.
  - Preloadı azaltır.
  - **Loop grubu diüretikler (furosemid, torsemid)**
    - **En etkili** ve en çok kullanılan diüretiktir.
    - Volüm yükü olan hastalarda hızlı yanıt verir.
    - **Furosemid** → kısa etkili, **Torsemid** → uzun etkilidir.
    - Henle kulbunun çıkan kolundaki **Na-K-2Cl pompasını inhibe eder.**
    - **Yan etki**
- Hipoiyon **(hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, metabolik alkaloz)**
- Hipermetabolizma **(hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperürisemi)**
    - **GFR <30 ml/dk** durumunda verilebilen tek diüretiktir.
  - **Tiyazid diüretikler (hidroklorotiyazid, klortalidon, indapamid)**
    - Özellikle hipertansiyon ve osteoporozu olan kalp yetmezliği hastalarında tercih edilir.
    - Distal tübüldeki Na-Cl kanalını inhibe ederek etki gösterir.
    - **Yan etki** profili furosemide benzer ancak farklı olarak **hiperkalsemiye** neden olur.
    - **En fazla hiponatremi** yapan diüretiktir.
  - **Aldosteron antagonistleri (mineralokortikoid antagonistleri) (spironolakton-epleronon)**
    - Remodelingi azaltarak mortaliteyi azaltır. EF<%30 veya EF %30-35 olan semptomatik hastalarda tedaviye eklenir
    - **Mortaliteyi azaltan tek diüretiktir.**
    - Aldosteron reseptörlerini bloklayarak sodyum-su atılımına ve potasyum hidrojen tutulumuna neden olur.
    - Bu etkiden ötürü **hiperkalemi** ve **metabolik asidoza** neden olur.
    - **Spironolakton** özellikle **antiandrojenik** olduğundan **jinekomastiye** neden olur. Epleprononda bu ihtimal çok daha düşüktür.
- **Beta blokör (metoprolol, bisoprolol, karvedilol)**
    - Kompanze kalp yetmezliğinde kullanılır.
    - **Dekompanze kalp yetmezliğinde yeri yoktur.**
    - Mortaliteyi azaltır.
    - **Kontraendikasyonları**
      - Astım
      - AV blok
      - Hipotansiyon
      - Bradikardi
    - **Maksimum doz beta blokör** alımına rağmen **kalp tepe atımı >70/dakika** ise **İvabradin** (sinoatrial nodda IfNa kanal blokörü) başlanmalıdır. **Stabil anjina pektoriste** de endikasyonu vardır.
- **SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empaglifozin, kanaglifozin)**
  - Proksimal tübüldeki **SGLT-2 kanalını bloke ederek** idrarla **glukoz ve su atılımına** neden olur.

Klinik Bilimler 106. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 031

  - **Nefroprotektif** etkisi mevcuttur.

Standart düşük EF'li KY tedavisi
+ ACEİ / ARB
+ Spironolakton +– Furosemid/Tiyazid
+ Beta blokör
+ SGLT-2 İnhibitörü

- **Dijitaller (digoksin, digitoksin)**
  - **Na-K ATPaz inhibitörüdür.** Bu pompa inhibe edildiğinde hücre içinde sodyum birikir. Hücre içinde biriken sodyum kalsiyumun hücre dışına çıkmasını engeller. Sonuç olarak **hücre içinde kalsiyum** birikir. Bunun sonucunda **kardiyak kontraktilitede artış (pozitif inotrop)** meydana gelir.
  - **Dijitallerin total etkisi** → + inotrop, - kronotrop, - dromotrop
  - **Primer tedaviye yanıtsız** kalp yetmezliği tedavisinde tercih edilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 106

106.Düşük EF'li kalp yetmezliği olan ve atriyal fibrilasyon eşlik eden hastada verilmemesi gereken ajan…
İvabradin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Klinik Bilimler 106. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 016

Standart Düşük EF'li Ky Tedavisi
+ ACEİ/ARB
+ SPİRONOLAKTON +- FUROSEMİD/TİYAZİD
+ BETA BLOKÖR
+ SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ

- Yan etki furosemide benzer ancak hiperkalsemiye neden olur.
- **Aldosteron antagonistleri** (spironolakton, epleronon)
  - **Mortaliteyi azaltan** tek diüretik grubudur.
  - **Hiperkalemi** ve **metabolik asidoza** neden olur.
- **Beta blokör (metoprolol, bisoprolol, nebivolol)**
  - Kompanze kalp yetmezliğinde kullanılır. **Dekompanze** dönemde **kesilmelidir**.
  - **Mortaliteyi** azaltır.
  - **Maksimum doz beta blokör** alımına rağmen **kalp tepe atımı >70/dakika** ise **İvabradin** (sinoatrial nodda IfNa kanal blokörü) başlanmalıdır. **Stabil anjina pektoriste** de endikasyonu vardır.
- **SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empaglifozin, kanaglifozin)**
  - Proksimal tübüldeki **SGLT-2 kanalını bloke ederek** idrarla **glukoz ve su atılımına** neden olur.
  - **Preloadı azaltırlar.**
  - Mortaliteyi azaltırlar.
- **Dijitaller (digoksin, digitoksin)**
  - **Na-K ATPaz inhibitörüdür**. Hücre içerisinde sodyum birikiminden dolayı Na-Ca exchanger'ı sodyumu dışarı atarken **hücre içerisinde kalsiyum birikmesine** neden olur.
  - **Total etki** → pozitif inotrop, negatif kronotrop ve dromotrop
  - **Atriyal fibrilasyon + kalp yetmezliğinde** endikedir.
  - Terapötik aralık dardır.

Dijital İntoksikasyonu

Kolaylaştıran Bazı Faktörler	
• İleri yaş, kaşeksi (kas↓) • Böbrek yetmezliği • Hipertiroidi	• Hipo (K, Mg) • Hiperkalsemi • Kardiyak amiloidoz
Klinik Tablo	
• **GİS:** İştahsızlık, bulantı, kusma vb → İlk bulgular • **Nöropsikiyatrik:** Konfüzyon, deliryum vb.	• **Optik:** Sarı-yeşil diskromatopsi
EKG bulguları	
Terapötik dozda • PR aralığı uzar • ST segment çöker • QT intervali kısalır	**İntoksikosyonda** • Sinüs brakardisi, AV blok • Blagimine ventriküler ekstrasistol • AV bloklu atriyal taşikardi • Ventriküler aritmiler ***Sinüs taşikardisi hariç!!!
Tedavi	
• İlk olarak ilaç kesilir • Elektrolit bozuklukları düzeltilir • Ventriküler aritmiler için lidokain tercih edilir	• Bradikardi ve AV bloklar için atropin verilebilir, yanıtsızsa **geçici pacemaker** takılabilir • Ağır vakalarda dijital antikorları kullanılabilir ***Hemodiyalizin tedavide yeri yoktur

- **ARNI (anjiyotensin reseptör blokörü + neprisilin inhibitörü) (valsartan/sakubitril)(entresto)**
  - Tedavi dirençli hastalarda özellikle **sakubitril + valsartan** kombinasyonu başlanmalıdır. **Sakubitril neprisilin inhibitörüdür**. Neprisilin brain natriüretik peptid(BNP)'yi parçalayan enzimdir. Neprisilin inhibe olduğunda BNP yıkımı engellenir. BNP artışı ile idrarla sodyum ve su atılır. Preloadı azaltır.
  - **Sakubitril** anjiyotensin reseptör sayısını artırdığından dolayı ARB (valsartan) ile kombine verilmelidir.
- **Pozitif inotropik ajanlar** (dopamin, dobutamin)
- **Cihaz tedavileri**
  - **ICD (intrakardiyak defibrilatör)**
    - **Malign aritmileri** önlemek amacıyla kullanılır.
    - **EF<%35 + semptomatik** hasta veya **EF<%30 + asemptomatik** hastada takılır.
    - **Yaşam beklentisi 1 yıldan fazla** olmalıdır.
    - Akut miyokard infarktüsünden **40 gün sonra takılabilir**.
  - **CRT (kardiyak resenkronizasyon tedavisi)**
    - Ventriküllerin eşzamanlı kasılmasını sağlayan pil benzeri cihazdır.
    - **CRT endikasyonu**
      - Sinüs ritmi
      - Sol dal bloğu
      - QRS >120 milisaniye
      - EF <%35 + semptomatik hasta

Kalp Yetersizliğinde Mortaliteyi Azaltan İlaçlar
+ ACE inhibitörleri
+ Angiotensin reseptör blokerleri
+ β blokerler
+ Mineralokortikoid reseptör antagonistleri
+ Hidralazin + izosorbit dinitrat kombinasyonu
+ Sakubitril

EF KORUNMUŞ KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ

- Diüretikler ve SGLT-2 inhibitörleri volüm fazlalığını azaltmak amacıyla kullanılabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 106

106.Düşük EF'li kalp yetmezliği olan ve atriyal fibrilasyon eşlik eden hastada verilmemesi gereken ajan…
İvabradin

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

128. Atriyal fibrilasyonu olan hastaların tromboz riski ve antikoagülan profilaksisi açısından değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sisteminde aşağıdaki parametrelerden hangileri diğerlerinden daha yüksek puana sahiptir?

A) İnme – Kadın cinsiyet
B) Kalp yetmezliği – Erkek cinsiyet
C) Vasküler hastalık – Yaşın > 75 olması
D) Yaşın> 75 olması – İnme
E) Diyabet – Erkek cinsiyet

CHA2DS2VASc skoru her zaman yüksek soru potansiy+eli taşır.

Tablo (Soru 128): CHA_2DS_2-VASc Skoru

Congestive heart failure (Konjestif kalp yetmezliği)	1 puan
Hypertension (Hipertansiyon)	1 puan
Age ≥ 75 (Yaş ≥ 75)	2 puan
Diabetes mellitus	1 puan
Stroke/TIA/Thromboembolism (İnme, geçici iskemik atak, tromboemboli)	2 puan
Vascular disease (Geçirilmiş miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı)	1 puan
Age 65-74 (Yaş 65-74)	1 puan
Sex female (Kadın cinsiyet)	1 puan

Doğru Cevap: D

129. Kırk sekiz yaşında erkek hasta senkop nedeni ile acil servise başvuruyor. Hastanın çekilen EKG'sinde herhangi bir patolojiye rastlanılmıyor. Hastaya 24 saatlik holter EKG takılıyor. Ritim analizi yapıldığında sık sık R-R mesafesinin eşit olmadığı ve p dalgasının görülmediği taşikardi atakları ve toplamda beş defa 4 saniyelik duraklamalar ve nadir bradikardi atakları izleniyor.

Bu hastanın en olası tanısı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Paroksismal atriyal fibrilasyon
B) Multifokal atriyal taşikardi
C) Hasta sinüs sendromu
D) Atriyal flutter
E) Karotis sinüs hipersensitivitesi

Vakada senkop ile gelen bir hasta ve holter kaydı verilmiştir. Hasta sinüs sendromuna bakacak olursak;
Vagal ve ilaç etkisi dışında;

- Kalp hızının 50'nin altında olduğu sinüs bradikardileri
- Erken vuruları izleyen sinüs duraklamaları
- Sinoatrial blok
- Birbirini izleyen taşikardi atakları (sinüs taşikardisi, atrial taşikardiler veya atrial fibrilasyon) gözlenir.
- 24 saatlik holter kaydı ile tanı koyulur.

Doğru Cevap: C

130. Yirmi beş yaşında kadın hasta ani başlayan çarpıntı şikayeti ile acil servise başvuruyor. Hastanın çekilen EKG'sinde hız 178/dk, dar QRS'li, ritmik ve p dalgasının olmadığı tespit ediliyor. Hastanın fiziksel muayenesinde tansiyonu 80/40 mmHg, oksijen satürasyonu %98 ve solunum sayısı 24/ dakika olarak tespit edilmiştir.

Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisi öncelikle yapılmalıdır?

A) İntravenöz verapamil
B) İntravenöz dijital
C) Kardiyoversiyon
D) Defibrilasyon
E) İntravenöz adenozin

Vaka sorumuzda genç kadın supraventriküler taşikardi atağına girmiştir. Hastanın fizik muayenesinde hipotansif olduğu

Klinik Bilimler 106. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 030

131.



Kırk sekiz yaşında erkek hasta çarpıntı şikayeti ile acil servise başvuruyor. Hastanın çekilen EKG'si yukandaki gibi olup kalp hızı dakikada 140'dır. Hastanın tansiyonu 110/65 mmHg olup genel durumu stabildir. Hastanın öyküsünde çarpıntılarının dört yıldır devam ettiği ve ritim bozukluğunun olduğu öğreniliyor.

Bu hastanın mevcut kalp hızını kontrol altına almada aşağıdaki tedavilerden hangisi kullanılmaz?

A) Metoprolol
B) Amiodaron
C) Digoksin
D) Ivabradin
E) Diltizem

Vaka sorumuzdaki EKG bir **atriyal fibrilasyon** EKG'sidir. R-R mesafesi düzensiz ve P dalgası yoktur. Hastanın anamnezinden kalıcı AF olduğu anlaşılıyor. Hastanın ventrikül hızını azaltmak için;

- Beta blokör
- Kalsiyum kanal blokörü
- Digitaller
- Amiodaron

Kullanılabilir.
Ivabradin ise **sinüs noduna etki ederek bradikardi** yaptığı için **AF'li hastalarda kullanılmaz.,**

Doğru Cevap: D

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 108

108.hipotansiyon + bradikardi ile seyreden EKG'de inferior derivasyonlarda ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü saptanan hastada verilmesi uygun olmayan ajan...
intravenöz nitrogliserin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

DAHİLİYE / KARDİYOLOJİ TUSEM

Primer Koroner Anjiyografik Girişim

- Esas tedaviyi oluşturur.
- Balon veya stent işlemi ile girişim yapılarak koroner arterler açılır.

Antiagregan Tedavi

- **Aspirin + P2Y12 inhibitörleri (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor):** 1 yıl boyunca dual antiplatelet tedavi kullanılır.
- **Kanama riski en az olan** klopidogreldir.

Antikoagülan Tedavi

- **Heparin** (koroner girişim yapılacaksa öncelikli tercihtir.)
  - APTT takibi gerektirir.
  - En önemli yan etkisi kanamadır.
  - Antidotu protamin sülfattır.
- **Düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin)**

Gp 2b-3a İnhibitörleri

Klinik Bilimler 108. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 025

Nitrat

- **Hipertansif, göğüs ağrısı** olan MI hastalarında tercihtir.
- **Koroner vazodilatasyon** yaparak koroner perfüzyonu artırır.
- **Sağ ventrikül MI'da** ve **sistolik basınç <90 mmHg** olan hastalarda **kontraendikedir.**

IV Morfin

- 4-8 mg yükleme, sonrasında 15 dakikada bir 2-8 mg şeklinde devam edilir.
- **Hipotansiyon** ve **solunum depresyonu** en önemli yan etkisidir.
- Hipotansiyon yaptığından sağ MI'da kontraendikedir.

Beta Blokör

- Kontraendikasyon yok ise tüm hastalara başlanmalıdır.
- Mortaliteyi azaltır.
- Diyastol süresini uzatarak kalbin oksijen ihtiyacını azaltır.

MI sonrası beta blokör kullanımının kontrendike olduğu durumlar

- Kalp hızı <50 - 60/dakika
- Sistolik kan basıncı <90 - 100 mmHg
- Ciddi kalp yetmezliği
- Kardiyojenik şok riski (> 70 yaş, nabız > 110/dakika, sistolik kan basıncı < 120 mmHg)
- Bronkodilatatör ve/veya steroid tedavi gerektiren astım veya hava yolu hastalığı
- PR intervali > 0.24 saniye
- 2. veya 3. derece AV blok

ACE İnhibitörleri /Anjiyotensin Reseptör Blokörleri

- Remodelingi önleyerek mortaliteyi azaltırlar.
- Ventriküler anevrizma gelişimini önler.

Aldosteron Antagonistleri (Spironolakton, Epleronon)

- Mortaliteyi azaltır.
- EF<%40 olan diyabetik ve miyokard infarktüsü geçiren hastalarda başlanır.

25

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 108

108.hipotansiyon + bradikardi ile seyreden EKG'de inferior derivasyonlarda ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü saptanan hastada verilmesi uygun olmayan ajan...
intravenöz nitrogliserin

ANTİANJİNAL İLAÇLAR

GENEL BİLGİLER

Anjina tedavisinde nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörler primer ilaçlardır. Anjina ilaçlarının ortak özelliği kalbin oksijen gereksinimini azaltmalarıdır.

Variant anjinada **kalsiyum kanal blokörleri** ilk tercihtir. **Variant anjina** tedavisinde nonselektif beta blokörler daha fazla olmak üzere **beta blokörler kullanılmaz.**

Nikorandil, ıvabradin, ranolazin, trimetazidin, antiagregan ve antikoagulan ilaçlar ve statinler anjina tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardır.

NİTRATLAR

Nitrogliserin, izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat ve pentaeritritol tetranitrat gibi nitratlar uzun yıllardır anjina tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Grubun prototipi nitrogliserindir.

Nitrogliserin ve izosorbid dinitrat karaciğerde presistemik eliminasyona uğradıkları için oral biyoyararlanımları %10-20 arasındadır. İzosorbid mononitratın oral biyoyararlanımı %100'dür. Pentaeritritol tetranitrat ve izosorbid mononitrat yarı ömrü en uzun nitratlardır.

ETKİ MEKANİZMALARI VE ETKİLERİ

Metabolizma sonucu nitrik oksit açığa çıkaran NO-donörleridir. Glutatyon S-transferaz ve mitokondriyal aldehit dehidrogenaz (ALDH3) enzimleri ile S-nitrozotiol türevlerine dönüşürler. Bu dönüşüm sırasında **nitrik oksit açığa çıkarırlar.** Nitrik oksit açığa çıkaran metabolizma reaksiyonlarında aldehit dehidrogenaz enzimi daha önemlidir.

Açığa çıkan nitrik oksit **sitoplazmik guanilat siklazı aktive ederek** hücre içinde cGMP miktarını artırır. Guanilat siklazı inhibe eden metilen mavisi nitratların etkilerini önler. Uzun süre kullanılmalarına bağlı etkilerine tolerans gelişir.

Tüm düz kasları gevşetirler. İskelet kaslarında ve kalp kasında etki yapmazlar. Gevşetici etkilerine **venüller,** arteriyollere kıyasla daha duyarlıdır. Antianjinal etkileri primer olarak **ventriküler** ön yükü azaltmalarına bağlıdır. Epikardiyal koroner arterlerde de gevşemeye neden olurlar. Kalbin oksijen gereksinimini azaltırlar.

Refleks taşikardi ve refleks kontraktilite artışına neden olurlar. Diyastolik perfüzyon zamanını kısaltırlar. Taşikardi, kontraktilite artışı ve diyastolik perfüzyon zamanının kısalması antianjinal tedavide **istenmeyen etkileridir.**

Nitratların Etkileri

İstenen Etkiler	İstenmeyen Etkiler
• Sol ventrikül hacminin azalması	• Refleks taşikardi
• Kan basıncının azalması	• **Refleks kontraktilite artışı**
• Ejeksiyon zamanının kısalması	• Diyastol zamanının kısalması
• Epikardiyal koroner arterlerde gevşeme	
• Kollateral kan akımının artması	

Klinik Bilimler 108. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 178

ENDİKASYONLARI VE KONTRENDİKASYONLARI

Stabil, unstabil ve variant anjinada kullanılırlar. Anjina ile birlikte konjestif kalp yetmezliği varsa değerli ilaçlardır. Nitrat ve hidralazin kombinasyonu kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır.

Sistolik kan basıncı 90 mm Hg'nın üzerinde olan hastalarda akut miyokart enfarktüsünde sublingual nitrogliserin veya izosorbid dinitrat kullanılır. Uzun etkili olanlar miyokart enfarktüsünün profilaksisinde kullanılır. Miyokart enfarktüsünde **mortaliteyi azaltmazlar.** Amil nitrit ve sodyum nitrit hemoglobini methemoglobine çevirerek siyanür zehirlenmesinde yararlı olabilirler.

Diyastolik kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomyopati, kafa içi basınç artışı durumları ve kor pulmonalede **kullanılmazlar.**

YAN TESİRLERİ

Ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi, menengeal vazodilatasyona bağlı baş ağrısı, flushing, intrakranial ve intraoküler basınç artışına neden olurlar. Göz içi basıncını artırmalarına karşın glokomu olan hastalara verilebilirler.

Aşırı hipotansiyon riskinden dolayı sildenafil gibi fosfodiesteraz-5'i inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanılmaları **kontrendikedir.**

178

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 108

108.hipotansiyon + bradikardi ile seyreden EKG'de inferior derivasyonlarda ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü saptanan hastada verilmesi uygun olmayan ajan...
intravenöz nitrogliserin

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

68. Aşağıdaki beta blokörlerden hangisi kronik komparize sistolik kalp yetmezliğinde başlamak için uygun değildir?

A) Atenolol B) Bisoprolol C) Karvedilol
D) Metoprolol E) Nebivolol

Kalp yetmezliği hastalarında özellikle B-Bloker kullanımı oldukça önemlidir nedeni mortalitede azalmaya neden olmasıdır. Ancak ispatlanmış dört mortaliteyi azaltan B-Bloker mevcuttur bunlar; metoprolol, bisoprolol, karvedilol ve nebivolodür. (Ek bir not nebivolol Braunwald kardiyolojiye göre mortaliteyi azaltır ama istatistiksel olarak anlamsızdır. Katzung farmakoloji ise her dört ilacında azalttığını söylemektedir). **Doğru Cevap: A**

69. Kalp yetmezliğinde kullanılan ve troponin c'ye bağlanarak miyositlerin kalsiyuma olan sensitivitesini artırarak inotropik etki gösteren aynı zamanda mortaliteyi azaltan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Digoksin B) Enoksimon
C) Levosimendan D) Dobutamin
E) Nesiritid

Levosimendan özellikle ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezlikli hastalarda kullanılır. Troponin c'ye bağlanarak miyositlerin kalsiyuma olan sensitivitesini artırır. Pozitif inotroplar içinde mortaliteyi azaltan ilaç levosimendandır. Yan etkileri; **hipotansiyon, hipokalemi, baş ağrısı, aritmiler (atrial fibrilasyon, ekstrasistoller, ventriküler taşikardi)** yapabilir.
Doğru Cevap: C

70. Kalp yetmezliğinde kullanılan mortaliteyi azaltan neprisilin inhibitörü olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Serelaksin B) Sacubitril C) Ivabradin
D) Ularitid E) Omecamtiv

ARNI (anjiotensin reseptör neprisilin inhibitörü) diğer adı ile **valsartan + sacubitril** tek başına kardiyovasküler mortaliteyi %21 azaltmış olan yeni bir ilaçtır. Soru değeri yüksektir. Diğer seçeneklerede bakacak olursak;

- **Serelaksin:** human relaksin analoğu, vazodilatördür, mortaliteyi azaltır
- **Ivabradin:** SA noddaki If (Na kanal) kanal blokeridir
- **Ularitid:** pro-ANP analoğudur
- **Omecamtiv:** kardiyak miyozin aktivatörüdür

Doğru Cevap: B

71. Yetmiş beş yaşında morbid obez kadın hasta bilinen kalp yetmezliği nedeni ile tedavi ediliyor. Hasta bulantı kusma şikayetleri ile acil servise başvuruyor. Çekilen EKG'sinde birinci derece AV blok tespit edilen hastanın laboratuar analizinde Hb: 8.8 gr/ dl Na: 140 mmol/L, K: 5.1 meq/L, Ca: 8.0 mg/dl, BUN: 20 mg/dl, Cre: 0.89 mg/dl, ph: 7.31, PCO2: 28 mmHg, PO2: 90 mmHg, HCO3: 15 meq/L olarak tespit edilmiştir.

Bu hastanın mevcut tabloya girmesinin nedeni nedir?

A) Anemi B) Hipokalsemi
C) AV blok D) Metabolik asidoz
E) Obezite

Dijital intoksikasyonu riskini kolaylaştıran faktörler hiperkalsemi ve kalan hepsinin hipo'sudur.

Tablo (Soru 71): Digoksin İntoksikasyonu

Kolaylaştıran bazı faktörler	
• İleri yaş, kaşeksi (kas ↓) • Böbrek yetmezliği • Hipertiroidi	• Hipo (K, Mg) • Hiperkalsemi • Kardiyak amiloidoz
Klinik tablo	
• GİS: İştahsızlık, bulantı, kusma vb → ilk bulgular • Nöropsikiyatrik: Konfüzyon, deliryum vb • Optik: Sarı-yeşil diskromatopsi	
EKG bulguları	
Terapötik dozda • PR aralığı uzar • ST segment çöker • QT intervali kısalır	**İntoksikasyonda** • Sinüs brakardisi, AV blok • Bigemine ventriküler ekstrasistol • AV bloklu atriyal taşikardi • Ventriküler aritmiler ***Sinüs taşikardisi hariç!!!
Tedavi	
• İlk olarak ilaç kesilir • Elektrolit bozuklukları düzeltilir • Ventriküler aritmiler için **lidokain** tercih edilir • Bradikardi ve AV bloklar için **atropin** verilebilir, yanıtsızsa **geçici pacemaker** takılabilir • Ağır vakalarda **dijital antikorları** kullanılabilir • ***Hemodiyalizin tedavide yeri yoktur!!!	

Klinik Bilimler 108. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 017

72. Bilinen kalp yetmezliği olan 71 yaşında erkek hasta son üç saattir gittikçe artan nefes darlığı şikayeti ile acil servise başvuruyor. Hasta acildeki değerlendirmesinde ileri derecede nefes darlığı, ajitasyonu, periferik siyanozu, oksijen saturasyonu %81 olarak ölçülüyor. Tansiyonu 100/70 mmHg nabız 121/dakika olarak tespit ediliyor.

Hastaya aşağıdaki tedavilerden hangisi uygulanmaz?

A) Oksijen tedavisi B) Intravenöz morfin
C) Intravenöz nitrogliserin D) Intravenöz furosemid
E) Ortopne pozisyonu

Hasta **akut akciğer ödemi** ile başvurmuş. Akut akciğer ödeminde ilk olarak iv furosemid, gerekli ise oksijen ve intravenöz morfin verilir. Tansiyon arteriyele göre yani sistolik kan basıncı 110 mmHg üzerinde ise nitrogliserin başlanır, **85-110 arasında ise ek tedavi verilmez**, 85 mmHg altında ise vazopressör başlanır (noradrenalin). Vakada sistolik kan basıncı 100 mmHg olduğu için nitrogliserin verilmez.
Doğru Cevap: C

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 108

108.hipotansiyon + bradikardi ile seyreden EKG'de inferior derivasyonlarda ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü saptanan hastada verilmesi uygun olmayan ajan...
intravenöz nitrogliserin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

DİÜRETİKLER

- Aldosteron reseptör blokörleri **spironolakton ve eplerenon** kalpte re-modelingi önleyerek kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır.
- **Furosemid** glomerüler filtrasyon hızı **30 mililitre/dakikanın altında** kalp yetmezliği olan hastalarda **en uygun** diüretiktir.

ACE İNHİBİTÖRLERİ / ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

- Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların vazodilatörle tedavisinde **en sık** kullanılan ilaçlardır. Periferik vasküler direnci, ön ve art yükü, sempatik etkinliği ve en önemlisi kalp damarlarda **re-modeling azaltırlar.** Pozitif inotropik etkileri yoktur.
- Egzersize toleransı artırırlar ve solunum zorluğunu düzeltirler. Kalp yetmezliğinde **mortaliteyi azaltırlar.**

BETA BLOKÖRLER

- Kalp hızını, renin salgısını ve kan basıncını azaltırlar, apoptozisi ve re-modelingi önlerler. Negatif inotropik etki yapmalarına rağmen **karvedilol, metoprolol, bisoprolol ve nebivolol** kronik kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır.
- Kalbin kasılma gücünü azalttıkları için **akut kalp yetmezliğini daha kötüleştirirler.**

NESİRİTİD

- Rekombinant BNP analoğudur. Hücre membranında guanilat siklazı aktive ederek cGMP artışına bağlı vazodilatasyon ve diüretik etki yapar. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde intravenöz yoldan kullanılır. Profilakside verilmez.

SAKUBİTRİL

- Nötral endopeptidaz enzimi olan **neprilisini inhibe ederek** dolaşımdaki ANP ve BNP miktarını artırır. Vazodilatasyon ve diüretik etki yapar.
- Anjiotensin II düzeyini de artırdığı için tek başına verilmez; anjiotensin reseptör blokörü valsartan ile kombine preparatı vardır. Bradikinin artışı yaptığı için **ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılmaz.**
- Sakubitril+valsartan kombinasyonu ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda kalp yetmezliğinin tedavisinde oral kullanılır.

IVABRADİN

- Sinoatrial nod ve retinada bulunan **hiperpolarizasyonla aktive I$_f$ (I_{funny}) katyonik sodyum kanalını** inhibe eder. **Pür bradikardik ajandır (negatif kronotropik etki).** Kalbin kasılma gücü ve AV iletimi belirgin etkilemez. Verapamil ile birlikte kullanılması önerilmez.
- Kronik stabil anjina, kalp yetmezliği ve sinüs taşikardisinde oral yoldan kullanılır. En sık yan tesirleri bradikardi ve

Klinik Bilimler 108. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 061

NİTRATLAR

- Grubun prototipi nitrogliserindir. İzosorbid mononitratın oral biyoyararlanımı %100'dür. Pentaeritritol tetranitrat ve izosorbid mononitrat yarı ömrü en uzun nitratlardır.
- Metabolizma sonucu nitrik oksit açığa çıkaran NO-donörleridir. Açığa çıkan nitrik oksit **sitoplazmik guanilat siklazı aktive ederek** hücre içinde cGMP miktarını artırır.
- Tüm düz kasları gevşetirler. İskelet kaslarında ve kalp kasında etki yapmazlar. Gevşetici etkilerine **venüller,** arteriyollere kıyasla daha duyarlıdır. Antianjinal etkileri primer olarak **ventriküler ön yükü azaltmalarına** bağlıdır.
- **Refleks taşikardi ve refleks kontraktilite artışına** neden olurlar. Diyastolik perfüzyon zamanını kısaltırlar. Bu 3 etki antianginal tedavide **istenmeyen etkileridir.** Refleks etkilerini önlemek için beta blokörlerle birlikte verilirler.
- Ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi, menengeal vazodilatasyona bağlı baş ağrısı, flushing, intrakranial ve intraoküler basınç artışına neden olurlar.

NİKORANDİL

- Hem nitratlar gibi nitrik oksit salarak guanliat siklazı aktive eder hem de ATP duyarlı potasyum kanallarını (K_{ATP}) açar. Arteriyol ve venülleri gevşeterek kalbin ön ve art yükünü azaltır. Angina tedavisinde kullanılır.

BETA BLOKÖRLER

- Kalp hızını, kalbin kasılma gücünü ve kan basıncını azaltırlar. Diyastol perfüzyon zamanını uzatırlar ve koroner damarların perfüzyonunu artırırlar.
- Stabil ve unstabil anjina tedavisinde kullanılırlar. Özellikle nonselektif beta blokörler **variant anjinada verilmezler.** Kalp yetmezliğinde ve miyokart enfarktüsünde mortaliteyi azaltırlar.
- Astım, şiddetli bradikardi, atrioventriküler blok, bradikardi-taşikardi sendromu, Raynaud sendromu ve şiddetli sol ventrikül yetmezliğinde **kontrendikedirler.**

KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

- Periferik vasküler direnci, koroner arter basıncını ve kalbin oksijen gereksinimini azaltırlar. Stabil, unstabil ve variant anjina tedavisinde kullanılırlar. Variant anjinada **ilk tercih** ilaçlardır.
- Anjina ile birlikte bradikardi varsa amlodipin gibi **dihidropiridin türevleri,** supraventriküler taşikardi veya atrial fibrilasyon varlığında **verapamil veya diltiazem** tercih edilir. **Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda** kalbin kasılma gücünü azaltan **verapamil verilmez.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 109

109.bulantı-kusma-kilo kaybı ve demir eksikliği olan hastada en az olası tanı ?
İrritabl bağırsak sendromu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

- Lenfatik bozuklukla ilişkili durumlar hipoproteinemi ve ödeme ek olarak **lenfopeni** de görülebilir.
- **Tanıda** protein malabsorbsiyonunu gösteren **fekal alfa-1 antitripsin klirensi** kullanılır.
- Tedavide **orta zincirli yağ asitleri** verilir (uzun zincirli yağ asitleri gibi lenfatik sisteme değil, direkt portal sisteme emilir).

DİSAKKARİDAZ EKSİKLİĞİ

- Disakkarid eksikliğinde emileyen karbonhidratlar **osmotik diyare**ye yol açarlar.
- **Laktaz eksikliği** karbonhidrat malabsorbsiyonunun **en sık** nedenidir.
  - **Süt ürünlerinin** alınması sonrası **karın ağrısı, gaz ve ishal** görülür.
  - Tanıda **H2 nefes testi** kullanılır.

PANKREAS YETMEZLİĞİ

- En sık nedeni **alkol** kullanımına bağlı **kronik pankreatittir.**
- **Fekal elastaz** tarama testi olarak kullanılır.
- **Bentiromide** testi ve **sekretin uyarı testi** (altın standart) tanıda çok değerlidir.
- Tedavide pankreatik enzim replasmanı yapılır.

KISA BAĞIRSAK SENDROMU

- **İnce bağırsak rezeksiyonu** sonrası görülür. Kolonda yalnızca su emilimi olduğu için kolon rezeksiyonu sonrası beklenmez.
- **İleum rezeksiyonu** da olursa emilemeyen safra asitlerine bağlı malabsorbsiyon tablosu ağırlaşır.
- Klinikte steatoreye ek olarak **kalsiyum oksalat taşları, kolesterol safra taşları** görülebilir.
- Kısa bağırsak sendromu olan bir bireyde **anyon gap artmış metabolik asidoz** varlığında akla **D-laktik asidoz** getirilmelidir.
- Tedavide bağırsak hiperplazisi sağlayan **glukagon benzeri peptit-2 (GLP 2)** agonisti **Teduglutide** kullanılır.

İRRİTABLE BAĞIRSAK SENDROMU

- İBS altta yatan **organik patolojinin olmadığı,** tekrarlayan karın ağrısı ve dışkılama alışkanlığında değişiklik ile karakterize **fonksiyonel** bir bağırsak hastalığıdır. **Kadınlarda** daha sık görülür.
- **İshal, kabızlık** veya **karışık** tip olmak üzere üç şekilde de seyredebilir.
- Tanısında **ROMA-IV** kriterleri kullanılır.

ROMA-IV tanı kriterleri
+ **Son 3 aydır,** haftada en az bir gün **karın ağrısı** ve eşlik eden en az 2 parametre varlığında tanı koyulur:
  1. Defekasyon ile rahatlama

Klinik Bilimler 109. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 363

- **ROMA-IV** tanı kriterlerini karşılayan hastalarda İBS tanısı koyulabilmesi için **alarm bulgularının olmaması** gerekir. Alarm bulguları varlığında İBS tanısı koymadan mutlaka ileri araştırma yapmak gerekir.
- **Alarm bulguları:**
  - >50 yaş yeni başlayan semptomlar
  - Gece dışkılama ihtiyacı ile uykudan uyanma
  - Kilo kaybı, B semptomları varlığı
  - Kanlı dışkılama, gaitada gizli kan pozitifliği
  - Demir eksikliği anemisi
  - Ailede kolorektal kanser veya inflamatuar bağırsak hastalığı öyküsü varlığı
- **Tedavi**
  - Öncelikle hastayı bilgilendirmek ve altta yatan organik bir patoloji olmadığın açıklamak gerekir.
  - **Düşük FODMAP** (fermente oligo-di-mono sakkarid, polyol) içeren diyet önerilir.
  - **Karın ağrısı:** Anti-spazmotik ajanlar (Otilonyum, mebeverin gibi), trisiklik antidepresanlar veya SSRI kullanılabilir.
  - **Kabızlık ön planda ise: Polietilen glikol** (osmotik laksatif), **Prucalopride** (5-HT4 agonisti), **Lubiprostone** (klor kanal aktivatörü), **Linaclotid** (guanilat siklaz C agonisti) kullanılabilir.
  - **İshal ön planda ise: Loperamid** (opioid agonisti), **Alosetron** (5HT-3 antagonisti) veya **kolestiramin** (safra asit bağlayıcı) kullanılabilir.

363

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 109

109.bulantı-kusma-kilo kaybı ve demir eksikliği olan hastada en az olası tanı ?
İrritabl bağırsak sendromu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tedavi

- **Glutensiz diyet** ana tedavidir. Refrakter hastalarda **steroid** kullanılabilir.
- **Peptidaz** tedavisi toksik gluten peptidlerini midede inaktive eder.
- **Refrakter çölyak** varlığında **diyete uyumsuzluk** akla getirilmelidir. Bunun dışında:
  - **Lenfoma gelişimi,** laktaz eksikliği, tropikal Sprue, kollajenöz kolit de eşlik ediyor olabilir.

TROPİKAL SPRUE

- Tropikal bölgelerde **kronik diyare, steatore, nutrisyonel eksiklikler** olduğunda akla gelmelidir.
- Hem klinik olarak hem de histopatolojik olarak **çölyak hastalığına benzer.**
- **Glutensiz diyet** uygulandığında diyete **yanıt alınamaması** durumlarında akla getirilmelidir.
- Tedavide **tetrasiklin** ve **folat** replasmanı verilir.

WHİPPLE HASTALIĞI

- **Tropheryma whipplei'ye** bağlı gelişir. Steatoreye + **multi-sistemik tutulumlar varlığında** akla gelmelidir.
  - **Ateş, artrit-artralji, lenfadenopati, hiperpigmentasyon, kardiyak tutulum ve nörolojik bulgular**
  - Aynı zamanda **protein kaybettiren enteropati** sebebidir. Hastalarda **ödem** de eşlik edebilir.
- **Steatore + multi-sistemik tutulum + PAS (+) makrofajlar** görülmesi ile tanı koyulur.
- Tedavide **seftriakson, Penisilin G** veya **Meropenem** kullanılabilir. Ardından 1 yıl **idame trimetoprim-sulfametoksazol** önerilir. Tedavi edilmediğinde oldukça **mortal** seyreden bir hastalıktır.

+ Malabsorbsiyon bulguları olup biyopside PAS (+) makrofajlar görülen bir hastada:
  - **Multi-sistemik tutulumlar varlığında ------> Whipple hastalığı**
  - **Eşlik eden HIV enfeksiyonu varlığında ----------> M.Avium intracellulare (MAC) enfeksiyonu düşün!**

ABETALİPOPROTEİNEMİ

- **Şilomikron defekti** vardır. **Biyopside** epitel hücreleri **yağ ile doludur ve tanı koydurucudur.**
- **Serum kolesterol ve trigliserit** düzeyleri **düşük** beklenir.
- E vitamini eksikliği**, ataksi, retinitis pigmentosa, retinopati** görülebilir.
- Periferik yaymada **akantositler** görülür. Tedavide **trigliserit kısıtlı** diyet ve yağda eriyen vitaminler verilir.

BAKTERİYEL AŞIRI ÇOĞALMA SENDROMU

- Özellikle **yaşlılarda** malabsorbsiyonun **en önemli** nedenidir.
- Temelde neden **motilitesinin yavaşlaması** ve **hipoasiditedir. Steatore ve malabsorbsiyon** gelişir.
- Ayrıca bakteriler B12'yi kullanıp folat üretirler. Dolayısıyla serumda **B12 düşük, Folat yüksek** saptanabilir.
- Tanıda **14C-ksiloz solunum testi** veya ince bağırsak **aspirat kültürü**nde bakteri üremesi **(altın standart).**
- Tedavide **Rifaksimin** kullanılır.

PROTEİN KAYBETTİREN ENTEROPATİLER

- **Serum albumin ve globulin düzeyinde azalma + periferik ödem** ile karakterize bir tablodur.
- Ülseratif kolit, çölyak hastalığı, menetrier hastalığı gibi mukozal hasar yapan durumlarda ve
- **Lenfatik drenajın bozulduğu, sağ kalp yetmezliği, lenfoma, intestinal lenfanjektazide** görülebilir.
  - Lenfatik bozuklukla ilişkili durumlar hipoproteinemi ve ödeme ek olarak **lenfopeni** de görülebilir.
- **Tanıda** protein malabsorbsiyonunu gösteren **fekal alfa-1 antitripsin klirensi** kullanılır.
- Tedavide **orta zincirli yağ asitleri** verilir.

Disakkaridaz eksikliği (B3)

- **Laktaz eksikliği** karbonhidrat malabsorbsiyonunun **en sık** nedenidir.
- **Osmotik diyare**ye yol açarlar. Tanıda **H2 nefes testi** kullanılır.

PANKREAS YETMEZLİĞİ

- En sık nedeni **alkol** kullanımına bağlı **kronik pankreatittir.**
- **Fekal elastaz** tarama testi olarak kullanılır.
- **Bentiromide** testi ve **sekretin uyarı testi** (altın standart) tanıda çok değerlidir.

KISA BAĞIRSAK SENDROMU

- **İnce bağırsak rezeksiyonu** sonrası görülür. **İleum rezeksiyonu** da olursa tablo ağırlaşır.
- Klinikte steatoreye ek olarak **kalsiyum oksalat taşları, kolesterol safra taşları** görülebilir.
- **Anyon gap artmış metabolik asidoz** varlığında akla **D-laktik asidoz** getirilmelidir.
- Tedavide bağırsak hiperplazisi sağlayan **glukagon benzeri peptit-2 (GLP 2)** agonisti **Teduglutide** kullanılır.

İRRİTABLE BAĞIRSAK SENDROMU

- **Organik patolojinin olmadığı,** fonksiyonel bir bağırsak hastalığıdır. Kadınlarda daha sık görülür.
- **İshal, kabızlık** veya **karışık** tip olmak üzere üç şekilde de seyredebilir.

ROMA-IV tanı kriterleri

+ **Son 3 aydır,** haftada en az bir gün **karın ağrısı** ve eşlik eden en az 2 parametre varlığında tanı koyulur:
  1. Defekasyon ile rahatlama
  2. Gaita çıkış sayısında değişiklikler (sık ya da nadir)

Klinik Bilimler 109. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 157

- İBS tanısı konması için **alarm bulgularının olmaması** gerekir:
- **Alarm bulguları:**
  - >50 yaş yeni başlayan semptomlar
  - Gece dışkılama ihtiyacı ile uykudan uyanma
  - Kilo kaybı, B semptomları varlığı, kanlı dışkılama, gaitada gizli kan pozitifliği
  - Demir eksikliği anemisi

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 109

109.bulantı-kusma-kilo kaybı ve demir eksikliği olan hastada en az olası tanı ?
İrritabl bağırsak sendromu

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

HLA DQ2 ve HLA DQ8'in çölyak hastalığında ne anlama geldiğinin bilinmesi önemlidir. **Bu testlerin negatif olması çölyak hastalığını ekarte ettirir ancak pozitif olması kişinin çölyak hastası olduğu anlamına gelmez.**
Yani bir kişinin çölyak hastalığı olabilmesi için bu doku gruplarına sahip olması gerekir. Ancak bu doku gruplarına sahip olması çölyak hastası olacağı anlamına gelmez. **Doğru Cevap: D**

93. Elli beş yaşında bir erkek hasta, son 6 aydır devam eden kilo kaybı, kronik ishal, eklem ağrıları ve giderek artan halsizlik şikayetleri ile başvuruyor. Fizik muayenede karında yaygın lenfadenopati ve hiperpigmente cilt lezyonları saptanıyor. Laboratuvar incelemesinde hipoalbüminemi, demir eksikliği anemisi ve düşük serum kalsiyum düzeyleri tespit ediliyor. Endoskopik incelemede duodenumda beyazımsı plaklar görülüyor ve biyopsi yapılıyor.

Bu hastada alınan biyopside aşağıdaki bulgulardan hangisinin görülmesi daha olasıdır?

A) Non-kazeifiye granülomlar
B) Villuslarda atrofi ve kript hiperplazisi
C) PAS pozitif makrofaj
D) Kongo red ile pozitif boyanma
E) İntestinal lenfanjiektazi

Whipple hastalığı, Tropheryma whipplei'ye bağlı gelişen bakteriyel nedenli bir malabsorbsiyon sendromudur.
Bu vaka sorusunda olduğu gibi malabsorbsiyona eşlik eden **multi-sistemik tutulum varlığında** akla gelmelidir.
Hastalarda **ateş, artrit-artralji, lenfadenopati, hiperpigmentasyon, kardiyak tutulum ve nörolojik bulgular** gibi diğer malabsorbsiyon yapan hastalıklarda beklenmeyen bulgular görülebilir.
Aynı zamanda **protein kaybettiren enteropati** sebebidir. Hastalarda **ödem** de eşlik edebilir.
Steatore + multi-sistemik tutulumlar olan bir hastada biyopside **PAS (+) makrofajlar** görülmesi ile tanı koyulur.
Tedavide **seftriakson, Penisilin G** veya **Meropenem** kullanılabilir. Ardından 1 yıl **idame trimetoprim-sulfametoksazol** önerilir. Tedavi edilmediğinde oldukça **mortal** seyreden bir hastalıktır.
Verilen vakada hastanın malabsorbsiyonuna eşlik eden **hiperpigmentasyon, eklem bulguları** ve **batın içi LAP varlığı** gibi multisistemik tutulum bulgularının olması en olası tanıyı **whipple hastalığı** yapar ve histopatolojisinde **PAS pozitif makrofaj** görülmesi beklenir. **Doğru Cevap: C**

94. **Aşağıda verilen malabsorbsiyon hastalıkları ile tanılarında kullanılan testler arasında yapılan eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?**

A) Whipple hastalığı - Kültür
B) Bakteri aşırı çoğalması C14-ksiloz solunum testi
C) Steatore - Kantitatif yağ absorbsiyon testi
D) Kronik pankreatit - Bentiromid testi
E) Laktoz intoleransı - H2 solunum testi

Doğru Cevap: A

Bir önceki soruda açıklandığı gibi **whipple hastalığının tanısı** klinik bulgular (**multisistemik tutulumlar**) + biyopside **PAS pozitif makrofajların** görülmesi ile konur. Whipple hastalığı

Klinik Bilimler 109. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 299

95. Otuz iki yaşında bir erkek hasta, karın ağrısı, sık dışkılama ve ishal şikayetleri ile başvuruyor. Fizik muayenede alt kadranlarda hassasiyet saptanıyor. Laboratuvar incelemesinde hafif lökositoz tespit ediliyor. Gaita mikroskobisinde lökosit ve eritrosit görülüyor.

Bu hasta için aşağıdaki tanılardan hangisi daha az olasıdır?

A) Ülseratif kolit
B) Crohn hastalığı
C) Bakteriyel dizanteri (Shigella, Salmonella gibi)
D) İnfeksiyöz enterit
E) İrritabl bağırsak sendromu

İrritabl bağırsak sendromu, altta yatan **organik patolojinin olmadığı,** fonksiyonel bir bağırsak hastalığıdır. Kadınlarda daha sık görülür. **İshal, kabızlık** veya **karışık** tip olmak üzere üç şekilde de seyredebilir.
İBS tanısı konması için **alarm bulgularının olmaması** gerekir:
Alarm bulguları:
>50 yaş yeni başlayan semptomlar, Gece dışkılama ihtiyacı ile uykudan uyanma, Kilo kaybı, B semptomları varlığı, kanlı dışkılama, gaitada gizli kan pozitifliği, Demir eksikliği anemisi , Ailede kolorektal kanser veya inflamatuar bağırsak hastalığı öyküsü varlığı sayılabilir.
Verilen vakada hastanın gaitasında lökosit ve eritrosit saptanması, kanda lökositozunun olması altta yatan bir organik patoloji varlığını düşündürmeli ve İBS tanısından uzaklaşılmalıdır.
Doğru Cevap: E

96.

I. Apendektomi öyküsü ve sigara kullanımı risk faktörüdür
II. Patolojide non-kazeifiye granülomlar görülmesi Crohn hastalığı lehinedir
III. Total proktokolektomi + ileal poş-anal anastomoz altın standart cerrahi tedavidir

Crohn hastalığı ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve II
C) I ve III
D) II ve III
E) Hepsi

Crohn hastalığı (CH)gelişiminde **NOD2 (CARD15)** mutasyonu etkilidir. **Sigara** kullanımının **CH'da risk faktörü**dür.
Sigara kullanımı ve apendektomi öyküsünün **koruyucu** olduğu hastalık **ülseratif kolittir.**
CH, ağızdan anüse her yeri tutabilir. **En sık terminal ileum + kolon** (ileokolonik).
Tutulum **segmental** (atlamalı) ve **transmuraldir** (tam kat).

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 110

110.ödem + hipoproteinemi + intestinal protein kaybı olan hastada yapılması gereken tanısal tetkik ?

Alfa-1 antitripsin klirens ölçümü

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

- Diyete rağmen şikayetleri devam eden hastalarda öncelikle **diyete uyumsuzluk** akla getirilmelidir. Diyete uyumsuzluğun olmadığı refrakter durumlarda ise eşlik eden çeşitli patolojile akla getirilmelidir:
  - Lenfoma gelişimi
  - Laktaz eksikliği
  - Tropikal Sprue
  - Kollajenöz kolit

TROPİKAL SPRUE

- Enfeksiyöz olduğu düşünülmektedir.
- Tropikal bölgelerde **kronik diyare, steatore, nutrisyonel eksiklikler** olduğunda akla gelmelidir.
- Hem klinik olarak hem de histopatolojik olarak **çölyak hastalığına benzer.** Ancak hem tropikal bölgelere seyahat öyküsü varlığında; hem de hastalara **glutensiz diyet** uygulandığında diyete **yanıt alınamaması** durumlarında akla getirilmelidir.
- Tedavide **tetrasiklin** ve **folat** replasmanı verilir.

WHİPPLE HASTALIĞI

- **Tropheryma whipplei'ye** bağlı gelişen bakteriyel nedenli bir malabsorbsiyon sendromudur.
- Steatoreye eşlik eden **multi-sistemik tutulum varlığında** akla gelmelidir.
  - Hastalarda **ateş, artrit-artralji, lenfadenopati, hiperpigmentasyon, kardiyak tutulum ve nörolojik bulgular** gibi diğer malabsorbsiyon yapan hastalıklarda beklenmeyen bulgular görülebilir.
  - Aynı zamanda **protein kaybettiren enteropati** sebebidir. Hastalarda **ödem** de eşlik edebilir.
- Steatore + multi-sistemik tutulumlar olan bir hastada biyopside **PAS (+) makrofajlar** görülmesi ile tanı koyulur.
- Tedavide **seftriakson, Penisilin G** veya **Meropenem** kullanılabilir. Ardından 1 yıl **idame trimetoprim-sulfametoksazol** önerilir. Tedavi edilmediğinde oldukça **mortal** seyreden bir hastalıktır.

+ Malabsorbsiyon bulguları olup biyopside PAS (+) makrofajlar görülen bir hastada:
  - **Multi-sistemik tutulumlar varlığında ----------> Whipple hastalığı**
  - **Eşlik eden HIV enfeksiyonu varlığında ----------> M.Avium intracellulare (MAC) enfeksiyonu düşün!**

ABETALİPOPROTEİNEMİ

- **Şilomikron defekti** vardır. Dolayısıyla bağırsaklardan emilen lipitler enterositlerden dolaşıma verilemez.
- **Biyopside** epitel hücrelerei **yağ ile doludur ve tanı koydurucudur (hatırla:** histopatolojisi **diffüz ve spesifik** olan hastalıklardan birisidir**).**
- Lipitlerin dolaşıma taşınmasında sorun olduğu için **serum kolesterol ve trigliserit** düzeyleri **düşük** beklenir.
- Klinikte E vitamini eksikliği**, ataksi, retinitis pigmentosa, retinopati** görülebilir. Periferik yaymada **akantositler** görülür.
- Tedavide **trigliserit kısıtlı** diyet ve yağda eriyen vitaminler verilir.

BAKTERİYEL AŞIRI ÇOĞALMA SENDROMU

- Özellikle **yaşlılarda** malabsorbsiyonun **en önemli** nedenidir.
- Normalde bağırsak florası distal ince bağırsak ve kolonda yoğundur. Bu floranın proksimal ince bağırsakta yoğunlaşmasına **bakteriyel aşırı çoğalma sendromu** denir. Artan bakteriler **safra asitlerini parçaladığı** için **yağ ve yağda eriyen vitaminlerin** emiliminde sorun olur. **Steatore ve malabsorbsiyon** gelişir.
- Ayrıca artan bakteriler B12'yi kullanıp folat üretirler. Dolayısıyla serumda **B12 düşük, Folat yüksek** saptanabilir.
- Temelde en en önemli sebep bağırsak **motilitesinin yavaşlamasıdır.** Ayrıca **hipoasidite** de patofizyolojide önemlidir.
- Hipotiroidi, diyabet, amiloidoz, skleroderma, akromegali gibi bağırsak motilitesinin yavaşladığı durumlarda; gastrektomi veya PPI kullanımı gibi hipoasidite yapan durumlarda ve Crohn hastalığı, enterik fistüller gibi bağırsak anatomisinin bozulduğu durumlarda görülebilir.

Klinik Bilimler 110. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 362

PROTEİN KAYBETTİREN ENTEROPATİLER

- Renal kayıp olmaksızın **serum albumin ve globulin düzeyinde azalma** ve buna bağlı **periferik ödem** ile karakterize bir tablodur.
- Ülseratif kolit, çölyak hastalığı, menetrier hastalığı gibi mukozal hasar veya mukozal geçirgenlik artışı yapan hastalıklarda görülebilir.
- Bunun dışında **lenfatik drenajın bozulduğu**, lenfatik obstruksiyon yapan **sağ kalp yetmezliği, lenfoma, intestinal lenfanjektazi** gibi durumlarda da görülebilir.

362

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 110

110. ödem + hipoproteinemi + intestinal protein kaybı olan hastada yapılması gereken tanısal tetkik ?
Alfa-1 antitripsin klirens ölçümü

Klinik Bilimler 110. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 363

- Lenfatik bozuklukla ilişkili durumlar hipoproteinemi ve ödeme ek olarak **lenfopeni** de görülebilir.
- **Tanıda** protein malabsorbsiyonunu gösteren **fekal alfa-1 antitripsin klirensi** kullanılır.
- Tedavide **orta zincirli yağ asitleri** verilir (uzun zincirli yağ asitleri gibi lenfatik sisteme değil, direkt portal sisteme emilir).

DİSAKKARİDAZ EKSİKLİĞİ

- Disakkarid eksikliğinde emileyen karbonhidratlar **osmotik diyare**ye yol açarlar.
- **Laktaz eksikliği** karbonhidrat malabsorbsiyonunun **en sık** nedenidir.
  - **Süt ürünlerinin** alınması sonrası **karın ağrısı, gaz ve ishal** görülür.
  - Tanıda **H2 nefes testi** kullanılır.

PANKREAS YETMEZLİĞİ

- En sık nedeni **alkol** kullanımına bağlı **kronik pankreatittir.**
- **Fekal elastaz** tarama testi olarak kullanılır.
- **Bentiromide** testi ve **sekretin uyarı testi** (altın standart) tanıda çok değerlidir.
- Tedavide pankreatik enzim replasmanı yapılır.

KISA BAĞIRSAK SENDROMU

- **İnce bağırsak rezeksiyonu** sonrası görülür. Kolonda yalnızca su emilimi olduğu için kolon rezeksiyonu sonrası beklenmez.
- **İleum rezeksiyonu** da olursa emilemeyen safra asitlerine bağlı malabsorbsiyon tablosu ağırlaşır.
- Klinikte steatoreye ek olarak **kalsiyum oksalat taşları, kolesterol safra taşları** görülebilir.
- Kısa bağırsak sendromu olan bir bireyde **anyon gap artmış metabolik asidoz** varlığında akla **D-laktik asidoz** getirilmelidir.
- Tedavide bağırsak hiperplazisi sağlayan **glukagon benzeri peptit-2 (GLP 2)** agonisti **Teduglutide** kullanılır.

İRRİTABLE BAĞIRSAK SENDROMU

- İBS altta yatan **organik patolojinin olmadığı,** tekrarlayan karın ağrısı ve dışkılama alışkanlığında değişiklik ile karakterize **fonksiyonel** bir bağırsak hastalığıdır. **Kadınlarda** daha sık görülür.
- **İshal, kabızlık** veya **karışık** tip olmak üzere üç şekilde de seyredebilir.
- Tanısında **ROMA-IV** kriterleri kullanılır.

ROMA-IV tanı kriterleri

+ **Son 3 aydır,** haftada en az bir gün **karın ağrısı** ve eşlik eden en az 2 parametre varlığında tanı koyulur:
  1. Defekasyon ile rahatlama
  2. Gaita çıkış sayısında değişiklikler (sık ya da nadir)
  3. Gaita kıvamında/görüntüsünde değişiklikler
+ Şikayetlerin en az **6 ay** önce başlaması ve son 3 aydır tanı kriterlerini doldurması gerekir.

- **ROMA-IV** tanı kriterlerini karşılayan hastalarda İBS tanısı koyulabilmesi için **alarm bulgularının olmaması** gerekir. Alarm bulguları varlığında İBS tanısı koymadan mutlaka ileri araştırma yapmak gerekir.
- **Alarm bulguları:**
  - >50 yaş yeni başlayan semptomlar
  - Gece dışkılama ihtiyacı ile uykudan uyanma
  - Kilo kaybı, B semptomları varlığı
  - Kanlı dışkılama, gaitada gizli kan pozitifliği
  - Demir eksikliği anemisi
  - Ailede kolorektal kanser veya inflamatuar bağırsak hastalığı öyküsü varlığı
- **Tedavi**
  - Öncelikle hastayı bilgilendirmek ve altta yatan organik bir patoloji olmadığını açıklamak gerekir.
  - **Düşük FODMAP** (fermente oligo-di-mono sakkarid, polyol) içeren diyet önerilir.
  - **Karın ağrısı:** Anti-spazmotik ajanlar (Otilonyum, mebeverin gibi), trisiklik antidepresanlar veya SSRI kullanılabilir.
  - **Kabızlık ön planda ise: Polietilen glikol** (osmotik laksatif), **Prucalopride** (5-HT4 agonisti), **Lubiprostone** (klor kanal aktivatörü), **Linaclotid** (guanilat siklaz C agonisti) kullanılabilir.
  - **İshal ön planda ise: Loperamid** (opioid agonisti), **Alosetron** (5HT-3 antagonisti) veya **kolestiramin** (safra asit bağlayıcı) kullanılabilir.

363

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 110

110.ödem + hipoproteinemi + intestinal protein kaybı olan hastada yapılması gereken tanısal tetkik ?
Alfa-1 antitripsin klirens ölçümü

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Klinik Bilimler 110. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 157

Tedavi

- **Glutensiz diyet** ana tedavidir. Refrakter hastalarda **steroid** kullanılabilir.
- **Peptidaz** tedavisi toksik gluten peptidlerini midede inaktive eder.
- **Refrakter çölyak** varlığında **diyete uyumsuzluk** akla getirilmelidir. Bunun dışında:
  - **Lenfoma gelişimi,** laktaz eksikliği, tropikal Sprue, kollajenöz kolit de eşlik ediyor olabilir.

TROPİKAL SPRUE

- Tropikal bölgelerde **kronik diyare, steatore, nutrisyonel eksiklikler** olduğunda akla gelmelidir.
- Hem klinik olarak hem de histopatolojik olarak **çölyak hastalığına benzer.**
- **Glutensiz diyet** uygulandığında diyete **yanıt alınamaması** durumlarında akla getirilmelidir.
- Tedavide **tetrasiklin** ve **folat** replasmanı verilir.

WHİPPLE HASTALIĞI

- **Tropheryma whipplei'ye** bağlı gelişir. Steatoreye + **multi-sistemik tutulumlar varlığında** akla gelmelidir.
  - **Ateş, artrit-artralji, lenfadenopati, hiperpigmentasyon, kardiyak tutulum ve nörolojik bulgular**
  - Aynı zamanda **protein kaybettiren enteropati** sebebidir. Hastalarda **ödem** de eşlik edebilir.
- **Steatore + multi-sistemik tutulum + PAS (+) makrofajlar** görülmesi ile tanı koyulur.
- Tedavide **seftriakson, Penisilin G** veya **Meropenem** kullanılabilir. Ardından 1 yıl **idame trimetoprim-sulfametoksazol** önerilir. Tedavi edilmediğinde oldukça **mortal** seyreden bir hastalıktır.

+ Malabsorbsiyon bulguları olup biyopside PAS (+) makrofajlar görülen bir hastada:
  - **Multi-sistemik tutulumlar varlığında ------> Whipple hastalığı**
  - **Eşlik eden HIV enfeksiyonu varlığında ----------> M.Avium intracellulare (MAC) enfeksiyonu düşün!**

ABETALİPOPROTEİNEMİ

- **Şilomikron defekti** vardır. **Biyopside** epitel hücreleri **yağ ile doludur ve tanı koydurucudur.**
- **Serum kolesterol ve trigliserit** düzeyleri **düşük** beklenir.
- E vitamini eksikliği**, ataksi, retinitis pigmentosa, retinopati** görülebilir.
- Periferik yaymada **akantositler** görülür. Tedavide **trigliserit kısıtlı** diyet ve yağda eriyen vitaminler verilir.

BAKTERİYEL AŞIRI ÇOĞALMA SENDROMU

- Özellikle **yaşlılarda** malabsorbsiyonun **en önemli** nedenidir.
- Temelde neden **motilitesinin yavaşlaması** ve **hipoasiditedir. Steatore ve malabsorbsiyon** gelişir.
- Ayrıca bakteriler B12'yi kullanıp folat üretirler. Dolayısıyla serumda **B12 düşük, Folat yüksek** saptanabilir.
- Tanıda **14C-ksiloz solunum testi** veya ince bağırsak **aspirat kültürü**nde bakteri üremesi **(altın standart).**
- Tedavide **Rifaksimin** kullanılır.

PROTEİN KAYBETTİREN ENTEROPATİLER

- **Serum albumin ve globulin düzeyinde azalma** + **periferik ödem** ile karakterize bir tablodur.
- Ülseratif kolit, çölyak hastalığı, menetrier hastalığı gibi mukozal hasar yapan durumlarda ve
- **Lenfatik drenajın bozulduğu, sağ kalp yetmezliği, lenfoma, intestinal lenfanjektazide** görülebilir.
  - Lenfatik bozuklukla ilişkili durumlar hipoproteinemi ve ödeme ek olarak **lenfopeni** de görülebilir.
- **Tanıda** protein malabsorbsiyonunu gösteren **fekal alfa-1 antitripsin klirensi** kullanılır.
- Tedavide **orta zincirli yağ asitleri** verilir.

Disakkaridaz eksikliği (B3)

- **Laktaz eksikliği** karbonhidrat malabsorbsiyonunun **en sık** nedenidir.
- **Osmotik diyare**ye yol açarlar. Tanıda **H2 nefes testi** kullanılır.

PANKREAS YETMEZLİĞİ

- En sık nedeni **alkol** kullanımına bağlı **kronik pankreatittir.**
- **Fekal elastaz** tarama testi olarak kullanılır.
- **Bentiromide** testi ve **sekretin uyarı testi** (altın standart) tanıda çok değerlidir.

KISA BAĞIRSAK SENDROMU

- **İnce bağırsak rezeksiyonu** sonrası görülür. **İleum rezeksiyonu** da olursa tablo ağırlaşır.
- Klinikte steatoreye ek olarak **kalsiyum oksalat taşları, kolesterol safra taşları** görülebilir.
- **Anyon gap artmış metabolik asidoz** varlığında akla **D-laktik asidoz** getirilmelidir.
- Tedavide bağırsak hiperplazisi sağlayan **glukagon benzeri peptit-2 (GLP 2)** agonisti **Teduglutide** kullanılır.

İRRİTABLE BAĞIRSAK SENDROMU

- **Organik patolojinin olmadığı,** fonksiyonel bir bağırsak hastalığıdır. Kadınlarda daha sık görülür.
- **İshal, kabızlık** veya **karışık** tip olmak üzere üç şekilde de seyredebilir.

ROMA-IV tanı kriterleri

+ **Son 3 aydır,** haftada en az bir gün **karın ağrısı** ve eşlik eden en az 2 parametre varlığında tanı koyulur:
  1. Defekasyon ile rahatlama
  2. Gaita çıkış sayısında değişiklikler (sık ya da nadir)
  3. Gaita kıvamında/görüntüsünde değişiklikler
+ Şikayetlerin en az **6 ay** önce başlaması ve son 3 aydır tanı kriterlerini doldurması gerekir.

- İBS tanısı konması için **alarm bulgularının olmaması** gerekir:
- **Alarm bulguları:**
  - >50 yaş yeni başlayan semptomlar
  - Gece dışkılama ihtiyacı ile uykudan uyanma
  - Kilo kaybı, B semptomları varlığı, kanlı dışkılama, gaitada gizli kan pozitifliği
  - Demir eksikliği anemisi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 110

110. ödem + hipoproteinemi + intestinal protein kaybı olan hastada yapılması gereken tanısal tetkik ?
Alfa-1 antitripsin klirens ölçümü

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İleri yaş hastalarda kronik ishal-**malabsorbsiyon** tablosunun **en önemli** nedenlerinden birisi barsak hareketliliğinin yavaşlaması sonucu gelişen **bakteriyel aşırı çoğalma sendromudur**.

Temelde en en önemli sebep bağırsak **motilitesinin yavaşlamasıdır**. Ayrıca **hipoasidite** de patofizyolojide önemlidir.

Hipotiroidi, diyabet, amiloidoz, skleroderma, akromegali gibi bağırsak motilitesinin yavaşladığı durumlarda; gastrektomi veya PPI kullanımı gibi hipoasidite yapan durumlarda ve Crohn hastalığı, enterik fistüller gibi bağırsak anatomisinin bozulduğu durumlarda görülebilir.

Bu sendromun en önemli özelliklerinden birisi de bakterilerin enzimatik aktiviteleri nedeniyle B12'yi kullanıp folat üretimi yapmalarıdır. Dolayısıyla hastalarda **B12 düzeyi düşük folat düzeyi ise yüksek** beklenir.

Tanıda **14C-ksiloz solunum testi** veya ince bağırsak **aspirat kültürü**nde bakteri üremesi (**altın standart**) kullanılır. Tedavisinde **Rifaksimin** kullanılır. **Doğru Cevap: A**

(86 ve 87. soruların açıklamaları ortaktır.)

86. Otuz beş yaşında erkek hasta kronik diyare ve kilo kaybı nedeniyle başvuruyor. Hastanın kan sayımında lenfopeni ve kan lipid ile albümin düzeylerinde düşüklük bulunuyor. Gaita incelemesinde bol miktarda yağ asidi ve kas lifi saptanıyor. Gaitada günlük yağ atılımı 22 gr bulunuyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Crohn hastalığı
B) Kronik pankreatit
C) İntestinal lenfanjiektazi
D) Abetalipoproteinemi

Klinik Bilimler 110. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 297

87. **Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin protein kaybettiren enteropatiye yol açması daha az olasıdır?**

A) Sağ kalp yetmezliği
B) Lenfoma
C) Menetrier hastalığı
D) Çölyak hastalığı
E) Bakteriyel aşırı çoğalma sendromu

Protein kaybettiren enteropatiler, renal kayıp olmaksızın **serum albumin ve globulin düzeyinde azalma** ve buna bağlı **periferik ödem** ile karakterize bir tablodur.

Ülseratif kolit, çölyak hastalığı, menetrier hastalığı gibi mukozal hasar veya mukozal geçirgenlik artışı yapan hastalıklarda görülebilir.

Bunun dışında **lenfatik drenajın bozulduğu**, lenfatik obstruksiyon yapan **sağ kalp yetmezliği, lenfoma, intestinal lenfanjektazi** gibi durumlarda da görülebilir.

Lenfatik bozuklukla ilişkili durumlar **hipoproteinemi** ve ödeme ek olarak **lenfopeni** de görülebilir.

Tanıda protein malabsorbsiyonunu gösteren **fekal alfa-1 antitripsin klirensi** kullanılır.

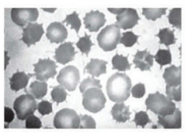
Tedavide **orta zincirli yağ asitleri** verilir (uzun zincirli yağ asitleri gibi lenfatik sisteme değil, direkt portal sisteme emilir).

İlk sorudaki hastada verilen tablo en çok lenfanjiektazi ile uyumludur. Başvuru şikayetleri ve klinik tablo diğer seçeneklerde verilen patolojilerde de görülebilir. Ancak özellikle **lenfopeni** ve **kan lipid düşüklüğü** lenfanjiktaziye yönlendirmektedir.

Doğru Cevap: E

88. On sekiz yaşında erkek hasta halsizlik, yorgunluk ve uzun süredir var olan ishal yakınmaları ile başvuruyor. Laboratuarda trigliserid düzeyinde düşüklük dikkati çekiyor. Tam kan sayımında anemi saptanan hastanın periferik yayması aşağıda verilmiştir.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?



A) Çölyak hastalığı
B) Whipple hastalığı
C) Lenfanjiektazi
D) Abetalipoproteinemi
E) Crohn hastalığı

Abetalipoproteinemide şilomikron defekti vardır. Dolayısıyla bağırsaklardan emilen lipitler enterositlerden dolaşıma verilemez.

Biyopside epitel hücrelerei **yağ ile doludur ve tanı koydurucudur.**

Lipitlerin dolaşıma taşınmasında sorun olduğu için **serum kolesterol ve trigliserit** düzeyleri **düşük** beklenir.

Klinikte E vitamini eksikliği**, ataksi, retinitis pigmentosa, retinopati** görülebilir. Periferik yaymada **akantositler** görülür.

Tedavide **trigliserit kısıtlı** diyet ve yağda eriyen vitaminler verilir.

Vakada da hastanın steatore (malabsorbsiyon) tablosuna ek olarak periferik yaymada **akantositlerin** olması en olası tanıyı abetalipoproteinemi yapmaktadır. **Doğru Cevap: D**

89. Yirmi üç yaşında kadın hasta aralıklı karın ağrısı, karında şişkinlik ve ishal şikayetleri ile başvuruyor. Yapılan laboratuvar testlerinde hemoglobin 8.1 g/ dl, MCV 72 fl, ferritin 15 ng/ml saptanıyor. Gaitada gizli kan testleri negatif ve jinekolojik muayenesi normal olarak bulunuyor.

Bu hastada bir sonraki aşamada aşağıdaki testlerden hangisinin istenmesi en uygundur?

A) Batın ultrasonografisi
B) Batın tomografisi
C) Anti endomisyum IgA antikoru ve serum IgA düzeyi
D) Kolonoskopi
E) Kemik iliği biyopsisi

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

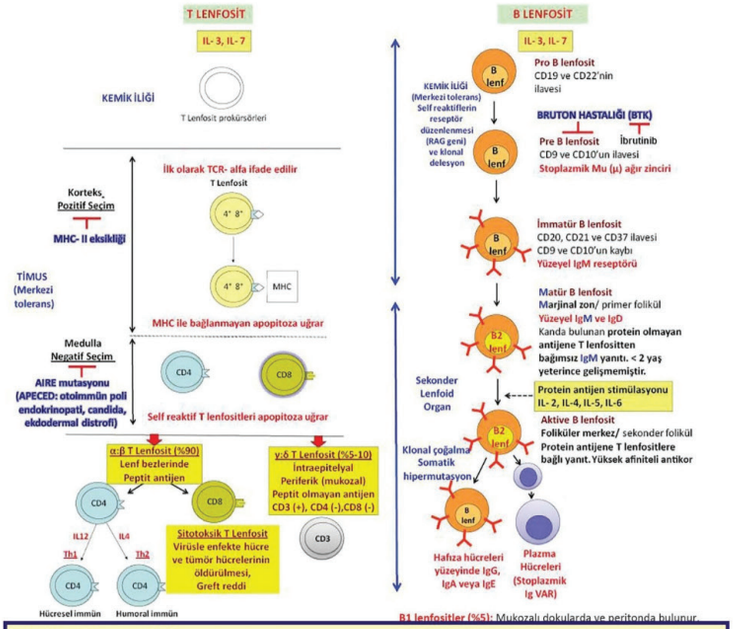
Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

LENFOİD SERİ HÜCRELERİ

LENFOSİTLER

T ve B lenfositleri kazanılmış immün sistem (spesifik) hücresi olmasına rağmen doğal immün sistem hücresi olarak görev yapan tek lenfosit NK hücreleridir. T ve B lenfositleri geniş bir çekirdeğe ve küçük agranüler bir sitoplazmaya sahiptir. Büyük granüler lenfositler ise NK (Doğal öldürücü) hücreleridir.



Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 056

Timus medullasında öz antijenlerin sunulmasından sorumlu olan transkripsiyon faktörü AIRE'dir. AIRE mutasyonu sonucunda karşımıza çıkan polyglandular autoimmune syndrome (PAS-1) tip I; Otoimmun hipoparatiroidi (hipokalsemi), mükokutanöz kandidiasis (tedaviye dirençli) ve addison hastalığı ile karakterizedir.

T ve B lenfositleri kemik iliğinde gelişikten sonra T lenfositleri timüste olgunlaşırken, B lenfositleri kemik iliği ve payer plaklarında olgunlaşır. Her iki hücrede antijene spesifik cevap veren kazanılmış immün sistem hücreleridir.

αβ **T lenfosit (%90):** Lenf bezlerinde peptid antijenlerin sunumu ile aktivasyon kazanır. CD4 ve CD8 T lenfositleri bu grupta yer alır.

γδ **T lenfosit (gama delta T lenfosit, intraepitelyal): Kan ve dokularda erken dönemde lokal (mukozal) cevaptan sorumludur. Özellikle barsakların lamina propriasında bulunur. Genellikle bu hücrelerde CD4 ve CD8 bulunmaz (double negative cell). Bu nedenle periferik T lenfositlerde temel olarak CD3 bulunur.**

T lenfositleri antijeni TCR (T hücre reseptörü) ile tanırken B lenfositleri antijeni yüzeyel immünglobülinleri (IgM, IgG ve IgD) ile tanır. TCR'nin değişken (V: variable) ve sabit (C: Constant) bölümleri vardır. Ayrıca αβ veya γδ tipleri bulunur.

İLGİLİ NOTLAR

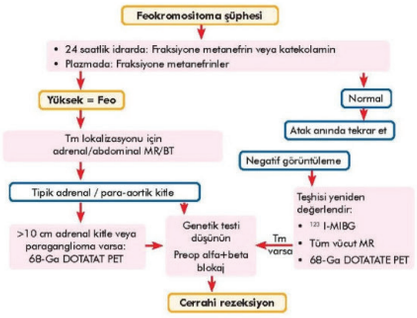
www.tusemportal.com

www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

- **Plazma serbest metanefrin** ölçümü **en sensitif** tanı testi olarak kabul edilmektedir. Spesifitesi idrar metanefrin ölçümüne göre daha düşüktür.
- **Klonidin supresyon testi** Feo tanısında kullanılabilir. Klonidin verildikten sonra katekolamin düzeyinin baskılanmaması Feo lehinedir.
- Metanefrin/ketakolamin artışı gösterildikten sonra **abdominal BT ya da MR** ile lokalizasyon çalışması yapılmalıdır.
- BT/MR ile tespit edilemeyen bir kitle varsa **MIBG sintigrafi,** tüm vücut MR veya **Galyum-68 DOTA PET/BT** yapılır, spesifiteleri BT ve MR'dan daha iyidir.
- BT veya MR'da >10 cm kitle saptanması halinde metastaz varlığının değerlendirilmesi (metastaz varlığı Feo'da malignite kriteridir) amacıyla yine Galyum-68 DOTA PET/BT önerilir.



Şekil: Feokromasitoma tanı algoritması

TEDAVİ

- Temel tedavi **cerrahidir**, cerrahiden önce hastalarda efektif kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır.
- Cerrahi öncesi medikal tedavide öncelikle **fenoksibenzamin** (non-spesifik alfa bloker) tercih edilir.
- Antihipertansif tedavide ACEİ veya kalsiyum kanal blokerleri de kullanılabilir. Ancak **tek başına beta bloker kullanılmaz.** Alfa blokaj yapılmadan yalnızca beta blokaj yapılırsa hipertansif kriz gelişebilir.
- Akut hipertansif kriz halinde **fentolamin,** sodyum nitroprusside veya nikardipin kullanılabilir.
- Ortostatik hipotansiyonun önlenmesi için volüm replasmanı yapılır.
- **Metirozin:** Tirozin hidroksilaz inhibisyonu ile katekolamin sentezini önler. Hipertansiyon tedavisinde kullanılabilir.

MULTİPLE ENDOKRİN NEOPLAZİLER (MEN)

Multiple Endokrin Neoplaziler

Hastalık	Gen	Neoplaziler	
MEN-1	Menin	**Paratiroid adenomu** (%90) **(En sık)** **Pankreatik tümörler** (%30-70) – Gastrinoma (>%50) **(En sık)** – İnsülinoma (%10-30) **Pitüiter adenom** (%15-50) – Prolaktinoma (%60) **(En sık)**	**Diğer tümörler** – Adrenal kortikal tümör (%20-70) – Lipom (>%33) – Anjiofibrom (%85) – Kollajenom (%70)
MEN-2A	RET	**Medüller tiroid karsinomu** (%90) **(En sık)** **Feokromasitoma** (>%50)	**Paratiroid adenomu** (%10-25)
MEN-2B (MEN-3)	RET	**Medüller tiroid karsinomu** (>%90) **(En sık)** **Feokromasitoma** (>%50)	**İlişkili anormallikler** (%40-50) – Mukozal nörinomlar – Marfanoid görünüm – Megakolon
MEN-4	CDKN1B	Paratiroid adenomu Hipofiz adenomu	Reprodüktif organ tümörleri Adrenal + renal tümör

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 298

OTOİMMÜN POLİENDOKRİN SENDROMLAR (OPS)

- OPS1 ve OPS2 olmak üzere iki tipe ayrılır.
- OPS1 çok nadir görülür ve infantlarda prezente olur. **AIRE** gen mutasyonu görülür.
- OPS2 daha sık görülen ve erişkinlerde prezente olan formudur.

298

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 299

Otoimmün Poliendokrin Sendromlar

OPS tip 1	OPS tip 2
• OR • AIRE gen mutasyonu • Çocuk • Kadın=Erkek • Asplenizm / immün yetmezlik görülebilir	• Poligenik kalıtım • HLA DR3 ve DR4 • Yetişkin • Kadınlarda daha sık • İmmün yetmezlik beklenmez
İlişkili hastalıklar	**İlişkili hastalıklar**
• **Mukokutanöz kandidiyazis (%100)** • **Hipoparatiroidizm (%85)** • **Addison hastalığı (%80)** • Hipogonadizm • Graves hastalığı/otoimmün tiroidit • Tip 1 Diabetes Mellitus • Alopesi • Kronik aktif hepatit • Vitiligo • Pernisiyöz anemi	• **Addison hastalığı (%70)** • Graves hastalığı/otoimmün tiroidit • Tip 1 Diabetes Mellitus • Hipogonadizm • Çölyak hastalığı • Myastenia gravis • Vitiligo • Alopesi • Pernisiyöz anemi • İdiyopatik trombositopeni

+ **Mukokutanöz kandidiyazis ve hipoparatiroidizm** tip 1 OPS'de çok sık görülen bulgular iken **tip 2 OPS'de beklenmez.**

DİYABETES MELLİTUS (DM)

Diyabetes mellitus sınıflandırması

1. **Tip-1 DM:** Genellikle immün aracılı β hücre yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliği gelişir.
2. **Tip-2 DM:** İnsülin direnci sonucu kısmi insülin eksikliği görülür.
3. **Spesifik diyabet tipleri**
   a. **Beta hücre gelişimi veya fonksiyonunda genetik defekte yol açan mutasyonlar (MODY)**
   b. **İnsülin etkinliğinde genetik mutasyon olması:** Tip-A insülin rezistansı, Leprechaunizm, Rabson Mendenhall sendromu, Lipodistrofi sendromu
   c. **Ekzokrin pankreas hastalıkları:** Hemokromatozis, kronik pankreatit, kistik fibrozis vb.
   d. **Endokrinopatiler:** Akromegali, Cushing send., Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidizm, Somatostatinoma, Aldosteronoma
   e. **İlaç ya da kimyasal ajana bağlı:** Glukokortikoid, epinefrin, beta adrenerjik agonist, tiyazid, kalsinörin ve mTOR inhibitörleri, asparajinaz
   f. **Gestasyonel diyabet**

MODY (MATURİTY ONSET DİABETES OF YOUNG) (GENÇLERDE GÖRÜLEN ERİŞKİN TİPİ DİYABET)

- **Otozomal dominant** geçişli bir hastalıktır, monogenik olarak kalıtılır.
- Yoğun **aile öyküsü** mevcuttur. Başlangıç yaşı genellikle <25'tir.
- Hastalar genellikle **normal kiloda** veya hafif kiloludur.
- **İnsülin otoantikorları negatif beklenir**, Tip 1 diyabetten ayırımında yardımcıdır.
- **İnsülin/c-peptit düşük beklenmez.**
- **Ilımlı hiperglisemi** beklenir.
- Temel sorun **insülin sekresyon bozukluğudur.**
- Özellikle HNF-1alfa (MODY 3)'te **sülfonilürelere belirgin yanıt** vardır.

MODY (Maturity Onset Diabetes of Young)

Alt tip	Genetik defekt
MODY 1	Hepatosit nükleer faktör (HNF) – 4 alfa
MODY 2	Glukokinaz
MODY 3 (**en sık**)	HNF- 1 alfa
MODY 4	İnsülin promoter faktör (IPF)-1
MODY 5	HNF- 1 Beta
MODY 6	Neuro-D1

299

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

ADRENOGENİTAL SENDROMLAR

- **Androjen fazlalığına** bağlı gelişen hastalıklardır. Gonadal veya adrenal bez kaynaklı olabilir.
- Androjen fazlalığının adrenale ait nedenleri arasında **adrenokortikal neoplaziler** (genellikle karsinomlarda görülür) ve **konjenital adrenal hiperplaziler (KAH)** yer alır.
- **KAH** OR, adrenal steroidlerin biyosentezinden sorumlu bir enzimin herediter kusuruyla karakterize, kalıtsal bir grup hastalıktır. En sık enzim kusuru **21 hidroksilaz eksikliğidir.** (%90) Artmış androjenik aktiviteye bağlı kadınlarda maskülinizasyon (klitoris hipertrofisi, oligomenore, aşırı kıllanma, akne), erkeklerde dış genital organların büyümesi ve puberte prekoks görülebilir. Erkekler fertildir ancak oligospermi vardır.

ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK

- **Üç majör tipi:** Primer akut adrenokortikal yetmezlik (adrenal kriz), **primer** kronik adrenokortikal yetmezlik **(Addison hastalığı),** sekonder adrenokortikal yetmezlik.
- Hastalarda ilerleyici güçsüzlük ve yorgunluk, anoreksi, bulantı, kilo kaybı ve ishal sık görülür. Primer yetmezlikte MSH artışına bağlı deride hiperpigmentasyon, aldosteron sentezinin azalmasına bağlı hiperkalemi, hiponatremi ve hipotansiyon görülür.

PRİMER AKUT ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK

Nedenleri:

- Kronik adrenokortikal yetmezliği olan hastalarda **herhangi bir stres sonrası.**
- Dışarıdan kortikosteroid alan hastalarda **steroidlerin aniden kesilmesi** veya **akut strese yanıt verecek şekilde dozun arttırılmaması.**
- **Masif adrenal kanamalar** (uzamış ve zor doğum, DİK, antikoagülan tedavi alanlarda cerrahi sonrası)
- **Waterhouse-Friderichsen sendromu:** Bazı bakteriyel enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsisin bir komplikasyonudur. En sık nedeni **Niesseria meningitidis** sepsisidir. Bunun dışında Pseudomonas, Haemophilus influenzae, pnömokoklar da neden olabilir. Her yaşta görülebilir ancak çocuklarda daha sıktır.

PRİMER KRONİK ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK (ADDİSON HASTALIĞI)

- Adrenal korteksin **progresif yıkımına** bağlı gelişir. Tipik klinik belirtiler korteksin %90'ından fazlası yıkıldığında görülür.
- **En sık** nedenleri **otoimmün adrenalit, tüberküloz,** mantar enfeksiyonları, AIDS, sarkoidoz, hemakromatozis, amiloidoz gibi infiltratif hastalıklar ve metastatik kanserlerdir. (özellikle akciğer ve meme kanserleri)
- **Otoimmün adrenalit** enfeksiyöz nedenlerin nadir görüldüğü gelişmiş ülkelerde Addison hastalığının **en sık** nedenidir.
- Olguların %80-90'nını oluşturur. **Steroid üreten hücrelerin otoimmün yıkımı** vardır.

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 356

+ **Otoimmün poliendokrinopati sendromu-1 (APS-1)** Otoimmün regülatuar geni (AİRE) mutasyonlarına bağlı gelişir. Kronik mukokutanöz kandidiazis, deri, dental enamel ve tırnak anomalileri (ektodermal distrofi) ile birlikte organ spesifik otoimmün bozukluklar (otoimmün adrenalit, otoimmün hipoparatiroidizm, idiyopatik hipogonadizm, pernisiyöz anemi) vardır.
+ OPS-2; Erken çocuklukta başlar. Otoimmün adrenalit, otoimmün tiroid ve Tip 1 DM görülür.

SEKONDER ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK

- Hipotalamus ve hipofizde metastatik kanser, enfeksiyon, infarktüs ve radyasyon gibi ACTH üretiminin azaldığı durumlarda hipoadrenalizm gelişir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?

AIRE gen mutasyon analizi

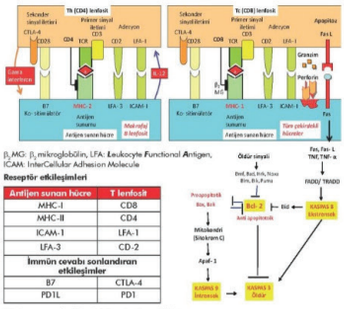
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 027

Timus medullasında öz antijenlerin sunulmasından sorumlu olan transkripsiyon faktörü AIRE'dir. AIRE mutasyonu sonucunda karşımıza çıkan polyglandular autoimmune syndrome (PAS-1) tip I; Otoimmun hipoparatiroidi (hipokalsemi), mükokutanöz kandidiasis (tedaviye dirençli) ve addison hastalığı ile karakterizedir.



β_2MG: β_2 mikroglobülin, LFA: Leukocyte Functional Antigen, ICAM: InterCellular Adhesion Molecule

Reseptör etkileşimleri

Antijen sunan hücre	T lenfosit
MHC-I	CD8
MHC-II	CD4
ICAM-1	LFA-1
LFA-3	CD-2
İmmün cevabı sonlandıran etkileşimler	
B7	CTLA-4
PD1L	PD1

PD: Programmed cell death1 (immün süpresif faktör, MHC sunumunu azaltır)

Şekil: T lenfositleri ve antijen sunan hücreler arası etkileşim

T ve B Lenfositlerin Antijeni Tanıması

	T hücre reseptörü (TCR)	İmmünglubülin (Ig)
Komponet	Çoğunluğu α ve β zincir	Ağır ve hafif zincir
Domain sayısı	Her zincir bir V ve bir C birimlerinden oluşur.	Ağır zincir: Bir V, üç ve dört C bölümünden oluşur. Hafif zincir: Bir V ve bir C birimden oluşur.
CDR'nin bağlayabileceği antijen sayısı	Altı (her zincirde üçer adet)	Altı (her zincirde üçer adet)
Sinyal iletimi	CD3 ve ζ (zeta) ikişer adet	Igα ve Igβ
Antijen afinitesi (K_d)	10^{-5} - 10^{-7} M	10^{-7} - 10^{-11} M
İzofip değişimi	Yok	Var
Somatik mutasyon	Yok	Var
Sekrete edilen form	Yok	Var

MHC-2 Bulunduran ve Bu Sayede Antijeni Th Lenfositlere Sunan Hücreler

1. **Makrofaj (Dendritik hücre, monosit, langerhans hücresi):** Lenf bezlerinde bulunan folliküler dentritik hücrelerde MHC-2 bulunmaz. Bu hücreler statiktir ve sadece B lenfositlerine antijen sunarlar. MHC'ler T lenfositlere sadece protein antijenleri sunar, karbonhidrat ve lipit antijenler sunulmaz. Diğer bir değişle proteinler kuvvetli antijenlerdir ve vücutta kuvvetli antikor cevabına neden olurlar.
2. **B lenfosit**
3. **Endotel**
4. **Timik epitel**
5. **İnterferon gama ile uyarılmış hücreler**

MHC ile CD4 ya da CD8 etkileşimi sonucunda sinyal iletimi sırasıyla tirozin kinaz, protein kinaz C ve kalsinorinin aktivasyonuyla gerçekleşir.

B7, T lenfositlerinde CD28 molekülüne bağlanır. Aktive T lenfositlerinde bulunan sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4)'nin B7 (B7-1 = CD80, B7-2 = CD86) ile etkileşimi sonucunda T lenfosit aktivasyonunun negatif regülasyonu (inhibisyonu) ortaya çıkar. Eğer CTLA-4 inhibisyon görevini yerine getiremezse yani B7'ye bağlanamazsa o taktirde devamlı uyarı sonucunda otoimmün hastalıklar görülür. Sonuç olarak CTLA-4, T hücre aktivasyonunu inhibe eder ve T lenfosit homeostazisini sağlar.

TCR'nin yanında bulunan CD3 primer sinyal iletimi, CD28 ise sekonder sinyal iletiminde görev alır.

CD8 T lenfositlerinden salınan perforin membranda delik açar.

Eğer fazla miktarda perforin salınırsa hücrede ozmotik lizis meydana gelir fakat az miktarda salınırsa hücre apopitoza (programlanmış hücre ölümü) gider. CD8 T lenfositleri ve NK hücrelerinden salınan granzim (granül enzim) bir serin proteazdır ve apopitozu indükler. Yine CD8 T lenfositlerinde bulunan FAS-ligant (FASL) reseptörüyle FAS reseptörü birleştiğinde hedef hücre apopitoza gider.

MHC'nin Özellikleri

Özellik	MHC-1	MHC-2
Altıncı kromozomda bulunan gen isimleri	**HLA-A, B ve C**	HLA-DP, DQ, DR ve HLA-DM (hücre yüzeyinde sunulmaz, endozomal peptit değiştirici olarak rol oynar). HLA-DP, DQ ve DM nonpolimorfiktir. Greft kaybında ilk 6 ay içinde en sık sorumlu tutulan antijen HLA- DR'dir.
Bulunduğu hücreler	**Tüm çekirdekli hücreler**	B lenfosit, endotel hücresi, timik epitel, γ interferon ile uyarılmış hücreler ve Makrofaj (monosit, en başarılı antijen sunan dendritik hücre, langerhans hücreleri), Folliküler dentritik hücrelerde MHC-2 bulunmaz. Bunlar antijeni B lenfositlerine göstererek belleğin uzun süre kalmasını sağlar ve sekonder yanıtta rol alır.
Sunulan hücre	Tc (CD8) lenfosit	Th (CD4) lenfosit
Sunulan antijen	Endojen antijen	Ekzojen antijen
İnvariant zincir	**Yok**	**Var**
β2 mikroglobülin	**Var**	**Yok**
İşlem sırasında gözlenen farklar	**Sitozolik peptitler TAP molekülü aracılığıyla ER'a taşınır ve burada MHC-1 ile birleşir**	**Peptit antijen MHC-2 molekülü ile ekzositik vezikülde birleşir**

TAP: Transporter associated with antigen processing

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

MULTİPLE ENDOKRİN NEOPLAZİLER (MEN)

Multiple Endokrin Neoplaziler

Hastalık	Gen	Neoplaziler	
MEN-1	**Menin**	**Paratiroid adenomu** (%90) **(En sık)** **Pankreatik tümörler** (%30-70) – Gastrinoma (>%50) **(En sık)** – İnsülinoma (%10-30) **Pitüiter adenom** (%15-50) – Prolaktinoma (%60) **(En sık)**	**Diğer tümörler** – Adrenal kortikal tümör (%20-70) – Lipom (>%33) – Anjiofibrom (%85) – Kollajenom (%70)
MEN-2A	**RET**	**Medüller tiroid karsinomu** (%90) **(En sık)** **Feokromasitoma** (>%50)	**Paratiroid adenomu** (%10-25)
MEN-2B (MEN-3)	**RET**	**Medüller tiroid karsinomu** (>%90) **(En sık)** **Feokromasitoma** (>%50)	**İlişkili anormallikler** (%40-50) –Mukozal nörinomlar –Marfanoid görünüm –Megakolon
MEN-4	**CDKN1B**	Paratiroid adenomu Hipofiz adenomu	Reprodüktif organ tümörleri Adrenal + renal tümör

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 126

OTOİMMÜN POLİENDOKRİN SENDROMLAR (OPS)

Otoimmün Poliendokrin Sendromlar

OPS tip 1	OPS tip 2
• OR • AIRE gen mutasyonu • Çocuk • Kadın=Erkek • Asplenizm / immün yetmezlik görülebilir	• Poligenik kalıtım • HLA DR3 ve DR4 • Yetişkin • Kadınlarda daha sık • İmmün yetmezlik beklenmez
İlişkili hastalıklar	**İlişkili hastalıklar**
• **Mukokutanöz kandidiyazis (%100)** • **Hipoparatiroidizm (%85)** • **Addison hastalığı (%80)** • Hipogonadizm • Graves hastalığı/otoimmün tiroidit • Tip 1 Diabetes Mellitus • Alopesi • Kronik aktif hepatit • Vitiligo • Pernisiyöz anemi	• **Addison hastalığı (%70)** • Graves hastalığı/otoimmün tiroidit • Tip 1 Diabetes Mellitus • Hipogonadizm • Çölyak hastalığı • Myastenia gravis • Vitiligo • Alopesi • Pernisiyöz anemi • İdiyopatik trombositopeni

+ **Mukokutanöz kandidiyazis ve hipoparatiroidizm** tip 1 OPS'de çok sık görülen bulgular iken **tip 2 OPS'de beklenmez.**

DİYABETES MELLİTUS (DM)

Diyabetes mellitus sınıflandırması

1. **Tip-1 DM:** Genellikle immün aracılı β hücre yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliği gelişir.
2. **Tip-2 DM:** İnsülin direnci sonucu kısmi insülin eksikliği görülür.
3. **Spesifik diyabet tipleri**
   a. **Beta hücre gelişimi veya fonksiyonunda genetik defekte yol açan mutasyonlar (MODY)**
   b. **İnsülin etkinliğinde genetik mutasyon olması:** Tip-A insülin rezistansı, Leprechaunizm, Rabson Mendenhall sendromu, Lipodistrofi sendromu
   c. **Ekzokrin pankreas hastalıkları:** Hemokromatozis, kronik pankreatit, kistik fibrozis vb.
   d. **Endokrinopatiler:** Akromegali, Cushing send., Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidizm, Somatostatinoma, Aldosteronoma
   e. **İlaç ya da kimyasal ajana bağlı:** Glukokortikoid, epinefrin, beta adrenerjik agonist, tiyazid, kalsinörin ve mTOR inhibitörleri, asparajinaz
   f. **Gestasyonel diyabet**

MODY (MATURİTY ONSET DİABETES OF YOUNG) (GENÇLERDE GÖRÜLEN ERİŞKİN TİPİ DİYABET)

- **Otozomal dominant** geçişli, yoğun **aile öyküsü** mevcuttur. Başlangıç yaşı genellikle <25'tir.
- Hastalar genellikle **normal kiloda** veya hafif kiloludur.
- **insülin otoantikorları negatif beklenir**, Tip 1 diyabetten ayırımında yardımcıdır.
- **İnsülin/c-peptit düşük beklenmez. Ilımlı hiperglisemi** beklenir.
- Temel sorun **insülin sekresyon bozukluğudur**.
- Özellikle HNF-1alfa (MODY 3)'te **sülfonilürelere belirgin yanıt** vardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

- Arteriyal hipovolemi ve ödem (KKY, siroz, nefrotik sendrom)
- Gebelik (östrojene bağlı renin düzeyinde artma)

PRİMER AKUT ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK

Nedenleri:

- Kronik adrenokortikal yetmezliği olan hastalarda **herhangi bir stres sonrası.**
- Dışarıdan kortikosteroid alan hastalarda **steroidlerin aniden kesilmesi** veya **akut strese yanıt verecek şekilde dozun arttırılmaması.**
- **Masif adrenal kanamalar** (uzamış ve zor doğum, DİK, antikoagülan tedavi alanlarda cerrahi sonrası)
- **Waterhouse-Friderichsen sendromu**: Bazı bakteriyel enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsisin bir komplikasyonudur. En sık nedeni **Niesseria meningitidis** sepsisidir. Bunun dışında Pseudomonas, Haemophilus influenzae, pnömokoklar da neden olabilir. Her yaşta görülebilir ancak çocuklarda daha sıktır.

PRİMER KRONİK ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK (ADDİSON HASTALIĞI)

- Adrenal korteksin **progresif yıkımına** bağlı gelişir.
- **En sık** nedenleri **otoimmün adrenalit, tüberküloz,** mantar

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 092

+ **Otoimmün poliendokrinopati sendromu-1 (APS-1)** Otoimmün regülatuar geni (AİRE) mutasyonlarına bağlı gelişir. Kronik mukokutanöz kandidiazis, deri, dental enamel ve tırnak anomalileri (ektodermal distrofi) ile birlikte organ spesifik otoimmün bozukluklar (otoimmün adrenalit, otoimmün hipoparatiroidizm, idiyopatik hipogonadizm, pernisiyöz anemi) vardır.
+ OPS-2; Erken çocuklukta başlar. Adrenal yetmezlik + otoimmün tiroidit (hashimato) + Tip1 DM görülür

SEKONDER ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK

- Hipotalamus ve hipofizde metastatik kanser, enfeksiyon, infarktüs ve radyasyon gibi ACTH üretiminin azaldığı durumlarda hipoadrenalizm gelişir.

ADRENOKORTİKAL NEOPLAZİLER

Adrenal adenom: sık tekrarlayan baş ağrısı, göbek çevresinde mor çizgilenme; kan basıncında yükseklik; MR'da adrenal yerleşimli 3 cm nodül; makroskopide sarı renkl

- **Fonksiyonel** ya da **non-fonksiyonel** olabilir.
- Kortikal neoplazmların çoğu **sporadiktir.**
- **Familyal kanser** sendromlarından **Li-Fraumeni** sendromu ve **Beckwith-Wiedemann** sendromunda adrenokortikal karsinomlar görülebilir.
- Adrenokortikal adenomların çoğu **sesssizdir** ve otopsi veya abdominal görüntülemede tesadüfen saptanır **(adrenal insidentaloma). Ortalama 2,5 cm çapında, düzgün sınırlı, kesit yüzeyi lipid içeriğinden dolayı sarı renklidir.** Histolojik olarak adenomlar normal adrenokortekste bulunanlara benzer hücrelerden oluşur.
- **Fonksiyonel adenomlar** sıklıkla hiperaldosteronizm ve Cushing sendromu ile birlikte görülürken, **virilizasyona** yol açan tümörler daha çok **karsinom** olma eğilimindedir.
- **Adrenokortikal karsinomlar** çocukluk çağında ve 5. dekatta sık görülürler ve genellikle fonksiyoneldir. **Virilizasyon** sık görülür. **Büyük boyutlu, invaziv** lezyonlardır ve kesit yüzeyinde **kanama, nekroz** ve kistik değişiklikler sıktır. Bölgesel ve periaortik LN metastazı sıktır, uzak metastazlarını akciğer ve diğer visseral organlar yaparlar. Ortalama sağ kalım 2 yıldır.

FEOKROMOSİTOMA

- İdrarda serbest katekolaminler ve yıkım ürünleri olan valin mandelik asit ve metanefrin düzeyi yüksektir.
- 10'lar kuralı → %10'u bilateraldir. Ailsel sendromlarla birlikte olan vakalarda bu oran %50'dir.
  - %10'u malign'dir.
  - %10'unda hipertansiyon görülmez.
  - %10'u Zuckerkandl organı veya karotis cismi gibi ekstra-adrenal yerleşimlidir. Bu tümörlere **paraganglioma** denir. Paragnagliomlarda malignite oranı %20-40'dır.
- **Mikroskopi: Zellballen cisimleri** denen yuvalar şeklinde kromafin hücre kümeleri izlenir. Hücrelerin sitoplazması granüler görünümde, çekirdeklerinde tuz-biber kromatin yapısı izlenir. **İmmünohistokimyasal boyamada** tümör hücreleri **sinaptofizin, kromogranin ve S-100** ile pozitif boyanır. Malign feokromositomanın kesin kriteri **metastazdır.**

Feokromasitoma Görülen Sendromlar

Sendrom	Gen	Lezyon	Diğer Durumlar
MEN2A	RET	• Feokromasitoma/paraganglioma	• Medüller tiroid ca, Paratiroid hiperplazisi
MEN2B	RET	• Feokromasitoma/paraganglioma	• Medüller tiroid ca, Marfanoid görünüm, Mukokutanöz ganglionöroma
NF1	NF1	• Feokromasitoma	• Nörofibromatozis, Cafe-au-lait spot, Optik sinir gliomu
VHL	VHL	• Feokromasitoma/paraganglioma	• RCC, Hemanjioblastom, Pankreatik endokrin neoplazm
Herediter paraganglioma 1	SDHD	• Feokromasitoma, paraganglioma	• GIST
Herediter paraganglioma 3	SDHC	• Paraganglioma → FEO YOK	• GIST
Herediter paraganglioma 4	SDHB	• Feokromasitoma, paraganglioma	• GIST
Polistemi paraganglioma sendromu	EPAS1	• Feokromasitoma, paraganglioma	• Polistemi

***Sturge - Weber: Kavenöz hemanjiyomlar (5. kraniyal sinir trasesinde), feokromasitoma**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

94 Patoloji Soru Kampı TUSEM

249.
I. Adrenal korteks adenomu
II. Hipofiz adenomu
III. Küçük hücreli akciğer kanseri
IV. Adrenal korteks karsinomu
Yukarıda verilenlerden hangileri ACTH bağımsız Cushing sendromu ile ilişkilidir?
A) I ve II
B) I ve IV
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Patoloji Soru Kampı Notu Sayfa 094

250. Altı yaşında erkek çocuk kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipogonadizm ve hipoparatiroidizm nedeniyle araştırılıyor.
Bu hastadaki en olası tanıya neden olması beklenen gen mutasyonu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2023 Benzeri)
A) AIRE
B) PTPN-22
C) IL-2
D) PAX-PPAR
E) NOD2

251.
I. Aldosteron sentezleyen adenom
II. Nodüler hiperplazi
III. Feokromasitoma
Hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastada yapılan incelemelerde adrenal bezde korteks yerleşimli bir tümör saptanıyor. Bu tümörün ayırıcı tanısında yukarıdakilerden hangisi/hangileri yer alır? (Mart 2021 Benzeri)
A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

249.
I. Adrenal korteks adenomu
II. Hipofiz adenomu
III. Küçük hücreli akciğer kanseri
IV. Adrenal korteks karsinomu
Yukarıda verilenlerden hangileri ACTH bağımsız Cushing sendromu ile ilişkilidir?
A) I ve II
B) I ve IV
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Patoloji Soru Kampı Notu Sayfa 094

250. Altı yaşında erkek çocuk kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipogonadizm ve hipoparatiroidizm nedeniyle araştırılıyor.
Bu hastadaki en olası tanıya neden olması beklenen gen mutasyonu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2023 Benzeri)
A) AIRE
B) PTPN-22
C) IL-2
D) PAX-PPAR
E) NOD2

251.
I. Aldosteron sentezleyen adenom
II. Nodüler hiperplazi
III. Feokromasitoma
Hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastada yapılan incelemelerde adrenal bezde korteks yerleşimli bir tümör saptanıyor. Bu tümörün ayırıcı tanısında yukarıdakilerden hangisi/hangileri yer alır? (Mart 2021 Benzeri)
A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

ATİPİK PARATİROİD NEOPLAZMLAR (YENİ BİLGİ):
Atipik paratiroid neoplazmları, karsinom olasılığını düşündüren, ancak tanısal olmayan özelliklere sahip (fibrozis, kistik değişiklik, makronüklеoli) neoplazmlardan oluşan yeni tanımlamadır. Birçoğu immünohistokimya ile **parafibromin kaybı** gösterir, bu da altta yatan **CDC73 mutasyonunu** ve/veya **delesyonunu** yansıtır. **Parafibromin eksikliği** olan paratiroid neoplazmları veya paratiroid karsinomları olan hastalar, germline **CDC73 gen mutasyonu** açısından taranmalıdır, çünkü paratiroid karsinomlu hastaların %30'a kadarında altta yatan bir HPT-JT sendromu (Hiperparatiroidizm-Çene Tümörü sendromu) olabilir.
Doğru Cevap:A

ADRENAL BEZ HASTALIKLARI

35. Aşağıda verilen hastalıklardan hangisinde adrenal kortekste artmış glukokortikoid sekresyonu görülmesi beklenmez? (ACTH: adrenokortikotropik hormon, CRH: kortikotropin releasing hormon)
A) Ektopik ACTH üreten akciğer karsinomu
B) Bilateral adrenal nodüler hiperplazi
C) Adrenolökodistrofi
D) Cushing hastalığı
E) McCune-Albright sendromu

ACTH bağımlı veya bağımsız adrenal bezde artmış steroid sentezi Cushing sendromuna neden olur. Seçeneklerden dört tanesi Cushing sendromu yapıyor. Bir tanesi de Cushing sendromu değil, adrenal yetersizlik ...
Adrenolökodistrofi **X'e bağlı resesif** kalıtılır. **Açil-koenzim A ligaz** enzim aktivitesinde bozukluk olup **peroksizom fonksiyon bozukluğu** ile karakterizedir. **Adrenal korteksin atrofisi** ile karakterize olup Cushing sendromu **değil,** adrenal yetmezlik kliniği beklenir.
ACTH-bağımlı Cushing sendromu nedenlerinde ACTH üreten hipofiz adenomu (Cushing hastalığı) , CRH üreten hipotalamik tümör ve ektopik ACTH üretimine neden olan akciğer karsinomu neden olabilir.
ACTH-bağımsız Cushing sendromu nedenleri içinde adrenal adenom, adrenal karsinom, bilateral adrenal nodüler hiperplazi, McCune-Albright sendromu yer alır.
Doğru Cevap:C

36. Aşağıda verilen hastalıklardan hangisinde adrenal kortekste artmış glukokortikoid sekresyonu görülmesi beklenmez? (ACTH: adrenokortikotropik hormon, CRH: kortikotropin releasing hormon)
A) Ektopik ACTH üreten akciğer karsinomu
B) Bilateral adrenal nodüler hiperplazi
C) Adrenolökodistrofi
D) Cushing hastalığı
E) McCune-Albright sendromu

ACTH bağımlı veya bağımsız adrenal bezde artmış steroid sentezi Cushing sendromuna neden olur. Seçeneklerden dört tanesi Cushing sendromu yapıyor. Bir tanesi de Cushing sendromu değil, adrenal yetersizlik ...
Adrenolökodistrofi **X'e bağlı resesif** kalıtılır. **Açil-koenzim A ligaz** enzim aktivitesinde bozukluk olup **peroksizom fonksiyon bozukluğu** ile karakterizedir. **Adrenal korteksin atrofisi** ile karakterize olup Cushing sendromu **değil,** adrenal yetmezlik kliniği beklenir.
ACTH-bağımlı Cushing sendromu nedenlerinde ACTH üreten hipofiz adenomu (Cushing hastalığı) , CRH üreten hipotalamik tümör ve ektopik ACTH üretimine neden olan akciğer karsinomu

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 250

37. Altı yaşında erkek çocuk kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipogonadizm ve hipoparatiroidizm nedeniyle araştırılıyor.

Bu hastadaki en olası tanıya neden olması beklenen gen mutasyonu aşağıdakilerden hangisidir?
A) AIRE
B) PTPN-22
C) IL-2
D) PAX-PPAR
E) NOD2

Kronik mukokutanöz kandidiazis ve hipoparatiroidizm ile birlikte başka organ endokrinopatilerinin varlığı otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 düşündürür.
Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 vakalarında **AIRE** gen defekti mevcuttur.
CTLA4, PTPN-22, IL-2 genleri **Hashimato tiroiditi** ve **Graves hastalığı** patogenezinde yer alır.
NOD2 gen mutasyon **Crohn** hastalığı için önemlidir.
PAX-PPAR füzyon geni **foliküler tiroid kanseri**nde görülür.
RET-PTC translokasyonu **papiller tiroid kanseri**nde görülür.
Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 hastalığındaki mutasyon... AIRE
Doğru Cevap:C

38.
I. Aldosteron sentezleyen adenom
II. Nodüler hiperplazi
III. Feokromasitoma

Hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastada yapılan incelemelerde adrenal bezde korteks yerleşimli bir tümör saptanıyor. Bu tümörün ayırıcı tanısında aşağıdakilerden hangisi/hangileri yer alır?
A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

Soruda doğrudan hipertansiyon ile adrenal bezde yerleşmiş benign bir kitle arasında bağ kurulmuş. Geri kalanı histopatoloji bilgisidir. Adrenal kaynaklı hangi hormon hipertansiyon yapabilir? Adrenalin ya da aldosteron.
Hiperaldosteronizmin en sık klinik bulgusu hipertansiyondur. Hipokalemi ve alkaloz da görülür. Primer olarak en sık idyopatiktir. Bir diğer sebebi **adrenal adenomdur (Conn sendromu).** Adenomlar genellikle tek, küçük ve tek taraflı olurlar. 2.5 cm'yi pek aşmazlar. Mikroskobik incelemesinde; kitle içinde kordonlar ve trabeküller oluşturan, **intrasitoplazmik yağ içeren ve berrak sitoplazmalı** uniform kortikal hücreler görülür. Uniform hücre görülmesi ve kitle dışında adrenal dokuda anormallik saptanmaması bu kitlenin benign olduğunu düşündürür.
Adrenal korteks karsinomu, agresif, malign karakterli bir tümördür.
Nodüler kortikal hiperplazi, normal zona glomerüloza hücrelerinin difüz ve fokal hiperplazisi ile karakterizedir. Sıklıkla kama şekilli hücrelerin glandın periferinden merkezine doğru uzandığı görülür.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanoz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

123. Feokromasitoma tanısı olan bir 41 yaşında erkek hastanın tiroidinde kitle saptanıyor. Bu hastada ayırıcı tanıda aşağıdaki tetiklerden hangilerinin bakılmasının daha çok katkısı olacaktır?

A) Kalsitonin-Kalsiyum B) Kalsitonin-ACTH
C) Kalsiyum-Gastrin D) Kalsiyum-Prolaktin
E) Kalsitonin-Prolaktin

Feokromasitoması olup tiroidinde kitle saptanan bir hastada muhtemelen anlatılmak istenen **medüller tiroid kanseridir.** Dolayısıyla da hastada MEN2A veya MEN2B varlığından şüphelenilmelidir. Medüller tiroid kanserini değerlendirmek için bu hastadan **kalsitonin** düzeyi istemek mantıklıdır.

MEN2A'nın komponentlerinin **Feo + medüller tiroid kanseri + hiperparatiroidi** olduğu düşünülecek olursa seçenekler içerisinde kalsitonin ile birlikte istenmesi en mantıklı olan tetkik, hiperparatiroidi hakkında fikir vermesi açısından **hiperkalsemi** olacaktır.

Tablo (Soru 123): Multiple Endokrin Neoplaziler

Hastalık	Gen	Neoplaziler	
MEN-1	Menin	**Paratiroid adenomu** (%90) **(En sık)** **Pankreatik tümörler** (%30-70) – Gastrinoma (>%50) **(En sık)** – İnsülinoma (%10-30) **Pitüiter adenom** (%15-50) – Prolaktinoma (%60) **(En sık)**	**Diğer tümörler** – Adrenal kortikal tümör (%20-70) – Lipom (>%33) – Anjiofibrom (%85) – Kollajenom (%70)
MEN-2A	RET	**Medüller tiroid karsinomu** (%90) **(En sık)** **Feokromasitoma** (>%50)	**Paratiroid adenomu** (%10-25)
MEN-2B (MEN-3)	RET	**Medüller tiroid karsinomu** (>%90) **(En sık)** **Feokromasitoma** (>%50)	**İlişkili anormallikler** (%40-50) – Mukozal nörinomlar – Marfanoid görünüm – Megakolon
MEN-4	CDKN1B	Paratiroid adenomu Hipofiz adenomu	Reprodüktif organ tümörleri
MEN-5	MAX	Feokromasitoma/Paraganglionoma Hipofiz tümörleri	

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 240

124. Tip 2 otoimmun poliglanduler sendromda aşağıdakilerden hangisinin görülmesi daha az olasıdır?

A) Addison hastalığı
B) Mukokutanoz candidiazis

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 240

- **Mukokutanöz kandidiyazis ve hipoparatiroidizm** tip 1 OPS'de çok sık görülen bulgular iken **tip 2 OPS'de beklenmez.** Doğru Cevap: B

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 240

ve infantlarda prezente olur. AIRE gen mutasyonu görülür.
OPS2 daha sık görülen ve erişkinlerde prezente olan formudur. Her ikisinde de birçok otoimmün hastalık bulunabilir. Esas dikkat edilmesi gereken 2 tane hastalığın tip 1'de çok sık kandidiazis

OPS tip 1	OPS tip 2
• OR • AIRE gen mutasyonu • Çocuk • Kadın=Erkek • Asplenizm / immün yetmezlik görülebilir	• Poligenik kalıtım • HLA DR3 ve DR4 • Yetişkin • Kadınlarda daha sık • İmmün yetmezlik beklenmez
İlişkili hastalıklar	**İlişkili hastalıklar**
• **Mukokutanöz kandidiyazis (%100)** • **Hipoparatiroidizm (%85)** • **Addison hastalığı (%80)** • Hipogonadizm • Graves hastalığı/otoimmün tiroidit • Tip 1 Diabetes Mellitus • Alopesi • Kronik aktif hepatit • Vitiligo • Pernisiyöz anemi	• **Addison hastalığı (%70)** • Graves hastalığı/ otoimmün tiroidit • Tip 1 Diabetes Mellitus • Hipogonadizm • Çölyak hastalığı • Myastenia gravis • Vitiligo • Alopesi • Pernisiyöz anemi • İdiyopatik trombositopeni

DİYABET VE DİSLİPİDEMİLER

125. MODY'ler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) En az iki kuşakta DM öyküsü olması beklenir
B) Bazı alt tipleri sülfanilürelere iyi yanıt verebilir
C) Monogeniktir
D) En sık tipi MODY Tip 3'dür
E) Patogenezinden pankreas adacık antikorları sorumludur

MODY (Maturity Onset Diabetes of Young) (Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet) deyince şu şekilde düşünmek gerekir: **Gençlerde görülen ancak özellikleri Tip 2 DM'e benzeyen diyabet tablosu:**

Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır, monogenik olarak kalıtılır. Yoğun **aile öyküsü** mevcuttur. Başlangıç yaşı genellikle <25'tir.

Hastalar genellikle **normal kiloda** veya hafif kiloludur.

insülin otoantikorları negatif beklenir, Tip 1 diyabetten ayrımında yardımcıdır.

İnsülin/c-peptit düşük beklenmez. Ilımlı hiperglisemi beklenir.

Temel sorun **insülin sekresyon bozukluğudur**.

Özellikle HNF-1alfa (MODY 3)'te **sülfonilürelere belirgin yanıt** vardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. prolaktin yüksek + diğer hipofiz hormonları azalmış hastada hipofiz bezinde kitle, stalkta kalınlaşma ve retroperitoneal fibrozis varlığında en olası tanı ?
İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Klinik Bilimler 112. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 106

Lenfositik hipofizit

- Diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı gelişen hipofizer yetmezliktir.
- Sıklıkla **postpartum dönemde** (şart değil) açığa çıkmakta ve Sheehan sendromu ile karışabilmektedir. Ancak burada **hiperprolaktinemi** eşlik eder.
- Sheehan'dan farklı olarak burada **kitle benzeri görünüm vardır----------> IgG4 ilişkili hastalık**
- Etiyolojide **immün sistemi uyaran** ilaçlar da rol oynayabilir **(nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab).**
- Birçok hasta kitle etkisine bağlı **baş ağrısı ve görme kaybı** vb. ile başvururlar.
- **Sedimentasyon hızında yükselme** sıklıkla görülür.
- En erken ve ilk bulgu **ACTH eksikliğidir.**
- Tedavide **Glukokortikoidler** kullanılır.

Hipofizer apopleksi

- Endokrinolojik bir **acildir.**
- **Bilinen adenomu olan bir hasta + adenomun içerisine kanama + ani bası bulguları varlığı**
- Ani başlayan bası bulgularına ek olarak **hipofiz yetmezliği** bulguları da gelişebilir.
- Tedavide öncelikle **steroid** tedavisi başlanır ve bası bulguları varlığında **cerrahi** tedavi uygulanır.

SELLAR KİTLELER (HİPOFİZ / HİPOTALAMUS)

- Baş ağrısı **(en sık semptom), optik kiazma basısına** sekonder **bitemporal hemianopsi** görülebilir.
- Hipofiz **sap basısı** varsa **prolaktin yüksekliği** ve sonrasında **diğer hipofiz hormonlarında azalma** saptanır.
- **Kavernöz sinüs tutulumuna** bağlı olarak 3 **(en sık)**, 4, 5_1, 5_2, 6 **kranial sinir tutulumu** görülebilir.
- **Hipotalamik yayılım** halinde puberte anormallikleri, **diabetes insipitus**, uyku problemleri, distermi ve iştah disregülasyonu görülebilir.
- Hipofiz ve hipotalamus lezyonlarının görüntülemesinde en değerli yöntem **MR'dır.**

HİPOTALAMUS TÜMÖRLERİ

- Hipotalamusu en fazla etkileyen tümörler **hipofiz tümörleridir** ancak **en sık primer tümörü** ise **kraniofarenjiomadır.**

Kraniofarenjioma

- Özellikle **çocuk ve genç erişkinlerde** görülen bir tümördür ve **bası belirtileri** sıktır.
- GH eksikliğine bağlı **boy uzamasında yetersizlik,** puberte gecikmesi veya duraklaması görülebilir.
- Diabetes insipidus ve hipofiz yetmezliği gelişebilir. Hipotalamus fonksiyon bozuklukları görülebilir.
- Görüntülemede **suprasellar** bölgede **kistik, kalsifikasyonlar içeren lezyon** görülmesiyle tanı alır.
- Tedavide **cerrahi** ve sonrasında adjuvan radyoterapi planlanır.

HİPOFİZ ADENOMLARI

- Hipofizde **hem hormonal hipersekresyonun** hem de **hipofiz yetmezliğinin** en sık sebebi adenomlardır.
- Boyutlarına göre < 1cm olanlar **mikroadenom,** > 1cm ise **makroadenom** olarak isimlendirilir.
- Bazı ailesel geçiş gösteren sendromlarda hipofiz adenom sıklığı artmıştır:

MEN-1 (Menin)	MEN-4 (CDKN1B)
Paratiroid adenomu (en sık görülen)	Hiperparatiroidi
Pitüiter adenom (en sık prolaktinoma)	Pitüiter adenom
Pankreas NET	

- **Carney sendromu:**
  - **PRKAR1A mutasyonu** görülür.
  - **Atiyal miksoma + cilt lezyonları** (hiperpigmentasyon) **+ endokrin hiperaktivasyon (hipofiz adenomu, pigmente nodüler adrenal hiperplazi, Cushing sendromu)**
- **Mc-Cune Albright sendromu:**
  - **Cafe au lait lekeleri + kemikte fibröz displazi + Gs proteininde aktive edici mutasyona bağlı endokrin hiperfonksiyonlar görülür:**
    - Puberte prekoks
    - Akromegali/Gigantizm, Cushing sendromu
    - Hipertiroidi / Hiperparatiroidi
    - **Familyal izole hipofiz adenomu:**
  - **AIP gen mutasyonu** sonucu görülür. En sık **akromegali** görülür.

PROLAKTİNOMA

- **Sekretuar** hipofiz adenomları içerisinde **en sık** görüleni prolaktinomadır.
- **Mikroadenomlar kadınlarda** daha sık iken (20 kat!), makroadenomlarda kadın:erkek oranı eşittir.
- PRL artışı **gonodotropin** düzeylerini azaltır ve buna bağlı klinik bulgular görülür.
- **Prolaktinoma** PRL seviyesini **100 ug/L üzerine** çıkaran en sık sebeptir. Adenom boyutu ile ilişkilidir.
- Özellikle 100'ün altındaki değerlerde ön tanıda diğer nedenler düşünülmelidir:
  - **Hamilellik, laktasyon, stres ve uyku** önde gelen fizyolojik artış nedenleridir.
  - **Primer hipotiroidi,** kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliğinde PRL düzeyi yükselir.
  - Hipofiz sapına basan kitle lezyonları ılımlı bir PRL yüksekliğine neden olur (<100).
  - İlaçlardan özellikle **risperidon** kullananlarda PRL düzeyleri >200 olup prolaktinomayla karışabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. prolaktin yüksek + diğer hipofiz hormonları azalmış hastada hipofiz bezinde kitle, stalkta kalınlaşma ve retroperitoneal fibrozis varlığında en olası tanı ?

İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Gonadotropin Eksikliği

- Erişkin hipopituitarizmin en sık başvuru nedenidir.
- **Hiperprolaktinoma** hastalarında **hipogonodotropik hipogonadizm** görülebilir
- Premenapozal kadınlarda oligo-amenore, libido kaybı, infertilite görülür.
- Erkeklerde libido kaybı, impotans, infertilite, kas ve kemik kitlesinde azalma saptanabilir.
- Her iki cinsiyette de **osteoporoza** neden olabilir. Genç erkeklerde görülen osteoporozun en sık sebebi hipogonadizmdir.
- FSH ve LH düşüktür. **GnRH stimülasyon testi** tanıda kullanılabilir.
- Kadınlarda östrodiol, erkeklerde testosteron seviyeleri düşüktür.

Prolaktin Eksikliği

- Eksikliği yaygın hipofiz hasarının göstergesi olabilir
- Erkeklerde asemptomatiktir, kadınlarda ise **laktasyonun görülmemesi** durumuna akla gelmelidir.

HİPOPİTÜİTARİZM TEDAVİSİ

- **Hem GH eksikliği hem de ACTH eksikliği** tanısında en iyi test **insülin hipoglisemi testi** olup hipopitüitarizm tanısında da en değerli testtir.
- Tedavide **ilk tercih glukokortikoidlerdir.** Operasyon, travma, enfeksiyon durumlarında doz artırılır.
- Levotiroksin verilmelidir ancak dikkat edilmesi gereken nokta **tiroid hormonu replasmanından önce glukokortikoid verilmelidir.**
- Kadınlarda östrojen erkeklerde testesteron verilebilir, GH eksikliği belirginse GH replasmanı yapılmalıdır.

BAZI ÖNEMLİ HİPOPİTÜİTARİZM NEDENLERİ

Sheehan Sendromu (Postpartum Hipofiz Nekrozu)

- Gebelik sırasında kitlesi ve metabolik ihtiyacı arttığı için hipofiz, **hipoksemiye daha duyarlıdır.**
- Doğum sırasında aşırı kanaması olan bir kadında, hipofizde **postpartum nekroz** (Sheehan sendromu) ve buna bağlı **hipofiz yetmezliği** gelişir.

Klinik Bilimler 112. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 260

Lenfositik Hipofizit

- Diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı gelişen hipofizer yetmezliktir.
- Sıklıkla **postpartum dönemde** (şart değil) açığa çıkmakta ve Sheehan sendromu ile karışabilmektedir. Ancak burada **hiperprolaktinemi** eşlik eder.
- Sheehan sendromundan diğer bir önemli farkı hipofizde küçülme değil tam aksine, lenfositik infiltrasyona bağlı adenomu andıran **kitle benzeri görünüm vardır** (IgG4 ilişkili hastalık).
- Etiyolojide **immün sistemi uyaran** ilaçlar da rol oynayabilir (**nivolumab, pembrolizumab** gibi anti-PD 1 veya **ipilimumab** gibi anti CTLA-4 ajanlar).
- Birçok hasta kitle etkisine bağlı **baş ağrısı ve görme kaybı** vb. ile başvururlar.
- **Sedimentasyon hızında yükselme** sıklıkla görülür.
- En erken ve ilk bulgu **ACTH eksikliğidir** (diğer birçok hipofiz yetmezliğinde ilk azalan hormon **GH'dur**), bunu **TSH eksikliği** izler. Ardından sıra ile **LH/FSH, prolaktin ve büyüme hormonu eksiklikleri** görülür. Sonuçta panhipopituitarizm gelişir.
- Tedavide **Glukokortikoidler** kullanılır.

Hipofizer Apopleksi

- Endokrinolojik bir **acildir.**
- **Bilinen adenomu olan** bir hastada (genellikle makroadenom) **adenomun içerisine kanama** sonucu ortaya çıkan **ani bası bulguları** varlığında akla getirilmelidir.
- **Ani başlayan** şiddetli baş ağrısı ve kusma, nörolojik **bası bulguları** (görme bozukluğu, oftalmopleji, kraniyal sinir paralizisi ve şuur bozukluğu) ve **hipofiz yetmezliği** bulguları gelişebilir.
- Tedavide öncelikle **steroid** tedavisi başlanır ve bası bulguları varlığında **cerrahi** tedavi uygulanır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. prolaktin yüksek + diğer hipofiz hormonları azalmış hastada hipofiz bezinde kitle, stalkta kalınlaşma ve retroperitoneal fibrozis varlığında en olası tanı ?

İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit

KLİNİK

- En sık **karın ağrısı** görülür. Sıklıkla künt, sırta yayılan tarzdadır. Bulantı-kusma eşlik edebilir.
- Yıllar içerisinde önce ekzokrin fonksiyonlarda bozulma (**malabsorbsiyon bulguları**), sonrasında endokrin fonksiyonlarda bozulmaya bağlı **diyabet** gelişir.
- Glukagon da azalacağından hastalar **hipoglisemiye** de yatkındır. **Kilo kaybı** sık olarak görülür.

TANI

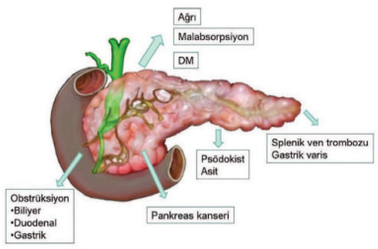
- **Şiddetli pankreas yetmezliğinde fekal elastaz** düzeyinde düşüklük görülmesi yardımcı olur.
- **Bentiromide** testi ve **sekretin uyarı testi (en sensitif)** de yapılabilen merkezlerde tanıda değerlidir. Sekretin uyarı testi görüntüleme yöntemleri yapılıp halen tanı koyulamayan hastalarda tercih edilir.
- Malabsorbsiyona bağlı **ADEK** vitaminlerinde eksiklik ve **B12** eksikliği görülebilir.
- Görüntüleme yöntemleri erken dönemde bulgu vermeyebilir.
  - **Öncelikle BT** ile değerlendirme yapılır. Bulgu görülmemesi halinde sırasıyla **MR/MRCP, EUS ve ERCP** yapılabilir.
  - **ERCP çok sentisif ve spesifik olmasına rağmen rutin uygulanmaz (pankreatit riski mevcuttur). Ancak girişimsel müdahele düşünülen, tanı koyulamayan hastalarda yapılabilir.**
  - Görüntüleme yöntemlerinde **pankreasta kalsifikasyon, düzensizlik, heterojenite, atrofi** veya **pankreatik kanallarda dilatasyon** görülebilir ve bu bulgular kronik pankreatit tanısını destekler.

+ **Amilaz ve Lipaz** ölçümünün kronik pankreatit tanısında **katkısı yoktur.**

KOMPLİKASYONLAR

- Kronik karın ağrısı, ekzokrin ve endokrin pankreast yetmezliği, biliyer striktür ve biliyer siroz, psödokist, osteoporoz, pankreas kanseri ve **splenik ven trombozu** görülebilir.

+ Akut veya kronik pankreatiti olan bir hastada **ani** başlayan üst GİS **kanama** tarif ediliyorsa akla **splenik ven trombozuna** bağlı gelişmiş **fundus varisleri** akla gelmelidir.



Şekil: Kronik pankreatit komplikasyonları

TEDAVİ

- Opioidler dahil kullanılarak (kısa etkili meperidin tercih edilmez) etkin **ağrı palyasyonu** yapılır.
- Malabsorbsiyonu olan hastalarda pankreatik enzim replasman yapılır. Enzimlerin düşük PH'da yıkımını önlemek için PPI/H2RA kullanılabilir.
- Orta zincirli yağ asitleri içeren diyet önerilir.
- Dirençli vakalarda (dirençli ağrı durumlarında) endoskopik stent yerleştirme veya cerrahi gerekebilir.

OTOİMMUN PANKREATİT

Tip1 (IgG4 İlişkili) Otoimmun Pankreatit

- **Erkeklerde** ve **60-70 yaş** aralığında daha sık görülür.
- Pankreasta **diffüz** veya **fokal** olarak **büyüme** veya pankreasta **kitle benzeri görünüm**; pankreatik kanallarda **daralma ve düzensizlikler** görülür.

Klinik Bilimler 112. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 377

- IgG4 ilişkili hastalığa bağlı başka birçok organda tutulum, kitle benzeri görünüm-psödotümörler **görülebilir (retroperitoneal fibrozis, primer sklerozan kolanjit, riedel tiroiditi, lenfositik hipofizit** gibi tablolar IgG4 ilişkili hastalığın birer antitesi olarak kabul edilmektedir).
- Biyopside **lenfoplasmositik infiltrasyon** ve **storiform paternde (kademeli) fibrozis** görülür.
- Tedavide **steroidler** kullanılır. Relaps sıktır.

377

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. prolaktin yüksek + diğer hipofiz hormonları azalmış hastada hipofiz bezinde kitle, stalkta kalınlaşma ve retroperitoneal fibrozis varlığında en olası tanı ?

İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit

Retroperitoneal fibrrozis ve sert tiroid bezi (Riedel tiroiditi) bize hemen IgG4 ilişkili hastalık düşündürüyor!

MİKS KONNEKTİF DOKU HASTALIĞI

- SLE, skleroderma ve polimiyozit hastalıklarının kliniklerinin karışımından oluşur.
- Parmaklarda sinovit, Raynaud fenomeni ve hafif sinovitis ile gider.
- Hastalarda genelde ılımlı ve steroid tedavisine iyi yanıt veren renal tutulum vardır.
- Karakteristik olarak ribonükleoproteinlere karşı gelişen anti-U1-RNP pozitiftir.

IgG4 İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

- Yoğun fibrozis ve obliteratif flebit ile ilişkili IgG4 üreten plazma hücre ve T lenfosit infiltrasyonu ile karakterize **fibro-**

Klinik Bilimler 112. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 067

IgG4 İlişkili Hastalıklar:

- **M**ikulicz's sendromu
- Ormond hastalığı (**İ**diopatik retroperitoneal fibrozis)
- **K**uttner tümörü (kronik sklerozan sialoadenit)
- **R**iedel tiroditi
- Tip 1 **O**toimmün pankreatit
- **O**rbitanın, akciğerlerin ve böbreklerin inflamatuar psödotümörleri
- **P**rimer sklerozan kolanjit

Sistemik Otoimmün Hastalıklarla İlişkili Otoantikorlar

Hastalık	Otoantikorlar	% pozitif	Hastalıklar ile ilişkisi
Sistemik lupus eritematoz	Çift sarmal DNA	40-60	Nefrit, SLE için spesifik
	Smith antijen	20-30	SLE için spesifik
	U1-RNP	30-40	
	Ro (SS-A)	30-50	Konjenital kalp bloğu, neonatal lupus
	Fosfolipid protein kompleksleri (anti-PL)	30-40	Antifosfolipid antikor sendromu
	Birden çok nükleer antijen (ANA)	95-100	Bir çok otoimmün hastalıkta bulunur, spesifik değil.
Sistemik skleroz	DNA topoizomeraz 1	30-70	Diffüz deri hastalığı, akciğer hastalığı, sistemik sklerozis için spesifik.
	Sentromerik proteinler (CENPs)	20-40	CREST sendromu
	RNA polimeraz III	15-20	Akut başlangıç, skleroderma renal krizi, kanser
Sjögren sendromu	Ro/SS-A	75	Daha sensitif
	La/SS-B	50	Daha spesifik
Otoimmün myozit	Histidil aminoaçil tRNA sentetaz, Jo-1	25	Dermatomyozit
	Mi-2 nükleer antijen	5-10	Vasküler deri lezyonları, interstisyel akciğer hst
	MD45	20-35	Dermatomyozit, kanser
Romatoid artrit	CCP	60-80	Romatoid artrit için spesifik
	Romatoid faktör	60-70	Spesifik değil

TRANSPLANT REJEKSİYONU

- Greft antijenlerine karşı üretilen antikorların ve T lenfositlerin grefte karşı reaksiyon göstermesine ve grefti tahrip etmesine rejeksiyon (red yanıtı) denir.
- Verici (donör) ile alıcı arasındaki majör antijenik farklılık HLA alellerindeki farklılıklardır ve bu durum transplant rejeksiyonuna yol açar.
- HLA genlerindeki polimorfizmden dolayı tek yumurta ikizleri hariç, bireyler arasında her zaman farklılıklar vardır.
- Transplantasyondan sonra, alıcının T hücreleri grefteki donör antijenlerini tanır ve bu durum sitotoksik T lenfosit ve Th1 aktivasyonuna neden olur.

67

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. prolaktin yüksek + diğer hipofiz hormonları azalmış hastada hipofiz bezinde kitle, stalkta kalınlaşma ve retroperitoneal fibrozis varlığında en olası tanı ?
İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Klinik Bilimler 112. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 211

18. Yirmi dokuz yaşında kadın hasta doğum sonrası halsizlik, yorgunluk şikayeti ile kliniğe başvuruyor. Hastanın yapılan laboratuar tetkiklerinde Hb: 10,7 mg/dl, T3,T4 ve TSH düşük, LH, FSH ve ACTH düşük, prolaktin yüksek tespit ediliyor. Hastanın çekilen hipofiz MR'ında büyümüş hipofiz bezi tespit ediliyor.

Bu hastanın en olası tanısı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hipofiz metastazı
B) Sheehan sendromu
C) Sekonder adrenal yetmezlik
D) Lenfositik hipofisitis
E) Primer empty sella

Postpartum dönemde hipofiz yetmezliği dendiğinde akla Sheehan sendromu geleceği gibi mutlaka **lenfositik hipofizit de** getirilmelidir.
Lenfositik hipofizit, Diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı gelişen hipofizer yetmezliktir.
Sıklıkla **postpartum dönemde (postpartum hasta olması şart değil)** açığa çıkmakta ve Sheehan sendromu ile karışabilmektedir. Ancak burada **hiperprolaktinemi** eşlik eder.
Sheehan'dan farklı olarak burada **kitle benzeri görünüm vardır**.
Etiyolojide **immün sistemi uyaran** ilaçlar da rol oynayabilir **(nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab).**
Birçok hasta kitle etkisine bağlı **baş ağrısı ve görme kaybı** vb. ile başvururlar.
Sedimentasyon hızında yükselme sıklıkla görülür. En erken ve ilk bulgu **ACTH eksikliğidir (diğer hipofiz patolojilerinde genelde ilk azalan hormon GH'dur).**
Tedavide **Glukokortikoidler** kullanılır. **Doğru Cevap: D**

19. Metastatik akciğer adenokanseri tanısı ile nivolumab tedavisi altında takip edilen hastanın takiplerinde halsizlik, yorgunluk ve hipoglisemi gelişmesi nedeniyle yapılan tetkiklerinde TSH normal, FT4 düşük, ACTH ve kortizol düzeyleri düşük saptanıyor. Olası bir metastaz varlığı açısından yapılan hipofiz MR görüntülemesinde ise hipofiz bezinin ödemli görünümde olduğu saptanıyor.

Bu hastada aşağıdakilerden hangisi daha olası bir tanıdır?

A) Hipofiz metastazına bağlı panhipopitüitarizm
B) İmmunoterapiye sekonder santral hipotiroidi
C) Lenfositik hipofizit
D) İmmunoterapiye sekonder primer adrenal yetmezlik
E) Pitüiter apopleksi

Bir önceki soruda açıklandığı gibi **lenfositik hipofizit** yalnızca postpartum dönemde görülen bir tablo değildir. Bu vakadaki gibi **nivolumab (anti-PD1) gibi bir immun check point inhibitörü** kullanan hastada da immünsistemin uyarılmasına sekonder görülebilir.
Vakada nivolumab kullanımı sonrası görülen **hipofizyetmezliği + hipofiz bezinde ödem** (veya kitle benzeri görünüm) olması en olası tanıyı **lenfositik hipofizit** yapmaktadır.
Doğru Cevap: C

20. Üç çocuk annesi ve son çocuğunu 6 sene önce doğuran 41 yaşında kadın hasta, son doğumundan itibaren adet göremediğini belirtiyor. Hastanın tetkiklerinde TSH ve FT4 düşük görülmesi üzerine 50 mcg L-tiroksin replasmanı başlanıyor. Tedavinin ilk haftasından sonra 1 hafta içerisinde hasta 2 kez baygınlık geçirmesi üzerine acil servise getiriliyor. Hastanın kan şekeri düşük ve fizik muayenede tansiyonu 80/40 mmHg saptanıyor.

Bu hastada en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir ?

A) Santral hipotiroidide replasman dozu 1.6mcg/kg olup L-tiroksin dozu arttırılmalıdır
B) Hipotansif ve hipoglisemisi olması nedeniyle hastaya %5 dekstroz infüzyonu açılmalı ve izleme alınmalıdır
C) Hasta miksödem komasında olarak değerlendirilerek 500mcg L-tiroksin + steroid tedavisi başlanmalıdır
D) Hastada panhipopitüitarizmden şüphelenilerek acilen adrenal yetmezlik araştırılıp tedavi edilmelidir
E) Hastanın tiroid replasmanı kesilerek izleme alınmalıdır

Vakada son doğumundan itibaren adet görmeyen bir hasta tarif edilmekte olup akla **sheehan sendromu** gelmektedir. Hastanın hem FT4 hem de TSH düzeyinin düşük olması ise **santral hipotiroidi** ile uyumludur.
Bu vakanın etiyolojisi Sheehan sendromu olsun ya da olmasın santral hipotiroidi tanısı koyulan bir hastada tedavi başlamadan önce mutlaka diğer hipofiz hormonları değerlendirilmelidir. Çünkü santral hipotiroidiye yol açan patoloji her neyse diğer hipofiz hormonlarında da azalmaya yol açmış olabilir.
Özellikle de ACTH eksikliği ve buna bağlı bir sekonder adrenal yetmezlik durumu varsa hastaya tiroid replasmanı başlamak metabolizmayı hızlandırarak hastayı aşikar bir adrenal yetmezlik kliniğine sokabilir. Ki bu vakada da tam olarak bu şekilde olmuş, **tiroid replasmanı sonrasında hastada bayılma, hipotansiyon, hipoglisemi gibi adrenal yetmezlik bulguları gelişmiştir.**
Hipopitüitarizm tedavisinde **ilk tercih glukokortikoidlerdir**. **Tiroid hormonu replasmanından önce** başlanmalıdır. Bu vakada bu noktada mutlaka **panhipopitüitarizmden şüphelenilerek acilen adrenal yetmezlik araştırılıp tedavi edilmelidir.** **Doğru Cevap: D**

21. On yaşında erkek çocuk, son 6 aydır ilerleyici baş ağrısı, bulanık görme ve büyüme geriliği şikayetleriyle getiriliyor. Ailesi, çocuğun son 1 yıldır boy uzamasının durduğunu ve okul performansının düştüğünü fark etmiş. Fizik muayenede bitemporal hemianopsi ve büyüme geriliği (boy persentil <3) saptanıyor.

Laboratuvarda IGF-1: 50 ng/dL (düşük), TSH: 0.5 μIU/mL (düşük), serbest T4: 0.7 ng/dL (düşük), Kortizol: 3 μg/dL (düşük) saptanıyor.

Hipofiz MR'da Suprasellar bölgede kistik-kalsifiye lezyon (2.5x2 cm) izleniyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pilositik astrositom
B) Germ hücreli tümör
C) Kraniofaringioma
D) Hipofiz adenomu
E) Rathke kesesi kisti

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

- DMT-1: **Hidrojen bağımlı** sekonder aktif transportu kullanır.
- Ferroportin: Kolaylaştırılmış difüzyonu kullanır.

+ Gastrektomili hastalarda **asit salınımı azalır** ve **demir eksikliği anemisi sık** olarak görülür.

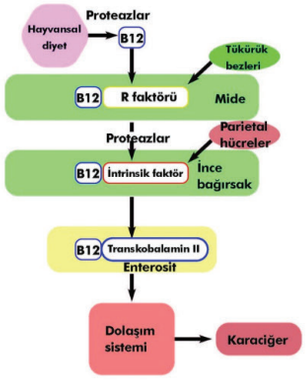
Hefastin
- Ferröz demiri, ferrik demire çevirerek transferrine bağlar.
- Yani seruloplazmin gibi görev yapan bir

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 105

Hepsidin
- Ferroportine etki ederek bağırsaktan **demir emilimini azaltan** bir **akut faz reaktanı**dır.

B12 Emilimi

1. **Hayvansal** diyet ile alınan besin proteazlar ile yıkılır → **B12 vitamini**
2. **Tükürük bezinden salgılanan R faktörü** ile B12 birleşir.
3. **Duodenuma gelindiğinde**, R faktörü tripsinojen (pankreatik) ile ayrılır.
4. **R faktörü yerine**, B12 vitaminine **intrensek faktör /IF (midedeki pariyetal hücrelerden sentezlenen)** bağlanır.
5. **B12-IF kompleksi, terminal ileumda (alkali ortamda) endositoz** ile emilir.



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 114

- Demir atılımı regüle edilemediği için mutlaka emilirken sıkı bir şekilde regüle edilmelidir. Demir regülasyonunda önemli mekanizmalar:
  - **1. Hepsidin:** demir metabolizmasının temel regulatuandır. **Demirin intestinal emilimini** ve **depolardan mobilizasyonunu azaltır. Karaciğerde** üretilir ve pozitif bir **akut faz reaktanıdır**.
  - Vucutta demir birikimi hepsidin üretimini arttırırken hipoksi üretimini azaltır.
  - **Kronik hastalık anemisi** gelişiminde de çok önemli rol oynar. İnflamasyondan dolayı **hepsidin artar** ve demirin mobilizasyonunun azalmasına bağlı **serum demiri azalır.**
  - **2.** İntestinal demir miktarı arttıkça emilim azalır.
  - **3.** Eritropoez için demir gerekli ise demir emilimi arttırılır (inefektif eritropoez durumunda bu yüzden paradoksik demir emilim artışı olabilir).

Klinik

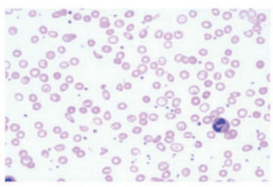
- **Halsizlik, yorgunluk, egzersiz kapasitesinde azalma, solukluk, saç dökülmesi** görülebilir.
- **Glossit ve anguler stomatit (çeliozis)** olabilir. Nadir olmasına karşın DEA için spesifik olan **kaşık tırnak (koilonişi) ve mavi sklera** saptanabilir.
- **Pika:** kil, toprak, buz (**pagofaji**), tebeşir vb. yeme isteğidir. **Pagofaji** oldukça **spesifik** bir bulgudur.
- **Huzursuz bacak** sendromu görülebilir.
- **Plummer-vinson sendromu (Peterson-kelly):**
  - **Proksimal özefagusta web + DEA** + atrofik glossit birlikteliğidir. Splenomegali eşlik edebilir.
  - Özefagusta **yassı hücreli kanser** riskini arttırır.


Resim: Anguler stomatit


Resim: Kaşık tırnak

Laboratuvar ve Tanı

- Serum demiri **(Fe) azalmış**, serum demir bağlama kapasitesi **(SDBK) artmıştır.**
- **Transferrin satürasyonu** (TS) (demir/SDBK) **azalmıştır** (TS normali %20-50 arasındadır).
- **Ferritin azalmıştır** (<15-20 mikrogram/L)
  - DEA'de **ilk azalan** demir depoları yani **ferritin**dir. Tedavi sonrası da **en son düzelen** yine ferritindir.
  - Aynı zamanda **pozitif akut faz** reaktanıdır. Kronik hastalık anemisinde eşlik eden DEA olsa dahi ferritin düzeyi düşük saptanmayabilir.
- **Hipokrom, mikrositer anemi görülür (MCV, MCH, MCHC azalmıştır).**
- Demir eksikliği anemisinde **transferrin reseptör düzeyi artar.** Özellikle DEA ile kronik hastalık anemisinin ayrımında yardımcıdır. Bu ayrımda **hepsidin düzeyi de** kullanılabilir. DEA'de hepsidin azalmış, KHA'de ise artmış beklenir.
- Demir eksikliği anemisinde vücutta demir olmadığı için protoporfirinle birleşip HEM oluşturulamaz ve dolayısıyla **eritrosit içi serbest protoporfirin düzeyi artar.**
- **Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz** (boyut farklılığı) ve **poikilositoz** (şekil farklılığı) görülür.
- Anizositoz ve poikilositozun laboratuvar karşılığı eritrosit dağılım aralığı **(RDW) artışıdır.** Demir eksikliği anemisinde RDW yüksek, talasemilerde ise normaldir.
- Demir eksikliği **reaktif trombositozun** en önemli nedenlerindendir.
- Demir eksikliğinde önce ferritin azalır, ardından anemi (Hb düşüşü) görülür. Genellikle mikrositer görünüm (MCV düşüşü) aşikar DEA durumunda son dönemde oluşur.
- **Kemik iliği** biyopsisinin **prusya mavisi** ile incelenmesinde **depo demiri negatiftir.**


Şekil: Anizositoz, poikilositoz
Hipokrom-mikrositer anemi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Sekonder Hemokromatozis Nedenleri

Parenteral aşırı kan transfüzyonları:
- **Kronik hemolitik anemiler (orak hücreli anemi gibi)**
- Şiddetli talasemiler
- Kemik iliği yetmezliği (aplastik anemi gibi)

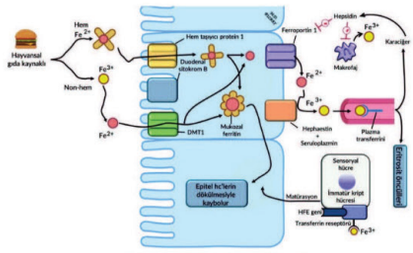
Artmış demir alımı:
- β-talasemi
- Myelodisplastik sendrom

Oral demir alımının artması:
- Afrikan demir yüklenmesi (Bantu siderozis)

Konjenital atransferinemi

Kronik karaciğer hastalığı:

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 260



Şekil: Hemokromatozis patogenezi

- Toplam vücut demiri yetişkinlerde 2-6 gr. arasındadır. Bunun 0,5 gramı karaciğerde hepatositler içerisinde depolanır. Herediter hemokromatoziste yılda 0,5-1 gr demir birikir. Bulguların ortaya çıkması için 20 gramdan fazla demirin birikmesi gerekir.
- **Hepsidin** dolaşımda bulunan ve barsaklardan demir emilimini azaltan bir hormondur. HAMP geni tarafından kodlanır. **HFE** geni hepatositlerde hepsidin üretimini düzenleyen bir molekülü kodlar.
- **HAMP, HFE, TFR2, HJV** genlerinde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar, hepsidin düzeyini veya fonksiyonunu azaltarak **barsaklardan demir emilimini arttırır** ve **herediter hemokromatozise** neden olur.
- Herediter hemokromatozis hastalarında en sık 6. kromozumda bulunan **HFE** gen mutasyonu görülür. En sık görülen HFE mutasyonu 282. aminoasidin sisteinden tirozine değişimidir. (C282Y)
- HAMP ve HJV mutasyonları **jüvenil hemokromatoziste** sık görülür.
- Herediter hemokromatozis tipik olarak **yaşlı erkeklerin** hastalığıdır. Erkeklerde 7 kat daha fazladır ve sıklıkla 5-6. dekatta klinik verir.

Herediter Hemokromatozis

Hastalık	Gen	Geçiş şekli	Görülme yaşı
Hemokromatozis Tip 1	HFE	OD	Geç
Jüvenil Hemokromatozis Tip 2A	HJV (hemojüvelin)	OR	Erken
Jüvenil Hemokromatozis Tip 2B	HAMP (hepsidin)	OR	Erken
Hemokromatozis Tip 3	TFR2	OR	Erken
DMT-1 Hemokromatozis	SCL11A2 (DMT-1)	OR	Erken
Ferroportin Hastalığı Tip B	SLC40A1 (ferroportin)	OD	Geç

260

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

AZALMIŞ ERİTROPOEZE BAĞLI OLUSAN ANEMİLER

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 158

- Vücutta demir miktarının arttığı durumlarda hepatositler tarafından sentezlenen **hepsidin** demir absorpsiyonunu engelleyen esas proteindir. Artan hepsidin bağırsak epitelinde **ferroportine** bağlanır ve demir emilimini engeller. Vücutta demir miktarı azaldığı zaman ise hepsidin sentezi azalmaktadır.
- Hepsidin miktarı kronik hastalık anemisinde, primer ya da sekonder hemokromatoziste ve TMPRSS6 mutasyonlarında artar ve anemiye sebep olur.
- Demir eksikliği anemisinde **hipokrom mikrositer anemi** gözlenir. Kemik iliğinde demir depoların gösteren ferritin ve hemosiderin azalırken, düşük kan transferrin satürasyonu ve serumda demir bağlama kapasitesi artar. Ayrıca kemik iliğinde makrofajlarda Prusya mavisi ile boyanabilen demir miktarı da azalmıştır. Ek olarak **poikilositoz** (kalem hücreler) görülmesi de tipiktir.
- Diyetle yetersiz alım, absorpsiyon bozuklukları, ihtiyacın artması ve kronik kan kaybı durumlarında görülür. Gastrektomi sonrası proksimal duodenum asiditesi azalır bu nedenle emilim bozulur. Gastrektomi sonrası en sık görülen anemi türüdür.
- Klinikte anemiye ait non spesifik bulgular görülür. Ek olarak derin anemi durumunda pika, huzursuz bacak sendromu, alopesi, koilonişi, Plummer-Vinson sendromu (hiporkom mikrositer anemi+ atrofik glossit+ özefagial web) gelişebilir.

KRONİK HASTALIK ANEMİSİ

- Hastanede yatan hastalarda en sık görülen anemi türüdür.
- Kronik inflamasyona sekonder artan İL-6'nın etkisiyle karaciğerde hepsidin sentezinin artması sonucu ortaya çıkar.
- Serum ferritin düzeyi artmış, total demir bağlama kapasitesi azalmış ve kemik iliğinde makrofajlarda yoğun demir birikimi ile demir eksikliği anemisinden ayrılır.

Megaloblastik Anemi:

- **DNA sentezinde bozukluk sonucu anormal büyük eritroid prekürsörler ve eritrositlerin oluşumuyla karakterizedir (inefektif eritropoez).**
- Majör sebepleri pernisiyöz anemi (B12 eksikliği) ve folik asit eksikliğidir.
- Eritrositlerde **makrositoz-ovalisitoz,** ortadaki santral solukluk kaybına bağlı hiperkromik görüntü olur (ama MCHC artmaz). Ayrıca eritrositle boyut farklılıkları **(anizositoz)** ve şekil farklılıkları **(poikilositoz)** gözlenir.
- Nötrofillerde **irileşme** ve **hipersegmentasyon** görülür (beş ve beşten büyük nükleer lobülleri vardır).
- Retikülosit sayısı düşmüştür. Kemik iliğinde eritroid öncüllerde megaloblast, granülosit öncüllerinde dev metamiyelositler ve band formasyonu görülür.
- Kemik iliği eritoropetin salgısına bağlı olarak **hiperselülerdir** ama **inefektif eritopoez** vardır. Oluşan bu anormal hücreler apopitoza uğrar ve **pansitopeni** gelişir.

PERNİSİYÖZ ANEMİ

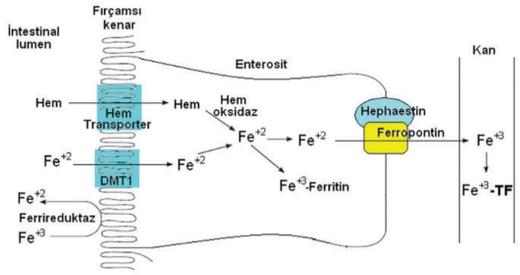
- Midede **oksintik mukozada** otoantikorlar ve immün sistem hasarı sonucu **kronik atrofik gastrit** gelişir. Pariyetal ve esas hücreler azalır, intrensek faktör üretimindeki yetersizlik sonucu Vit B12 eksikliği gelişir.
- **Normal B12 metabolizması:**
  - Vit B12 midedeki **pepsin**'in etkisiyle yiyeceklerden serbestleşir ve tükrük bezinden salgılanan **haptokorrine** bağlanır.
  - Dudoenumda pankreatik proteazların etkisiyle **haptokorrinden serbestleşir** ve intrensek faktöre bağlanır.
  - İleumda İF reseptörleri (kübülin)'ne bağlanır ve transkobalamin II ile dokulara taşınır.
- Pernisiyöz anemide 3 tip otoantikor bulunur:
  - **Tip 1**: İF'ün B12'ye bağlanmasına,
  - **Tip 2**: İF-B12 kompleksinin cubulin reseptörlerine bağlanmasına,
  - **Tip 3:** Midedeki proton pompalarına karşı gelişir. Tip 3 pernisiyöz anemi ile ilişkisiz idiopatik kronik gastritlerde de görülür.
- Medulla spinaliste dorsal ve lateral traktüslerde miyelin dejenerasyonu ile özellikle bacaklarda spastik parapareziler, sensöryal ataksiler ve paresteziler görülür. Pernisiyöz anemi ile hashimoto tiroditi ve otoimmün adrenalit arasında güçlü bir ilişki vardır.
- Hastalarda homosistein seviyelerinin artmasına bağlı ateroskleroz ve tromboz sıklığı artar ayrıca metimalonat seviyeleri de artar.
- Pernisyöz anemide gastrik karsinomların gelişme riski de artmıştır.

158

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Şekil 2.29: Demirin barsaktan emilimi, transferrin ve ferritin tarafından bağlanması



Transferrin miktarında yükselmeler demir eksikliği anemisinde ve gebelikte görülür. Transferrin bir negatif akut faz reaktanıdır bu yüzden enflamasyonda miktarı düşer. Düşmesi yine karaciğer parankim hasarının azaldığı durumlarda ve malnütrisyonda görülür. Nefrotik sendrom ve protein kaybettiren enteropatiler yine düşüşlerine sebep olur.

Ferritin

Demir metabolizması ile ilişkili bir protein olan ferritinin görevi demir depolamaktır. Ferritin küre benzeri bir proteindir ve demiri merkezinde saklar ve bir ferritin proteini 4500'e kadar ferrik (Fe^{+3}) taşıyabilir. Ferritin normalde neredeyse tüm hücrelerde mevcuttur ve plazmada da bu hücre içindeki miktarıyla orantılı olarak bulunur. Bu sebeple kandaki ferritin ölçümü vücut demir depolarının göstergesi olarak kullanılır.

Ferritinin lizozomlarda parçalanması ile oluşan ve histolojik olarak belirlenen agregatlara hemosiderin denir. Hemosiderin ferritinin aksine suda çözünmez ve demiri bırakması çok yavaştır. Aşırı demir yüklenen hastalarda hücre içinde birikmesi hemosiderozise yol açar.

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 087

[illegible] demir hemokromatoz tekrarlayan kan transfüzyonlarından sonra gelişir.

TfR 1 ve ferritin sentezi intrasellüler demir seviyelerine bağlıdır. Demir düşük olduğunda TfR 1 sentezi hızlanırken ferritin sentezi azalır. Demir fazlalağında ise tam tersi olur. Karaciğerde sentezlenen küçük bir protein olan **hepcidin** demir metabolizmasında önemli bir rol oynar. Hepsidin, ferropontine bağlanarak, ferropontinin hücre içine alınımını ve yıkımını sağlar. Böylece hepsidin sentezi arttıkça demirin diyetsel girişi kısıtlanırken, hepsidin sentezini azalmasıyla diyetsel demir girişi artar. Demir ihtiyacına göre hepsidin üzerinden diyetsel demir girişi dengelenir. Hepcidinin ekspresyonun düzenlenmesinde **hemojuvelin** isimli bir protein rol oynar.

Demire eksikliği anemisinde, ferritin <15 (50-200 µg/dL), total demir bağlama kapasitesi >400 (300-360), serum demiri <30 (50-150 µg/dL), transferrin saturasyonu <10 (%30-50) ve eritrosit morfolojisi hipokrom mikrositik şeklindendir.

87

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

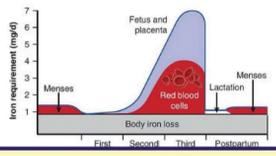
113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Gebede KVS Parametreleri

Değişmeyenler	Artanlar	Azalanlar
– **Santral venöz basınç** – **Ortalama arteriel basınç** – Pulmoner kapiller wedge basınç	– **Kardiak output (en çok artan)** – Kalp hızı – Kalp boyutun (sol ventrikül)	– **Sistemik vasküler direnç** – **Pulmoner vasküler direnç (en çok azalan)** – **Serum kolloid osmotik basınç**

HEMATOLOJİK SİSTEMİ

- Gebe total **1 gr** demire(**Fe**) ihtiyaç (0.5 mg fetus 0.5 maternal) vardır. Gebelikte herkese **demir replasmanı** önerilir **(> 16 - 20 W).** Demir plasentada reseptör bağımlı endositozla aktif taşınır Maternal demir eksikliği olsa bile fetusta anemi beklenmez. Çoğul gebelik ve adelosan gebelikte anemi riski artar.
- Gebelikte eritrosit kuru ağırlığı artar; ama **dilüsyonel anemi** (maksimum 2. trimester;



Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 113

azalır (fetus Fe alır ve artan volüm). Fetus anne demirini esas olarak gebeliğin ikinci yarısında kullanır. Hepsidin (peptit) azalır; bağırsaktan demir eksikliği (Fe) emilimini artırır ve trofoblastlardan bebeğe demir transportunu artırır. Ferritin düzeyi azalır (fizyolojik). Ancak ferritin < 10-15 ng/L ise demir eksikliği anemi (*PEA*) tanısını koydurur. Günlük ihtiyaç 6-7 mg/gündür, Günlük 30 mg elementer demir (ferröz) verilir (% 15 emilir).

Hematolojik ve İmmün Sistemde Görülen Değişimler

Artanlar	Azalanlar	Ciddi değişim göstermeyenler
– **Lökosit** sayısı-T lenfosit	– **Hb-Htc**	– B Lenfosit-Monosit
– Eritrosit kitlesi-retikülosit-eritropoetin	– Hum. ve hücresel immün sistem	– APTT
– **Faktör** I, VII, VIII, IX ve X	– Faktör XI ve XIII	– Trombin zamanı
– Sedimentasyon	– **Trombosit sayısı**	– **Antitrombin III**
– tPİ	– tPA	– T lensosit Cd4/cd8 oranı
– Plasminojen	– Plasmin	
– Protein Z	– **Fibrinolitik aktivite**	
– **CRP-prokalsitonin**	– Alfa 2 antiplasmin	
– **C3 ve C4** faktörleri	– **Protein S**	
– Fibrinopeptit A	– Fibrin yıkım ürünleri	
– Aktive protein C rezistansı	– Ferritin	
– Protein Z	– Hepsidin	
– Eritrosit Frajilitesi	– Serbest protein S fraksiyo	
– MCV	– Bazofil	
	– Th1 / Th2	

- Gebede **total** Protein C seviyesi değişmezken total ve **serbest protein S** belirgin azalma izlenir. Aktive protein C (aPC) rezistansı görülür. **Protein Z** faktör X inhibitörüdür ve gebede **%20 artar.**.

Gebelikte **hiperkoagülasyon - tromboz riski 5-10 katı artar.**

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

- Hiperemezis gravidarum (**HEG**) hcg trasesine paralel 1. trimesterda beklenir ve geçicidir (max: 10. h / 16.h geçer.)
- **Gingival hiperplazi** ve epulis izlenir. Gebelikte diş çürümesi artmaz ancak semptomatik hale gelir.

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

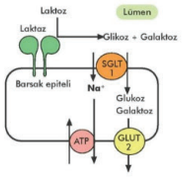
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM FİZYOLOJİ, HİSTOLOJİ & EMBRİYOLOJİ

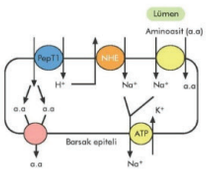
Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 049

+ **DMT-1**: **Hidrojen bağımlı** sekonder aktif transportu kullanır.
+ **Ferroportin**: Kolaylaştırılmış difüzyonu kullanır.
+ **Hefastin**
+ Ferröz demiri, ferrik demire çevirerek transferrine bağlar.
+ Yani seruloplazmin gibi görev yapan bir **seruloplazmin analoğu**dur.
+ **Hepsidin**
+ Ferroportine etki ederek bağırsaktan **demir emilimini azaltan** bir **akut faz reaktanı**dır.



Proteinlerin Emilimi

- **Aminoasit ve peptid** = Sekonder aktif taşıma
- **Dipeptidler ve tripeptidler** = Dipeptit ve tripeptitler **PepT1** olarak bilinen H bağımlı sekonder aktiftran sportla emilir.



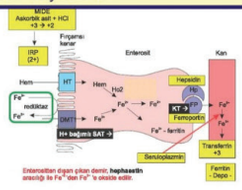
Yağların Emilimi

1. Pankreatik lipaz ile ayrışma = Yağ asitleri ve monogliseritler
2. Yağ asitleri + Serbest kolesterol + ADEK vitaminleri **(miçel içine alınır)**
3. **Apoproteinler** ile kaplanır.
4. **Şilomikron** olarak lakteallere verilir → **Portal dolaşım**

Demirin Emilimi

1. Duedonumda **sadece ferröz demir** olarak emilir.
2. Emilebilmesi için **ferrik redüktaz enzimi (ferrik demirin ferröz demire çevrilmesi)** gerekir.
3. Aynı zamanda **askorbik asit ve hidroklorik asit** de demiri ferröz hale getirmeye yardımcı olur.
4. Demirin enterositlere **DMT-1** aracılığıyla alınır.

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Fizyoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 049

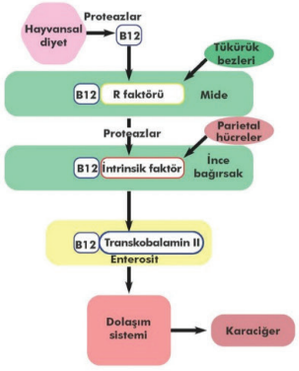


Taşınması:

1. Demirin taşınabilmesi için kanda tekrar ferrik demir haline gelmesi gerekir.
2. **Bunu yapan enzim = Seruloplazmin**
3. Ferrik demir kanda **transferrinle** taşınır.

B12 Emilimi

1. **Hayvansal** diyet ile alınan besin proteazlar ile yıkılır → **B12 vitamini**
2. **Tükürük bezinden salgılanan R faktörü** ile B12 birleşir.
3. **Duodenuma gelindiğinde**, R faktörü tripsinojen (pankreatik) ile ayrılır.
4. **R faktörü yerine**, B12 vitaminine **intrensek faktör /IF (midedeki pariyetal hücrelerden sentezlenen)** bağlanır.
5. **B12-IF kompleksi**, **terminal ileumda (alkali ortamda) endositoz** ile emilir.



KALIN BAĞIRSAK

KALIN BAĞIRSAĞIN ÖZELLİKLERİ

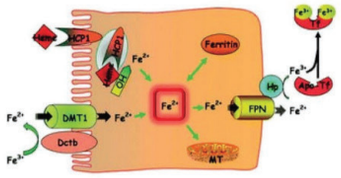
Genel Özellikleri

- Kalın barsak, ileoçekal valf' ten anüse kadar uzanır
  - Su emilimi ve feçes oluşumu
  - Bakteriler tarafından oluşturulan vitaminlerin emilimi
- **Kalın bağırsağın kısımları:**
  - Çekum
  - Kolon (Asendan, Transvers, Desendan, Sigmoid)
  - Rektum
  - Anal kanal

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 042



Şekil: Enterositlerde demir emilimi

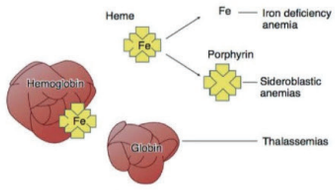
DMT1: Divalent metal trasporter-1, FPN: Ferroportin, Hp: Hephaestin, Tf: Transferrin

- Demir **duodenumdan DMT-1 aracılığı ile** temel olarak **ferröz (+2) formda** emilir.
- **Ferroportin/Hephaestin sistemi ile** dolaşımdaki **transferrine ferrik (+3) formda** aktarılır.
- **Hepsidin:** demir metabolizmasının temel regulatuarıdır. **Demirin intestinal emilimini** ve **depolardan mobilizasyonunu azaltır**. **Karaciğerde** üretilir ve pozitif bir **akut faz reaktanıdır**.

Eritrosit Büyüklüğüne Göre Anemi Sınıflandırması

Mikrositer (MCV < 80 fl)	Normositer (MCV 80-100 fl)	Makrositer (MCV > 100 fl)
Demir eksikliği anemisi Sideroblastik anemi Kronik hastalık anemisi Talasemiler	Kronik hastalık anemisi EPO azalması (KBH) **Diğer nedenler:** Karaciğer hastalıkları Endokrin anemiler Hemolitik anemiler Kemik iliği hastalıkları (miyelofitizik anemiler, aplastik anemi Alkol	**Megaloblastik anemiler:** B12 veya folat eksikliği **Diğer nedenler:** Karaciğer hastalıkları Endokrin anemiler (hipotiroidi) Hemolitik anemiler Kemik iliği hastalıkları (miyelofitizik anemiler, aplastik anemi, MDS) Alkol

MİKROSİTER/HİPOKROM ANEMİLER



Şekil: Mikrositer anemi nedenleri

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (DEA)

- **En sık** görülen anemi nedenidir. En sık nedeni **gastrointestinal sistem kanamaları** ve yetersiz alımdır.

Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri

Artmış ihtiyaç	Demir kaybı	Azalmış alım/emilim
İnfantil ve adolesan dönem Gebelik, laktasyon EPO tedavisi	Kan kaybı (erişkinde **en sık** neden) Mens Kan bağışı Paraziter enfeksiyonlar - Ancylostoma duodenale - Necator americanus	Yetersiz beslenme Malabsorbsiyon (çölyak, Crohn) Cerrahi: Gastrektomi Akut ve kronik inflamasyon IRIDA* (matriptaz-2mutasyonu) Çinko eksikliği
(IRIDA (iron refractory iron deficiency anemia): Matriptaz-2 mut. Bağlı **hepsidin artışı** olur.		

Patofizyoloji

Klinik

- **Glossit ve anguler stomatit (çeliozis);** nadiren **kaşık tırnak (koilonişi) ve mavi sklera** saptanabilir.
- **Pika:** kil, toprak, buz (**pagofaji**), tebeşir vb. yeme isteği
- **Plummer-vinson sendromu (Peterson-kelly):**
  - **Proksimal özefagusta web + DEA** + atrofik glossit birlikteliğidir. Splenomegali eşlik edebilir.
  - Özefagusta **yassı hücreli kanser** riskini arttırır.

Laboratuvar ve Tanı

- Serum demiri **(Fe) azalmış**, serum demir bağlama kapasitesi **(SDBK) artmıştır.**
- **Transferrin satürasyonu** (TS) (demir/SDBK) **azalmıştır** (TS normali %20-50 arasındadır).
- **Ferritin azalmıştır** (<15-20 mikrogram/L).
- **Hipokrom, mikrositer** anemi görülür **(MCV, MCH, MCHC azalmıştır).**
- **Transferrin reseptör düzeyi artar.** Özellikle DEA ile kronik hastalık anemisinin ayrımında yardımcıdır.
- **Eritrosit içi serbest protoporfirin düzeyi artar.**
- **Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz** (boyut farklılığı) ve **poikilositoz** (şekil farklılığı) görülür------> **RDW artar.**
- Demir eksikliği **reaktif trombositozun** en önemli nedenlerindendir.

Tedavi

- **Oral demir** tedavisi **ferröz (+2) formda** olmalıdır (ferröz sülfat / ferröz fumarat / ferröz glukonat).
  - Aç karnına alınması, C vitamini-askorbik asit demir emilimini arttırır.
  - Tok karnına alınması, gastrik hipoasidite (PPI), tetrasiklinler ise emilimi azaltır.
- **Paranteral demir** tedavisi **ferrik (+3) formda**dır (demir karboksimaltoz / demir sükroz).
  - Oral demirin tolere edilemediği, malabsorbsiyonun olduğu, kalp yetmezliği veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih edilir.

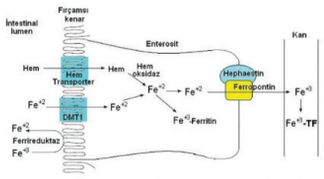
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

demir bağlama kapasitesi (TIBC) denir ve transferrinde demir bağlayan bölgelerin %30'u doludur. Bu doluluğun azalması demir eksikliğine işaret ederken, bu doluluğun artması ise demir yükünün artması anlamına gelir.

Barsaktan diyetle gelen demir ferröz (Fe^{+2}) formunda emilir. Fe^{+2} proksimal duodenumda, **divalent metal transporter (DMT1)** ile emilir. DMT 1, Mn^{+2}, Co^{+2}, Zn^{+2}, Cu^{+2} ve Pb^{+2}'u da taşır, demire spesifik değildir. Barsak lümeninde bulunan Fe^{+3}'ün barsaktan emilimi yoktur, bu yüzden Fe^{+2}'ye indirgenmesi gerekir. Barsak lümeninde Fe^{+3}'ü Fe^{+2}'ye redükte ederek emilimini arttıran etkenlerden biri diyetle alınan **C vitaminiyken (non-enzimatik indirgenme),** diğeri ise apikal membranda lokalize **ferriredüktaz enzimidir (enzimatik indirgenme).**

Enterosit içine giren demir ya ferritine bağlanır, ya da enterositin bazoateral yüzeyinden **ferropontin** kanalı sayesinde kandaki transferrine aktarılır. Kanda demiri ilgili dokular arasında taşıyan transferrin de Fe^{+3} bağlar. Bu yüzden enterosit içindeki +2 değerlikli demirin transferrine bağlanmadan yine +3'e okside edilmesi gerekir bunu enterositin bazolateral yüzeyindeki **hephaestin** yapar. Hephaestin yine bakır içeren ve **ferro-oksidaz aktivitesine** sahip bir enzimdir. Serüloplazminde ferro-oksidaz aktivitesi sayesinde bu işlemi kan da dahil organizmada her yerde yapabilir.



Şekil: Demirin barsaktan emilimi, transferrin ve ferritin tarafından bağlanması

Transferrin miktarında yükselmeler demir eksikliği anemisinde ve gebelikte görülür. Transferrin bir negatif akut faz reaktanıdır bu yüzden enflamasyonda miktarı düşer.

FERRİTİN

Demir metabolizması ile ilişkili bir protein olan ferritinin görevi demir depolamaktır. Ferritin küre benzeri bir proteindir ve demiri

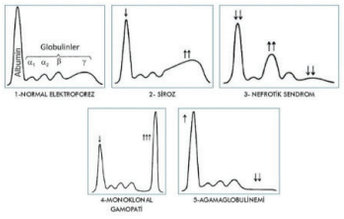
Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 030

Karaciğerde sentezlenen küçük bir protein olan **hepcidin** demir metabolizmasında önemli bir rol oynar. Hepsidin, ferropontine bağlanarak, ferropontinin hücre içine alınımını ve yıkımını sağlar. Böylece hepsidin sentezi arttıkça demirin diyetsel girişi kısıtlanırken, hepsidin sentezinin azalmasıyla diyetsel demir girişi artar. Demir ihtiyacına göre hepsidin üzerinden diyetsel demir girişi dengelenir. Hepcidinin ekspresyonun düzenlenmesinde **hemojuvelin** isimli bir protein rol oynar.

AMİLOİDOZ

Amiloidozda, hücre arası interstisyel bölgede çeşitli suda çözünmeyen fibriler proteinlerin birikimi ile dokuların fonksiyonunun bozulmasıdır. Bu fibriller genellikle çeşitli plazma proteinlerinin proteolitik yıkımlarıyla oluşmuş β-kıvrımlı (veya pilili) **tabaka** yapısındadır. 20'nin üzerinde farklı protein suçlanmıştır. Primer amiloidazda biriken protein immunglobulin hafif zincirlerinden türetilir. Sekonder amilodozda, serum amilod A proteinin parçacıkları birikir. Ailesel amiloidozda ise transtretin gibi bazı plazma proteinlerinin mutant formlarının birikmesiyle oluşur.

Proteinlerin yanlış katlandığı ve biriktiği tablolar: **Prion hastalıkları** (PrP^{Sc} protein birikir), **Alzheimer hastalığı** (β-amiloid ve Tau birikir), **Amiloidoz**, **Parkinson** (α-sinüklein birikir), **Huntington hastalığı, spinoserebellar ataksi, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)** ve **frontotemporal lober** dejenerasyondur.



Şekil: Patolojik elektroforez paternleri

Klinik açıdan bazı tipik elektroforezlerin yorumlanması önemlidir.

1. **Normal elektroforez**
2. **Siroz**: Sirozda karaciğerin sentez fonksiyonu bozulmuştur. İmmunglobulinler dışında tüm plazma proteinleri karaciğerde sentezlenip salındığı için immunglobulinler dışında tüm plazma proteinlerinin konsantrasyonu, dolayısı ile plazma onkotik basıncı düşer. Organizma plazma onkotik basıncını toparlamak için immunglobulinlerin sentezini arttırır. Elektroforezde tipik görüntü albumin, α1 ve α2 bantlarında düşüş ve γ bandında artış ve bunun sonucu görülen β-γ **köprüleşmesi**dir. İmmunglobulinler β-bandının içine doğru göçer (özellikle **IgA**) ve bu iki bant arasındaki boşluğu doldururlar. Sonuç olarak; İmmunglobilinlerin artışı sirozun tipik görüntüsü β-γ köprüleşmesini oluşturur. İmmunglobulinler içinde β ve γ arası boşluğu dolduran ana immunglobulin sınıfı **immunglobulin A**'dır.
3. **Nefrotik sendrom**: Nefrotik sendromda başta albumin olmak üzere küçük proteinlerin renal kaçağı vardır. Dolayısı ile karaciğer albumin sentezini arttırır fakat kaçağı karşılayamaz ve plazma onkotik basıncı düşme eğilimindedir. Plazma onkotik basıncının düşmesi, Starling kuvvetlerini bozar ve hastada ödem kliniği görülür. Organizma onkotik basıncı yükseltmek için renal kaçağı mümkün olmayan iki proteinin sentezini arttırır; **α2-makroglobulin** ve **haptoglobulin**. Elektroforezde düşük albumin, yükselmiş α2 -bandı tipik görüntüdür.
4. **Monoklonal gamopati**: Monoklonal gamopatiler de bir immunglobulin sınıfı veya hafif zincirler sentezlerini arttırılar. Elektroforezde tipik görüntü albumin benzeri sert ve sivri bir pikin γ-bandında görülmesidir.
5. **Agamaglobulinemi, Hipogamaglobulinemi**: Genetik olarak immunglobulinlerin sentez defekti vardır ve γ-bandı cok düşük görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Solunum
Tidal volüm artar
İnspiratuar kapasite artar
Solunum hızı değişmez
Vital kapasite değişmez
İnspiratuar rezerv volüm değişmez
Akciğer kompliyans değişmez

KVS progesteron ve artan sıvı etkisindedir. İlk yarıda P ile vasküler direnci azalır, kan basıncı azalır (özellikle diastol); ikinci yarıda volüm artışı ile normotansif hale gelir. Kan hacmi artar. Kardiyak output doğum 2. ve 3. evrede (10-30 dk) maksimumdur. Kalp hacim ve volümü artar. Sistolik üfürüm (< 3. derece) izlenebilir. Diastolik üfürüm beklenmez; her zaman patolojiktir. S1 çiftleşir. S2 değişmez. S3 duyulabilir. Sol aks deviasyonu izlenir. RAAS aktivasyonu (E) artar. PgE2 ve PgI2 artar. ANP ve BNP değişmez.

- Kardiak output (en çok artan), kalp hızı, kalp boyutun (sol ventrikül) artar. Vasküler dirençler (sistemik-pulmoner) azalır. Vasküler basınçlar değişmez.

Hematolojik sistemde 1 gr Fe ihtiyacı doğar (0.5 fetus 0.5 maternal). Her gebeye demir replasmanı önerilir (> 16 - 20 W).

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 053

yarısında Fe kullanır. Hepsidin (peptit) azalır; bağırsaktan Fe emilimini artırır ve fetusa Fe transportunu artar. Ferritin azalır (fizyolojik). Ferritin <10-15 ise demir eksikliği anemisidir. Günlük 30 mg elementer demir (ferröz) verilir (%15 emilir). Gebede tromboz; PP'da tromboemboli artar. Plazminojen artar; plazmin azalır. tPİ artar; tPA azalır.

Hematolojik ve İmmün Değişimler		
Artar	**Azalır**	**Değişmez**
Lökosit-T lenfosit	Hüc-Hum immün	B lenfosit
Eritrosit kitle	Hb, Htc, bazofil	T lenf CD4/CD8
EPO, retikülosit	Trombosit	Trombin zamanı
Faktörler-sedim	Faktör 13-11	Faktör 2
APC rezistansı	Protein S	Antitrombin 3
C3-C4-CRP	DHEA-S	APTT

GİS progesteron hakimiyetindedir. GİS motilitesi azalır. Gastrik asit azalır; ancak mukus artar. Peptik ülser azalır. GES gevşer (P) reflü özefajit artar. Konstipasyon (P) artar ve hemoroid artar. Apandisit artmaz ancak tanı gecikir ve komplikasyon artar. Safra taşı (kolesterol) artar. Dalak % 50-70 büyür. Karaciğerde anatomik değişiklik olmaz. ALP artar (plasental). ALT-AST-GGT ve bilirubin düzeyi hafif azalır. Albümin kuru ağırlığı artar; dilüsyonel hipoalbüminemi izlenir. Globulinde (E) artma vardır. Serum LAP artar. HEG hcg'ye paralel 1. trimesterda beklenir ve geçicidir (max: 10. h / 16.h geçer.) Gingival hiperplazi izlenir. Dis çürümesi artmaz ancak semptomatik hale gelir.

Endokrin sistemde hipofiz %135 büyür. Laktotrop hiperplazi ve hipertrofi (E) izlenir. Gonadotrop ve somatotrop azalırken, kortikotrop ve tirotrop değişmez. Prolaktin artar; ancak prolaktinoma artmaz. Makroadenomlar büyüyebilir. Tiroid hiperplazi vardır ancak tiromegali denilemez. TRH ve TSH değişmez (değişimi normal aralıktadır). TSH (tirotropin) gebelikte hCG'nin pik yaptığı birinci trimesterda en düşük seviyesindedir (gebelik tirotoksikozu; subklinik hipertiroidi - geçici). TBG artar (E) ve total T3 ve T4 artar. Günlük 150 mcg iyot replasmanı önerilir. **Paratiroid** hormon 1. tr azalır 2. tr ve 3. tr artar. Transkortin artar (E); serum total kortizol artar. Serbest fraksiyonu azalır ve metabolizması azalır. Serbest serum kortizol artar (sentez artmaz ama). Maternal adrenalde kortizol üretim hızı ise azalır (artmaz diyen kaynak da var).

Gözde intraoküler basınç azalır, korneal kalınlık artar, korneal sensitivite azalır. Kornea posteriorda Krukenberg lekeleri izlenir. Akomodasyon refleksi bozulur.

Uykunun Evre 1 non-REM üçüncü trimesterde artarken; diğer parametreler azalır.

PREKONSEPSİYONEL DEĞERLENDİRME

DM fetal **anomali** (HbA1C orantılı) yapabilirken **GDM**'de fetal anomali beklen**mez**. Her iki durumda da **kromozom** anomali art**maz**.

TSH 1. Tr'de **>2.5** ise **MR** riski artar.

- Her kadına prekonsepsiyonel dönemde 400 mcg folik asit önerilir (NTD, kardiak anomali, megaloblastik anemi, preeklampsi, dekolman plasenta azaltır). Antiepileptik ajan kullanan ya da NTD öyküsü olanda 4 mg folik asit önerilir. En sık ölüm fetal anomali ilişkilidir. En sık KVS 2. en sık SSS(NTD)'dir. Her ikisini de **MTHFR** gen mut. artırır.
- Adelösanda anemi riski, IVF'de hipospadias (özellikle ICSI), p.dekolman, preterm eylem, p.previa, çoğul gebelik riski artar.
- Gebelikten önce rubella, VZV, hepatit B taranır. Bağışık değilse aşılanır (2 ay gebelik önerilmez). Gebelikte rubella ve VZV aşısı yapılmaz; PP emzirme döneminde yapılabilir. Riskli ise HIV, gonore, klamidya, sifiliz, TBC, hep C taranır. **Tokso, CMV, HSV** (eşinde lezyon varsa tara) taran**maz.**

Gebelik Öncesi Tara (aşı)	Gebelik Öncesi RİSKLİ ise Tara	Gebelik Öncesi TARAMA	1.TR Tara	35-37. hafta Tara
Rubella	HIV	Toksoplazma	Rubella	GBS
Varisella	Hepatit C	CMV	Hepatit B	
Hepatit B	Tüberküloz	HSV	Sifiliz	
	Sifiliz		Klamidya	
	Gonore		HIV	
	Klamidya			

Rh prekonsepsiyonel bakılır; negatif **ise** coombs (indirekt) bakılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

24. Aşağıdakilerden hangisi intraplevral aralıktaki negatif basıncın en önemli nedenidir?

A) Venöz pompalama
B) Lenfatik drenaj
C) Alveoler evaporasyon
D) Pulmoner ventilasyon
E) İnspiratuvar kasların kasılması

Akciğerlerdeki alveoler, intraplevral ve transpulmoner basınçların oluşum nedenleri ile bu basınçların inspirasyon ve ekspirasyondaki rakamsal değerleri sorulan konulardır.
Plevra yaprakları arasındaki negatif basınca intraplevral basınç adı verilir. İntraplevral basıncın nedeni **lenfatik drenajdır**. Bu negatiflik, viseral plevrayı paryetal plevraya doğru çekmekte ve akciğerlerin kollabe olmasını engellemektedir.

Doğru Cevap: B

25. I. Alveoler basınç, atmosferik basıncın üzerine çıkar
II. İntraplevral basınç daha da negatif hale gelir
III. Transpulmoner basınç azalır.

İnspirasyon sırasında görülen basınç değişimleri ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) I ve III B) I ve II C) I, II ve III
D) Yalnız II E) Yalnız III

Alveoler basınç:
Alveollerinin içindeki basınçtır.
İçeri veya dışarı hiçbir hava akımının olmadığı durumda alveollere giden tüm yollardaki basınçlar atmosfer basıncına eşittir ve 0 cmSu basıncı olarak değerlendirilir.
İnspirasyonda havanın içeri akışını sağlamak için -1 cmSu basınana düşer (atmosferik basıncın altına) ve 2 saniyelik inspirasyon sırasında 500 ml hava akciğerlere girer.
Ekspirasyonda tam tersi olur, alveoler basınç +1 cmSu basıncına çıkar ve 500 ml'lik soluk hacmi 3 saniyede akciğerlerden dışarıya atılır.

Plevral basınç:
- İntraplevral alanda bulunan ve normalde **negatif olan** sıvı basıncıdır.
- **Lenfatik drenaj nedeniyle oluşur.**
- İnspirasyonun başında plevral basınç **-5 cm Su** kadardır.
- İnspirasyon sırasında (negatiflik artar) **-7,5 cm Su**'ya kadar düşer ve akciğer hacminde 500 ml artış yapılır.

Transpulmoner Basınç:
- İstirahat solunumunda her zaman pozitiftir.
- **İnspirasyon boyunca artar, ekspirasyonda azalır.**

Doğru Cevap: D

26. I. İnspirasyon sırasında azalır
II. Ekpirasyon sırasında artar
III. Daima pozitif bir basınçtır
IV. Akciğerde "geri kaçma basıncını" belirler

CTS FOCUS

Yukarıda verilenlerden hangisi ya da hangileri transpulmoner basınç ile ilgili doğrudur?

A) Yalnız I B) Yalnız II
C) I ve II D) II ve IV
E) III ve IV

Ventilasyonu sağlayan kuvvet **transpulmoner basınçtır**. Daha önce formülü sorgulanmıştı şimdi de etkisi ya da rakamsal hesaplama sorusu sorulacaktır.
Transpulmoner Basınç (Büzülme basına, Geri kaçma basına):
- Akciğerleri sönmeye zorlayan elastik kuvvetlerin bir ölçüsüdür.
- Alveoler ve plevral basınçlar arasındaki fark kadardır. (Alveoler basınç – Plevral basınç = Transpulmoner basınç)
- Akciğerlerin **transmural** basıncıdır.

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Fizyoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 113

27. I. İnspirasyonda toraks içinde hacim azalır, basınç artar.
II. Ekspirasyon akciğerlerdeki elastik proteinler tarafından oluşturulur.
III. İnspirasyon aktif, ekspirasyon pasif bir olaydır.
IV. İnspirasyon süresi daha uzundur.

Solunum mekaniği ile ilgili olarak yukarıdakilerden hangileri doğrudur?

A) I ve II B) III ve IV
C) II ve III D) II, III ve IV
E) I, II, III ve IV

SAKİN SOLUNUMUN MEKANİZMASI:
- Sakin solunumda inspirasyon aktif, ekspirasyon pasif bir olaydır.
- İstirahatte inspirasyonu sağlayan diyafragma, frenik sinirle uyarılır.
- Diyafragma kasıldığında abdominal içerik aşağı doğru hareket eder.
- Böylece toraks içinde hacim artar ve basınç azalır (Boyle-Mariotte yasası).
- Yüksek basınçtan düşük basınca (atmosferden akciğere) hava girer.
- Eksternal interkostal kaslar da sakin solunuma katkıda bulunurlar.
- İnspirasyon sona erince, akciğer elastik yapısı nedeniyle eski haline döner ve pasif olarak ekspirasyon gerçekleşir.

Doğru Cevap: C

28. Aşağıdakilerden hangisi periferik kemoreseptör uyarısına neden olmaz?

A) Parsiyel oksijen basıncında düşme
B) H^+ konsantrasyonunda artma
C) Hiperventilasyon
D) Hipoventilasyon
E) Parsiyel karbondioksit basıncında artma

Periferik kemoreseptör kontrol:
Pulmoner ventilasyonun normal olduğunu gösteren parametre kan PCO_2'dir. Ancak **periferik kemoreseptörler temel** olarak kan **PO_2** seviyesindeki **azalmaya duyarlı**dır (H^+ ve **CO_2 artışı** da uyarır).
Hiperventilasyon ile **PCO_2** basıncı **azalmakta** olup **periferik kemoreseptörleri etkilemez**.

Doğru Cevap: C

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Demir eksikliği anemisinde **transferrin reseptör düzeyi artar.** Demir eksikliği anemisinde vücutta demir olmadığı için protoporfirinle birleşip HEM oluşturulamaz ve dolayısıyla **eritrosit içi serbest protoporfirin düzeyi artar.**
Demir eksikliği **reaktif trombositozun** en önemli nedenlerindendir.
Kemik iliği biyopsisinin **prusya mavisi** ile incelenmesinde **depo demiri negatiftir.** **Doğru Cevap: D**

(9 ve 10 numaralı soruların açıklamaları ortaktır)

9. Aşağıdakilerden hangisi demir eksikliği anemisinin kronik hastalık anemisinden ayrımında daha az yardıma olur?

A) Serum demir düzeyi
B) Serum demir bağlama kapasitesi
C) Kemik iliği depo demiri
D) Serum transferin düzeyi
E) CRP düzeyi

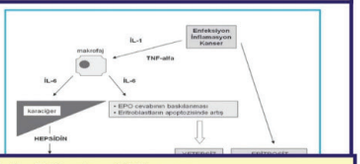
Doğru Cevap: A

10. Kronik hastalık anemisi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Tek başına hipertansiyon veya koroner arter hastalığı varlığında beklenmez
B) IL-1 artışına bağlı EPO üretimi azalmıştır.
C) Demir eksikliği anemisinden farklı olarak serum demir düzeyi yüksek beklenir.
D) Eritrosit yaşam süresinde kısalma görülebilir.
E) Transferrin satürasyonu normal veya düşük görülebilir.

Kronik hastalık anemisi (KHA) kronik inflamasyon (enfeksiyon, kanser), otoimmün hastalıklar ve kronik böbrek yetmezliğinde görülür.

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 056



Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 056

Demir eksikliği anemisinde serum demiri düşüktür. Kronik hastalık anemisinde de hepsidin artışına bağlı demirin kullanımı ve periferik kana çıkışı bozulur. Bu nedenle **kronik hastalık anemisinde de serum demiri düşük** beklenir. Bu nedenle de DEA ile KHA ayrımında serum demiri kullanılmaz.
Demir eksikliği anemisinde **transferrin reseptör düzeyi artar.** Özellikle DEA ile kronik hastalık anemisinin ayrımında yardımcıdır. Bu ayrımda **hepsidin düzeyi de** kullanılabilir. DEA'de hepsidin azalmış, KHA'de ise artmış beklenir.

Tablo (Soru 10): Demir Parametrelerine Göre Ayırıcı Tanı

Hastalık	MCV	Serum demir	SDBK	Ferritin	Transferrin satürasyonu	Depo demiri
DEA	Düşük	Belirgin düşük	**Yüksek**	Düşük	Belirgin düşük (<%10)	Negatif
KHA	Normal/düşük	**Hafif düşük**	**Düşük**	Normal/Yüksek	**Hafif düşük (%10-20)**	++
Talasemi	Düşük	Normal/Yüksek	Normal	Normal/Yüksek	Normal/Yüksek	+++
Sideroblastik anemi	Değişken	Normal/Yüksek	Normal	Normal/Yüksek	Normal/Yüksek	**Ring sideroblast**

Doğru Cevap: C

11. Aşağıdakilerden hangisi demir eksikliği anemisinde en erken - en geç laboratuvar bulgularıdır?

A) Ferritin azalması- Serum demir azalması
B) Ferritin azalması- Mikrositoz
C) SDBK artması- Hb azalması
D) Hb azalması- Kaşık tırnak oluşumu
E) Hb azalması- SDBK artışı

DEA'de **ilk azalan** demir depoları yani **ferritin**dir. Tedavi sonrası da **en son düzelen** yine ferritindir.
MCV düşüklüğü (mikrositoz), demir eksikliğinin **kronikleştiğini gösterir** ve **en geç gelişen laboratuvar bulgusudur.**
Doğru Cevap: B

12. Demir eksikliği anemisinde aşağıdaki fizik muayene bulgularından hangisi gözlenmez?

A) Koilonişi
B) İkter
C) Splenomegali
D) Angular stomatit
E) Glossit

Demir eksikliğinde; **saç dökülmesi, pika, kaşık tırnak, angular stomatit** önemli bulgularıdır.
Atrofik rinit, glossit, sebebi bilinmeyen ateş, splenomegali, KİBAS ve psödotümör serebri daha nadir bulgulardır.
İkter ise hemolitik anemilerin önemli bulguları arasında yer alır, demir eksikliğinde beklenmez. **Doğru Cevap: B**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini arttırır

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Biyokimya Soru Kampı Notu Sayfa 033

88. Aşağıdaki proteinlerden hangisi ferropontin kanal sayısını azaltarak diyetsel demir girişini azaltmaya çalışır?

A) Hephaestin
B) Hemopeksin
C) Hepsidin
D) Haptoglobin
E) Transferrin

89. Aşağıdaki proteinlerden hangisi plazma protein elektroforezinde bulunurken, serum protein elektroforezinde yer almaz?

A) Prealbümin
B) Seromukoid
C) Beta-lipoprotein
D) Alfa-fetoprotein
E) Fibrinojen

90. 3 yıldır karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen bir hastanın plazma protein elektroforezinde görülen beta-gama köprüleşmesinden en çok hangi protein sorumludur?

A) İmmunglobin A
B) Transferrin
C) Haptoglobin
D) CRP
E) İmmunglobin E

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114.banyo sonrası kaşıntı + eritrositozu olan hastada en öncelikli test hangisi ?
JAK2 V617F

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TEDAVİ

- **Küratif** olabilecek tek tedavi **kemik iliği naklidir.** Ancak ileri yaş hastalarda sık görüldüğü de göz önüne alınırsa nakil yapılamayabilir.
- **Destek tedavi** verilir:
  - Anemi için **EPO analoğu,** nötropeni için **GCSF** kullanılır.
- Medikal tedavide hipometile edici **5-azasitidin** ve **desitabin** kullanılabilir.
- 5q delesyonu olan grupta **lenalidomid** en etkili tedavi yöntemidir.

MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR (MPH)

Miyeloproliferatif Hastalıkların Sınıflandırılması

Polisitemia Vera (en sık)	**Primer miyelofibroz**
Kronik miyeloid lösemi **(KML)**	**Esansiyel trombositoz**
Kronik nötrofilik lösemi (CSF3R mut.)	MPH, sınıflandırılamayan
Kronik eozinofilik lösemi	

- Esansiyel mastositoz bazı kaynaklarda MPH olarak geçse de güncel sınıflandırmada çıkartılmıştır.
- MPH'ların bazı **ortak özellikleri** vardır:
  - Bir veya daha fazla **miyeloid seride** artmış **proliferasyon** olur.
  - Proliferasyondan sorumlu **mutasyonlar** vardır:
    - **KML'de** philadelphia kromozomu **t(9;22): BCR-ABL** füzyon geni,
    - Polistemia Vera'da **JAK-2 mutasyonu,**
    - Esansiyel trombositoz, primer miyelofibrozda ise daha az oranda olmakla birlikte yine en sık **JAK-2 mutasyonu** ve bunun dışında **MPL, CALR (kalretikülin)** mutasyonları görülür.
  - Aşırı hücre artışına bağlı **tromboz, hipervizkozite ve vazookluzif olaylar** görülebilir.
  - **Lösemiye transformasyon** gelişebilir:
    - **AML'ye transformasyon** olur.
    - **KML** ise hem AML'ye hem de ALL'ye transforme olabilir.

POLİSTEMİA VERA (PV)

Klinik Bilimler 114. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 133

- **PV'da ise JAK-2 V617F aktive edici** mutasyonu vardır ve bu mutasyondan dolayı **EPO'dan bağımsız** bir şekilde **kontrolsüz** eritrosit sentezi olur.

ise kendi reseptörüne bağlanarak **JAK-2 aktivasyonuna**

- Özetle, eritrositozu olan bir hastada:
  - **EPO düzeyi yüksekse** ----------> **Sekonder polistemi** yapan nedenler araştırılmalı,
  - **EPO düzeyi düşükse** ----------> **Primer polistemi** yani **polistemia vera** düşünülmelidir.

Kazanılmış Eritrositoz Nedenleri

Klonal	
Polistemia vera	
Sekonder	
A. Hipoksi ilişkili	**B. Hipoksi ilişkisiz**
1. KOAH	1. EPO ya da androjen kullanımı
2. Sağ-sol kardiyopulmoner şantlar	2. Renal transplant sonrası
3. Yükseklik	3. **EPO salgılayan tümörler**: Serebellar hemanjioblastom, Feokromositoma, uterin leimyom, renal kistler, hepatoselüler karsinom ve renal cell karsinom
4. Tütün ürünü kullanımı/karbonmonoksit	
5. Uyku apne sendromu	
6. Renal arter stenozu	

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114.banyo sonrası kaşıntı + eritrositozu olan hastada en öncelikli test hangisi ?
JAK2 V617F

Klinik Bilimler 114. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 134

KLİNİK

- Sıklıkla asemptomatik **hemoglobin yüksekliği** görülmesi üzerine tanı alırlar.
- Lökositoz, trombositoz veya **splenomegali** görülebilir.
- Sekonder polistemi nedenlerinden ayrımında **akuajenik pruritus** varlığı (sıcak su teması sonrası histamin salınımına bağlı kaşıntı) önemlidir.
- **Eritromelalji** (ekstremitelerde eritemle beraber yanma hissi ve ağrı) olabilir.
- **Vizkozite artışına bağlı** baş ağrısı, kulakta çınlama, vertigo, görme bulanıklığı veya geçici iskemik atak görülebilir.
- **Tromboza yatkanlık** artmıştır. Beklenmedik bölgelerde trombozu olan hastalarda (serebral, kardiyak, mezenter, **Budd-chiari sendromu**) mutlaka araştırılmalıdır.


Şekil: Akuajenik pruritus

LABORATUVAR VE TANI

- Hemoglobin, hematokrit yüksekliği ve demirin aşırı kullanılmasına bağlı **MCV düşüklüğü** görülür (MCV düşük eritrositoz görülen 3 durum: **polistemia vera, talasemi taşıyıcılığı ve hipoksik eritrositozdur**).
- Parsiyel oksijen basıncı normalken **EPO düzeyi düşüktür.**
- **JAK-2 mutasyonu** görülür.
- **Sedimentasyon düşüklüğü** ve transkobalamin artışına bağlı replasman öyküsü olmadan **B12 yüksekliği** görülebilir.

PV Tanı Kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
1. Eritrositoz a. Erkek Hb>16.5 ya da Htc>%49 b. Kadın Hb>16 ya da Htc>%48 2. Hiperselüler kemik iliği 3. JAK2 V617F ya da JAK2 exon12 mutasyonu	1. Subnormal EPO düzeyleri **Tanı için 3 major kriter ya da ilk 2 major + minör kriter gereklidir

TEDAVİ

- Temel amaç **hematokritin düşürülmesi (<%45)** ve **tromboz riskinin azaltılmasıdır.** Bu amaçla birinci tercih tedavi **flebotomi** ve **düşük doz aspirindir.** Hastada demir eksikliği anemisi yaratılacak düzeye kadar flebotomiler yapılır.
- Flebotomi ile kontrol sağlanamayan veya tromboz açısından yüksek riskli hastalarda (**>60 yaş ve/veya tromboz öyküsü varlığı**) sitoredüktif tedavi başlanır:
  - **Hidroksiüre**
  - **IFN-alfa**
  - **Ruxolitinib: JAK-2 inhibitörüdür.** Hidroksiüre tedavisine dirençli hastalarda kullanılır.

ESANSİYEL (PRİMER) TROMBOSİTOZ

- Kemik iliğinde olgun megakaryositlerin artıp trombosit üretimine yol açtığı **klonal kök hücre hastalığıdır.**
- Hastaların yaklaşık yarısında **JAK-2 mutasyonu**, daha az oranda da **MPL veya CALR** mutasyonları görülür.
- Trombositoz görülen bir hastada bu durumun primer trombositoz mu yoksa sekonder trombositoz mu olduğunun ayrımı yapılmalıdır.
- **Sekonder trombositozun** başlıca nedenleri:
  - **Demir eksikliği anemisi,**
  - **Her türlü inflamasyon** (enfeksiyon, kanser, inflamasyonla seyreden bağ doku hastalıkları vb.)
  - **Hiposplenizm**

KLİNİK

- Sıklıkla **asemptomatik** saptanan trombositoz ile tanı alırlar.
- **Hem tromboza hem de kanamaya** yatkınlık vardır. Özellikle çok yüksek trombosit sayısının olduğu durumlarda trombosit fonksiyonları bozulur (**edinsel von willebrand hastalığı**) ve buna bağlı kanama görülebilir.
- **Tromboz riskini** arttıran durumlar **JAK-2 mutasyon varlığı, ileri yaş ve sigaradır.**
- **Hipervizkozite bulguları, eritromelalji** ve hafif splenomegali görülebilir.

134

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114.banyo sonrası kaşıntı + eritrositozu olan hastada en öncelikli test hangisi ?
JAK2 V617F

- Bazen tek semptom **masif splenomegali** → sol üst kadran ağrısı olabilir.
- Klinik seyir yavaştır ortalama survey 3 yıldır.

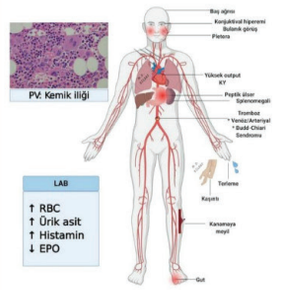
Lökomoid Reaksiyon
- Etyoloji: inflamasyon
- Eritrosit, trombosit sayısı N
- HSM olabilir
- Lökoeritroblastik tablo ø
  - Sadece öncül myeloid seri ↑
- WBC < 50.000

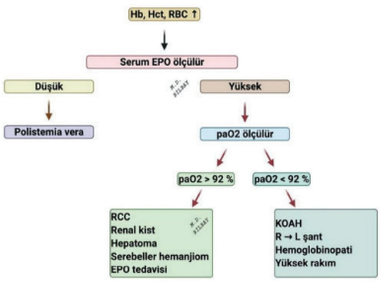
KML
- Etyoloji: t(9,22) / BCR-ABL füzyonu
  - Philadelphia kromozomu
- **Lökoeritroblastik tablo** ⊕
  - PY: ilik gibi
- LAP skoru ↓↓↓↓↓↓ (KML, PNH)
- Bazofili > % 10

Masif splenomegali nedenleri
- KML, PV, ET
- İndolent lenfomalar
- **Hairy cell lösemi**
- β-talasemi majör
- Visseral Leishmaniazis
- İnfiltratif hastalıklar **(Gaucher)**

Klinik Bilimler 114. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 151

POLİSİTEMİA VERA (PV)





- Kemik iliğinde multipotansiyel miyeloid kök hücrelerin neoplastik transformasyonu ve aşırı proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır.
- **Tüm serilerde artış** vardır (panmiyelinozis) fakat **eritroid serinin proliferasyonu** en baskın olandır.
- Vakaların hemen hemen tamamında **JAK2 mutasyonu (JAK2 V617F** mutasyonu) vardır. Bu mutasyon ile progenitor hücreler çoğalmak için eriotropoetine ihtiyaç duymazlar. Hastalarda mutlak eritrositoz vardır ve **eritropoetin seviyeleri azalmıştır.**
- Kemik iliği **hiperselülerdir.** Özellikle eritroid progenitörler artmıştır.

Klinik Bilimler 114. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 151

- Hastalığın ileriyen dönemlerinde **kemik iliğinde fibrozis** gelişir ve tükenme fazı görülür. Bu fazda ise **eksiramedüler hematopoez** nedeniyle **hepatosplenomegali** görülür.
- %1 hastada **AML'ye dönüşme riski** vardır

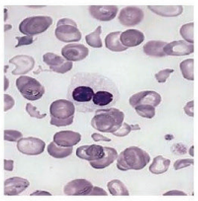
Klinik:
- Çoğu semptom **eritorid serinin artısına** bağlıdır. Periferik kandaki deoksijene kandan dolayı **siyanotik** ve **plethorik** bir görünümleri vardır. Baş ağrısı, sersemlik, bas dönmesi sıktır.
- Bazofillerin sayısının artmasıyla **histamin** salgısının artmasına bağlı olarak şiddetli kaşıntı ve peptik ülserler sık görülürler.
- Ortaya çıkan aşırı turn-over nedeniyle **hiperürisemi** ve **semtomatik gut** %5-10 hastada gözlenir.
- Anormal kan akımı ve trombosit fonksiyonlarında bozulmalar ile hem **trombozlar** hem de **kanamalar** sık görülür. **%25 hastada DVT, MI, inmeler,** bazen hepatik venin oklüzyonuyla **Budd-Chiari sendromu** gözlenir.
- Bunlara ek olarak **epistaksisler,** eklem içine kanamalar da sıktır ve %5-10 hastada hayatı tehdit eden kanamalar görülür.
  - **Kanama** ve **trombozlar** PV'da en sık ölüm nedenidir.
  - Tedavide **flebotomiler ve JAK2 inhibitörleri** kullanılır.
- Ruxolitinib: → JAK 1 ve 2 inhibitörü, dalak boyutunda ↓, oral uygulanır

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114.banyo sonrası kaşıntı + eritrositozu olan hastada en öncelikli test hangisi ?
JAK2 V617F

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



Şekil: Bi-lober hiposegmente nötrofil (pseudo pelger huet)

- Prognozda **R-IPSS** kullanılır:
  - **Sitopeni** kaç seriyi etkilemiş ise o kadar kötü (pansitopeni en kötü)
  - **Karyotip** (>3 anormallik, kompleks karyotip kötü prognoz)
  - Kemik iliği **blast oranı** (ne kadar yüksek ise o kadar kötü)

TEDAVİ

- **Küratif** olabilecek tek tedavi **kemik iliği naklidir.** Anemi için **EPO analoğu,** nötropeni için **GCSF** kullanılır.
- Medikal tedavide hipometile edici 5-azasitidin ve desitabin kullanılabilir.
- 5q delesyonu olan grupta **lenalidomid** en etkili tedavi yöntemidir.

MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR (MPH)

Miyeloproliferatif Hastalıkların Sınıflandırılması

Polisitemia Vera (en sık)	**Primer miyelofibroz**
Kronik miyeloid lösemi **(KML)**	**Esansiyel trombositoz**
Kronik nötrofilik lösemi (CSF3R mut.)	MPH, sınıflandırılamayan
Kronik eozinofilik lösemi	

- MPH'ların bazı **ortak özellikleri:**
  - Bir veya daha fazla **miyeloid seride** artmış **proliferasyon** olur.
  - Proliferasyondan sorumlu **mutasyonlar** vardır:
  - Aşırı hücre artışına bağlı **tromboz, hipervizkozite ve vazookluzif olaylar** görülebilir.

Klinik Bilimler 114. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 051

POLİSTEMİA VERA (PV)

- **En sık** görülen MPH'dır.
- **PV'da, JAK-2 V617F aktive edici** mutasyonuna bağlı **EPO'dan bağımsız** bir şekilde eritrosit sentezi olur.
- Eritrositozu olan bir hastada:
  - **EPO düzeyi yüksekse** ----------> **Sekonder polistemi** yapan nedenler araştırılmalı,
  - **EPO düzeyi düşükse** ----------> **Primer polistemi** yani **polistemia vera** düşünülmelidir.

Kazanılmış Eritrositoz Nedenleri

Klonal	**B. Hipoksi ilişkisiz**
Polistemia vera	1. EPO ya da androjen kullanımı
Sekonder	2. Renal transplant sonrası
A. Hipoksi ilişkili	3. **EPO salgılayan tümörler**: Serebellar hemanjioblastom, Feokromositoma, uterin leimyom, renal kistler, hepatoselüler karsinom ve renal cell karsinom
1. KOAH	
2. Sağ-sol kardiyopulmoner şantlar	
3. Yüksekliik	
4. Tütün ürünü kullanımı/ karbonmonoksit	
5. Uyku apne sendromu	
6. Renal arter stenozu	

KLİNİK

- Sıklıkla asemptomatik **hemoglobin yüksekliği** ile prezente olur.
- Lökositoz, trombositoz veya **splenomegali** görülebilir.
- Sekonder polistemi nedenlerinden ayrımında **akuajenik pruritus** varlığı önemlidir.
- **Eritromelalji, hipervizkozite bulguları** (baş ağrısı, kulakta çınlama, vertigo, görme bulanıklığı) görülebilir.
- **Atipik Trombozlarda** (serebral, kardiyak, mezenter, **Budd-chiari sendromu**) mutlaka araştırılmalıdır.

LABORATUVAR VE TANI

- Hemoglobin, hematokrit yüksekliği ve demirin aşırı kullanılmasına bağlı **MCV düşüklüğü** görülebilir.
- **Subnormal EPO düzeyi** ve **JAK-2 mutasyonu** görülür.
- **Sedimentasyon düşüklüğü** ve transkobalamin artışına bağlı **B12 yüksekliği** görülebilir.

PV Tanı Kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
1. Eritrositoz	1. Subnormal EPO düzeyleri
a. Erkek Hb>16.5 ya da Htc>%49	
b. Kadın Hb>16 ya da Htc>%48	**Tanı için 3 major kriter ya da ilk 2 major + minör kriter gereklidir
2. Hiperselüler kemik iliği	
3. JAK2 V617F ya da JAK2 exon12 mutasyonu	

TEDAVİ

- Öncelikli tedavi **flebotomi** ve **düşük doz aspirindir.**
- **>60 yaş ve/veya tromboz öyküsü varlığında** sitoredüktif tedavi başlanır:
  - **Hidroksiüre, IFN-alfa**
  - **Ruxolitinib: JAK-2 inhibitörüdür.** Hidroksiüre tedavisine dirençli hastalarda kullanılır.

ESANSİYEL (PRİMER) TROMBOSİTOZ

- Hastaların yaklaşık yarısında **JAK-2 mutasyonu**, daha az oranda da **MPL veya CALR** mutasyonları görülür.
- **Sekonder trombositozun** başlıca nedenleri:
  - **Demir eksikliği anemisi, hiposplenizm**
  - **Her türlü inflamasyon** (enfeksiyon, kanser, inflamasyonla seyreden bağ doku hastalıkları vb.)

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114. banyo sonrası kaşıntı + eritrositozu olan hastada en öncelikli test hangisi ?
JAK2 V617F

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

BCR-ABL1: Kronik miyeloid lösemide görülür, bu hasta için uyumsuz.

Klinik Bilimler 114. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 106

JAK2 V617F: Miyeloproliferatif neoplazilerde (PV, ET, PMF) görülür.
EGFR delesyonu: Solid tümörlerde (akciğer adeno kanseri) rol oynar, hematolojik malignitelerle ilişkisiz. **Doğru Cevap: C**

(239, 240 ve 241. Soruların açıklamaları ortaktır.)

239. 55 yaşında erkek hasta, son 6 aydır giderek artan ellerde ve ayaklarda uyuşma, güçsüzlük şikayetiyle başvuruyor. Öyküsünde kilo kaybı, ciltte koyulaşma ve libido azalması mevcut. Fizik muayenede hiperpigmentasyona ek olarak hepatosplenomegali saptanıyor.

Laboratuvarda serum protein elektroforezinde IgA lambda monoklonal protein, TSH yüksekliği ve testesteron düşüklüğü saptanıyor. Görüntülemelerde BT'de osteosklerotik kemik lezyonları görülüyor.

Bu hasta için en olası tanı nedir?

A) Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati (CIDP)
B) Multipl miyelom
C) POEMS sendromu
D) Sistemik skleroz
E) Amiloidoz

Doğru Cevap: C

240. Bu hastada, POEMS sendromunun klinik bulgularından en sık görülmesi beklenen hangisidir?

A) Osteosklerotik lezyonlar
B) Periferik nöropati
C) Hepatosplenomegali
D) Hiperpigmentasyon
E) Hipotiroidi

Doğru Cevap: B

241. POEMS sendromunun patogenezinde aşağıdakilerden hangisi kilit rol oynar?

A) İnterlökin-6
B) Vasküler endotelyal büyüme faktörü
C) Tümör nekroz faktör-alfa
D) Epstein-Barr virüsü
E) Amiloid birikimi

POEMS sendromu patogenezinde **VEGF yüksekliği** rol oynar.
Hastalığın harfleri klinik bulguları yansıtır:
Polinöropati
Organomegali (splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati)
Endokrinopati (adrenal, tiroid, hipofiz, gonadal, paratiroid, pankreas)
Monoklonal gamopati
Skin changes (hiperpigmentasyon, hipertrikozis, akrosiyanoz, beyaz tırnak vb)
POEMS sendromunun komponentlerinden **en sık görülen** (%100'e yakın) **polinöropatidir.**

Doğru Cevap: B

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114.banyo sonrası kaşıntı + eritrositozu olan hastada en öncelikli test hangisi ?
JAK2 V617F

Polisitemisi olan bir hastada **EPO düzeyi düşük** verilmesi öncelikle **sekonder polisitemi** yapan durumları akla getirmelidir. Burada en temel sebepler **hipoksi/dolaşım bozukluğu** veya **paraneoplastik EPO** üretimidir.
RCC maligniteler içerisinde paraneoplastik EPO üretiminin en sık olduğu tümörlerden birisidir ve hastanın ileri yaş olması, hematüri ve yan ağrısının varlığı altta yatan bir RCC'ye sekonder polisitemi gelişmiş olma ihtimalini düşündürmektedir.
RCC düşünülmesi gereken bu hastadan öncelikle istenmesi gereken tetkik **abdominopelvik BT görüntülemesidir.**

Doğru Cevap: C

57. Aşağıdaki tümörlerden hangisinin paraneoplastik eritrositoza neden olma olasılığı en düşüktür?

A) Renal hücreli kanser B) Hepatosellüler kanser
C) Hemanjioblastoma D) Kolon kanseri
E) Feokromasitoma

HCC, RCC, serebellar hemanjioblastoma, uterin myoma ve feokromasitoma paraneoplastik polisitemi denince akla ilk

Klinik Bilimler 114. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 068

58. 55 yaşında kadın hasta, rutin kontrol amacıyla aile hekimine başvuruyor. Fizik muayenede özellik saptanmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde:

- **Hb: 12,5 g/dL, WBC: 8.500/mm³, Trombosit: 650.000/mm³ saptanıyor.**

Bu hastada trombositoz ayırıcı tanısında aşağıdakilerden hangisinin bakılması öncelikli değildir?

A) Ferritin düzeyi
B) Sedimentasyon hızı
C) CRP düzeyi
D) JAK2 V617F mutasyon analizi
E) Periferik yayma incelemesi

Asemptomatik trombositoz saptanan bir hastada esansiyel trombositoza yönelmeden önce **sekonder trombositoz** nedenleri ekarte edilmelidir. Burada akla öncelikle **demir eksikliği** veya **altta yatan inflamasyon/enfeksiyon** varlığı getirilmelidir.
Bu nedenle demir eksikliği açısından ferritin düzeyine bakılması; inflamasyon/enfeksiyon varlığı açısından sedimentasyon hızı ve CRP düzeyine bakılması; trombosit morfolojisini değerlendirmek açısından periferik yayma yapılması daha öncelikli olarak düşünülmelidir.
JAK-2 mutasyonu esansiyel trombositoz tanısında oldukça değerlidir ancak, **sekonder trombositoz nedenleri ekarte edilmeden** JAK2 mutasyon analizi yapılması öncelikli değildir.

Doğru Cevap: D

59. Miyeloproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan ve megakaryosit matürasyonunu selektif olarak etkileyen ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hidroksiüre B) Busulfan C) İnterferon
D) Ruksolitinib E) Anagrelid

Anagrelid, selektif olarak trombosit sayısının azalmasını sağlamaktadır. Bundan dolayı özellikle esansiyel trombositozda etkilidir.
Hidroksiüre ve busulfan myeloid seriye etkili ilaçlardır.
Ruxolitinib: JAK-2 inhibitörüdür. Polisitemia vera, primer miyelofibroz hastalıklarının tedavisinde kullanılır.
İnterferon hematopoezi inhibe ettiği için myeloproliferatif hastalıklarda kullanılır.

Doğru Cevap: E

60. Aşağıdaki durumların hangisinde edinsel Von Willebrand hastalığı gelişmesi daha az olasıdır?

A) Lenfoproliferatif hastalıklar
B) Esansiyel trombositoz
C) Aort stenozu
D) Hipertiroidi
E) Wilms tümör

Esansiyel trombositoz kliniğinde tromboz görülebileceği gibi çok yüksek trombosit seviyelerinde (genellikle >1milyon) trombosit fonksiyonlarının bozulmasına bağlı kanama da görülebilir (**edinsel vwh**).
Hipotiroidi, von Willebrand faktörü sentezini ve salınımını azaltarak edinsel vwh'ye neden olabilir. Hipertiroidide ise böyle bir durum beklenmez.

Tablo (Soru 60): Edinsel Von Willebrand Hastalığı Nedenleri

Lenfoproliferatif hastlıklar (Lenfoma, MGUS, MM, Waldenström)
Miyeloproliferatif hastlalıklar (PV, esansiyel trombositoz cv.)
Aort stenozu
Wilms tümör
Hipotiroidi

Doğru Cevap: D

(61 ve 62. Soruların açıklamaları ortaktır.)

61. 62 yaşında erkek hasta, halsizlik, çabuk yorulma ve karında dolgunluk hissi şikayetleri ile başvuruyor. Fizik muayenede solukluk ve splenomegali saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde:

- **Hb 9,2 g/dL, Lökosit: 18.000/mm³, Trombosit: 450.000/mm³**
- **MCV: 88 fL saptanıyor.**

Hastanın periferik yaymasında, miyelositler, metamiyelositler ve eritroblastlar saptanıyor. Ayrıca eritrositlerde gözyaşı hücreleri görülüyor. Kemik iliği aspirasyonu deneniyor ancak aspirat elde edilemiyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kronik miyeloid lösemi
B) Primer miyelofibroz
C) Polisitemi vera
D) Esansiyel trombositemi
E) Miyelodisplastik sendrom

Doğru Cevap: B

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114. banyo sonrası kaşıntı + eritrositozu olan hastada en öncelikli test hangisi ?
JAK2 V617F

Tablo (Soru 47): Plazmasitoma: dokuda yerleşen malign plazma hücrelerinin oluşturduğu kitle

Subtip	Mutasyon	Sıklık	Diğer
Kronik Myeloid Lösemi (KML)	BCR-ABL füzyonu	% 100	5-10 yıl → AML → Ölüm Tedavi → İmatinib
Polisitemia Vera	JAK2 mutasyonu	%95	10-20 yıl → myelofibroz → KİT gerektirir Lösemik transformasyon nadir Polisitemi → Hematokrit ↑
Primer Myelofibrozis	JAK2 Kalretikülin MPL	%50-60	Anemi, splenomegali, hiperürisemi, kanama bozuklukları, enfeksiyon risk ↑ Lösemik transformasyon ⊕
Esansiyel Trombositoz	JAK2 (en sık) Kalretikülin MPL	%25-35 %5-10	Kanama ⊕ Tromboz - Portal ven, DVT Eritromelalji Myelofibrozis ve lösemi transformasyonu
Sistemik mastositoz	c-KİT mutasyonu	>%90	c-KİT kinaz aktivasyonu
Kronik eozinofilik lösemi	FIP1L1-PDGFRA füzyonu PDE-4DIP-PDGFRB füzyonu	Sık Nadir	Löeffler endokarditi
		% 100	

Doğru Cevap: D

Klinik Bilimler 114. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 131

48. Polisitemia verada aşağıdakilerden hangisinin görülme olasılığı en düşüktür?

A) Eritrositoz
B) Lökositoz
C) Trombositoz
D) Eritropoetin artışı
E) Splenomegali

Polisitemia vera (PV) bir **primer miyeloproliferatif neoplazi**dir. Hastalığın temel patogenezi:

- **JAK2 V617F mutasyonu** → **eritroid progenitörlerin otonom proliferasyonu** → **eritrositoz** gelişir.
- Bu proliferasyon **eritropoetin (EPO) bağımsızdır** → **EPO düzeyi baskılanır** (genellikle düşük veya normal bulunur).
- Sekonder eritrositozlarda ise **EPO artışı** görülür → PV'den ayırıcı noktadır.

PV'de görülebilecek diğer özellikler:

- **Eritrositoz** (en belirgin bulgu).
- **Lökositoz** → miyeloid seri de çoğalır.
- **Trombosit artışı (trombositoz)** → megakaryositler de çoğalır.
- **Splenomegali** → sıktır, ekstramedüller hematopoez + konjesyon nedeniyle.

EPO artışı ise PV'de beklenmez; en ayırt edici bulgudur.

Doğru Cevap: D

49. I. Polistemia vera
II. Yüksek rakımda yaşamak
III. Akciğer hastalığı

Yukarıdakilerden hangisi eritropoetinin (EPO) düşük olduğu polistemi nedenlerindendir?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) Yalnız III
D) I ve II E) II ve III

CTS FOCUS

Polistemi sınıflamasında eritropoetin seviyesi:
Kanda eritrosit sayısının artmasına **polistemi** denir. Temel olarak **eritropoetin (EPO)** seviyesinin **düşük** yada **yüksek** olmasına sekonder olarak sınıflanır.

Tablo (Soru 49): Polistemi Klasifikasyonu

RELATİF
- Azalmış plazma volümü (hemokonsantrasyon)

ÇOK BELİRGİN
Primer (Düşük EPO)
- Polistemia vera
- Genetik EPO reseptör mutasyonları (çok nadir)

Sekonder (Yüksek EPO)
- **Kompanzatuar**

Akciğer hastalığı
Yüksek rakımda yaşamak
Siyanotik kalp hastalığı

- **Paraneoplastik**

EPO sentezleyen tümörler (Renal hücreli kanser, hepatoseküler kanser, serebellar hemanjiyoblastom)
Yüksek oksijen afinitesine sahip hemoglobin mutant

- **HIF-alfa'yı stabilize eden genetik defektler**

Chuvash polistemisi
Prolil hidroksilaz mutasyonları

Kan eritropoetin seviyesinin düşük olduğu polistemi nedeni....Polistemia vera Doğru Cevap: A

Polistemia verada görülen JAK2 V617F mutasyonundan soru açıklamamızda bahsedilmiştir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115.Hangisi meme kanserinde kullanılan ve HER-2 üzerinden etki eden bir ilaç değildir ?
Erlotinib

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

VENETOKLAKS

B-cell lenfoma-2'yi **(BCL-2)** BK3-mimetik ilaçtır. KLL, AML ve myelodisplastik sendrom (MDS) tedavisinde oral yoldan kullanılır. CYP3A4 enzimini indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla etkileşmeye girer.

İBRUTİNİB / AKALABRUTİNİB / ZANUBRUTİNİB / PİRTOBRUTİNİB

B-lenfosit reseptörü ile ilişkili **broton tirozin kinazı** inhibe ederler. KLL ve/veya mantle hücreli kanser tedavisinde oral yoldan kullanılır. CYP3A4 enzimini indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla etkileşmeye girerler.

İDELALİSİB / DUVELİSİB / KOPANLİSİB / LİSİBLER

Fosfoinozitid-3 kinaz **(PI3K)** inhibitörleridir. KLL, folliküler B-hücreli non-Hodgkin lenfoma ve küçük lenfositik lenfoma (SLL) tedavisinde oral yoldan kullanılırlar. PI3K inhibitörü **inavolisib** hormon reseptörü pozitif meme kanserinde kullanılır.

BLİNATUMOMAB

T-lenfositlerde **CD3'e** ve B-lenfositlerde **CD19'a** bağlanan bifazik antikordur. Philadelphia kromozomu (-) akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılır.

Lösemi ve Lenfoma Tedavisinde Antikorlar

Antikor	Molekül
• Alemtuzumab	• CD52
• Rituksimab	• CD20
• Ofatumumab	• CD20
• Obinutuzumab	• CD20
• İbritumomab	• Yitrium ile işaretli CD20
• Tositimomab	• İyot ile işaretli CD20
• Brentuksimab	• Konjugatlı CD30
• Polatuzumab	• Konjugatlı CD79B

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 215

TRASTUZUMAB / PERTUZUMAB

HER-2 antikorlarıdır. HER-2/neu(+) meme kanserinin tedavisinde kullanılırlar. Trastuzumab HER-2(+) metastatik mide adenokanserinin tedavisinde de verilebilir. **Kardiyomopati ve konjestif kalp yetmezliği** yapabilirler. HER-2 antikoru **zanidatamab** HER-2 pozitif safra yolları kanserinin tedavisinde kullanılır.

LAPATİNİB / NERATİNİB

HER-2 (ErbB2) ve **EGFR** (ErbB1) tirozin kinaz inhibitörleridir. HER-2/neu(+) metastatik meme kanserinin tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

PALBOSİKLİB / RİBOSİKLİB / ABEMASİKLİB / SİKLİBLER

Siklin bağımlı kinaz **CDK4 ve CDK6'yı** inhibe ederler. Östrojen reseptörü pozitif ve HER-2 negatif meme kanserinde oral yoldan kullanılırlar. CDK 4/6 inhibitörü **trilasiklib** küçük hücreli akciğer kanserinde verilir.

OLAPARİB / NİRAPARİB / RUKAPARİB / TALAZOPARİB

Poli ADP riboz polimeraz **(PARP)** inhibitörleridir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu bazı over, meme ve prostat kanserinin tedavisinde kullanılırlar.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Hangisi meme kanserinde kullanılan ve HER-2 üzerinden etki eden bir ilaç değildir ?
Erlotinib

Tedavide Görülen Önemli Yan Etkiler

Bulantı	En belirgin **Sisplatin, antrasiklinler** ve **siklofosfamid** **Tedavide:** - **5HT-3 inhibitörleri: Setronlar** (ondansetron, granisetron, **palanosetron (en uzun etkili, gecikmiş emeziste de etkili)** - **Nörokinin 1 reseptör antagonisti: Aprepitant** (uzun etkili, gecikmiş emezisin ana ilacı) - **Benzodiazepinler:** Lorazepam - **Antipsikiotik:** Olanzapin - **Steroid:** Deksametazon
Nefrotoksisite	**Sisplatin,** mitomisin C
Kardiyotoksisite	**Antrasiklinler** (doz bağımlı), **Anti-Her2 tedaviler** (doz bağımsız), (**trastuzumab**), **5-FU** (koroner vazospazm), **siklofosfamid**
Pulmoner fibrozis	Bleomisin, Busulfan
Nörotoksisite	Vinka alkaloidleri, taksanlar, sisplatin, bortezomib
Anaflaksi, hipersensitivite reaksiyonu	Taksanlar, L-asparaginaz
DİK	L-asparaginaz
Kolinerjik sendrom	İrinotekan
Miyelosupresyon	Hepsi (Bleomisin, vinkristin, sisplatin ve L-asparaginaz hariç)

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

- **Monoklonal antikorlar (-mab):** Büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörünü hedefler.
- **Tirozin kinaz inhibitörleri (-inib):** Reseptörün altındaki tirozin kinaz enzimini hedefler.

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (TKİ)

- İmatinib: **C-kit** pozitif **GİST** ve **KML** tedavisinde kullanılır.
- **Sunitinib: VEGFR** karşı tirozin kinaz inhibitörüdür. RCC ve GİST tedavisinde kullanılır.
- **Sorafenib: VEGFR** karşı tirozin kinaz inhibitörüdür. HCC ve diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılır.

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 175

- **Lapatinib: Her-1 ve Her-2'ye karşı** olan tirozin kinaz inhibitörüdür. Metastatik **meme** kanserinde kullanılır.

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 175

- **Metastatik akciğer kanserinde TKİ'lar:**
  - Küçük hücreli dışı (özellikle adenokanser) tedavisinde mutasyonlar daha sık görüldüğü için TKİ'lar çok önemlidir. Yeni tanı metastatik akciğer adenokanseri hastasında mutlaka **EGFR, ALK, ROS** mutasyonları ve **PDL-1 düzeyine** bakılır:
    - **EGFR mutant: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib** (osimertinib diğer TKİ'lara dirençle ilişkili olan **T790M mutasyonunda** da etkili)
    - **ALK mutant: Krizotinib, Seritinib, Alektinib, Lorlatinib, Brigatinib**
    - **ROS mutant: Krizotinib, Seritinib**
    - **PDL-1 yüksek:** İmmünoterapiler (**nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab**)

175

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115.Hangisi meme kanserinde kullanılan ve HER-2 üzerinden etki eden bir ilaç değildir ?
Erlotinib

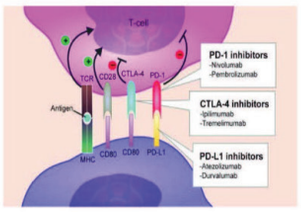
MONOKLONAL ANTİKORLAR VE İMMÜNOTERAPİLER

Bazı Önemli Monoklonal Antikorlar

İlaç	Etki mekanizması	Endikasyon	Yan etki
Bevacizumab	Anti-VEGF	Kolon GBM Over HCC	Hipertansiyon Tromboemboli GİS perforasyon Nefrotik sendrom
		gatif) uksimab)	Cilt döküntüsü **Hipomagnezemi** Hipokalemi
Trastuzumab	Anti-Her 2	Meme Mide	**Kalp yetmezliği** (doz bağımsız ve sıklıkla reversible)
Pertuzumab	Her-2 dimerizasyon inhibitörü	Meme	Kalp yetmezliği (doz bağımsız ve sıklıkla reversible)
Brentuximab	Anti- CD30	Klasik Hodgkin lenfoma Mikozis fungoides Anaplastik **büyük hücreli lenfoma**	Nöropati Miyelosupresyon
Rituximab / Ofatumumab / Obinutuzumab	Anti-CD20	NHL KLL	**HBV alevlenmesi** Progresif multifokal lökoensefalopati (JC virüs)
Nivolumab / Pembrolizumab	Anti-PD 1	Birçok solid organ kanseri Hodgkin lenfoma	**Otoimmün yan etkiler**
Durvalumab / Atezolizumab	Anti- PDL 1	Birçok solid organ kanseri	**Otoimmün yan etkiler**
İpilimumab / Tremelimumab	CTLA-4 inhibitörü	Malign melanom	**Otoimmün yan etkiler**

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 176

+ **Mikrosatellit instabilitesi** yüksek (MSI-High) kanserlerde **immünoterapi etkinlikleri oldukça iyidir.**
+ İmmünoterapi **yan etkisi** deyince akla her türlü sonu **-it** ile biten komplikasyon gelmelidir **(pankreatit, kolit, gastrit, tiroidit, adrenalit, hipofizit, kardit vb.)**



HORMONAL TEDAVİLER

Bazı Önemli Hormonal Tedavi Ajanları

İlaç	Etki mekanizması	Endikasyon	Yan etki
Tamoksifen	SERM Memede anti-östrojenik Kemikte östrojenik (kemiği korur) **Endometriumda östrojenik** etkili	Meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde	Sıcak basması Vajinal kuruluk Tromboemboli Endometriyum hiperplazi / kanseri
Raloksifen	Tamoksifene benzer Endometriumda anti-östrojenik etki	Meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde	Tamoksifene benzer Farklı olarak endometrium kanseri riskini arttırmaz
Anastrozol / Letrozol	Aromataz inhibitörü Tüm dokularda anti-östrojenik etki	Meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde	Osteoporoz
Fulvestrant	Östrojen reseptör antagonisti	Meme kanseri tedavisi	
Bikalutamid / Enzalutamid	Androjen reseptörüne bağlanarak etkisini önler	Prostat kanseri	Sıcak basması Libidoda azalma **İmpotans**, Fatigue
Abirateron	CYP17 inhibitörü	Prostat kanseri	**Hipertansiyon** **Hipokalemi** Adrenal yetmezlik
Leuprolid / Goserelin	LHRH analoğu	Prostat kanseri Meme kanseri	

176

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Hangisi meme kanserinde kullanılan ve HER-2 üzerinden etki eden bir ilaç değildir ?
Erlotinib

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tedavide Görülen Önemli Yan Etkiler

Bulantı	En belirgin **Sisplatin, antrasiklinler** ve **siklofosfamid** **Tedavide:** - **5HT-3 inhibitörleri: Setronlar** (ondansetron, granisetron, **palanosetron (en uzun etkili, gecikmiş emeziste de etkili)** - **Nörokinin 1 reseptör antagonisti: Aprepitant** (uzun etkili, gecikmiş emezisin ana ilacı) - **Benzodiazepinler:** Lorazepam - **Antipsikiotik:** Olanzapin - **Steroid:** Deksametazon
Nefrotoksisite	**Sisplatin,** mitomisin C
Kardiyotoksisite	**Antrasiklinler** (doz bağımlı), **Anti-Her2 tedaviler** (doz bağımsız), (**trastuzumab**), **5-FU** (koroner vazospazm), **siklofosfamid**
Pulmoner fibrozis	Bleomisin, Busulfan
Nörotoksisite	Vinka alkaloidleri, taksanlar, sisplatin, bortezomib
Anaflaksi, hipersensitivite reaksiyonu	Taksanlar, L-asparaginaz
DİK	L-asparaginaz
Kolinerjik sendrom	İrinotekan
Myelosupresyon	Hepsi (Bleomisin, vinkristin, sisplatin ve L-asparaginaz hariç)

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (TKİ)

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 070

- **Lapatinib: Her-1 ve Her-2'ye karşı,** Metastatik **meme** kanserinde kullanılır.
- **PARP inhibitörleri (olaparib, niraparib, rucaparib): BRCA mutant (Meme, Over, Prostat)** kanserlerde

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 070

- **EGFR mutant: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib** (osimertinib diğer TKİ'lara dirençle ilişkili olan **T790M mutasyonunda** da etkili)
- **ALK mutant: Krizotinib, Seritinib, Alektinib, Lorlatinib, Brigatinib**
- **ROS mutant: Krizotinib, Seritinib**

MONOKLONAL ANTİKORLAR VE İMMÜNOTERAPİLER

Bazı Önemli Monoklonal Antikorlar

İlaç	Etki mekanizması	Endikasyon	Yan etki
Bevacizumab	Anti-VEGF	Kolon GBM [illegible] [illegible]	Hipertansiyon Tromboemboli GİS perforasyon Nefrotik sendrom
[illegible]	[illegible]	[illegible]n (RAS negatif) [illegible] boyun (setuksimab)	Cilt döküntüsü **Hipomagnezemi** Hipokalemi
Trastuzumab	Anti-Her 2	Meme Mide	**Kalp yetmezliği** (doz bağımsız ve sıklıkla reversible)
Pertuzumab	Her-2 dimerizasyon inhibitörü	Meme	Kalp yetmezliği (doz bağımsız ve sıklıkla reversible)
Brentuximab	Anti- CD30	Klasik Hodgkin lenfoma Mikozis fungoides Anaplastik **büyük hücreli lenfoma**	Nöropati Miyelosupresyon
Rituximab / Ofatumumab / Obinutuzumab	Anti-CD20	NHL KLL	**HBV alevlenmesi** Progresif multifokal lökoensefalopati (JC virüs)
Nivolumab / Pembrolizumab	Anti-PD 1	Birçok solid organ kanseri Hodgkin lenfoma	**Otoimmün yan etkiler**
Durvalumab / Atezolizumab	Anti- PDL 1	Birçok solid organ kanseri	**Otoimmün yan etkiler**
İpilimumab / Tremelimumab	CTLA-4 inhibitörü	Malign melanom	**Otoimmün yan etkiler**

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 070

- **Mikrosatellit instabilitesi** yüksek (MSI-High) kanserlerde **immünoterapi etkinlikleri oldukça iyidir.**
- İmmünoterapi **yan etkisi** deyince akla her türlü sonu **-it** ile biten komplikasyon gelmelidir (**pankreatit, kolit, gastrit, tiroidit, adrenalit, hipofizit, kardit vb.**)

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115.Hangisi meme kanserinde kullanılan ve HER-2 üzerinden etki eden bir ilaç değildir ?
Erlotinib

BLİNATUMOMAB

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 074

TRASTUZUMAB / PERTUZUMAB

- **HER-2 antikorlarıdır.** HER-2/neu(+) meme kanserinin tedavisinde kullanılırlar. Trastuzumab HER-2(+) metastatik mide adenokanserinin tedavisinde de verilebilir. **Kardiyomopati ve konjestif kalp yetmezliği** yapabilirler.

LAPATİNİB / NERATİNİB

- **HER-2** (ErbB2) ve **EGFR** (ErbB1) tirozin kinaz inhibitörleridir. HER-2/neu(+) metastatik meme kanserinin tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

PALBOSİKLİB / RİBOSİKLİB / ABEMASİKLİB / SİKLİBLER

- Siklin bağımlı kinaz **CDK4 ve CDK6'yı** inhibe ederler. Östrojen reseptörü pozitif ve HER-2 negatif meme kanserinde oral yoldan kullanılırlar.

OLAPARİB / NİRAPARİB / RUKAPARİB / TALAZOPARİB

- Poli ADP riboz polimeraz **(PARP)** inhibitörleridir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu bazı over, meme ve prostat kanserinin tedavisinde kullanılırlar.

İmmun Chekpoint Antikorları

Antikor	Molekül	Endikasyon Örnekleri
• **İpilimumab**	• **CTLA-4**	• Melanom
• Tremelimumab	• CTLA-4	• Hepatoselüler kanser
• **Pembrolizumab**	• **PD-1**	• Melanom, akciğer kanseri
• **Nivolumab**	• **PD-1**	• Melanom, renal kanser
• Dostarlimab	• PD-1	• Endometrium kanseri
• Toripalimab	• PD-1	• Nazofarenks kansei
• Atezolizumab	• PDL-1	• Üretelyal kanser, melanom, akciğer kanseri
• Avelumab	• PDL-1	• Merkel hücreli kanser
• Durvalumab	• PDL-1	• Üretelyal kanser, akciğer kanseri

VEMURAFENİB / DABRAFENİB / ENKORAFENİB

- **BRAF kinaz inhibitörleridir.** BRAF V600E mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

TRAMETİNİB / KOBİMETİNİB / BİNİMETİNİB

- Mitojen-aktivite ekstraselüler sinyal-regüle kinaz (MEK1 ve MEK2) inhibitörleridir. BRAFV 600E veya V600K mutasyonlu metastatik malign melanom tedavisinde oral yoldan kullanılırlar.

BORTEZOMİB / KARFİLZOMİB / İKSAZOMİB

- **26S proteozomu inhibe ederler.** Tekrarlayan veya refrakter multipl myelom tedavisinde kullanılırlar. Mantle hücreli kanserde de yararlıdırlar. Iksazomib oral yoldan aktiftir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Hangisi meme kanserinde kullanılan ve HER-2 üzerinden etki eden bir ilaç değildir ?
Erlotinib

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

DAHİLİYE / ONKOLOJİ 120

65. Metastatik meme kanseri tanısı ile sistemik tedavi planı yapılan hastanın kan tetkiklerinde anemi ve trombositopenisi olduğu görülmesi üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde meme kanseri infiltrasyonu ile uyumlu bulgular saptanıyor. Bu hastanın sistemik tedavisinde aşağıdaki ajanlardan hangisinin başlanması, kemoterapiye bağlı sitopenilerin derinleşmesi açısından onkoloji hekimini daha az endişelendirir?

A) Karboplatin B) Sisplatin
C) Gemsitabin D) Doksorubisin
E) Siklofosfamid

Hemen hemen tüm kemoterapatik ajanlarda az veya çok sitopeni riski mevcuttur. Ancak **sisplatin, bleomisin, vinkristin** ve **L-asparajinaz belirgin miyelosupresyon yapmaz.**

Tablo (Soru 65): Tedavide Görülen Önemli Yan Etkiler

Bulantı	En belirgin **Sisplatin, antrasiklinler** ve siklofosfamid **Tedavide:** - **5HT-3 inhibitörleri: Setronlar** (ondansetron, granisetron, **palanosetron** (en uzun etkili, **gecikmiş emeziste de etkili**) - Nörokinin 1 reseptör antagonisti: Aprepitant (uzun etkili, gecikmiş emezisin ana ilacı) - **Benzodiazepinler:** Lorazepam - **Antipsikiotik:** Olanzapin - **Steroid:** Deksametazon
Nefrotoksisite	**Sisplatin,** mitomisin C
Kardiyotoksisite	**Antrasiklinler** (doz bağımlı), **Anti-Her2 tedaviler** (doz bağımsız), **(trastuzumab), 5-FU** (koroner vazospazm), **siklofosfamid**
Pulmoner fibrozis	**Bleomisin, Busulfan**
Nörotoksisite	**Vinka alkaloidleri, taksanlar, sisplatin, bortezomib**
Anaflaksi, hipersensitivite reaksiyonu	**Taksanlar, L-asparaginaz**
DİK	**L-asparaginaz**
Kolinerjik sendrom	**İrinotekan**
Miyelosupresyon	**Hepsi (Bleomisin, vinkristin, sisplatin ve L-asparaginaz hariç)**

Doğru Cevap: B

(66 ve 67. soruların açıklamaları ortaktır.)

66. Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan 51 yaşında erkek hastanın yapılan mutasyon analizinde EGFR ekzon 19 delesyonu pozitif saptanıyor.

Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisi daha uygun bir yaklaşımdır?

A) Krizotinib B) Lorlatinib
C) Erlotinib D) Nivolumab
E) Vemurafenib

Doğru Cevap: C

67. Bir önceki vaka sorusunda erlotinib başlanan hastada tedavi altında progresyon gelişmesi üzerine yeniden biyopsi yapılıyor ve tümörde T790M mutasyonu geliştiği saptanıyor. Ayrıca PD-L1 oranının %30 olduğu görülüyor.

Bu aşamada en uygun tedavi yaklaşımı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Gefitinib B) Afatinib

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 120

Metastatik küçük hücreli dışı (özellikle adenokanser) akciğer kanserinde tedavide tirozin kinaz inhibitörleri çok önemlidir. Yeni tanı metastatik akciğer adenokanseri hastasında mutlaka **EGFR, ALK, ROS** mutasyonları ve **PDL-1 düzeyine** bakılır:

EGFR mutant hastalarda:

- **Erlotinib, Gefitinib, Afatinib** kullanılır.
- **Osimertinib** aslında 1.basamakta da önerilen anti-EGFR ajandır. Ancak özellikle diğer TKİ'lara direnç gelişimi ile ilişkili olan **T790M mutasyonu varlığında da etkilidir.**

İkinci soruda en kafa karıştırıcı olabilecek nokta PDL-1 oranının yüksek olmasıdır. Bu grup hastalarda tedavide immünoterapiler (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) etkili olabilir. Ancak eğer sürücü mutasyonu **(EGFR gibi)** varsa bu hastalarda immünoterapilerin etkinliği düşüktür. Bu grupta da öncelikle hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörleri tercih edilir.

Doğru Cevap: C

68. Metastatik akciğer adenokanseri tanısı ile tedavi planlanması amacıyla NGS (yeni nesil genomik sekanslama) istenen hastada ALK mutasyonu pozitif tespit ediliyor. Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisi daha uygun bir yaklaşımdır?

A) Erlotinib B) Vemurafenib
C) Krizotinib D) Ribosiklib
E) Bevacizumab

Metastatik küçük hücreli dışı (özellikle adenokanser) akciğer kanserinde tedavide tirozin kinaz inhibitörleri çok önemlidir. Yeni tanı metastatik akciğer adenokanseri hastasında mutlaka **EGFR, ALK, ROS** mutasyonları ve **PDL-1 düzeyine** bakılır:

ALK mutant hastalarda:

- **Krizotinib, Seritinib, Alektinib, Lorlatinib, Brigatinib** kullanılır.

ROS mutant hastalarda:

- **Krizotinib, Seritinib** kullanılır

PDL-1 yüksek hastalarda:

- **Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab** gibi immun kontrol mekanizması inhibitörleri kullanılabilir.

Diğer seçeneklerde bulunan:

Vemurafenib, Dabrafenib---------> BRAF mutant kanserlerde (özellikle malign melanomu hatırlat)

Ribosildib---------> Siklin bağımlı kinaz (CDK) 4-6 inhibitörü-------> hormon pozitif metatatik meme kanserinde,

Bevacizumab---------> Birçok kanserde ancak özellikle RAS mutasyonundan bağımsız metastatik kolon kanserinde etkilidir.

Doğru Cevap: C

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Hangisi meme kanserinde kullanılan ve HER-2 üzerinden etki eden bir ilaç değildir ?
Erlotinib

RAS mutasyonu pozitif olan hastalarda standart kemoterapiye **Bevacizumab eklenmesi** sağkalımı uzatır.
RAS mutasyonu negatif olan hastalarda ise **Bevavizumab veya Anti-EGFR ajanlar (Setuksimab / Panitumumab)** kullanılabilir.
Özetle RAS mutasyonu negatif olan hastalarda **Anti-EGFR ajanlar işe yaramaz.**
Ayrıca **RAS mutayonu pozitif olan hastalarda** tedavide **SotoRASib, AdagRASib** gibi ajanlar da kullanılabilir.

Bevacizumab---------> Anti-VEGF (yan etkileri de vasküler endotele zarar vermesinden kaynaklanır):
- **Hipertansiyon, yara yerinde açılma, mezenter iskemisi/perforasyonu, proteinüri, kanama, tromboz**

Setuksimab / Panitumumab-------> Anti-EGFR, başlıca yan etkileri:
- **Ciltte akneiform döküntüler ve dirençli hipomagnezemi/hipokalemi**

Tablo (Soru 79): Bazı Önemli Monoklonal Antikorlar

İlaç	Etki mekanizması	Endikasyon	Yan etki
Bevacizumab	Anti-VEGF	Kolon GBM	Hipertansiyon Tromboemboli GİS perforasyon Nefrotik sendrom
		mab)	Cilt döküntüsü **Hipomagnezemi** Hipokalemi
Trastuzumab	Anti-Her 2	Meme Mide	**Kalp yetmezliği** (doz bağımsız ve sıklıkla reversible)
Pertuzumab	Her-2 dimerizasyon inhibitörü	Meme	Kalp yetmezliği (doz bağımsız ve sıklıkla reversible)
Brentuximab	Anti- CD30	Klasik Hodgkin lenfoma Mikozis fungoides Anaplastik **büyük hücreli lenfoma**	Nöropati Miyelosupresyon
Rituximab / Ofatumumab / Obinutuzumab	Anti-CD20	NHL KLL	**HBV alevlenmesi** Progresif multifokal lökoensefalopati (JC virüs)
Nivolumab / Pembrolizumab	Anti-PD 1	Birçok solid organ kanseri Hodgkin lenfoma	Otoimmün yan etkiler
Durvalumab / Atezolizumab	Anti- PDL 1	Birçok solid organ kanseri	Otoimmün yan etkiler
İpilimumab / Tremelimumab	CTLA-4 inhibitörü	Malign melanom	Otoimmün yan etkiler

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 123

Doğru Cevap: D

80. Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri nedeniyle adjuvan tamoksifen tedavisi alan 58 yaşında kadın hastada tedavi ilişkili aşağıdakilerden hangisinin gelişmesi daha olasıdır?

A) Endometriyum kanseri
B) Osteoporoz
C) Miyelosupresyon
D) Over kanseri
E) Kardiyotoksisite

Tamoksifen --------> Selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Yani bazı dokularda östrojenik bazı dokularda anti östrojenik etki gösterir. **Memede anti östrojenik** etki sayesinde hem kanser tedavisinde hem de yüksek riskli hastalarda meme kanseri gelişimini önlemede kullanılırlar.
Kemikte östrojenik etki göstererek **osteoporozdan korur.**
Ancak **endometriyumda** da östrojenik etki gösterir ve **endometriyumda hiperplazi ve kanser riski artar (Raloksifende bu risk yoktur).** **Doğru Cevap: A**

81. Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri nedeniyle adjuvan Anastrozol tedavisi alan 65 yaşında kadın hastada tedavi ilişkili aşağıdakilerden hangisinin gelişmesi daha olasıdır?

A) Endometriyum kanseri
B) Osteoporoz
C) Miyelosupresyon
D) Over kanseri
E) Kardiyotoksisite

Anastrozol/Letrozol --------> Aromataz inhibitörleridir. Tüm dokularda anti-östrojenik etki gösterirler. Memede anti östrojenik etki göstererek hem kanser tedavisinde hem de yüksek riskli hastalarda meme kanseri gelişimini önlemede kullanılırlar.
Endometriyumda anti östrojenik etki gösterecekleri için kanser riskini arttırmaz. Ancak kemikte de anti östrojenik etki gösterecekleri için **osteoporoz riski artar.** **Doğru Cevap: B**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Hangisi meme kanserinde kullanılan ve HER-2 üzerinden etki eden bir ilaç değildir ?
Erlotinib

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 053

Tablo (Soru 95): KHDAK'da Mutasyon Varlığında Verilebilecek Ajanlar

- **EGFR mutasyonu:** Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, dacomitinib
- **ALK mutasyonu:** Krizotinib, alektinib, lorlatinib, seritinib, brigatinib
- **ROS1 mutasyonu:** Krizotinib, seritinib, entrectinib
- BRAF V600E mutasyonu: Dabrafenib + Trametinib
- MET amplifikasyonu veya mutasyonu: Kabmatinib, Tepotinib
- RET rearajmanı: Cabozantinib, selpercatinib
- HER mutasyonu: Trastuzumab, afatinib
- NTRK gen füzyonu: Entrectinib, Larotrectinib
- Kras G12C: Sotorasib

Doğru Cevap: B

96. Yetmiş üç yaşında erkek hasta kilo kaybı, öksürük ve hemoptizi şikayeti ile polikliniğe başvuruyor. Hastanın yapılan fizik muayenesinde sol gözünün pitotik ve miyotik olduğu fark ediliyor. Laboratuar bulgularında hiperkalsemi tespit edilen hastanın ileri incelemelerinde akciğerde santral lokalizasyonlu kitle tespit ediliyor.

Hastada en olası akciğer malignitesi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Akciğer adenokarsinomu
B) Hamartom
C) Büyük hücreli akciğer karsinomu
D) Skuamoz hücreli karsinom
E) Küçük hücreli akciğer karsinomu

Tablo (Soru 96)

Küçük hücreli akciğer kanseri	Skuamöz hücreli karsinom	Adenokarsinom
• **En kötü** prognozlu akciğer kanseridir. • Kulchitsky hücreleri (nöroendokrin hücreler)'nden kaynaklanır. • Ana bronş(santral) yerleşimlidir. • Kranial metastaz olasılığı en yüksek olan malignitedir. • **Paraneoplastik sendroma** en sık yol açan akciğer kanseridir. – Cushing sendromu (ektopik Cushing'in en sık sebebidir.) – **Eaton-Lambert sendromu** (nöromusküler bileşkede presinaptik voltaj duyarlı kalsiyum kanallarına otoantikor oluşumuyla giden hastalıktır) – Uygunsuz ADH sendromu	• **Sigara** ile ilişkilidir. • **Skuamöz metaplazi** zemininden kaynaklanır. • **Santral** (ana bronş) yerleşimlidir. • **Hızlı büyür ve geç metastaz** yapar. • PTHrp üretimine bağlı paraneoplastik hiperkalsemiye neden olabilir. • Apekse yerleşirse **pankoast tümör** adını alır ve Horner sendromu (myozis, ptozis, anhidrozis)'na neden olabilir. • Biyopside **glob korne** denilen keratin incileri izlenir. İmmunhistokimyasal olarak **p63** ve **p40 pozitif** boyanır. • **En çok** kaviteleşen kitleye neden olan akciğer kanseridir. • **Paraneoplastik hiperkalsemi** yapabilir.	• **En sık** görülen akciğer kanseri alt tipidir. • Genellikle **50 yaş üvarı sigara içmeyen kadınlarda** izlenir. • **Periferik yerleşimli** olduğundan bronkoskopi ile çoğu zaman ulaşılamaz. **İnce iğne aspirasyon biyopsisi** ile tanı konulur. • Histopatolojik incelemede TTF-1 ve napsin-A pozitifliği akciğer adenokarsinomunu düşündürür. • **Yavaş büyür** ancak **hızlı metastaz** yapar.

Doğru Cevap: D

97. Kırk altı yaşında erkek hasta nefes darlığı, yaygın kemik ağrıları ve hemoptizi nedeni ile kliniğe başvuruyor. Hastanın öyküsünde 30 paket yıl sigara içtiği ve son 1 yılda 3 defa böbrek taşı düşürdüğü öğreniliyor. Hastanın fizik muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmıyor. Yapılan laboratuar analizinde BUN 28 mg/dL, Kreatinin 1.64 mg/dl, sodyum 134 mEq/L, potasyum 3.3 mg/dl, kalsiyum 12 mg/dl olarak ölçülüyor. Çekilen akciğer grafisinde sağ akciğer santral lokalizasyonda kitle tespit ediliyor. Hastaya bronkoskopik biyopsi yapılıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Küçük hücreli akciğer karsinomu
B) Skuamoz hücreli karsinom
C) Büyük hücreli akciğer karsinomu
D) Adenokarsinom
E) Akciğer adenomu

Vakada dikkat edersek **hiperkalsemik** ve buna bağlı komplikasyon olarak da sık tekrarlayan böbrek taşları verilmiştir. Akciğer karsinomlarında özellikle hiperkalsemi yapan **skuamoz hücreli karsinomlardır.** **Doğru Cevap: B**

98. ALK mutasyonu olan metastatik akciğer adenokarsinomunda aşağıdaki hedefe yönelik ajanlardan hangisi kullanılabilir?

A) Bevacizumab B) Erlotinib C) Krizotinib
D) Afatinib E) Gemsitanib

Tablo (Soru 99): KHDAK'da Mutasyon Varlığında Verilebilecek Ajanlar

- **EGFR mutasyonu:** Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, dacomitinib
- **ALK mutasyonu:** Krizotinib, alektinib, lorlatinib, seritinib, brigatinib
- **ROS1 mutasyonu:** Krizotinib, seritinib, entrectinib
- BRAF V600E mutasyonu: Dabrafenib + Trametinib
- MET amplifikasyonu veya mutasyonu: Kabmatinib, Tepotinib
- RET rearajmanı: Cabozantinib, selpercatinib
- HER mutasyonu: Trastuzumab, afatinib
- NTRK gen füzyonu: Entrectinib, Larotrectinib
- Kras G12C: Sotorasib

Doğru Cevap: C

99. Akciğer kanseri ve neden olduğu paraneoplastik sendrom eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Küçük hücreli akciğer kanseri - Uygunsuz ADH sendromu
B) Küçük hücreli akciğer kanseri - Cushing sendromu
C) Akciğer adenokarsinomu - Eaton-lambert sendromu
D) Akciğer adenokarsinomu - Trousseau sendromu
E) Akciğer skuamöz hücreli karsinom - Hiperkalsemi

Eaton-Lambert sendromu küçük hücreli akciğer karsinomunda paraneoplastik olarak görülen nöromusküler bileşkedeki **voltaja duyarlı kalsiyum kanallarına karşı otoantikor** oluşumu ile karakterize hastalıktır.
Diğer eşleştirmeler doğrudur. **Doğru Cevap: C**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Hangisi meme kanserinde kullanılan ve HER-2 üzerinden etki eden bir ilaç değildir ?
Erlotinib

Klinik Bilimler 115. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 148

41. Otuz beş yaşında, sigara içmeyen bir kadında sağ akciğer orta lob periferinde saptanan bir tümörün EGFR mutasyonu içerdiği saptanıyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Karsinoid tümör
B) Adenokarsinom
C) Skuamöz hücreli karsinom
D) Büyük hücreli karsinom
E) Küçük hücreli karsinom

Adenokarsinom, sigara içmeyen kadınlarda görülen **en sık primer akciğer kanseridir**.

- **Periferik yerleşim** gösterir → soruda **orta lob periferinde** tarif edilen lezyon bu duruma uygundur.
- **EGFR mutasyonu** → adenokarsinomlarda sık görülür; özellikle **sigara içmeyen kadınlarda EGFR mutasyon oranı yüksektir**.
- Diğer akciğer kanser tiplerine göre **moleküler hedefe yönelik tedavi (ör. EGFR tirozin kinaz inhibitörleri olan gefitinib, erlotiniB)** açısından en çok önem taşıyan histolojik alt tiptir.

Bu nedenle, genç bir kadın + sigara içmeme öyküsü + periferik lezyon + EGFR mutasyonu → tipik adenokarsinom profiline uyar.
Karsinoid tümör → Nöroendokrin tümör olup, EGFR mutasyonu ile ilişkili değildir.
Skuamöz hücreli karsinom → Santral yerleşimli olur ve EGFR mutasyonu nadirdir.
Büyük hücreli karsinom → Solid, anaplastik tümör olup EGFR mutasyonu tipik değildir.
Küçük hücreli karsinom → Santral yerleşimlidir ve EGFR mutasyonu karakteristik değildir. **Doğru Cevap: B**

42. **Aşağıdakilerden hangisi, sigara ile en çok ilişkili olan ve nöroendokrin hücre kökenine sahip yüksek dereceli akciğer tümörüdür?**

A) Adenokarsinom
B) Bronşiyal karsinoid
C) Küçük hücreli karsinom
D) Mikroinvazif adenokarsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK):

- **Sigara ile en güçlü ilişkili akciğer tümörüdür** → KHAK olgularının hemen hemen tamamı sigara içicilerinde görülür.
- **Nöroendokrin hücre kökenine sahiptir** → **Kulchitsky hücrelerinden** köken alır
- **Yüksek dereceli (high-grade), çok agresif seyirli** bir tümördür.
- Mikroskobik olarak **küçük hücreler, yüksek nükleer-sitoplazmik oran, yaygın mitoz ve nekroz** ile karakterizedir.
- **Nöroendokrin belirteçler** (ör. **sinaptofizin, kromogranin, CD56**) pozitiftir.

→ Bu nedenle soruda tarif edilen profil **küçük hücreli karsinomu** tanımlar.
Adenokarsinom → Periferik yerleşimlidir, nöroendokrin hücre kökenli değildir, sigara ile en güçlü ilişkili tümör değildir.
Bronşiyal karsinoid → Nöroendokrin kökenlidir ancak low-grade (düşük dereceli) bir tümördür ve sigara ile güçlü ilişkili değildir.
Mikroinvazif adenokarsinom → Periferik yerleşimli ve nöroendokrin kökenli değildir.
Skuamöz hücreli karsinom → Sigara ile ilişkili olsa da nöroendokrin kökenli değildir. **Doğru Cevap: C**

43. Altmış bir yaşındaki erkek hasta 6 aydır süren göğüs ağrısı ve öksürük şikayetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 40 yıldır günde 1 paket sigara içtiği öğreniliyor. Toraks tomografisinde akciğer hilusunda 3 cm çaplı kitle ve mediastinal lenfadenopati saptanıyor. Akciğer biyopsisi yapılıyor. Tümör hücrelerinde kromogranin ve sinaptofizin ile pozitif immün boyanma tespit ediliyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Adenoskuamöz karsinom
B) Adenoid kistik karsinom
C) Adenokarsinom
D) Küçük hücreli karsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), özellikle:

- **Sigara ile en güçlü ilişkili** olan akciğer tümörüdür → hastanın **40 yıllık sigara içme öyküsü** bu duruma uymaktadır.
- **Santral yerleşimlidir** → burada da **akciğer hilusunda** kitle saptanmıştır.
- **Küçük hücreli karsinom nöroendokrin kökenli bir tümördür** → tümör hücrelerinde **kromogranin** ve **sinaptofizin** gibi nöroendokrin belirteçlerin **pozitif boyanması** bu tanıyı destekler.
- **Hızlı yayılım** ve **erken mediastinal lenfadenopati** gelişimi sıktır → bu hastada da mediastinal LAP görülmektedir.

Bu nedenle verilen klinik, radyolojik ve immünohistokimyasal bulguların kombinasyonu **küçük hücreli karsinom** için son derece tipiktir.
Adenoskuamöz karsinom → İki farklı epitel komponent içerir, ancak nöroendokrin marker pozitifliği beklenmez.
Adenoid kistik karsinom → Trakeobronşial submukozal glandlardan köken alır; sigara ilişkisi yoktur ve nöroendokrin marker pozitifliği göstermez.
Adenokarsinom → Periferik yerleşimlidir ve kromogranin/sinaptofizin pozitifliği tipik değildir.
Skuamöz hücreli karsinom → Santral yerleşimli olabilir ama nöroendokrin marker pozitifliği olmaz. **Doğru Cevap: D**

44. Elli sekiz yaşındaki erkek, öksürük, kilo kaybı ve nefes darlığı şikâyetiyle başvuruyor. Öyküsünden, 40 yıldır sigara içtiği öğrenilen hastanın kontrastlı toraks ve abdomen tomografisinde sağ akciğer hilusundan orta loba uzanan malign görünümlü kitle ile karaciğerde multipl metastatik lezyonlar görülüyor. Laboratuvar tetkiklerinde hiponatremi bulunuyor. Tomografi eşliğinde yapılan biyopsinin sonucu akciğer kanseri olarak raporlanıyor.

Bu hastadaki en olası akciğer kanseri alt tipi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Adenokarsinom
B) Yassı hücreli karsinom
C) Adenoskuamöz karsinom
D) Büyük hücreli karsinom
E) Küçük hücreli karsinom

Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) şu özellikleriyle tanımlanır:

- **Sigara ile en güçlü ilişkili** akciğer kanseridir → hastanın **40 yıllık sigara öyküsü** ile uyumlu.
- **Santral (hilus kaynaklı)** yerleşimlidir → burada da **hilustan orta loba uzanan kitle** mevcut.
- **Hızlı yayılım ve erken metastaz** eğilimi gösterir → hastada **karaciğerde multipl metastatik lezyonlar** saptanmış.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116.hangisinin pankreas kanseri etiyolosinde rol oynaması daha az olasıdır ?
kronik PPI kullanımı

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Drenaj ameliyatları

- **Ağrı palyasyonu için en sık uygulanan ameliyatlardır. Wirsung kanalı çapı 7 mm'den genişse yapılır;** %80 oranla ağrı palyasyonu sağlanır.
- **Lateral pankreatikojejunostomi (Puestow ameliyatı)**, distal pankreatikojejunostomi, sfinkteroplasti bu amaçla yapılan ameliyatlardır.
- **Pankreas kanalı genişlemeyen hastalarda ağrıyı gidermek için en etkili tedavi total pankreatektomidir.**

Rezeksiyonlar

- **Distal, subtotal (%50, 80–85, 95) ve total pankreatikoduodenektomi** yapılabilir.

Klinik Bilimler 116. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 311

EKZOKRİN PANKREAS TÜMÖRLERİ

RİSK FAKTÖRLERİ

- **Sigara pankreas kanseri için önemli bir risk faktörüdür.**
- **Tip 2 diyabet** pankreas kanseri gelişme riskini arttırabilir. **Yeni başlayan diyabet veya diyabetli bir hastada insülin gereksiniminin aniden artması pankreas kanseri şüphesi uyandırmalıdır.**
- Kronik pankreatitli hastalarda pankreas kanseri gelişme riskinin 20 kata kadar arttığı gösterilmiştir. Diğer gastrointestinal kanserlerde olduğu gibi **yağdan zengin, sebze ve meyveden fakir diyetin de artmış pankreas kanseri riski ile ilişkili olabilir.** Aile öyküsü olanlarda, özellikle de iki veya daha fazla birinci derece akrabasında pankreas kanseri olanlarda, pankreas kanseri gelişme riski artmıştır.
- **Kahve ve alkol tüketimi de olası bir risk faktörü olarak araştırılmış ancak kesin bir ilişki kurulamamıştır. Erkekler, 1.3:1 'lik bir oranla kadınlardan biraz daha fazla etkilenir.** Pankreas kanseri riski 50'li yaşlardan sonra artar. **Ortalama tanı yaşı 72'dir.**

GENETİK ÖZELLİKLERİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

- Pankreatik karsinogenez, onkogenler ve tümör süpresör genlerdeki çok sayıdaki mutasyonun birikimi ve büyüme faktörleri ile onların reseptörlerinin üretimindeki hatalarla ilişkilidir.
- Pankreas kanserlerinin çoğu üç veya daha fazla mutasyona sahiptir.
- **K-ras2 onkogeni, tümörlerin yaklaşık %95'inde bulunan en sık mutasyona uğrayan gendir.**
- **HER2/neu onkogeni** de pankreas kanserlerinde fazla eksprese olabilir. Ayrıca **PDX1, p53, CDKN2A/p16, DPC4 (SMAD4), deubikuitinaz USP9X** gibi tümör süpresör genlerinde delesyon ve/veya mutasyonlar olabilir. Pankreas kanserlerinin yaklaşık %10'unun genetik geçişli predispozisyonla ilişkili olduğu hesaplanmaktadır.

Herediter pankreas kanseri sendromları

+ Herediter non-polipozis kolon kanseri, Familyal meme kanseri (BRCA-2 mutasyonu ile ilişkili), Peutz-Jeghers sendromu, Ataksi telenjiektazi, Familyal atipik multipl mol melanom sendromu, Herediter pankreatit

Pankreas kanserinin gelişmesi ile ilişkili genetik risk faktörleri

Gen	İlişkili sendrom	Klinik özellik
PRSS1 ve SPINK1	Ailesel pankreatit	Mutasyonu ile kronik pankreatit ve **yaşam boyu %40 pankreas kanser riski** oluşur
STK11	Peutz–Jeghers sendromu	**Mutasyonu ile pankreas kanseri riski >100 kat artar**
CDKN2A	Ailesel atipik mol ve multipl melanoma sendromu	Mutasyonu ile melanom riski artar; pankreas kanseri riski > 40 kat artar
CFTR	Kistik fibrözis	Koyu sekresyonlar kronik pankreatite ve pankreas kanser riskinde 30 kat artışa neden olur
BRCA2	Herediter meme ve over kanseri	Mutasyonu ile meme ve over kanseri riski artar; pankreas kanseri riski 10 kat artar
MLH1	Lynch sendromu	DNA hatalı gen onarım geni mutasyonu ile kolon kanseri riski artar; pankreas kanseri riski 8 kat artar
APC	Ailesel adenomatöz polipozis	Mutasyonu ile polipozis koli ve kolon kanseri gelişir; pankreas kanser riski 4 kat artar

311

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116.hangisinin pankreas kanseri etiyolosinde rol oynaması daha az olasıdır ?
kronik PPI kullanımı

Tip2 (IgG4 İlişkisiz) Otoimmun Pankreatit

- **Kadın-erkek sıklığı** benzer, **genç-orta** yaşta görülür.
- **Yalnızca pankreas** tutulumu beklenir.
- IgG4 düzeyi **normaldir.** Relaps beklenmez.

Klinik Bilimler 116. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 378

Pankreas Kanseri Risk Faktörleri

- Sigara, alkol, ileri yaş
- DM, obezite
- Kronik pankreatit
- Pankreas kistleri (müsinöz kistler)

Herediter sendromlar

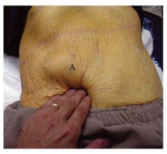
- Herediter pankreatit (**PRSS-1 mutasyonu**)
- Peutz-Jeghers sendromu (**STK-11** mutasyonu) (**riskin en çok** arttığı sendrom)
- Lynch sendromu (**MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS**)
- Ataksi telenjektazi (**ATM** mutasyonu)
- **BRCA-2, PALB-2** mutasyonlarına bağlı (pankreas-meme-over kanserleri)
- **P16/CDKN2A** mutasyonu (melanom ve pankreas kanseri)

Genetik değişiklikler

- Herediter sendromlar dışında da **K-ras (en sık** görülen mutasyondur**),** p16, p53, SMAD-4 mutasyonları da görülebilir.

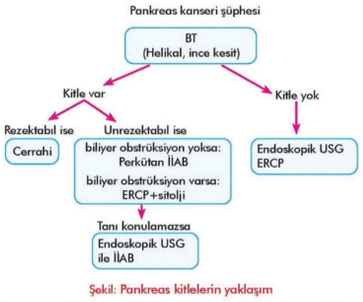
KLİNİK

- Kilo kaybı ve karın ağrısı en sık semptomlardır. Özellikle pankreas başı tümörlerinde **sarılık** sıktır.
- Pankreas adenokanserinde tromboz sıklığı artmıştır. Gezici tromboflebit **(trousseau sendromu)** görülebilir.
- Pankreas başı kanserlerinde derin inspiryumda safra kesesi ele gelebilir **(courvoisier işareti)**.



TANI VE TEDAVİ

- Pankreas kanseri şüphesi olan hastalarda öncelikli görüntüleme yöntemi **BT'dir.**
- Eğer BT'de kanser şüphesi kuvvetliyse, kitle rezektabl**sa** ve sistemik görüntülemelerde metastaz yoksa hasta **biyopsi yapılmadan** doğrudan **cerrahiye (whipple operasyonu)** yönlendirilir.
- Kitle rezektabl değilse veya metastaz düşündüren lezyon varlığında biyopsi yapılmalıdır.
- BT'ye alternatif olarak MR/MRCP'de kullanılabilir.
- **EUS en sensitif** görüntüleme yöntemidir. Hep biyopsi alma imkanı sağlar hem de **lokal evrelendirme (lenf nodu tutulumu, portal ven tutulumu)** yapılır.
- **CA 19-9** ve **CEA** tümör markerlarıdır. Tanıdan ziyade **takipte** kullanılır.



Şekil: Pankreas kitlelerin yaklaşım

+ Malignite ihtimali yüksek, rezektabl pankreas kitlelerinde **biyopsi yapılmaz;** hasta doğrudan **cerrahiye (whipple operasyonu)** yönlendirilir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

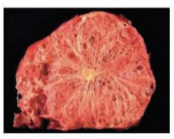
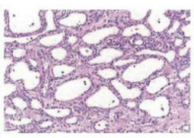
116. hangisinin pankreas kanseri etiyolosinde rol oynaması daha az olasıdır ?
kronik PPI kullanımı

İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi

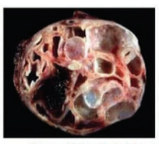
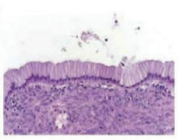
- Müsinöz kistik neoplazilerin aksine erkeklerde daha sıktır ve genellikle **pankreas başında** gelişir.
- **Pankreatik duktuslardan** (ana pankreatik kanal veya onun büyük dalları) gelişir ve ovaryan stroma bulunmaz. **(müsinöz kistik neoplaziden ayrımda önemli)**
- Bu tümörlerin de epitelinde değişen derecede displazi bulunur ve bir bölümü invaziv adenokarsinoma ilerler.
- **KRAS (%80), RNF43 (%50)** mutasyonları içerirler. **İnvaziv kansere transforme** olduğunda **P53** ve **SMAD4** mutasyonları görülebilir.
- **GNAS** gen mutasyonları 2/3'ünde görülür; pankreasın **diğer kistik tümörlerinde görülmez.**
- Pankreasın kolloid karsinomları intraduktal papiller müsinöz neoplazilerin malign transformasyonunu yansıtır ve yaygın **hücre dışı müsin** yapımı ile karakterizedir ⇒ **endoskopide balık ağzı/gözü deformitesi görülür.**

Solid Psödopapiller Neoplazi

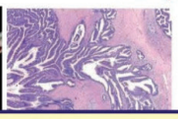
- Genellikle **genç kadınlarda** görülen **büyük** boyutlu nadir görülen kistlerdir ve karın ağrısına neden olurlar.
- Solid ve kistik komponent içeren düzgün sınırlı lezyondur. Lümende hemorajik debri bulunur.
- **WNT/beta-catenin** yolağı bozuktur, CTNNB1 mutasyonu içerirler.
- Diğer kistik tümörlerde görülen KRAS, GNAS, RNF43, VHL mutasyonları **görülmez.**
- Cerrahi rezeksiyon küratiftir.

Resim: Seröz kistik neoplazi; makroskopik (sol) ve mikroskopik görüntüsü (sağ)

Resim: Müsinöz kistik neoplazi; makros-kopik (sol) ve **mikroskopik görüntüsü (sağ)**

Klinik Bilimler 116. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 278

PANKREAS KARSİNOMU

İnfiltratif Duktal Adenokarsinom:

- Pankreasın **en sık** görülen **malign** tümörü infiltratif duktal adenokarsinomdur ve pankreas tümörlerinin %85'ini oluşturur. Klasik olarak pankreas kanseri olarak da kullanılır.
- Genellikle 60-80 yaş aralığında ortaya çıkar.
- 5 yıllık sağ kalım oranı %10'dur.
- En güçlü çevresel ajan **sigara** kullanımıdır. Uzun süreli **kronik pankreatit** ve **DM** de pankreas kanser riskini hafifçe arttırır. Visseral obezite ve vücut kitle indeksi yüksek olanlarda risk artmıştır.
- Pankreas kanserlerinin **%10'unda ailesel** kümelenme izlenir ve familyal pankreas kanserlerinde en sık **BRCA2** mutasyonları görülür.
- Klinikte ilk bulgu ağrıdır. **Tıkanma sarılığı** pankreas **başı** kanserlerinde görülebilir. İştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı ve halsizlik ilerlemiş hastalığın belirtileridir. **Yeni** başlayan **DM** hastalığın ilk bulgusu olabilir.
- Pankreas kanserlerinin **%60'ı baş** kısmından, %15'i gövde, %5'i kuyruk kısmından gelişir. Kalan kısmı ise tüm organı diffüz şekilde tutar.
- Pankreas **başı** kanserleri genellikle **ana safra kanalında** tıkanıklığa neden olur ve hastalarda **sarılık** gelişir. Kuyruk ve gövde kanserleri tanı esnasında genellikle büyük boyutlu ve ileri derecede yayılmıştır.

278

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

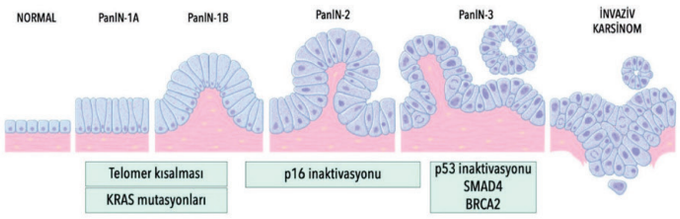
116.hangisinin pankreas kanseri etiyolosinde rol oynaması daha az olasıdır ?
kronik PPI kullanımı

- Pankreas kanserlerinin **öncü** lezyonu küçük duktuslardan köken alan pankreatik intraepitelyal neoplazi **(PanİN)'dir.** Pankreas kanserlerinin **%90'ından fazlası** PanİN zemininde gelişir.
- Kalan kanserler kistik lezyonlardan köken alır.

Pankreas kanserlerinde sık görülen somatik mutasyonlar:

+ **KRAS mutasyonu:** Pankreas kanserlerinde **en sık** görülen **onkogen** mutasyonudur. (tersi de doğrudur) Genellikle nokta mutasyonları görülür. Vakaların %95'den fazlasında görülür.
+ **P53 mutasyonu**: Pankreas kanserlerinin **%50-80'inde** görülür. Tümör süpresör bir gendir.
+ **CDKN2A mutasyonu:** Pankreas kanserlerinin **%95'inde** görülür. Tümör süpresör bir gendir. 2 önemli proteini kodlar; p16/INK4A ve ARF.
+ **SMAD4 mutasyonu:** Tümör süpresör gendir ve pankreas kanserlerinin**%55'inde inaktif** haldedir. Bu gen TGF-β reseptörünün sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir proteini kodlar.
+ **Diğer organ kanserlerinde nadiren SMAD4** mutasyonu görülür.

** Rubin's patolojide oranlar: P53 (%50-75), p16/CDKN2A (%95), SMAD4/DPC-4 (%55), krom 18 del (%90)*



Şekil: Pankreas kanseri gelişimi için progresyon modeli

- Makroskopik olarak sert, gri beyaz renkli ve infiltratif düzensiz sınırlı kitlelerdir.
- **Mikroskopik** incelemede **desmoplastik stromada müsin salgılayan glandlar** ve hücre kümeleri oluşturan **agresif** ve **infiltratif** büyüme gösteren, orta ya da az diferansiye adenokarsinom şeklinde görülür. Perinöral ve lenfovasküler

Klinik Bilimler 116. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 279

Pankreas Kanserlerinde Kalıtsal Predispozisyon

Sendrom	Gen	Risk artışı (kat)
Peutz-Jeghers sendromu	STK11	130
Herediter pankreatit	PRSS1, SPINK1	50-80
Familyal atipik multiple melanom sendromu	CDKN2A	20-35
Aile öyküsü	?	14-32
Herediter meme ve over kanseri	BRCA1,BRCA2,PALB2, ATM	4-10
Herediter non polipozis kolon kanser sendromu	MLH1, MSH2, PMS2	8-10

- Dalak, adrenal bez, mide ve transvers kolona invazyon gösterirler.
- Peripankreatik, gastrik, omental, portohepatik ve mezenterik LN metastazı sıktır.
- Uzak metastazlarını sıklıkla karaciğer ve akciğere yaparlar.
- Hastaların %10'unda Trousseau sendromu (gezici tromboflebit) görülür.
- **CEA** ve **CA19-9** yüksekliği görülür.

279

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116. hangisinin pankreas kanseri etiyolosinde rol oynaması daha az olasıdır ?
kronik PPI kullanımı

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

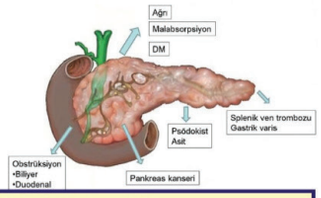
KLİNİK

- En sık **karın ağrısı** görülür. Ekzokrin ve endokrin pankreas fonksiyonlarında bozulma gelişir.
- Önce **malabsorbsiyon bulguları,** sonrasında endokrin fonksiyonlarda bozulmaya bağlı **diyabet** görülür.
- Glukagon da azalacağından hastalar **hipoglisemiye** de yatkındır. **Kilo kaybı** sık olarak görülür.

TANI

- **Fekal elastaz, bentiromide** testi ve **sekretin uyarı testi (en sensitif)** tanıda değerlidir.
- Görüntüleme yöntemleri erken dönemde bulgu vermeyebilir.
  - **Öncelikle BT** ile değerlendirme yapılır. **MR/MRCP, EUS ve ERCP** yapılabilir.
  - **Pankreasta kalsifikasyon, düzensizlik, heterojenite, atrofi** veya **pankreatik kanallarda dilatasyon**
- **Amilaz ve lipaz** ölçümünün kronik pankreatit tanısında **katkısı yoktur !**

KOMPLİKASYONLAR



+ Akut veya kronik pankreatiti olan bir hastada **ani** başlayan üst GİS **kanama** tarif ediliyorsa akla **splenik ven trombozuna** bağlı gelişmiş **fundus varisleri** akla gelmelidir.

TEDAVİ

- **Ağrı palyasyonu** yapılır. Malabsorbsiyonu olan hastalarda pankreatik enzim replasman yapılır.

OTOİMMUN PANKREATİT

Tip1 (IgG4 ilişkili) otoimmun pankreatit

- **Erkeklerde** ve **60-70 yaş** aralığında daha sık görülür.
- Pankreasta **diffüz veya fokal olarak büyüme** veya **kitle benzeri görünüm**; pankreatik kanallarda **daralma ve düzensizlikler** görülür.
- Serum **IgG4** düzeyi **artmış** beklenir.
- Biyopside **lenfoplasmositik infiltrasyon** ve **storiform paternde (kademeli) fibrozis** görülür.
- Tedavide **steroidler** kullanılır. Relaps sıktır.

Tip2 (IgG4 ilişkisiz) otoimmun pankreatit

- **Kadın-erkek sıklığı** benzer, **genç-orta** yaşta görülür.
- **Yalnızca pankreas** tutulumu beklenir. IgG4 düzeyi **normaldir.** Relaps beklenmez.

PANKREAS KANSERİ

- %95 duktal **adenokanser** olup en sık pankreas **baş kesiminde** yerleşir.

Klinik Bilimler 116. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 165

Klinik Bilimler 116. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 165

- Sigara, alkol, ileri yaş
- DM, obezite
- Kronik pankreatit
- Pankreas kistleri (müsinöz kistler)

Herediter sendromlar

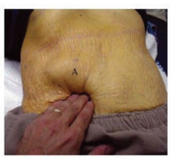
- Herediter pankreatit (PRSS-1 mutasyonu)
- Peutz-Jeghers sendromu (STK-11 mutasyonu) (riskin en çok arttığı sendrom)
- Lynch sendromu (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS)
- Ataksi telenjektazi (**ATM** mutasyonu)
- **BRCA-2, PALB-2** mutasyonlarına bağlı (pankreas-meme-over kanserleri)
- **P16/CDKN2A** mutasyonu (melanom ve pankreas kanseri)

Genetik değişiklikler

- Herediter sendromlar dışında da K-ras (en sık görülen mutasyondur), p16, p53, SMAD-4 mutasyonları da görülebilir.

KLİNİK

- Kilo kaybı ve karın ağrısı en sık semptomlardır. Özellikle pankreas başı tümörlerinde **sarılık** sıktır.
- **Tromboz sıklığı** artmıştır. Gezici tromboflebit **(trousseau sendromu)** görülebilir.
- Derin inspiryumda safra kesesi ele gelebilir **(courvoisier işareti).**



TANI VE TEDAVİ

- Malignite şüpheli **kitle rezektablsa** ve metastaz yoksa hasta **biyopsi yapılmadan** doğrudan **cerrahiye (whipple operasyonu)** yönlendirilir.
- Kitle rezektabl değilse veya metastaz düşündüren lezyon varlığında biyopsi yapılmalıdır.
- **EUS en sensitif** görüntüleme yöntemidir. **CA 19-9** ve **CEA** tümör markerlarıdır.

PANKREAS KİSTLERİ

- **En sık** görülen kistler akut veya kronik pankreatit zemininde gelişen **psödokistlerdir.**
- **Seröz ve müsinöz** kistlerden **müsinözlerin** kanserleşme ihtimalleri **daha yüksektir.**
- Tanıda **EUS en değerli** yöntemdir.
- Psödokist ve İPMN'de kist içeriğinde **amilaz yüksekliği** görülebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 117

117.Makrofaj Aktivasyon Sendromunda (MAS) görülmeyen bulgu...
nötrofili

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 117. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 382

MAS Tanı Koymada Kullanılan Kriterler

Laboratuvar kriterler	Klinik kriterler	Histopatolojik kriterler
1. Sitopeni 2. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk 3. Hipofibrinojenemi 4. Sedimantasyon düşüklüğü 5. Hipertrigliseridemi 6. Hiperferritinemi 7. Hiponatremi 8. Hipoalbüminemi 9. Artmış sCD25 ve sCD163	1. Düşmeyen persistan ateş 2. Hepatomegali 3. Splenomegali 4. Lenfadenopati 5. Hemorajiler 6. SSS disfonksiyonu	1. Kİ aspiratında hemofagositozun görülmesi 2. Kİ'de artmış CD163 boyanması

2. OLİGOARTİKÜLER JİA

- En sık görülen JIA tipidir. Tüm JIA vakalarının %40-50'ını kapsar.
- Kızlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür.
- Asimetrik ve daha çok alt ektremiteyi tutan artrit görülür.
- Daha çok 2-4 yaş çocukluk grubunda ortaya çıkar.

KLİNİK

Genellikle **alt extremitelerin büyük eklemleri** tutulur. **Kalça asla tutulmaz.** ANA (+) olması asemptomatik anteriyor üveit riskini artırır.

PROGNOZ

- Uzamış (>6 ay) oligoartiküler JIA ve > 4 eklem tutumunun olması kötü prognozu gösterir.
- **6 yaş altında artrit gelişen kız** ve **ANA (+) oligoartiküler JİA** vakalar kronik üveit gelişimi için en riskli gruptur. Artrit aktivitesi ve ciddiyeti ile kronik üveit arasında bir ilişki yoktur.
- Kontrolsüz kr.üveit posterior sineşi, katarakt, band keratopatisi ve körlükle sonuçlanabilir.
  - ✓ **Oligoartiküler JİA'da ANA (+) ile ilişkili durumlar:**
    - Asemptomatik anterior üveit
    - Erken başlangıç yaşı
    - Asimetrik başlangıç
    - Kız cinsiyet
    - Daha az sayıda eklem tutulumu

3. POLİARTİKÜLER JİA

- **RF(-) poliartiküler** tip kızlarda erkeklerden 3-10 kat daha çok görülür. En sık 2-4 ve 10-14 yaşlarında ortaya çıkar. Tüm JIA vakalarının %10'undan azını teşkil eder. Küçük ve büyük eklemler tutulur. Servikal omurga, temporomandibular eklem ve kalça sık tutulur. Prognoz iyidir.
- **RF(+)poliartiküler tip** kızlarda erkeklerden 9 kat daha çok görülür. En sık 9-12 yaşlarında ortaya çıkar. Tüm JIA vakalarının <%10'unu oluşturur, prognozu en kötü olan tiptir.
- RF poliartiküler JİA'nın %5-15'inde pozitiftir.

TANI KRİTERLERİ

- Hastalığın ilk 6 ayında ≥5 eklemde artrit olması; RF (-) olması.
- Hastalığın ilk 6 ayında ≥5 eklemde artrit olması; ilk 6 ayda en az 3 ay arayla bakılan ≥ 2 testte RF (+) olması.

KLİNİK

- **Üst ve alt ekstremiteleri tutar. Romatoid nodül genellikle RF (+) tipte görülür,** varlığı ciddi seyir ile ilişkilidir.
- Mikrognadi temporomandibular eklem hastalığını düşündürtür. Servikal spinal tutulum boyun ekstansiyonunda azalma şeklinde ortaya çıkar. Atlantoaksiyal subluksasyon ve nörolojik sekel riski oluşturur.
- **Kalça tutulumu müphemdir.** Muayenede ağrılı ve azalmış hareketle ortaya çıkar.

382

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 117

117.Makrofaj Aktivasyon Sendromunda (MAS) görülmeyen bulgu…
nötrofili

Klinik Bilimler 117. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 256

Erişkin Still Hastalığı - Makrofaj Aktivasyon Sendromu

Özellikler	ESBH	MAS
Ateş	İntermittan	Persistan
Sedimentasyon	Yüksek	Düşük
Lökosit sayısı	Yüksek	Düşük

MAS tanı : ≥ 5 kriter gerekir

- + Ateş
- + Splenomegali
- + ≥ 2 seride sitopeni
- + Trigliserit yüksekliği veya Fibrinojen düşüklüğü
- + Ferittin yüksekliği
- + NK hücre aktivitesinde azalma
- + Soluble CD25 yüksekliği
- + Hemofagositoz varlığı

IGG4 İLİŞKİLİ HASTALIK GRUBU

- Sıklıkla **orta yaş erkeklerde** görülür.
- **Fibroinflamatuvar** hastalık grubudur.
- Tüm sistemleri tutabilir (BEBEK tutulmaz!!)
  - **B** → **b**eyin
  - **B** → **b**ağırsak
  - **E** → **e**klem
  - **K** →**k**emik iliği
- IgG4 ilişkili hastalıklar '**ROROM**' şeklinde akılda tutulabilir.
  - **R** → **R**etroperitoneal fibrozis
  - **O** → **O**toimmun pankreatit (tip 1)
  - **R** → **R**iedel tiroiditi
  - **O** → **O**rbita psödotümörü
  - **M** → **M**ikulicz sendromu
- Hastalarda **serum IgG4 düzeyi yüksektir**. Ancak normal olması bu hastalıkların olmadığını göstermez.
- **Patolojisi**
  - Storiform fibrozis
  - Doku eozinofilisi
  - Lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu
  - Obliteratif flebit
- **Tedavisi** → steroid ve/veya rituximab

256

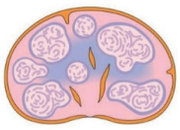
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 117

117.Makrofaj Aktivasyon Sendromunda (MAS) görülmeyen bulgu…
nötrofili

Sitopeni dendiğinde aklımıza nötropeni geliyor, nötrofili değil!!! Küçük bir akıl yürütme ile rahatlıkla yorumlanabilecek bir soru.

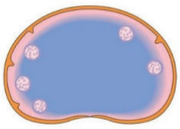
KRONİK NONSPESİFİK LENFADENİT

- **Foliküler Hiperplazi:**



  - Humoral immüniteye sebep olan bakteriyel enfeksiyonlardan sonra görülür.
  - Ayrıca romatoid artrit, toxoplazma, HIV'in erken dönemlerinde de gözlenir.
  - **Morfolojik özellikleri** Foliküller ve germinal merkezler genişler. Foliküllerde çok sayıda aktive B lenfositler, dağınık T lenfositler, tingle body makrofajlar ve foliküler dendritik hücreler içerir.
    - Foliküler lenfoma ile karışabilir.

- **Parakortikal Hiperplazi:**



  - T lenfosit artışına neden olan viral enfeksiyonlarda görülür.
  - Hücresel immün sistem aktive olmuştur.
  - En iyi örnek enfeksiyöz mononükleozdur.

- **Sinüs Histiyositozu (Retiküler Hiperplazi):**



  - Kanser dokusunu drene eden lenf nodlarında görülür.
  - Sinüslerde makrofaj ve endotel hücre artışı vardır.

Klinik Bilimler 117. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 132

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ (HLH)

- Sitopeni ve makrofaj aktivasyonu nedeniyle oluşan sistemik inflamasyon bulguları ile karakterizedir. Bir diğer adı da **makrofaj aktivasyon sendromudur.**
- Aşırı makrofaj ve sitotoksik T lenfosit aktivasyonu ve yoğun sitokin üretimi **(sitokin fırtınası → kemik iliği supresyonu)** olur.
- TNF-alfa, interferon gama, IL-6,IL-12 ve IL-2R **(CD25)** seviyeleri artar.
- En sık sebebi **EBV enfeksiyonlarıdır.**
- **Klinikte** ateş, hepatosplenomegali sıktır.
- **Laboratuvarda** anemi, trombositopeni ve yüksek plazma ferritin ve IL-2R seviyeleri görülür. Ayrıca KCFT ve trigliserit seviyeleri gelişen hepatit nedeniyle bozulur.
- Hastalarda DIC gelişme riski artmıştır.

BEYAZ KAN HÜCRELERİNİN NEOPLASTİK PROLİFERASYONLARI

- Üç ana kategoriye ayrılır:
  - **Lenfoid neoplaziler:** B lenfosit, T lenfosit ve NK hücre orjinli tümörlerdir. Bu grupta **lenfositik lösemiler, Hodgkin lenfomalar, Non Hodgkin lenfomalar** ve **plazma hücreli tümörler** bulunur.
  - **Miyeloid neoplaziler:** Myeloid seri elemanlarından gelişen tümörlerdir. Bu grupta **akut myeloid lösemiler, miyelodisplastik sendromlar** ve **miyeloproliferatif neoplaziler** ve yeni tanımlanan alt gruplar bulunur.
  - **Histiyositik neoplaziler:** Makrofaj ve dendritik hücrelerin proliferatif lezyonlarını içerir. Bu grupta en önemli hastalık grubu **langerhans hücreli histiyositozdur.**

132

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 117

117.Makrofaj Aktivasyon Sendromunda (MAS) görülmeyen bulgu…
nötrofili

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TEDAVİ

- **Kolşisin**
- **IL-1 blokörleri** (dirençli vaka ve amiloidozda)(**anakinra, kanakunimab**)

ERİŞKİN STİLL HASTALIĞI

Tipik Vaka
+ Günde 2 kez yükselen (intermittan) ateş + somon rengi döküntü + artrit
+ Boğaz ağrısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali

Klinik Bilimler 117. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 104

Makrofaj Aktivasyon Sendromu Tanı Kriterleri

• Ateş • Splenomegali • Bisitopeni (pansitopeni)	• Trigliserid ve ferritin yüksekliği • Fibrinojen düşüklüğü • CD25 yüksekliği	• Hemofagositoz varlığı

Ferritin Düzeyinin Çok Yükseldiği Durumlar

• KHemakromatozis	• Erişkin Still hastalığı	• Makrofaj aktivasyon sendromu

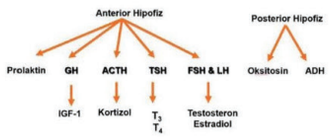
IGG4 İLİŞKİLİ HASTALIK GRUBU

- Kitlemsi lezyonlar oluşturan fibroinflamatuvar hastalık grubudur.
- IgG4 ilişkili hastalıklar **'RÖROM'** şeklinde akılda tutulabilir.
  - **R** → Retroperitoneal fibrozis
  - **O** → Otoimmun pankreatit (tip 1)
  - **R** → Riedel tiroiditi
  - **O** → Orbita psödotümörü
  - **M** → Mikulicz sendromu
- **Patolojisi**
  - Storiform fibrozis
  - Doku eozinofilisi
  - Lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu
  - Obliteratif flebit
- **Tedavisi** → steroid ve/veya rituximab

7 ENDOKRİNOLOJİ

HİPOTALAMUS VE HİPOFİZ BEZİ HASTALIKLARI

ÖN HİPOFİZ BEZİ HORMONLARI VE ÖN HİPOFİZ HASTALIKLARI



Bezde en fazla yer kaplayan hücre grubu somatotrop hücrelerdir. Bu nedenle hipofiz bezi patolojilerinde ilk azalan hormon sıklıkla büyüme hormonudur.

Şekil: Hipofiz hormonları

+ Prolaktin (PRL) hariç tüm anterior hipofiz hormonları hipotalamus tarafından pozitif uyarıcı etki altındadır. PRL ise hipotalamus tarafından salgılanan dopamin tarafından inhibisyon altındadır.

HİPOPİTUİTARİZM

- Erişkinlerde hipopituitarizmin **en sık** nedeni **hipofiz adenomlarıdır.**

Hipofiz Yetmezliğinde Etiyoloji

Gelişimsel/Yapısal
- Hipofiz displazisi / aplazisi
- Pit-1 ve Prop-1 mutasyonları
- Konjenital santral sinir sistemi kitlesi, ensefalosel
- Primer empty sella
- Konjenital hipotalamik hastalıklar (Septo-optik displazi, Prader-Willi sendromu, Laurence – Moon - Bardett - Biedl sendromu, Kallmann sendromu)

Travmatik
- Cerrahi rezeksiyon, radyasyon hasarı, kafa travması

Neoplastik
- **Hipofiz adenomu / tümörü (en sık)**
- Kraniofarengioma
- Parasellar kitleler (germinoma, ependimoma, glioma)
- Rathke kisti
- Hipofiz metastazı (meme - en sık, akciğer, kolon kanseri)
- Lenfoma ve lösemi

İnfiltratif / İnflamatuvar
- Lenfositik hipofizitis
- Hemokromatozis
- Sarkoidoz
- Histiositosis X
- İmmünoterapi (Kontrol noktası inhibitörleri: ipilimumab, nivolumab)

Vasküler
- Hipofizer apopleksi
- Gebelikle ilişkili (postpartum nekrozis)
- Orak hücreli anemi
- Arteritis

İnfeksiyonlar
- Fungal (histoplasmosis)
- Parazitik (toxoplasmosis)
- Tüberküloz
- Pneumocystis carinii

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 117

117.Makrofaj Aktivasyon Sendromunda (MAS) görülmeyen bulgu…
nötrofili

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

(33 ve 34.soruların açıklamaları ortaktır.)

33. 28 yaşında erkek hasta, halsizlik, kas güçsüzlüğü ve çok su içme şikayetleriyle başvuruyor. Öyküsünden çocukluğundan beri tekrarlayan hipokalemi atakları olduğu ve yenidoğan döneminde polihidramniyos öyküsü öğreniliyor. Fizik muayenede kan basıncı 80/45 mmHg olarak ölçülüyor. Laboratuvar bulguları:

- Serum K+: 2.1 mEq/L, Serum Na+: 128 mEq/L
- Serum Mg2+: 1.8 mg/dL (normal)
- İdrar kalsiyum atılımı: 120 mg/gün (artmış) saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bartter sendromu
B) Gitelman sendromu
C) Primer hiperaldosteronizm
D) Liddle sendromu

Klinik Bilimler 117. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 134

34. Otuz iki yaşında bir kadın hasta, son 6 aydır tekrarlayan kas krampları, yorgunluk ve poliüri şikayetleriyle başvuruyor. Fizik muayenede kan basıncı 100/70 mmHg, nabız 88/dk. Laboratuvar bulguları şu şekilde:

- Serum Na: 138 mEq/L, Serum K: 2.9 mEq/L, Serum Mg: 1.2 mg/dL (normal: 1.7-2.2)
- Serum HCO: 32 mmol/L
- İdrar pH: 5.5
- İdrar Ca: 50 mg/gün (normal: 100-300 mg/gün)
- İdrarda glukoz, protein veya amino asit saptanmıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bartter sendromu B) Gitelman sendromu
C) Tip 1 RTA D) Liddle sendromu
E) Fankoni sendromu

Her iki vaka sorusunda da **tansiyon düşüklüğü + hipokalemi + metabolik alkalozu** (2.vakada) olan hastalar tarif edilmektedir. Bu tarz vaka sorularında mutlaka akla **bartter ve gitelman sendromları getirilmelidir.**
Bartter sendromu kliniği değerlendirilirken **furosemid kullanımı** gibi; **Gitelman sendromu ise tiyazid kullanımı** gibi düşünülmelidir. **Tansiyon düşüklüğü, hipokalemi ve metabolik alkaloz ortak bulgularıdır.**
Her ikisinin ayrımında en önemli noktalardan birisi **idrar kalsiyum atılımıdır.** Bartter sendromunda furosemid kullanımına benzer şekilde **idrar kalsiyum atılımı yüksek;** Gitelman sendromunda ise tam tersi **düşük beklenir. Bartter sendromunda** idrar kalsiyum atılımı yüksek olduğu için **nefrokalsinozis** görülme ihtimali de daha yüksektir.
İkinci önemli bir fark ise 2.vaka sorusunda olduğu gibi hipomagnezemi gitelman sendromunda daha belirgindir. Daha genç yaşta ortaya çıkma, fetal dönemde tuz kaybına bağlı **polihidroamniyoz öyküsü, Bartter sendromunda** beklenen özellikleridir.

Klinik Bilimler 117. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 134

Tablo (Soru 34)

Bartter sendromu	Gitelman sendromu
Henle çıkan kulbunun hastalığı Na+-K+-2Cl- kotransporterinda patoloji **Furosemid kullanımı gibi** etki eder Hipokalemi ve metabolik alkaloz görülür Normo/hipotansif hastalardır **Hiperkalsiüri** görülür **Nefrokalsinozis** görülebilir	Distal tübül hastalığı Na+-Cl- kotransporterinda patoloji **Tiyazid kullanımı gibi** etki eder Hipokalemi ve metabolik alkaloz görülür Normo/hipotansif hastalardır **Hipokalsiüri** görülür Nefrokalsinozis beklenmez **Hipomagnezemi ve kondrokalsinozis** beklenir

Doğru Cevap: B

(35 ve 36.soruların açıklamaları ortaktır.)

35. 18 yaşında erkek hasta, baş ağrısı ve halsizlik şikayetleriyle başvuruyor. Öyküsünden son 2 yıldır tedaviye dirençli hipertansiyonu olduğu öğreniliyor. Aile öyküsünde erken yaşta hipertansiyon ve hipokalemi öyküsü var. Fizik muayenede kan basıncı 170/100 mmHg olarak ölçülüyor. Laboratuvar bulguları:

- Serum K+: 2.8 mEq/L,
- Plazma renin aktivitesi: Düşük
- Plazma aldosteron düzeyi: Düşük saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Liddle sendromu
B) Psödohipoaldosteronizm tip 1
C) Psödohipoaldosteronizm tip 2 (Gordon sendromu)
D) Conn sendromu
E) Bartter sendromu

Doğru Cevap: A

36. **Verilen vaka sorusundaki hastanın tedavisinde aşağıdaki ajanlardan hangisinin kullanılması daha uygun bir yaklaşımdır?**

A) Furosemid B) Tiyazid
C) Mannitol D) Spirinolakton
E) Amilorid

Hastanın genç yaş **dirençli hipertansiyonu ve eşlik eden hipokalemisi** mevcut. Böyle bir durumda akla **aldosteron artışı (conn sendromu, renal arter stenozu vb.) veya aldosteron benzeri aktivite artışı (liddle, cushing vb.) ile seyreden hastalıklar** öncelikli olarak akla getirilmelidir.

Liddle sendromu (Psödohiperaldosteronizm)

- **ENaC** kanallarında **aktivite edici mutasyon** vardır.
- Bunun sonucunda ortamda aşırı aldosteron varmışçasına sodyum tutulur **(hipertansiyon),** potasyum ve hidrojen atılır **(hipokalemi + metabolik alkaloz).**
- Aldosterondan bağımsız bu etki olduğu için vücut **renin ve aldosteron** düzeylerini **baskılar.**
- **Tedavide ENaC kanallarını inhibe eden amilorid** veya **triamteren** kullanılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Yirmi altı yaşında eritema nodozum, üveit, akneiform lezyonları olan sağ bacakta şişlik ile gelen hasta homans pozitif saptanıyor. En olası tanı ...

Behçet

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

TEDAVİ

- Gastrointestinal veya üriner tutulum var ise **kortikosteroidler** kullanılabilir.
- Genellikle kendini sınırlar, tedaviye gerek kalmaz.

KRİYOGLOBULİNEMİK VASKÜLİT

- Kriyoglobulinler **37 derecenin altında çöken immunglobulinlerdir.**
- İmmunkompleks ilişkili küçük boy damar vaskülitidir.
- En sık nedeni **hepatit C enfeksiyonudur.**
- **Tipik triadı** → glomerülonefrit (MPGN-1), artrit, palpabl purpura
- Hastaların %90'ında **romatoid faktör (RF)** pozitifliği görülür.
- **Hipokomplementemi** eşlik edebilir.

IgA Vasküliti - Kriyoglobulinemik Vaskülit

	Palpable purpura	Artrit	Nefrit
IgA vasküliti	+	+	IgA nefriti

Viral Hepatitlerin Neden Olduğu Vaskülit ve Glomerülonefritler

Virüs	Vaskülit	Glomerülonefrit
HBV	Poliarteritis nodosa	Membranöz GN

Klinik Bilimler 118. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 253

BEHÇET HASTALIĞI

- Her boyutta **tüm damarları** tutabilen **sistemik bir vaskülittir.**
- **20'li** yaşlarda **kadın** ve **erkeklerde** benzer oranda görülür. Ancak erkeklerdeki tutulum daha şiddetlidir.
- **HLA-B51** ile ilişkilidir. Ancak tanı kriterlerinden değildir.

KLİNİK

Behçet Hastalığının Sistemik Tutulumları

Cilt ve mukozal tutulum
✓ Oral aft ✓ Genital ülser ✓ Akneiform döküntü ✓ Eritema nodozum
Göz tutulumu
✓ Bilateral panüveit
Vasküler tutulum (venlerde trombüs, arterde trombüs-anevrizma)
✓ Derin ven trombozu ✓ Budd-Chiari sendromu ✓ Vena kava süperior sendromu ✓ Dural sinüs trombozu ✓ Pulmoner arter anevrizması (hemoptizili Behçet hastasında mutlaka akla gelmeli!!!) ✓ Abdominal aort anevrizması
Santral sinir sistemi tutulumu
✓ Beyin sapı tutulumu ✓ Dural sinüs trombozu
Gastrointestinal sistem tutulumu
✓ İleoçekal tutulum (Crohn'la karışır)
Diğer tutulumlar
✓ Epididimorşit

253

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Yirmi altı yaşında eritema nodozum, üveit, akneiform lezyonları olan sağ bacakta şişlik ile gelen hasta homans pozitif saptanıyor. En olası tanı ...

Behçet

CİLDİN VASKÜLER MALFORMASYONLARI (SIKLIKLA KONJENİTAL, MALFORMASYON)

NEVUS FLAMMEUS (PORTO ŞARABI LEKESİ): Konjenital, dermatomal dağılımlı, nadiren orta hattı geçen kırmızıdan maviye değişen makül. Kendiliğinden gerilemez, çocuğun büyümesiyle orantılı olarak büyür. En sık ensede izlenir. Nadiren Sturge-Weber sendromu ile ilişkilidir (V1, V2 dağılımı)

NEVUS SİMPLEKS (SOMON LEKESİ): Pembe-kırmızı düzensiz yamalar. Glabellada orta hatta "Melek Öpücüğü", ense bölgesinde "Leylek Isırığı" olarak bilinir. Yenidoğanların 1/3'ünde bulunur. Çoğunluğu kendiliğinden geriler. Dermal kapillerlerin konjenital dilatasyonudur.

ÇEŞİTLİ CİLT HASTALIKLARI

AKANTOZİS NİGRİKANS: Kıvrım (intertriginöz) yerlerinde (boyun, aksilla, kasık), kadifemsi, koyu kahverengi hiperpigmente alanlar. Papillomatozis ve hiperkeratozis izlenir. Genellikle insülin direnci (tip 2 DM, PKOS, metabolik sendrom) ile ilişkilidir, ancak malignite ile de bağlantılı olabilir. Benign-malign ayrımında malignite lehine en önemli bulgu ağız mukozasında papiller proliferasyon ve fissürlerin olmasıdır. Mide adenoca. ve **GİS maligniteleri, Akciğer,** over, meme kanseri ilişkili olabilir. Akrokordonlarla birlikte bulunabilir.

İKTİYOZİS VULGARİS: Filaggrin gen mutasyonlarına bağlı, kusurlu keratinosit deskuamasyonu sonucu deride non-inflamatuar yaygın pullanma (balık pulu) ile karakterize hastalıktır. En sık ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde ve gövdede görülür. Bebeklik veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Atopik dermatit ile güçlü ilişkisi vardır. Otozomal dominant kalıtım gösterir.

GÜNEŞ YANIĞI: Aşırı UV ışınımına bağlı akut kutanöz enflamatuar bir reaksiyondur. DNA mutasyonlarına neden olarak keratinositlerin apoptozunu tetikler. Güneş yanığında UVB baskınken, UVA bronzlaşmada ve foto yaşlanmada etkindir. UVA ve UVB'ye maruz kalmak cilt kanseri riskini artırır.

RADYASYON DERMATİTİ: Akut, radyoterapiden sonraki ≤ 90 gün içinde bazal keratinositlerin apoptozu ve epidermal ödem nedeniyle ortaya çıkar. Eritem, deskuamasyon, yüzeyel ülserasyon ve bül oluşumu ile kendini gösterir. Geç, RT'den aylar veya yıllar sonra, histolojide dermal kollajen liflerinin homojenizasyonu ile karakterize fibrozis, vasküler hasar ve telenjiektaziler nedeniyle ortaya çıkar.

KSANTOM: Deride papül, plak veya nodül şeklinde ortaya çıkan lokalize lipid birikintileri. Eşlüstür (1-5 mm eritemli, sarı renkli papüller);

Klinik Bilimler 118. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 096

BEHÇET HASTALIĞI: Her çaptaki arter ve venleri tutabilen otoimmün sistemik vaskülit olup en sık 20-40 yaş arasında başlar. Tekrarlayan ağrılı oral aftöz ülserler (%95-100), Tekrarlayan genital ülserasyonlar (%60-90) (Kadınlarda labium/vulva, erkeklerde skrotumu tutar ve skarla iyileşir), Paterji Fenomeni (ön kol derisinde dermise steril iğne batırılır, 24-48 saat sonra eritematöz bir papül veya püstül görünümü), Göz (%50-80) (Bilateral Üveit (iridosiklit, koryoretinit), keratit ve/veya retinal vaskülit), Cilt lezyonları (%35-85) (Eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, piyoderma gangrenozum, psödofolikülit veya akneiform erüpsiyonlar, Dermatografizm), Artrit (%30-70) (Non-eroziv, non-deforman, asimetrik monoartrit veya oligoartrit). HLA B51 pozitifliği kötü prognoz göstergesidir. Başlıca mortalite nedenleri vasküler anevrizma rüptürü, bağırsak ülserasyonu rüptürü, büyük venlerin trombozu (DVT, Budd-Chiari sendromu), Arteriyel tromboz, Anevrizmalar (pulmoner arter) ve Nöro-Behçet sendromu (%5-10) (davranış değişiklikleri, ataksi, hemiparezi, ani işitme kaybı, serebral venöz tromboz, intrakraniyal HT).

Nöro-Behçet sendromu, vasküler hastalık (pulmoner arter anevrizmaları) ve Gİ hastalık, Behçet hastalığında mortalitenin ana nedenleridir ve derhal tanımlanıp tedavi edilmelidir. Paterji testini pozitif yapanlar 1. Rekürren aftöz stomatit 2. İridosiklit 3. İdiyopatik eritema nodozum 4. Herpes genitalis 5. Romatoid artrit

ERİTEMA NODOZUM: Deri altı yağ dokusunun (septal pannikülit) akut, ağrılı, kabarık, kırmızı, enflamatuar lezyonlarıdır ve genellikle bilateral alt bacakların ÖN yüzünde artralji ile görülür. Sıklıkla idiyopatiktir (%50), ancak enfeksiyon (%30) (koksidiyoidomikoz, histoplazmoz, tüberküloz, streptokok, lepra), sarkoidoz (%20), ilaç (%10) (OKS), gebelik (%5) ve IBH (%3) ile ilişkili olabilir. Gecikmiş (tip IV) aşırı duyarlılık ilişkili olduğu düşünülür. En sık 20-40 yaş K>E. EN kendini sınırlar ve 2-8 hafta içinde atrofi / skarlaşma olmadan geriler. Geriledikçe progresif renk değiştirir (yeşil → sarı → kahverengi).

ERİTEMA İNDURATUM: Genellikle TBC ile ilişkili pannikülit türüdür. Ancak, lezyonlar tipik olarak alt bacak ARKA yüzlerinde (baldırlarda) yerleşir ve ilişkili ülserasyon ve akıntısı vardır. Biyopsi, lobüler (septal değil) bir pannikülit ve ayrıca ilişkili bir vaskülit (EN'de görülmez) gösterir. Belirgin vasküler tutulumu göz önüne alındığında, eritema induratuma bağlı pannikülit bazen "nodüler vaskülit" olarak adlandırılır.

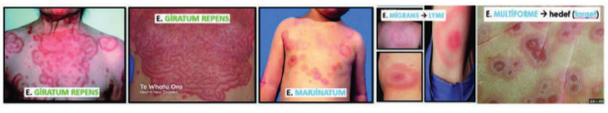
ERİTEMA MİGRANS: LYME (Borrelia Burgdorferi), kene ısırır, ortası soluk, çevreye anüler genişler.

ERİTEMA MARJİNATUM (anulare romatikum): Pembe, ortası soluk, ağrısız, kaşıntısız, A.R.A lezyonu (JONES)

ERİTEMA MULTİFORME: hedef (target) tahtası lezyon, HSV, Mycoplasma

ERİTEMA ENFEKSİYOZUM: 5. Hastalık (parvovirus B19), tokatlanmış yanak

E. GİRATUM REPENS: belirgin figürlü 'ahşap damar' görünümünde nadir bir paraneoplastik anüler eritem türüdür. Malignite ile güçlü ilişkisi vardır.



www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Yirmi altı yaşında eritema nodozum, üveit, akneiform lezyonları olan sağ bacakta şişlik ile gelen hasta homans pozitif saptanıyor. En olası tanı ...

Behçet

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM

Klinik Bilimler 118. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 103

IGA VASKÜLİTİ (HENOCH-SCHONLEİN PURPURASI)

Tipik vaka
Üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası bel altında 4 kırmızı bulgu
+ **Palpabl purpura** (kırmızı cilt)
+ **Artrit** (kırmızı eklem)
+ **Kanlı defekasyon** (kırmızı gayta)
+ **Hematüri** (kırmızı idrar)

Kompleman normal, serum IgA yüksekliği beklenir.

Kompleman düşüren hastalıklar (C3 ve C4 düşüklüğü yapan hastalıklar)
ŞANTçı KEMAL
Şant nefriti
K → **K**riyoglobulinemi
E → **E**nfektif endokardit
M → MPGN
A → APSGN
L → **L**upus nefriti

NOT →ASPGN ve MPGN-2 sadece C3 düşüklüğü yapmaktadır.

KLİNİK

Behçet Hastalığı Klinik Bulguları

Behçet Hastaliğinin Sistemik Tutulumlari	
Cilt ve mukozal tutulum • Oral aft • Genital ülser	• Akneiform döküntü • Eritema nodozum
Göz tutulumu • Bilateral panüveit	
Vasküler tutulum (venlerde trombüs, arterde trombüs-anevrizma) • Derin ven trombozu • Budd-Chiari sendromu • Vena kava süperior sendromu	• Dural sinüs trombozu • Pulmoner arter anevrizması (hemoptizili Behçet hastasında mutlaka akla gelmeli!!!) • Abdominal aort anevrizması
Santral sinir sistemi tutulumu • Beyin sapı tutulumu	• Dural sinüs trombozu
Gastrointestinal sistem tutulumu • İleoçekal tutulum (Crohn'la karışır)	
Diğer tutulumlar • Epididimorşit	

KRİYOGLOBULİNEMİK VASKÜLİT

Tipik vaka
+ **Hepatit C** öyküsü olan hasta
+ **Palpabl purpura + artrit + hematüri** (membranoproliferatif glomerülonefrit-1)
+ **RF pozitif, hipokomplementemi**

Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri
+ Oral aft (ve ek olarak en az 2 diğer kriter varlığı) tutulumu
  • Genital ülser
  • Göz tutulumu
  • Cilt tutulumu
  • Paterji testi pozitifliği

TUS'ta **eritema nodozum** görüldüğü anda akla gelmesi gereken patolojiler
• Behçet
• Tüberküloz
• Sarkoidoz
• İnflamatuvar bağırsak hastalığı

→IgA Vasküliti ile Kriyoglobulinemik Vaskülitin Kıyaslaması

	Palpable Purpura	Artrit	Nefrit
IgA vasküliti	+	+	IgA nefriti
Kriyoglobülinemik vaskülit	+	+	MPGN Tip1

Viral Hepatitlerdeki Vaskülit ve Glomerülonefritler

Virüs	Vaskülit	Glomerülonefrit
HBV	Poliarteris nodosa	Membranöz GN
HCV	Kriyoglobülinemik vaskülit	MPGN tip 1

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (FMF)

- **<20 yaş altı tekrarlayan ateş + serözit (peritonit, perikardit, plevrit, erizipel benzeri eritemli artrit) atakları** ile prezente olur.
- En sık MEFV mutasyonu ise **m694V mutasyonudur (amiloidozla ilişkili mutasyon)**
- Sık atak geçiren hastalarda amiloidoz gelişir. **Sekonder amiloidoz** yapma olasılığı en yüksek hastalıktır. Amiloidoza bağlı **böbrek yetmezliği** gelişir. FMF'li hastada proteinüri + böbrek yetmezliği görüldüğünde amiloidoz akla gelmelidir.
- FMF **IgA vasküliti ve poliarteritis nodozaya** eşlik edebilir.
- Amiloidoz şüphesinde kanın yağ doku, bukkal-rektal mukoza, karaciğer veya böbrekten biyopsi alınarak **Kongo kırmızısıyla boyanması** ile tanı konulur.

BEHÇET HASTALIĞI

- Her boyutta **tüm damarları** tutabilen **sistemik bir vaskülittir.**
- **HLA-B51** ile ilişkilidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Yirmi altı yaşında eritema nodozum, üveit, akneiform lezyonları olan sağ bacakta şişlik ile gelen hasta homans pozitif saptanıyor. En olası tanı ...

Behçet

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

TUS'ta **eritema nodozum** görüldüğü anda akla gelmesi gereken patolojiler

- Behçet
- Tüberküloz
- Sarkoidoz
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Doğru Cevap: B

102. Otuz yaşında erkek hasta tekrarlayan oral ve genital ülserlerle başvuruyor. Fizik muayenede sağ gözde ağrı-kızarıklık ve bacağında ön yüzde mor-menekşe renkli, basmakla ağrılı 2 cm çapında cilt altı nodüler lezyonlar saptanıyor.

Bu hastada en olası tanı düşünüldüğünde aşağıdakilerden hangisi bu hastalığın tanı kriterlerinden değildir?

A) Oral ülser
B) Genital ülser
C) Paterji pozitifliği
D) Bilateral panüveit
E) Derin ven trombozu

Hastada tekrarlayan oral ve genital aftlar verilmiş. Fizik muayenesinde üveit ve eritema nodozum ile uyumlu görünüm tariflenmiş. Bu durumda en olası tanı **Behçet hastalığıdır.**
Behçet hastalığı tüm boy damarları tutarak hem arterde hem venlerde tüm patolojilere yol açabilir. **Derin ven trombozu** da prezente olma şeklinin bir örneğidir. Ancak **tanı kriterlerinden değildir.**

Tablo (Soru 102): Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri

- Oral aft (ve ek olarak en az 2 diğer kriter varlığı)
  - Genital ülser
  - Göz tutulumu
  - Cilt tutulumu
  - Paterji testi pozitifliği

Doğru Cevap: E

103. Kırk yaşında erkek hasta tekrarlayan oral ve genital ülserler ile başvuruyor. Paterji testi pozitif saptanan hastada mukokutanöz Behçet denilerek kolşisin başlanıyor. Takiplerinde derin ven trombozu gelişen hastaya steroid başlanıyor.

İdame tedavide aşağıdaki ilaçlardan hangisinin başlanması en uygundur?

A) Infliksimab
B) Rituksimab
C) Tocilizumab
D) Belimumab
E) Sekukinumab

Mukokutanöz tutulumu olan Behçet hastalarında ilk tercih **kolşisindir**. Kolşisin altında vasküler veya sistemik bir tutulum geliştiğinde **anti-TNF'lere** geçilmelidir.
Rituximab – CD20 monoklonal antikordur. Temel olarak romatoid artritte ve SLE'de tercih edilir.
Tocilizumab – IL6 reseptör monoklonal antikorudur. Temporal arterit, Takayasu arteriti ve RA'da tercih edilir.
Belimumab – B lenfosit stimülasyonunu inhibe eder. Dirençli SLE hastalarında tercihtir.

Klinik Bilimler 118. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 205

104. Aşağıdakilerden hangisi Behçet hastalığının klinik bulgularından değildir?

A) Dural sinüs trombozu
B) Pulmoner arter anevrizması
C) İleoçekal tutulum
D) Glomerülonefrit
E) Epididimorşit

Behçet hastalığı glomerülleri etkilemez.

Tablo (Soru 104)

Behçet hastalığının sistemik tutulumları
Cilt ve mukozal tutulum • Oral aft • Genital ülser • Akneiform döküntü • Eritema nodozum
Göz tutulumu • Bilateral panüveit
Vasküler tutulum (venlerde trombüs, arterde trombüs-anevrizma) • Derin ven trombozu • Budd-Chiari sendromu • Vena kava süperior sendromu • Dural sinüs trombozu • Pulmoner arter anevrizması (hemoptizili Behçet hastasında mutlaka akla gelmelidir!) • Abdominal aort anevrizması
Santral sinir sistemi tutulumu • Beyin sapı tutulumu • Dural sinüs trombozu
Diğer tutulumlar • Epididimorşit

Doğru Cevap: D

105. Kırk beş yaşında hepatit B taşıyıcısı erkek hasta kilo kaybı, kontrolsüz hipertansiyon, sağ el bileğinde güçsüzlük, postprandiyal karın ağrısı şikayetleri ile başvuruyor. Laboratuvar incelemelerinde lökositoz, CRP artışı ve transaminaz yüksekliği tespit ediliyor.

Bu hastada en olası tanı için aşağıdaki testlerden hangisi en değerlidir?

A) HBsAg antijeni
B) ANA
C) ANCA
D) Mezenterik anjiyografi
E) Radiyal sinir biyopsisi

Orta yaş hepatit B'li erkek hastada **konstitüsyonel semptomlar, hipertansiyon, gastrointestinal tutulum ve nöropati** tariflenmiş. Bu durumda akla **poliarteritis nodoza** gelmelidir. PAN tanısında **en değerli bulgu biyopsidir.** Mezenterik anjiyografinin de yeri mevcuttur. Ancak en değerli sorduğu için doğru cevap E seçeneğidir. **Doğru Cevap: E**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşında erkek hasta baş ağrısı ve ateş ile başvuruyor. Sağ temporal trasede ağrısı olan hastanın sağ tarafta görme kaybı mevcut. Sağ göz muayenesi iskemik optik nöropati ile uyumlu saptanıyor. En olası tanı...

Temporal arterit

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Vaskülitlerde Tutulan Damar Çapına Göre Temel Klinik Bulgular

Büyük	Orta	Küçük
• Klaudikasyo • Asimetrik kan basınçları • Nabız yokluğu • Üfürümler • Aort dilatasyonu	• Subkutan nodüller • Ülserler • Dijital gangren • Livedo retiküleris • Mononöritis multipleks • Mikroanevrizmalar	• Palpabl purpura • Veziküllobüllöz lezyonlar • Ürtiker • Nekrotizan granülomlar • Splinter hemoraji • Glomerülonefrit • Pulmoner alveoler hemoraji • Üveit, sklerit

Vaskülitlerde Damar Hasar Mekanizmaları

ANCA oluşumu	Granülom oluşumu
• Mikroskopik polianjit	• Takayasu arteriti

Vaskülitlerde genellemeler ve özel durumlar

+ **Tanı:** Damar biyopsisi
  - **JAPONlar hariç** (Takayasu, Kawasaki)

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 248

TEMPORAL ARTERİT (DEV HÜCRELİ ARTERİT)

- En sık görülen **primer vaskülittir.**
- **Karotis ve dallarının** tutulumu tipiktir.
- Tutulan damarda **atlamalı tutulum ve granülamatöz inflamasyon** beklenir.
- **50 yaş üzeri kadınlarda** daha sıktır.
- Geçmeyen **baş ağrısı, çene kladikasyosu** tipik semptomudur.
- Hastaların %50'sinde **polimiyaljia romatika** eşlik eder.
- En korkulan komplikasyonu **oftalmik arter tutulumuna bağlı irreversibl görme kaybıdır.** (bu komplikasyonu önlemek için klinik şüphe varsa **derhal yüksek doz steroid** verilmelidir.)

Polimiyaljiya Romatika

+ DHA'ya en sık eşlik eden hastalıktır.
+ Genellikle **50 yaş üzerinde** ve **kadınlarda** görülür.
+ **Proksimal kas ağrısı** ile karakterizedir.
+ Kas gücü kaybı olmaz.
+ Sedimentasyon hızı ve CRP **belirgin** yüksektir.
+ Kas enzimleri, EMG ve kas biyopsisi **normaldir.**
+ **Düşük doz steroide** (10-20 mg/gün) dramatik yanıt verir.

- Laboratuvarında **sedimentasyon değeri genellikle 100'ün** üzerindedir.

TANI

- **Doppler ultrasonografi** → temporal arter çevresinde **hipoekoik halo** saptanması tipiktir.
- **Temporal arter biyopsisi** → Atlamalı granülamatöz tutuluma bağlı **lamina elastika internada kayıp** olması tipiktir. Ancak vakaların 1/3'ünde biyopsi tamamen normal olabilir.

TEDAVİ

- Kortikosteroidler birinci basamak tedavide verilir.
- Alternatif olarak tocilizumab (IL-6 reseptör monoklonal antikoru) kullanılabilir.
- Şiddetli vakalarda steroide ek siklofosfamid verilebilir.
- Oftalmik arter tutulumunda zaman kaybetmeden yüksek doz steroid verilmelidir.

248

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşında erkek hasta baş ağrısı ve ateş ile başvuruyor. Sağ temporal trasede ağrısı olan hastanın sağ tarafta görme kaybı mevcut. Sağ göz muayenesi iskemik optik nöropati ile uyumlu saptanıyor. En olası tanı…

Temporal arterit

Primer Vaskülitlerin Genel Özellikleri

	Dev hücreli arterit	Polianjinitisli granülomatozis	Churg-Strauss sendromu	Poliarteritis Nodoza	Lökositoklastik vaskülit	Buerger hastalığı	Behçet hastalığı
Tutulan damar							
Aort	+	-	-	-	-	-	-
Orta çaplı arter	+	+	+	+	-	+	+
Küçük çaplı arter	-	+	+	+	+	+	+
Kapiller	-	-	-	-	+	-	+
Venler	-	-	-	-	+	+	+
İnflamatuar hücreler							
Lenfosit	+	+	+	±	±	±	±
Makrofaj	+	+	+	±	±	±	±
Nötrofil	Nadir	+	+	±	±	±	Zorunlu
Eozinofil	Nadir	±	Gerekli	±	±	±	±
Diğer özellikler							
Granülom	±	Gerekli	±	-	-	-	-
Dev hücreler	Sık	±	-	-	-	-	-
Tromboz	±	±	±	±	±	Gerekli	±
ANCA (+)'liği	-	+	+	-	±	-	-

+ Behçet tanısı için mutlaka gerekli olan hücre infitrasyonu ➔ nötrofil
+ Nötrofilin görülmediği arter hastalığı ➔ ateroskleroz
+ Churg-Strauss tanısı için mutlaka gerekli olan hücre infitrasyonu ➔ eozinofil
+ Venöz tutulum görülenler ➔ lökositoklastik vaskülit, Buerger, Behçet
+ Behçet hastalığı, aort dışında (venler dahil) tüm damarları tutar.

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 121

TEMPORAL (DEV HÜCRELİ) ARTERİT

- **Büyük** ve **orta çaplı arterleri** tutan granülomatöz kronik inflamasyonla karakterizedir.
- Gelişmiş ülkelerde **yaşlı erişkinlerde** en sık görülen arteritir.

+ En sık görülen vaskülit ➔ lökositoklastik vaskülit

- **Büyük** ve **orta çaplı arterleri** tutan granülomatöz kronik inflamasyonla karakterizedir.
- Gelişmiş ülkelerde **yaşlı erişkinlerde** en sık görülen arteritir.
- **Kadınlarda** 3 kat daha sıktır.
- Vertebral, oftalmik arterler ve **aort** (**dev hücreli aortit**) yaygın tutulur.
- **Kraniyal arterler** (temporal arter, oksipital arter ve **oftalmik arter**) sık tutulur. **Ekstrakraniyal** torasik aorta, **karotis arter,** subklavian, aksiller ve vertebral arterler sık tutulur.

PATOGENEZ VE MORFOLOJİ

- Etyolojisi bilinmemektedir. Tanımlanmamış damar duvarı antijenine karşı oluşan **T hücre aracılı** immün yanıt gelişmektedir.
- Tutulum **segmentaldir.**
- Tuttuğu damarda **internal elastik lamina destrüksiyon** ve etrafında genellikle **granülomatöz inflamasyonla** (multinükleer **dev hücreler,** makrofajlar, lenfositler) karakterizedir.
- Akut dönemde damar lümeninde **trombüs,** kronik dönemde intimal kalınlaşma, tunika mediada yıkım ve adventisyal fibrozis ile karakterize nodüler oluşum izlenir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşında erkek hasta baş ağrısı ve ateş ile başvuruyor. Sağ temporal trasede ağrısı olan hastanın sağ tarafta görme kaybı mevcut. Sağ göz muayenesi iskemik optik nöropati ile uyumlu saptanıyor. En olası tanı...

Temporal arterit

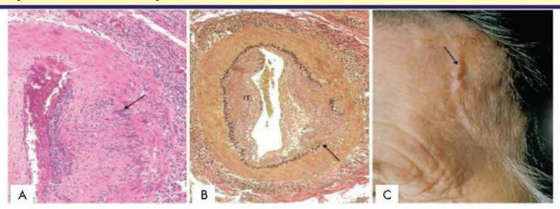
Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 122

KLİNİK

- Genel olarak **50 yaşından sonra** görülür.
- Genel semptomlarla (ateş, halsizlik, yorgunluk, ateş) beraber **temporal arter trasesinde hassasiyet,** baş ağrısı, kladikasyo izlenir.
- Oftalmik arter tutulumuna bağlı aniden ortaya çıkan diplopiden tam **görme kaybına (arteritik iskemik optik nöropati)** kadar değişen bulgular izlenir.
- Vakaların yarısında **polimyaljia romatika** hastalığa eşlik eder.
  - **Laboratuvarda** sedimentasyon ve CRP yüksekliği izlenir.
  - **Tanı temporal arter biyopsisi** ile konur. Segmental tutulum yaptığından negatif biyopsi klinik şüphe varlığında tanıyı dışlamaz.
  - **Tedavide** kortikosteroidler veya anti-TNF tedavileri kullanılır.

TAKAYASU ARTERİTİ (NABIZSIZLIK HASTALIĞI)

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 122



Şekil: Dev Hücreli Arterit; A. İnternal elastik laminada yıkım ve çevresinde granülomatöz inflamasyon, B. gümüş boyamada elastik laminada yıkım seçilebilir, C. temporal arterin süperfisiyal dalında segmental nodüler tutulum

- Sıklıkla **20-40 yaş** arasında gelişir ve **kadınlarda** daha sıktır. Asya toplumlarında daha sık görülür.
- **Morfolojik bulgular** temporal arterite benzer. (orta-büyük arterlerde transmural kronik inflamasyon, granülomlar, fibrozis)
- Morfolojik bulgular temporal arterite benzediğinden bu iki hastalık ayrımında en önemkli kriter **yaştır.** Takayasu arteriti genel olarak 50 yaşından önce, temporal arterit 50 yaşından sonra gelişir.

KLİNİK

- Başlangıçta kilo kaybı, yorgunluk, ateş gibi non spesifik semptomlar görülür.
- Arkus aortanın dallanma bölgeleri tutulduğundan ilerleyen dönemde üst ekstremite nabızlarında zayıflama, kollarda güçsüzlük, kan basınanda düşme sıktır. (iki kol arasında nabız ve basınç farkı)
- Nörolojik defisitler, görme alanı kusurları, tam görme kaybı, retinal kanamalar görülebilir.
- Pulmoner arter tutulumuna bağlı pulmoner hipertansiyon, renal arter tutulumuna bağlı hipertansiyon, koroner ostiumların tutulumuna bağlı myokard infarktüsü görülebilir.
  - **Laboratuvarda** CRP, sedimentasyon ve IL-6 yüksekliği sıktır. IL-6 yüksekliği hastalığın şiddeti ile koreledir.
  - **Tanı** anjiografi ile konulur.
  - **Tedavide** kortikosteroidler, anti-TNF, anti-IL6R kullanılır.

Granülom görülen vaskülitler:
+ Temporal arterit
+ Takayasu arteriti
+ Tromboanjitis obliterans (Buerger hastalığı)
+ Polianjitli Granülomatozis (Wegener Granülomatozu)
+ Churg-Strauss Sendromu (Allerjik Granülomatozus ve Anjinitis)

122

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşında erkek hasta baş ağrısı ve ateş ile başvuruyor. Sağ temporal trasede ağrısı olan hastanın sağ tarafta görme kaybı mevcut. Sağ göz muayenesi iskemik optik nöropati ile uyumlu saptanıyor. En olası tanı…

Temporal arterit

TRİGEMİNAL OTONOM Baş Ağrıları (Primer) (Küme/Parkosismal Hemikrani/SUNCT)

Paroksismal HEMİKRANİ	SUNCT
• **ORTAK:** Burunda akıntı, tıkanıklık, gözde yaşarma, kanlanma, ağrı, alın ve yüzde terleme artışı	
• Genç **kadın,** • **Tek** taraflı, • **15-180** dk, **5-20 atak** • **Otonom, zonklayıcı,** • ****İNDOMETAZİN** (Küme'de NSAİİ etkisiz)	• **50 yaş ERKEK** hasta, sekonder nedenler genellikle **posterior fossa**da • **S**→ Short (**Kısa** süreli), **5-240 saniye, günde** ortalama **60 atak** • **U**→Unilateral (**Tek** taraflı), orbital, retro/supraorbital ve temporal • **N**→Nevraljiform (**Elektrik çarpar** tarzda), **saplanıcı**, nevraljik • **C**→ Conjuntival injections (**kanlanma**) • **T**→ Tearing (aşırı **yaşarma**, **sulanma**) • Tüm SUNCT hastalarında konjonktivada **kızarıklık** ve göz **yaşarması** vardır. SUNA hastalarında ise bu iki bulgu **bir arada görülmez** (en çok **biri**) • **SUNCT/SUNA'nın tedavisinde en etkili** ilaç **lamotrigine**'dir • Akut atak (**IV LİDOKAİN**)-Proflaksi (**LAMOTRİJİN**)

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 007

SEKONDER Baş Ağrıları

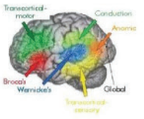
Paroksismal HEMİKRANİ	SUNCT
SAK	Hayatında yaşadığı **en şiddetli** baş ağrısı, ense sertliği, önce BT→ sonra LP (eritrokromi → ksantokromi), subhyaloid kanama
SVT	hızlı progresif, dirençli, şiddetli, tek taraf ve zonklayıcı
Temporal arterit	**>50 yaş K, PMR** birlikteliği, **sedim ↑, CRP ↑,** Önce **amarozis fugaks** → sonra **kalıcı körlük İnternal elastik** laminada parçalanma (**biyopsi**)
Kafa içi kitle	Sabah uyanınca en fazla ve **bulantı-kusma** eşlik eder (KİBAS bulguları)
LP Ağrısı	LP hikayesi olanda yatınca düzelen baş ağrısı
Pseudotümör serebri	Diffüz baş ağrısı ve KİBAS bulgularının öne eğilme - valsalva ile kötüleşmesi
İlaç Aşırı Kullanım	ergotamin, triptan, basit analjezikler, opioidler, kombine analjeziklerin ayda >10-15 gün alınması
RSVS	Üç ay içinde kendiliğinden sonlanan şiddetli başağrısı (**Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu**)
CADASIL	**AURALI migren** başağrısı, tekrarlayan **inme** (**C**erebral **OD A**rteriopati, **S**ubkortikal **İ**nfarkt ve **L**ökoensefalopati)

KONUŞMA VE DİĞER YÜKSEK KORTİKAL FONKSİYONLAR

Afazi Tipleri

AFAZİ tipi	Konuşma	Anlama	Tekrar
BROCA (motor) İnferior frontal	Akıcı **değil** (telegrafik)	Normal	Bozulmuş
TRansKORtikal motor	Akıcı **değil** (Broca)	Normal	Normal
WERNİCKE (duyu) Süperior temporal	Akıcı, **saçma**	Bozulmuş	Bozulmuş
TRansKORtikal duyu	Akıcı	**Bozulmuş** (Wernicke)	Normal
İletim (kondüksiyon) (arkuat fasikül)	Akıcı	Normal	Bozulmuş
Anomik (Amnestik)	Kelime güçlüğü	Normal	Normal
Global	Akıcı **değil**	Bozulmuş	Bozulmuş





Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşında erkek hasta baş ağrısı ve ateş ile başvuruyor. Sağ temporal trasede ağrısı olan hastanın sağ tarafta görme kaybı mevcut. Sağ göz muayenesi iskemik optik nöropati ile uyumlu saptanıyor. En olası tanı...

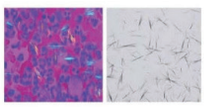
Temporal arterit

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

TANI

- Ürik asit genellikle yüksek olmakla birlikte, normal veya düşük olabilir.
- **Kesin tanı → artrosentez** ile konulur.
- Artrosentez materyalinin polarize ışık mikroskobik incelemesinde **iğne şeklinde monosodyum ürat kristallerinin** gösterilmesiyle konulur.



TEDAVİ

Gut Tedavisi

Atak Tedavisi

- **NSAİİ**
- **Steroid**
- İntraartiküler steroid
- ACTH (cosyntropin)
- Kolşisin (hem atak hem profilaksi)
- IL-1 blokörleri (anakinra, kanakunimab, rilonacept) → dirençli olgularda

Gut Tedavisi

Profilaktik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliği
Ksantin oksidaz inhibitörleri
- **Allopürinol** (alerjik reaksiyon)
- Febuksostat

Ürikozürik ilaçlar
- **Probenesid**
- Sülfinprazon
- Benzbromaron

Rekombinant ürat oksidaz (ürik asidi allontoine çevirerek idrarla atılımını sağlar)
- **Rasburikaz**
- Peglotikaz

Diğer ürik asit düşürücü ilaçlar → losartan, amlodipin, SGLT-2 inhibitörleri

+ **Gut atağı** ile gelen hasta **allopürinol** alıyorsa KESME, almıyorsa BAŞLAMA!!!

PSÖDOGUT

- **Kalsiyum pirofosfat** birikimiyle karakterize kristal artropatidir.
- **Yaşlılarda** genellikle görülür.
- **Diz** eklemi en sık tutulan eklemdir.
- **Risk faktörleri** → hiperparatiroidi, hemakromatozis, hipofosfatemi, hipomagnezemi, Gitelman sendromu
- **Direk grafi** → kondrokalsinoz
- **Artrosentez** → kesin tanı (rhomboid şekilli kalsiyum pirofosfat kristallerinin birikiminin gösterilmesi)
- **Tedavi** → antiinflamatuvar tedavi

SEPTİK ARTRİT

Septik Artrit

- En sık etken **S.aureus'tur.**
- Cinsel aktif kadında en sık etken **gonokoktur.**
- Protez eklemde en sık etken **S.epidermidis'tir.**
- En sık tutulan eklem **diz eklemidir.**

Klinik
- **Akut kırmızı monoartrit**
- Nötrofilik lökositoz + CRP yüksekliği

Tanı
- Artrosentez

Tedavi
- Drenaj + parenteral antibiyotik

VASKÜLİTLER

Vaskülit Sınıflaması

Büyük Boy Damar Vasküliti (2t)	Orta Boy Damar Vasküliti	Küçük Boy Damar Vasküliti	Tüm Boy Damarları Tutan Vasküliter
Takayasu arteriti Temporal arterit	Poliarteritis nodoza Kawasaki hastalığı	**ANCA ilişkili vaskülitler** **Diğer vaskülitler** • Antiglomerüler bazal membran hastalığı • Kriyoglobulinemik vaskülit • IgA vasküliti	Behçet hastalığı Cogan sendromu

Vaskülitlerde Damar Hasar Mekanizmaları

ANCA Oluşumu	Granülom Oluşumu
	Takayasu arteriti

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 101

TEMPORAL ARTERİT (DEV HÜCRELİ ARTERİT)

Tipik Vaka
- **50 yaş üzeri kadın polimiyaljia romatika** (omuz-kalça kuşağında ağrı, kas gücü normal)
- **Sedimentasyon >100 /saat**
- Karotis ve dallarının tutulumu
  - Temporal arter tutulumu → **baş ağrısı, çene kladikasyosu**
  - Oftalmik arter tutulumu → **görme kaybı**

TANI

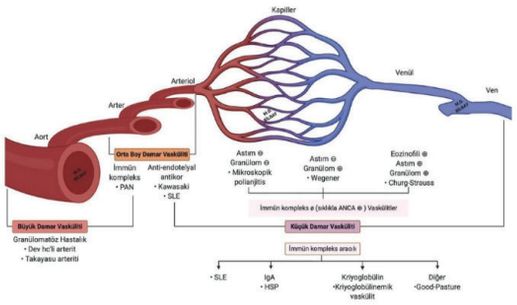
- Görme kaybı var ise acil yüksek doz steroid verilmelidir.
- Biyopsi → lamina elastika internada destrüksiyon + granülom

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşında erkek hasta baş ağrısı ve ateş ile başvuruyor. Sağ temporal trasede ağrısı olan hastanın sağ tarafta görme kaybı mevcut. Sağ göz muayenesi iskemik optik nöropati ile uyumlu saptanıyor. En olası tanı…

Temporal arterit



- Anti-endotelyal antikor pozitif → temporal arterit, Kawasaki, SLE

Primer Vaskülitlerin Genel Özellikleri

	Dev hücreli arterit	Polianjinitisli granülomatozis	Churg-Strauss sendromu	Poliarteritis Nodoza	Lökositoklastik vaskülit	Buerger hastalığı	Behçet hastalığı
Tutulan damar							
Aort	+	-	-	-	-	-	-
Orta çaplı arter	+	+	+	+	-	+	+
Küçük çaplı arter	-	+	+	+	+	+	+
Kapiller	-	-	-	-	+	-	+
Venler	-	-	-	-	+	+	+
İnflamatuar hücreler							
Lenfosit	+	+	+	±	±	±	±
Makrofaj	+	+	+	±	±	±	±
Nötrofil	Nadir	+	+	±	±	±	Zorunlu
Eozinofil	Nadir	±	Gerekli	±	±	±	±
Diğer özellikler							
Granülom	±	Gerekli	±	-	-	-	-

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 044

En sık görülen vaskülit → lökositoklastik vaskülit

TEMPORAL (DEV HÜCRELİ) ARTERİT

Takayasu Arteriti ve Temporal Arterit Karşılaştırması

	Takayasu Arteriti	Temporal Arterit
Yaş, Cinsiyet	<50 Y, ♀	>50 Y, ♀
PoliMyaljiya Romatika	∅	⊕
Pulmoner Mezenter Renal arter tutulumu	⊕	∅

Yaygın kas ağrısı, kilo kaybı, şakaklarda ağrı, ani başlayan çift görme, sedim yüksekliği izlenen 60 yaşındaki kadın hasta!

- **Büyük** ve orta **çaplı arterleri** tutan granülomatöz kronik inflamasyonla karakterizedir.
- Gelişmiş ülkelerde **yaşlı erişkinlerde** en sık görülen **arteritir.**
- Vertebral, oftalmik arterler ve **aort (dev hücreli aortit)** tutulur.
- **İnternal elastik lamina deströksiyon** ve etrafında genellikle **granülomatöz inflamasyonla** karakterizedir.
- Damar lümeninde **trombüs,** intimal kalınlaşma izlenir.
- **Temporal arter trasesinde hassasiyet,** baş ağrısı, kladikasyo izlenir. **Oftalmik arter** tutulumu → tam **görme kaybı (arteritik iskemik optik nöropati)** oluşur.
- **Tanı, temporal arter biyopsisi** ile konur. Segmental tutulum yaptığından negatif biyopsi → tanıyı dışlamaz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşında erkek hasta baş ağrısı ve ateş ile başvuruyor. Sağ temporal trasede ağrısı olan hastanın sağ tarafta görme kaybı mevcut. Sağ göz muayenesi iskemik optik nöropati ile uyumlu saptanıyor. En olası tanı...

Temporal arterit

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

87. Kırk üç yaşında kronik hepatit B taşıyıcısı erkek hasta postprandiyal karın ağrısı nedeniyle araştırılırken çekilen mezenterik anjiyografide, mezenterik damarlarda stenoz ve anevrizmalar izleniyor.

Bu hastalığın en olası mekanizması aşağıdakilerden hangisiyle açıklanabilir?

A) IgA antikorlarının aşırı üretimi
B) Ateroskleroz
C) Damar duvarında immün kompleks birikimi
D) Hepatit B virüsünün direkt invazyonu
E) Fibroblast artışı

Orta yaş hepatit B'li erkek hastada mezenter iskemi görüldüğünde akla ilk **klasik poliarteritis nodosa** gelmelidir. Küçük ve orta çaplı damarlarda fibrinoid nekroz, nötrofil infiltrasyonu ve immün kompleks birikimi izlenir.

Doğru Cevap: C

88. **Aşağıdakilerden hangisi temporal arterit için karekteristik özelliktir?**

A) Damar duvarının granülomatoz inflamasyonu
B) Genç erişkinlerde görülmesi
C) Sedimentasyonda azalma
D) Spontan düzelme
E) Hepatit B ile ilişki

Temporal arterit; orta ve büyük boy arterlerin (özellikle proksimal aortadan çıkan, baş ve kolu besleyen) **seg- mental granülomatoz infiltrasyonudur.** Yaşlılarda görülür, 50 yaş altında nadirdir. Sıklıkla **polimyaljia romatika** ile birliktedir. **Sedimentasyon** çok yüksektir. HBV ile ilişkili olabilen poliarteritis nodozadır.

Doğru Cevap: A

89. Yirmi dört yaşında kadın hasta son birkaç aydır olan halsizlik, aralıklı ateş, sol kolunda çabuk yorulma şikayetleri nedeniyle değerlendiriliyor. Fizik muayenede sağ koldan kan basıncı 140/90 mmHg ölçülürken sol koldan ölçülemiyor. Sol kol arteriyel nabızları çok zayıf olarak palpe edilebiliyor. Laboratuvar testlerinde sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksekliği saptanıyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Poliarteritis nodoza
B) Polimiyaljiya romatika
C) Temporal arterit
D) Takayasu arteriti
E) Mikroskopik polianjit

Soruda **genç kadında konstitüsyonel semptomlar** (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk) ve **ekstremite kladikasyosu** verilmiş. Muayenesinde iki kol arası **tansiyon** ve **nabız farkı** tespit edilmiş. **Akut faz reaktan yüksekliği** eşlik eden hastada en olası **Takayasu arteritidir.**

Takayasu arteriti, büyük boy damarları tutan **granülamatöz vaskülittir**. En sık **subklaviyen arteri** tutar ve **nabızsızlık hastalığı** olarak geçer. Tanıda biyopsinin yeri sınırlıdır. Genellikle **anjiyografik** yöntemlerle **tanı konulur**.

Poliarteritis nodoza, kronik hepatit B'li orta yaş erkeklerde yeni gelişen hipertansiyon, miyalji-artralji ve testis ağrısı ile prezente olur.

Polimiyaljia romatika, 50 yaş üzeri kadınlarda omuz-kalça kuşağında ağrı ile prezente olur.Tek ekstremitede kladikasyo beklenmez.

Temporal arterit, 50 yaş üstü kadınlarda baş ağrısı çene

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 202

90. Yetmiş iki yaşında kadın hasta omuz kalça kuşağında ve baş ağrısı nedeniyle başvuruyor. Öyküsünde çene kladikasyosu olan hastanın fizik muayenesinde kas gücü 5/5 ancak proksimal kaslarda hassasiyet saptanıyor. Hastanın takiplerinde görme kaybı şikayeti gelişiyor. Göz dibi incelemesinde iskemik optik nöropati izleniyor. Laboratuvarında sedimentasyon hızı 120 / saat olarak saptanıyor.

Bu aşamada bu hastada en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) Yüksek doz metilprednizolon verilmelidir.
B) Temporal arter doppleri yapılmalıdır.
C) Temporal arter biyopsisi yapılmalıdır.
D) Bilgisayarlı tomografik anjiyografi istenmelidir.
E) HLA B51 istenmelidir.

50 yaş üstü kadınlarda polimiyaljia romatika, baş ağrısı, çene kladikasyosu olan hastada akla **temporal arterit** gelmelidir. **Sedimentasyonu yüksek** olan hastada **iskemik optik nöropati** eşlik ediyorsa biyopsi veya doppler beklenmeden **derhal yüksek doz metilprednizolon** verilmelidir.

Doğru Cevap: A

91. **Poliarteritis nodozada aşağıdakilerden hangisinde tutulum beklenmez?**

A) Pulmoner arter
B) Testiküler arter
C) Koroner arter
D) Renal arter
E) Süperior mezenterik arter

Klasik PAN orta boy damarları tutan vaskülittir. Genellikle aortun dallarını etkiler. En sık **renal arterleri** etkiler, ancak **testiküler arter, koroner arter, mezenterik arter** gibi arterlerde tutar. Akciğerdeki **pulmoner arteri** tutmaz.

Doğru Cevap: A

92. **Aşağıdaki vaskülitlerin hangisinde izole üst solunum yolu tutulumu olan vakalarda trimetoprim-sülfometaksazol kullanılması önerilir?**

A) Eozinofilik granülamatöz polianjit
B) Granülamatöz polianjit
C) Behçet hastalığı
D) Mikroskopik polianjit
E) Poliarteritis nodoza

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşında erkek hasta baş ağrısı ve ateş ile başvuruyor. Sağ temporal trasede ağrısı olan hastanın sağ tarafta görme kaybı mevcut. Sağ göz muayenesi iskemik optik nöropati ile uyumlu saptanıyor. En olası tanı…

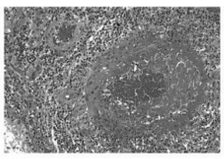
Temporal arterit

- **Cilt biyopsisinde küçük damar nekrotizan vasküliti** → HSP'nin temel patolojisidir.
- **ANCA negatifliği** → HSP ile uyumludur; HSP **ANCA ilişkili bir vasküli̇t değildir**.

Dev hücreli arterit, Takayasu arteriti → büyük damar vaskülitleridir, bu yaş ve klinik uyumsuzdur.
Poliarteritis nodoza → orta damar vasküliti; IgA ilişkili değildir, çocuklarda nadirdir.
Telenjiektaziler → damar genişlemeleri yapar; vasküli̇t değildir.

Doğru Cevap: B

26. On yıllık astım geçmişi olan, 35 yaşındaki kadın hasta, kilo kaybı, yorgunluk, gastrointestinal ağrı ve hemoptizi şikayetleri ile hastaneye geliyor. Direkt grafide pulmoner infiltrasyonlar görülüyor. Kan hücre sayımında %12 eozinofil ve p-ANCA pozitifliği saptanıyor. Pulmoner lezyonlardan yapılan biyopside apoptotik eozinofiller ve lezyon ile ilişkili bir nekrotizan vasküli̇t olduğu görülüyor.



Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Churg-Strauss sendromu
B) Henoch-Schönlein purpurası
C) Mikroskobik polianjitis
D) Poliarteritis nodoza
E) Wegener granülomatozisi

Bu olgu **Churg-Strauss sendromu (CSS)** (günümüzde **Eozinofilik Granülomatoz ile Polianjitis** adı da kullanılır) için **klasik bir tablo** sunmaktadır:

- **Astım öyküsü** → CSS'nin **öncül evrelerinden biridir**, çoğu hastada mevcuttur.
- **Eozinofili (%12)** → CSS'nin temel **hematolojik bulgusudur**.
- **p-ANCA pozitifliği** → CSS'de yaklaşık %40-60 oranında görülür.
- **Pulmoner infiltratlar** → CSS'de sık görülür.
- **Histolojik olarak apoptotik eozinofiller + nekrotizan vasküli̇t** → CSS için oldukça karakteristiktir.
- **Gastrointestinal tutulum** → CSS'de sık görülür, bu olguda da mevcut.

Henoch-Schönlein purpurası → IgA vasküliti, astım ve eozinofili ile ilişkili değildir.
Mikroskobik polianjitis → Pulmoner kapillerit ve GN yapabilir, fakat eozinofili ve astım yoktur.
Poliarteritis nodoza → Orta damar vasküliti, pulmoner damarları tipik olarak tutmaz ve eozinofili beklenmez.
Wegener granülomatozisi (GPA) → c-ANCA pozitifliği beklenir, astım ve eozinofili tipik değildir.

Doğru Cevap: A

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 104

27. Yetmiş iki yaşındaki bir erkek 2 aydır olan baş ağrısı şikayeti ile başvuruyor. Muayenede vücut sıcaklığı 37 °C, solunum hızı 15/dk, nabız 68/dk ve kan basıncı 130/85 mmHg olarak ölçülüyor. Hastanın sağ temporal arteri palpe edilebiliyor ve dokununca ağrı ortaya çıkıyor. Hastanın kalp ritmi normal bulunuyor ve üfürüm duyulmuyor. Eritrosit sedimentasyon hızı 100 mm/saat olarak ölçülüyor. Temporal arter biyopsisi yapılıyor. Eksize edilen segmentin kalınlaştığı ve duvarında fokal granülomatöz inflamasyon olduğu görülüyor. Başlatılan steroid tedavisine iyi yanıt veriyor.

Bu hasta tedavi edilmemiş olsaydı aşağıdaki komplikasyonlardan hangisinin görülmesi beklenirdi?

A) Görme kaybı
B) Ayak parmaklarında gangren
C) Hemoptizi
D) Malign hipertansiyon
E) Renal yetmezlik

Bu olgu **Dev Hücreli Arterit (Temporal Arterit)** için klasik bir örnektir:

- **Yaşlı** erkek → Dev hücreli arterit > 50 yaşta sık görülür.
- **Baş ağrısı, temporal arter hassasiyeti** → tipiktir.
- **Yüksek ESR** → destekleyici laboratuvar bulgusudur.
- **Temporal arter biyopsisinde granülomatöz inflamasyon** → tanı koydurur.
- **Steroid tedavisine yanıt** → beklenen klinik seyirdir.

Tedavi edilmezse en ciddi komplikasyon:
→ **Görme kaybı (iskemik optik nöropati).**
→ Temporal arterit **oftalmik arteri** tutarak retina ve optik sinirin beslenmesini bozar → **ani, kalıcı görme kaybı** gelişebilir.
Ayak parmaklarında gangren → orta/küçük damar vaskülitlerine özgüdür.
Hemoptizi → Pulmoner vaskülitlerde görülür (örneğin GPA).
Malign hipertansiyon → bu vaskülitin tipik bulgusu değildir.
Renal yetmezlik → ANCA pozitif küçük damar vaskülitlerinde sık görülür, dev hücreli arteritte değil.

Tablo (Soru 27)

	Takayasu Arteriti	Temporal Arterit
Yaş, Cinsiyet	50 yaş altı, Kadın	50 yaş üstü, Kadın
PoliMyaljiya Romatika	Eşlik edebilir	Eşlik etmez
Pulmoner / Mezenter / Renal arter tutulumu	Vardır	Yoktur

PoliMyaljiya Romatika (PMR)

- Temporal arterite en sık eşlik eden hastalıktır.
- Proksimal kas ağrısı, sabah tutukluğu, sedim yüksekliği
- Kas gücü kaybı yoktur.
- Kas enzimleri, EMG ve kas biyopsisi normaldir.
- USG bulguları tanı kriteridir → Bursit, (teno)sinovit.
- Düşük doz streoide dramatik yanıt vardır.

Doğru Cevap: A

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120.22 yaşında hasta, hipokalemi + hipomagnezemi + metabolik alkalozu mevcut. En olası tanı ?
Gitelman sendromu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

PEDİATRİ / NEFROLOJİ

Klinik

- **Polihidramniyoz, dismorfik bulgular** (triangüler yüz, çıkıntılı kulak, büyük göz, strabismus, sarlak ağız) görülebilir. Büyük çocuklar **tekrarlayıcı dehidratasyon öyküsü ve büyüme geriliğiyle** gelebilirler.
- **Kan basıncı genellikle normaldir. Nefrokalsinozis** hiperkalsiüri sonucudur. Ciddi hipokalemi ve metabolik alkaloz **(Kronik Loop diüretik etkilerine benzer)** Bartter tanısını düşündürür.
- Tipik olarak üriner Ca, K ve Na düzeyi artmıştır. **Hipomagnezemi nadirdir. Kronik kusma benzer bulguları verse de farklı olarak Bartter'da idrar Cl düzeyi artmış, kusmada azalmıştır.** Histolojik olarak **juxtaglomerüler aparatta hiperplazi** vardır.
- **Klasik Bartter (Tip 3)'de bazolateral klor kanalı** defekti vardır.
- Bartter Sendromu **Tip 4** sensörinöral **işitme kaybı** ile beraberdir.

Tedavi

Klinik Bilimler 120. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 313

GİTELMAN SENDROMU

- OR kalıtılan, **hipokalemik metabolik alkaloz, hipokalsiüri ve hipomagnezemi** ile karakterizedir.
- **Hastalık, kronik tiyazid diüretik kullanımı etkilerine benzer.**
- Bartter'den **daha geç çocukluk döneminde** ortaya çıkar. Düşük Mg'a bağlı **rekürren kas krampları** vardır. **Tipik tekrarlayıcı dehidratasyon öyküsü vermezler.** Üriner Ca düzeyi Bartter'in tersine çok düşüktür, üriner Mg düzeyi artmıştır. Renin ve aldosteron düzeyi, PGE sekresyonu genellikle normaldir.
- Gelişme geriliği Bartter'den daha nadir olarak görülebilir.

X-LİNKED NEPHROLİTHİASİS (DENT DİSEASE)

- **Rekürren taş oluşumu ve Fankoni** ile karakterizedir. Hemen hemen sadece erkeklerde gözlenir. Voltaj bağımlı Cl kanallarında mutasyona bağlıdır. Parathormon etki mekanizması defektiftir.

LİDDLE SENDROMU

- Kollektör tübüllerde epitelyal Na kanallarında mutasyona bağlı oluşan **doğumsal HT** nedenidir. Bu hastalarda hipokalemi ve suprese aldosteron düzeyi vardır.

TUBULER İNTERSTSİYEL NEFRİT (TİN)

Glomerül ve damarların göreceli korunduğu tubulointerstisyel inflamasyon ve hasardır.

A. Akut Tin

- Lenfositik infiltrasyon, tubuler ödem ve tubuler hasar vardır. İlaç ilişkililerde özellikle eozinofiller görülür. Birçok ilaç (antibiyotikler, antikonvülzanlar, analjezikler), enfeksiyonlar, glomerülonefritler (SLE), akut allograft rejeksiyonları ve sarkoidoz sebep olabilir.
- Klasik olarak **ateş, raş, artralji ve kreatininde** yükselme görülür. Bulantı, kusma, halsizlik, kilo kaybı, yan ağrısı olabilir. Mikroskopik hematüri değişmez bulgusudur. NSAİ'lere bağlı ise istisnai olarak nefrotik sendrom ile gidebilir.
- TİN etkene maruziyetten 1-2 hafta sonra gelişip etkenin uzaklaştırılmasıyla düzelir.

B. Kronik Tin

En çok altta yatan konjenital renal hastalık sonucu gelişir. Obstrüktif üropati ya da VUR neden olabilir. Kalıtımsal olarak juvenil nefronoftizis/medüller kistik hastalık kompleksi olarak gelişebilir. Çeşitli sendromların parçası olabilir (Joubert, SeniorLoken gibi). **Juvenil nefronoftiziste** anemi tipiktir. Böbrek yetmezliği bulgularıyla gider.

TOKSİK NEFROPATİ

Birçok ilaç, kontrast madde, kimyasal ajan **interstisyel nefrit** ve ABY'ye neden olabilir.
Nefrotik Sendrom: ACE inh, Altın tuzları, Civa, İnterferon, NSAİ, Penisilamin
Nefrojenik Diyabetes İnsipidus: Amfoterisin B, Kolçisin, Demeklosiklin, Lityum, Metoksifluran, Propoksifen, Vinblastin
Fanconi Sendromu: Aminoglikozidler, Sisplatin, Ağır metaller, İfosfamide, Lisol, eskimiş tetrasiklin
Renal Tubuler Asidoz: Amfoterisin B, Lityum, Toluen
Nefrokalsinozis ya da nefrolitiyazis: Allopurinol, Bumetanid, Etilen glikol, Furosemid, Metoksifluran, Topiramat, Vitamin D

313

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120.22 yaşında hasta, hipokalemi + hipomagnezemi + metabolik alkalozu mevcut. En olası tanı ?
Gitelman sendromu

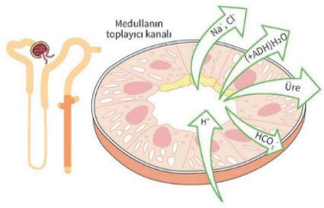
Klinik Bilimler 120. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 194

Distal Tübülün Patolojileri

+ **Gitelman sendromu: (uzun süreli tiyazid kullanımı gibi)**
  - **Hipomagmezemi** ve **hipokalsiüri**
  - **Renin ve Aldosteron normal** + **Nefrolilitiazis yok**
  - **Tedavi**: Potasyum ve Magnezum replasmanı
+ **Liddle sendromu:**
  - Distal tübül distal kısmı ve toplayıcı kanalların hiperfonksiyonu
  - **Renin ↓, Aldosteron ↓+ Metabolik alkaloz**

4. MEDÜLLER TOPLAYICI KANALLAR

- **Suyun geri emilimi: Yüksek ADH** düzeylerinde gerçekleşir
- **Ürenin geçirgenliği: UT-A1** ve **UT-A3** üre taşıyıcıları ile lümenden interstisyel aralığa geçişini sağlar
- **Ürenin katkısı:** Üre interstisyel alana geri emilir → Ozmolarite **yükselir**



Aquaporinler

- **Aquporin 1:** Proksimal tübül, inen Henle
- **Aquaporin 2**: ADH etkisi ile su geri emilimi
- **Aquaporin 3 ve 4**: Böbrek toplayıcı kanalların bazolateral kenarı
- **Aquaporin 4**: Beyin
- **Aquaporin 5**: Tükrük bezleri

UT (Üre Taşıyıcıları) KANALLARI:

- **UT-A1:** Toplayıcı kanal, ADH bu kanalları artırır.
- **UT-A2:** İnce inen Henle **(ADH'tan etkilenmez).**
- **UT-A3**: Toplayıcı kanal, ADH bu kanalları artırır.
- **UT-B1 ve B2**: Vasa rekta inen kolu ve eritrositler.

İdrarın Konsantre Edilme Mekanizması

İdrar nerede konsantre edilir	• Medullada, jukstameduller nefronda
İnen henlenin özelliği ne	• Su çok geri emilir, elektrolitler az geri emilir
Medulla interstisyumu neden suyu geri emer	• Çünkü hiperozmolar
Medulla interstisyumu neden hiperozmolar	• Çünkü üre fazla, Na+-K+-Cl- fazla
Emilen suyu kana geri taşıyan nedir	• Çıkan vaza rekta
Çıkan henlenin özelliği ne	• Sadece elektrolitler geri emilir, su emilmez
Elektrolitleri aktif geri emen pompanın adı ne	• Na^+-K^+-2Cl- pompası
Üre medulla interstisyumuna nasıl gelir	• Pasif diffüzyonla (Meduller toplayıcı kanallardan)
Sistemin adı ne	• Vaza rekta zıt akım mekanizması
Sistemin amacı ne	• Az suda, çok toksik atmak (500 ml suda, 600 mOsm toksik atmak)
Böbreğin idrarı konsantre edebilme yeteneği kaç	• 1200 mOsm/litre
Bir günde biriken toksik solüt miktarı ne kadar	• 600 miliozmol
Günlük minimum idrar miktarı kaç mililitre	• 500 ml

194

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120.22 yaşında hasta, hipokalemi + hipomagnezemi + metabolik alkalozu mevcut. En olası tanı ?
Gitelman sendromu

✦ Proksimal tübülün majör görevi **emilimdir. Kreatinin** (hiçbir yerden geri emilmez), **magnezyum** (henle çıkan kulbu) **ve hidrojen hariç** herşeyin emilimi en çok buradadır.
✦ Bir hastada **glukozüri, fosfatüri, bikarbonatüri, aminoasidüri** gibi birçok maddenin emiliminde bozukluktan bahsediliyorsa sorun büyük ihtimalle **proksimal tübülde**dir.

HENLE KULBU

- İnce inen kolda sadece su (**idrar konsantre** edilir); çıkan kolda ise sadece elektrolitler (**idrar dilüe** edilir) geri emilir.
- Henle kulbu idrarın maksimum düzeyde **dilüe ve konstantre** edilebildiği yerdir (idrar osmolaritesi **50-1200 mosm** arasında değiştirilebilir).
- **Magnezyumun** en fazla geri emildiği yer henlenin çıkan kulbudur.
- **Medüller hipertonisiteni**nin sağlanmasında çok önemli rol oynar.
  - Henlenin çıkan kulbundan emilen **sodyum** ve bir miktar da toplayıcı tübüllerden emilen üre sayesinde oluşturulan osmolarite artışı, ADH'a bağlı su emilimi gerçekleşmesini sağlar. Buna **medüller hipertonisite** adı verilir.
- **Loop diüretiklerin** (furosemid, torsemid, bumetanid) etki ettiği yerdir. Henlenin çıkan kulbunda bulunan **Na-K-2Cl pompasını** inhibe ederek sodyum ve beraberinde suyun atılımını sağlarlar.
  - Loop diüretikler yan etki olarak **hiponatremi, hipokalemi, metabolik alkaloz, hipokloremi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hiperürisemi, hiperglisemi** ve **hiperlipidemi** yapabilirler.
- Henlenin çıkan kulbunun önemli hastalıkları **Bartter sendromu** ve **familyal hipokalsiürik hiperkalsemi**dir.

DİSTAL TÜBÜL

- İki kısımda incelenir. İlk kısmında **Na-Cl geri emilimi** olurken, ikinci kısım toplayıcı tübüle benzer şekilde **ADH ve aldosteron** etki eder.
- **Tiyazid diüretikler** (Hidroklorotiyazid, indapamid, metolazon, klortalidon) distal tübülde **NaCl emilimini** inhibe ederek etki gösterirler.
- Yan etkileri **loop diüretiklere benzer (hiponatremi daha belirgindir,** hipokalemi, metabolik alkaloz) ancak farklı

Klinik Bilimler 120. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 181

✦ **Bartter sendromu** kliniği değerlendirilirken **furosemid kullanımı** gibi; **Gitelman sendromu** ise **tiyazid kullanımı** gibi düşünülmelidir.

Bartter ve Gitelman Sendromunun Özellikleri

Bartter sendromu	Gitelman sendromu
Henle çıkan kulbunun hastalığı	Distal tübül hastalığı
Furosemid kullanımı gibi etki eder	**Tiyazid kullanımı gibi** etki eder
Hipokalemi ve metabolik alkaloz görülür	Hipokalemi ve metabolik alkaloz görülür
Normo/hipotansif hastalardır	Normo/hipotansif hastalardır
Hiperkalsiüri görülür	**Hipokalsiüri** görülür
Nefrokalsinozis görülebilir	Nefrokalsinozis beklenmez
	Hipomagnezemi ve kondrokalsinozis beklenir

TOPLAYICI TÜBÜL

- **ADH, aldosteron ve ANP'nin** esas etki ettiği nefron bölgesidir.
- **Esas** ve **interkale** hücreleri içerir (distal tübülün ikinci kısmı da aynı şekilde).
- **ADH (vazopressin)**
  - **V2 reseptörleri** aracılığıyla **aquaporin-2** sentezi artar ve **su geri emilimi** olur.
  - Su emiliminin gerçekleşebilmesi için **medüller hipertonisite** gereklidir:
    - Henle çıkan kulbundan emilen **sodyum** ve
    - Toplayıcı tübülden emilen üre medüller hipertonisiteden sorumludur.
  - Toplayıcı tübüller ADH ve medüller hipertonisite sayesinde idrar volümünün belirlendiği en son bölgedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120.22 yaşında hasta, hipokalemi + hipomagnezemi + metabolik alkalozu mevcut. En olası tanı ?

Gitelman sendromu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

TUBULER BOZUKLUKLAR

RENAL TUBULAR ASİDOZ (RTA)

- **Bozulmuş HCO_3 reabsorbsiyonu veya üriner asit (H iyonu) ekskresyonu sonucu oluşan normal anyon gap ile karakterize metabolik asidoz tablosudur.**
- 4 formu vardır:
  - Proksimal (tip 2), distal (tip 1), Hiperkalemik (tip 4), Mix lezyonlar (Karbonik anhidraz eksikliğine bağlı) (tip 3)

PROKSİMAL (TİP II) RENAL TUBULER ASİDOZ

- **Fankoni sendromu glikozüri, fosfatüri,** Na veya K eksresyonu **aminoasidüri, ürikozüri ve proksimal RTA** ile karakterizedir.
- Proximal RTA ve Fanconi sendromunda hayatın ilk yılında

> + **Proksimal tübül HCO3 reabsorbsiyonunun bozulması sonucudur. Hipokalemi ve hiperkloremi vardır. İdrar asidifiye edilebilir (pH<5,5).**

büyüme geriliği, poliüri, dehidratasyon, kusma görülür. Fanconi sendromlu hastalar fosfat kaybına bağlı **rikets semptomları** geliştirebilir.

- **Lowe sendromu (okuloserebrorenal sendrom)**: İnfant döneminde **katarakt,** gelişme geriliği, **hipotoni,** davranışsal anomaliler, nöbetler, stupor, sterotipi, obsesyon ve **Fankoni sendromu** ile ortaya çıkar

DİSTAL (TİP I) RENAL TUBULER ASİDOZ

- Üriner asidifikasyon proçesindeki transporterların azalmış fonksiyonu ile oluşur. **İdrar pH'sı ciddi metabolik asidoz varlığında bile 5.5'in altına düşürülemez.**

> + **Distal RTA: Alkali idrar + hiperkalsiüri+ hipopotasemi+ hipositratüri»» Nefrokalsinozis, nefrolitiyazis**

HİPERKALEMİK (TİP IV) RENAL TUBULER NEKROZİS

> + **Tip IV RTA bozulmuş aldosteron üretimi veya yanıtsızlık sonucu hiperkalemik hiperkloremik nonanyon gap metabolik asidozla karakterizedir.**

RTA Tanı

- **Tip I ve Tip II RTA'da serum K düşük, serum HCO_3 düşük, hiperkloremi** mevcuttur. **Hiperkalemik asidoz tip IV RTA'yı** destekler.
- Non anyon gap metabolik asidoz saptanınca idrar pH'sına bakılmalıdır. **Asidoz varlığında idrar pHsının 5,5' in altında olması proksimal RTA'yı** destekler.
- RTA Tedavi
- **Ana tedavi HCO_3 replasmanıdır**. Proksimal RTA'lı hastalar daha fazla sodyum bikarbonat veya **sitrat solusyonu** (Bicitra or Stohl's solution) gerektirirler.
- Fanconi sendromlu hastalar genellikle **fosfat replasmanı** ihtiyacı gösterir.
- **Distal RTA'lı hastalarda** semptomatik hiperkalsiörisi olan hastalara tiyazidler gerekebilir.
- **Tip 4 RTA'da hiperkalemi tedavisi** gerekir.

DİĞER TUBULER TRANSPORT ANOMALİLERİ

BARTTER SENDROMU

- OR kalıtılır, **hiperkalsiüri ve hipokalemik metabolik alkaloz ile** karakterizedir.

Patogenez

- **Henle'nin assenden kolunda sodyum, klor ve potasyum transport defekti** vardır.
- **Renin/AT/aldosteron aksı stimüle olur.**

Klinik

- **Polihidramniyoz, dismorfik bulgular, tekrarlayıcı dehidratasyon öyküsü ve büyüme geriliği**
- **Kan basıncı genellikle normaldir. Nefrokalsinozis** hiperkalsiüri sonucudur. Ciddi hipokalemi ve metabolik alkaloz **(Kronik Loop** diüretik etkilerine benzer) Bartter tanısını düşündürür.
- **Hipomagnezemi nadirdir.** Kronik kusma benzer bulguları verse de farklı olarak Bartter'da idrar Cl düzeyi artmış, kusmada azalmıştır. **Juxtaglomerüler aparatta hiperplazi** vardır.
- Bartter Sendromu **Tip 4** sensörinöral **işitme kaybı** ile

Klinik Bilimler 120. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 106

GİTELMAN SENDROMU

- OR kalıtılan, **hipokalemik metabolik alkaloz, hipokalsiüri ve hipomagnezemi** ile karakterizedir.
- **Kronik tiyazid** diüretik kullanımı etkilerine benzer.
- **Daha geç** ortaya çıkar. Düşük Mg'a bağlı **rekürren kas kramplari** vardır. Tipik tekrarlayıcı dehidratasyon öyküsü vermezler. Üriner Ca düzeyi düşüktür, **üriner Mg düzeyi artmıştır. Renin ve aldosteron düzeyi, PGE sekresyonu genellikle normaldir.**

X-LİNKED NEPHROLİTHİASİS (DENT DİSEASE)

- **Reküren taş oluşumu ve Fankoni** ile karakterizedir.

LİDDLE SENDROMU

- Kollektör tübüllerde epitelyal Na kanallarında mutasyona bağlı oluşan **doğumsal HT** nedenidir.

TOKSİK NEFROPATİ

- **Nefrotik Sendrom:** ACE inh, Altın tuzları, Civa, İnterferon, NSAİ, Penisilamin

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120.22 yaşında hasta, hipokalemi + hipomagnezemi + metabolik alkalozu mevcut. En olası tanı ?
Gitelman sendromu

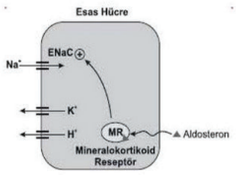
Klinik Bilimler 120. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 074

Bartter ve Gitelman Sendromunun Özellikleri

Bartter sendromu	Gitelman sendromu
Henle çıkan kulbunun hastalığı	Distal tübül hastalığı
Furosemid kullanımı gibi etki eder	**Tiyazid kullanımı gibi** etki eder
Hipokalemi ve metabolik alkaloz görülür	Hipokalemi ve metabolik alkaloz görülür
Normo/hipotansif hastalardır	Normo/hipotansif hastalardır
Hiperkalsiüri görülür	**Hipokalsiüri** görülür
Nefrokalsinozis görülebilir	Nefrokalsinozis beklenmez
	Hipomagnezemi ve kondrokalsinozis beklenir

TOPLAYICI TÜBÜL

- **ADH, aldosteron ve ANP'nin** esas etki ettiği nefron bölgesidir. **Esas** ve **interkale** hücreleri içerir.
- **ADH (vazopressin)**
  - **V2 reseptörleri** aracılığıyla **aquaporin-2** sentezi artar ve **su geri emilimi** olur.
  - Su emiliminin gerçekleşebilmesi için **medüller hipertonisite** gereklidir.
  - Toplayıcı tübüller ADH ve medüller hipertonisite sayesinde idrar volümünün belirlendiği en son bölgedir.
- **Aldosteron**
  - Esas hücreler ile **Na** ve **su emilimi, potasyum atılımı;** interkale hücreler ile de **hidrojen atılımı** gerçekleşir.
  - **ENaC** (epitelyal sodyum kanalı) esas hücrelerde bulunur ve aldosteron ile aktive olur.
  - **Aldosteron antagonisti:** Spirinolakton, eplerenon
  - **ENaC inhibitörleri:** Amilorid, triamteren



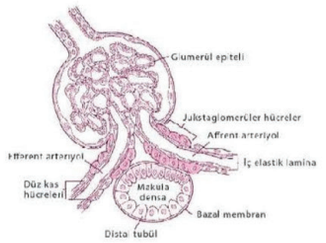
TUSEM

- **Hiperkalemi aldosteronun en güçlü uyarıcısıdır.**
- **Liddle sendromu (Psödohiperaldosteronizm):**
  - **ENaC** kanallarında **aktivite edici mutasyon** vardır--------> Aldosteron varmışçasına bir etki görülür.
  - **Hipertansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz---------> renin ve aldosteron düzeyleri bastırılır.**
  - **Tedavide** ENaC kanallarını inhibe eden **amilorid** veya **triamteren** kullanılır.

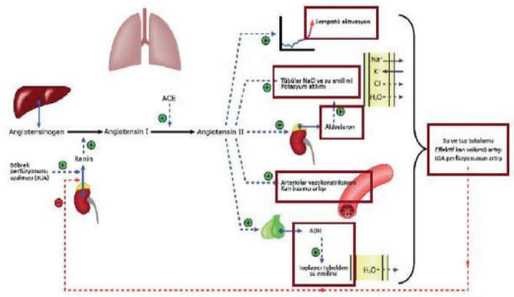
RENİN ANJİOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

JUKSTAGLOMERÜLER APARAT

- **Jukstaglomerüler hücreler,**
- **Makula densa** hücreleri,
- Afferent ve efferent arteriyol,
- Distal tübül, henle kulbu ve mezangiyal hücrelerden oluşur.



Şekil: Jukstaglomerüler aparat



Şekil: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120.22 yaşında hasta, hipokalemi + hipomagnezemi + metabolik alkalozu mevcut. En olası tanı ?
Gitelman sendromu

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

(33 ve 34.soruların açıklamaları ortaktır.)

33. 28 yaşında erkek hasta, halsizlik, kas güçsüzlüğü ve çok su içme şikayetleriyle başvuruyor. Öyküsünden çocukluğundan beri tekrarlayan hipokalemi atakları olduğu ve yenidoğan döneminde polihidramniyos öyküsü öğreniliyor. Fizik muayenede kan basıncı 80/45 mmHg olarak ölçülüyor. Laboratuvar bulguları:

- Serum K+: 2.1 mEq/L, Serum Na+: 128 mEq/L
- Serum Mg2+: 1.8 mg/dL (normal)
- İdrar kalsiyum atılımı: 120 mg/gün (artmış) saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bartter sendromu
B) Gitelman sendromu
C) Primer hiperaldosteronizm
D) Liddle sendromu
E) Psödohipoaldosteronizm tip 2

Klinik Bilimler 120. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 134

34. Otuz iki yaşında bir kadın hasta, son 6 aydır tekrarlayan kas krampları, yorgunluk ve poliüri şikayetleriyle başvuruyor. Fizik muayenede kan basıncı 100/70 mmHg, nabız 88/dk. Laboratuvar bulguları şu şekilde:

- Serum Na: 138 mEq/L, Serum K: 2.9 mEq/L, Serum Mg: 1.2 mg/dL (normal: 1.7-2.2)
- Serum HCO: 32 mmol/L
- İdrar pH: 5.5
- İdrar Ca: 50 mg/gün (normal: 100-300 mg/gün)
- İdrarda glukoz, protein veya amino asit saptanmıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bartter sendromu
B) Gitelman sendromu
C) Tip 1 RTA
D) Liddle sendromu
E) Fankoni sendromu

Her iki vaka sorusunda da **tansiyon düşüklüğü + hipokalemi + metabolik alkalozu** (2.vakada) olan hastalar tarif edilmektedir. Bu tarz vaka sorularında mutlaka akla **bartter ve gitelman sendromları getirilmelidir.**
Bartter sendromu kliniği değerlendirilirken **furosemid kullanımı** gibi; **Gitelman sendromu ise tiyazid kullanımı** gibi düşünülmelidir. **Tansiyon düşüklüğü, hipokalemi ve metabolik alkaloz ortak bulgularıdır.**
Her ikisinin ayrımında en önemli noktalardan birisi **idrar kalsiyum atılımıdır.** Bartter sendromunda furosemid kullanımına benzer şekilde **idrar kalsiyum atılımı yüksek;** Gitelman sendromunda ise tam tersi **düşük beklenir. Bartter sendromunda** idrar kalsiyum atılımı yüksek olduğu için **nefrokalsinozis** görülme ihtimali de daha yüksektir.
İkinci önemli bir fark ise 2.vaka sorusunda olduğu gibi hipomagnezemi gitelman sendromunda daha belirgindir. Daha genç yaşta ortaya çıkma, fetal dönemde tuz kaybına bağlı **polihidroamniyoz öyküsü, Bartter sendromunda** beklenen özelliklerdir.

Klinik Bilimler 120. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 134

Tablo (Soru 34)

Bartter sendromu	Gitelman sendromu
Henle çıkan kulbunun hastalığı Na+-K+-2Cl- kotransporterinda patoloji **Furosemid kullanımı gibi** etki eder Hipokalemi ve metabolik alkaloz görülür Normo/hipotansif hastalardır **Hiperkalsiüri** görülür **Nefrokalsinozis** görülebilir	Distal tübül hastalığı Na+-Cl- kotransporterinda patoloji **Tiyazid kullanımı gibi** etki eder Hipokalemi ve metabolik alkaloz görülür Normo/hipotansif hastalardır **Hipokalsiüri** görülür Nefrokalsinozis beklenmez **Hipomagnezemi ve kondrokalsinozis** beklenir

Doğru Cevap: B

(35 ve 36.soruların açıklamaları ortaktır.)

35. 18 yaşında erkek hasta, baş ağrısı ve halsizlik şikayetleriyle başvuruyor. Öyküsünden son 2 yıldır tedaviye dirençli hipertansiyonu olduğu öğreniliyor. Aile öyküsünde erken yaşta hipertansiyon ve hipokalemi öyküsü var. Fizik muayenede kan basıncı 170/100 mmHg olarak ölçülüyor. Laboratuvar bulguları:

- Serum K+: 2.8 mEq/L,
- Plazma renin aktivitesi: Düşük
- Plazma aldosteron düzeyi: Düşük saptanıyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Liddle sendromu
B) Psödohipoaldosteronizm tip 1
C) Psödohipoaldosteronizm tip 2 (Gordon sendromu)
D) Conn sendromu
E) Bartter sendromu

Doğru Cevap: A

36. Verilen vaka sorusundaki hastanın tedavisinde aşağıdaki ajanlardan hangisinin kullanılması daha uygun bir yaklaşımdır?

A) Furosemid
B) Tiyazid
C) Mannitol
D) Spirinolakton
E) Amilorid

Hastanın genç yaş **dirençli hipertansiyonu ve eşlik eden hipokalemisi** mevcut. Böyle bir durumda akla **aldosteron artışı (conn sendromu, renal arter stenozu vb.) veya aldosteron benzeri aktivite artışı (liddle, cushing vb.) ile seyreden hastalıklar** öncelikli olarak akla getirilmelidir.

Liddle sendromu (Psödohiperaldosteronizm)

- **ENaC** kanallarında **aktivite edici mutasyon** vardır.
- Bunun sonucunda ortamda aşırı aldosteron varmışçasına sodyum tutulur **(hipertansiyon),** potasyum ve hidrojen atılır **(hipokalemi + metabolik alkaloz).**
- Aldosterondan bağımsız bu etki olduğu için vücut **renin ve aldosteron** düzeylerini **baskılar.**
- **Tedavide ENaC kanallarını inhibe eden amilorid** veya **triamteren** kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121.ABH olan hastada idrarda eritrosit silendirleri görülüyor. En az olası tanı hangisidir ?
Akut tübüler nekroz

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Proteinürilerin Sınıflandırılması

	Mekanizma	Miktar	Neden
Overflow (taşıma)	Normal glomerülden düşük moleül ağırlıklı proteinlerin aşın filtrasyonu	Değişken	Bence-Jones (MM) Miyoglobinüri (rabdomiyoliz) Hemoglobinüri (hemoliz) Lysozimüri (AML)
Glomerüler	Normal plazma proteinlerinin defektif glomerülden filtrasyonu	>1-2 gr	Nefritik sendrom Nefrotik sendrom (>3.5 gr)
Tübüler	Normal filtre edilen plazma proteinlerinin reabsorbe edilememesi	<1-2 gr	Tübülointerstisiyel nefritler Antibiyotik hasarı
Hemodinamik (Fonksiyonel)	Filtrasyonun artıp, reabsorbsiyonun göreceli olarak azalması	<1-2 gr	Ortostatik proteinüri, Fonksiyonel nedenler (ateş, egzersiz, epilepsi, KKY, İYE, taş)

Hematüri

- Her büyük büyütmede mikroskop sahasında **>3 eritrosit** görülmesidir.
- En sık neden **enfeksiyon**lardır.
- Hematüri ayırıcı tanısında öncelikle yapılması gereken **eritrosit morfolojisini** incelemektir:
  - **Taş, enfeksiyon, kanser** (mesane, RCC, üst üriner sistem) gibi **glomerül dışı** hematüri yapan durumlarda eritrositlerin morfolojisine benzer, yani **izomorfik eritrosit**ler saptanır.
  - Eğer incelemede eritrosit morfolojisinde bozukluk saptanırsa **glomerüler hasar** düşünülmelidir:
    - **Dismofrik eritrositler**
    - **Eritrosit silendirleri**
    - Şistosit, **akantosit varlığı**
- İdrar rengi kırmızı olmasına rağmen eritrosit görülmüyorsa **hemoglobinüri** (intravasküler hemoliz), **miyoglobinüri** (rabdomyoliz) veya ilaç kullanımı **(rifampin)** akla gelmelidir.
- Hematürisi olan bir hastada bazı önemli ipuçları:
  - **Ağrısız pıhtılı hematüri----------> mesane kanseri**
  - **Renal kolik + hematüri----------> renal taş**
  - **Lomber kitle + hematüri----------> RCC**

Lökositüri (Piyüri)

- En sık neden üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Enfeksiyon olmadan da görülebilir (steril piyüri).
- Steril piyüri nedenleri: **Tübülointerstisyel nefrit,** tüberküloz, klamidya, mikoplazma, gonore
- Eozinofilüri: **akut tübülointerstisyel nefrit, ateroembolik hastalık.**

İdrar Silendirleri

- **Tamm-horsfall** proteinlerinin üzerine yerleşen granüller ve hücresel elemanlardan meydana gelir.
- **Ayırıcı tanı** konusunda değerli bilgiler verir.

Silendir Türü ve İlişkili Olduğu Durumlar

Klinik Bilimler 121. soru Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 185	
Granüler silendir	Akut tübüler nekroz
Çamursu kahverengi silendir	Akut tübüler nekroz
Klinik Bilimler 121. soru Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 185	obinüri
Eritrosit silendiri	Glomerülonefrit
Lökosit silendiri	Akut interstisyel nefrit Akut piyelonefrit

185

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121.ABH olan hastada idrarda eritrosit silendirleri görülüyor. En az olası tanı hangisidir ?

Akut tübüler nekroz

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Proteinürilerin Sınıflandırılması

	Mekanizma	Miktar	Neden
Overflow (taşma)	Normal glomerülden düşük moleül ağırlıklı proteinlerin aşırı filtrasyonu	Değişken	Bence-Jones (MM) Miyoglobinüri (rabdomiyoliz) Hemoglobinüri (hemoliz) Lysozimüri (AML)
Glomerüler	Normal plazma proteinlerinin defektif glomerülden filtrasyonu	>1-2 gr	Nefritik sendrom Nefrotik sendrom (>3.5 gr)
Tübüler	Normal filtre edilen plazma proteinlerinin reabsorbe edilememesi	<1-2 gr	Tübülointerstisiyel nefritler Antibiyotik hasarı
Hemodinamik (Fonksiyonel)	Filtrasyonun artıp, reabsorbsiyonun göreceli olarak azalması	<1-2 gr	Ortostatik proteinüri, Fonksiyonel nedenler (ateş, egzersiz, epilepsi, KKY, İYE, taş)

Klinik Bilimler 121. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 076

- **Glomerüler hasar---------> Dismorfik eritrositler, eritrosit silendirleri, şistosit, akantosit varlığı**

Lökositüri (Piyüri)

- Steril piyüri nedenleri: **Tübülointerstisyel nefrit,** tüberküloz, klamidya, mikoplazma, gonore
- Eozinofilüri: **akut tübülointerstisyel nefrit, ateroembolik hastalık.**

İdrar silendirleri

Klinik Bilimler 121. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 076

Granüler silendir	Akut tübüler nekroz
Çamursu kahverengi silendir	Akut tübüler nekroz

Klinik Bilimler 121. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 076

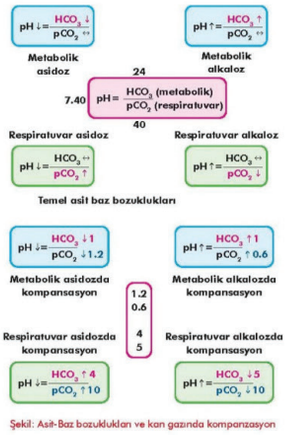
Eritrosit silendiri	Glomerülonefrit
Lökosit silendiri	Akut interstisyel nefrit Akut piyelonefrit

Renal görüntüleme

- İdeal yöntem **USG'dir** ve KBY'de böbrek boyutları sıklıkla **bilateral küçük (<9cm)** beklenir. KBY olmasına rağmen **böbrek boyutlarının büyük** olduğu durumlar:
  - Diyabet, Amiloidoz / Myelom böbreği, HİV, Postrenal patoloji (hidronefroz), ODPKBH
- **Spiral BT** solid kitlelerin ve renal taşların (**taş değerlendirmesinde altın standart**),
- **DMSA sintigrafi:** böbreğin yapısal durumu (**enfeksiyon, tümör, infarkt, skar varlığı**),
- **DTPA sintigrafi:** böbrek fonksiyonları (**kan akımı, GFR ölçümü**) hakkında bilgi verir.
- **Hippüranlı sintigrafi:** efektif plazma akım hızını değerlendirir.

ASİT-BAZ DENGESİ VE BOZUKLUKLARI

- Akciğerler **daha çabuk** devreye girer, **böbreklerin** kompanzasyonu **daha geç** olur (72 saat).
- **Normal değerler:**
  - **pH:** 7.35 - 7.45 (pH azalması **asidoz**; yükselmesi **alkaloz**)
  - **HCO3:** 22 - 26 mEq/L (ortalama **24 mEq/L,** HCO3 azalması metabolik asidoz, yükselmesi alkaloz)
  - **pCO2:** 35 - 45 mmHg (ortalama **40 mmHg,** pCO2 azalması solunumsal alkaloz, yükselmesi asidoz
- **Kan gazının yorumlanması:**
  - İlk olarak pH değerlendirilir; daha sonra **HCO3 ve pCO2** ile ana bozukluğa karar verilir.
  - Ana bozukluğa karar verildikten **kompanzasyon değerlendirilir.**
- **Kompanzasyonda** HCO3 ve pCO2'deki **değişiklikler aynı yöndedir.**
  - Metabolik asidoz, solunumsal alkalozla komponse edilir **(HCO3 azalmasına karşın pCO2 azalır),**
  - Metabolik alkaloz, solunumsal asidozla komponse edilir **(HCO3 artışına karşın pCO2 artar),**



Şekil: Asit-Baz bozuklukları ve kan gazında kompanzasyon

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121.ABH olan hastada idrarda eritrosit silendirleri görülüyor. En az olası tanı hangisidir ?
Akut tübüler nekroz

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 121. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 131

19. Aşağıdaki durumların hangisinde idrarda dismorfik eritrositler görülmesi daha az olasıdır?

A) IgA nefropatisi
B) Post-streptokoksik glomerülonefrit
C) Renal hücreli karsinom
D) Lupus nefriti
E) Membranoproliferatif glomerülonefrit

Glomerül dışı nedenler ------> **taş, enfeksiyon, kanser ----> izomorfik eritrositler,**
Glomerüler hasar ---------> Dismorfik eritrositler, eritrosit silendirleri, şistosit**, akantosit varlığı**
Dismorfik eritrositler **glomerüler hasarın** karakteristik bulgusudur.

Tablo (Soru 19): Dismorfik ve İzomorfik Eritrositler

Özellik	Dismorfik Eritrositler	İzomorfik Eritrositler
Kaynak	Glomerüler (GBM hasarı)	Üriner sistem (tümör, taş, enfeksiyon)
Mikroskopi	Şekil bozukluğu	Düzgün, uniform yapı
Patoloji Örnekleri	GN, vaskülit	Tümör, benign prostat hiperplazisi

Doğru Cevap: C

20. Böbrek hastalığı ve eşlik eden silendir eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Akut tübüler nekroz - Granüler silendir
B) Tübülointerstisyel nefrit - Lökosit silendiri

Klinik Bilimler 121. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 131

Hiyalin silendir normal idrarda veya **prerenal akut böbrek hasarı** yapan durumlarda görülebilen bir silendir türüdür. Akut glomerülonefritlerde beklenmez.
Akut glomerülonefritlerde **eritrosit silendirleri** görülmesi beklenir.

Tablo (Soru 20): Silendir Türü ve İlişkili Olduğu Durumlar

Silendir Türü	İlişkili Durumlar
Hiyalen silendir	Normal idrar Prerenal ABH, Dehidratasyon
Granüler silendir	Akut tübüler nekroz
Çamursu kahverengi silendir	Akut tübüler nekroz
Pigmente granüler silendir	Miyoglobinüri, hemoglobinüri
Mumsu ve geniş silendir	Kronik böbrek hastalığı
Yağ silendiri	Nefrotik sendrom
Eritrosit silendiri	Glomerülonefrit

Doğru Cevap: E

21. Aşağıdaki görüntüleme yöntemlerinden hangisi böbrek kortikal parankim hasarını değerlendirmede en iyi seçenektir?

A) Doppler ultrasonografi
B) İntravenöz pyelografi (IVP)
C) DTPA sintigrafisi
D) DMSA sintigrafisi
E) Kontrastsız BT

Renal görüntüleme
İdeal yöntem **USG'dir** ve KBY'de böbrek boyutları sıklıkla **bilateral küçük (<9cm)** beklenir. KBY olmasına rağmen **böbrek boyutlarının büyük** olduğu durumlar:

- Diyabet, Amiloidoz / Myelom böbreği, HİV, Postrenal patoloji (hidronefroz), ODPKBH

Spiral BT solid kitlelerin ve renal taşların **(taş değerlendirmesinde altın standart),**
DMSA sintigrafi: böbreğin yapısal durumu, parankim hasarını değerlendirmede en iyi yöntemdir **(enfeksiyon, tümör, infarkt, skar varlığı),**

- **Çocuklarda VUR takibinde** sık kullanılır.

DTPA sintigrafi: böbrek fonksiyonları **(kan akımı, GFR ölçümü)** hakkında bilgi verir.

- **Transplante** böbreğin fonksiyonel değerlendirmesinde tercih edilir.

Hippüranlı sintigrafi: efektif plazma akım hızını değerlendirir.

Doğru Cevap: D

22. Aşağıdaki tübül kısımlarının hangisinde glomerüler ultrafiltratın en düşük ozmolaritede olması beklenir?

A) Proksimal tübül
B) Henle kulbu ince inen parçası
C) Henle kulbu ince çıkan parçası
D) Henle kulbu çıkan kalın kolu
E) Distal kıvrımlı tübül

Henlenin ince inen kolunda sadece su; çıkan kolda ise sadece elektrolitler geri emilir **(dilüsyon ve konsantrasyon)**. Henlenin çıkan kolunda sadece elektrolit geri emilimi sayesinde idrar ciddi dilüe olur. Ancak henlenin çıkan kolunun devamı olan **distal kıvrımlı tübülde** de benzer şekilde sadece elektrolit geri emilimi olur. Dolayısıyla da idrar osmolaritesinin potansiyel en düşük olabileceği kısım bu bölgedir (50mosm/L).

Doğru Cevap: E

23. Ultrafiltrat osmolaritesinin serum osmolaritesine en yakın olduğu böbrek tübül kısmı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Proksimal tübül
B) Henle kulbu ince inen kolu
C) Henle kulbu ince çıkan kolu
D) Distal kıvrımlı tübül
E) Toplayıcı kanal

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 122

122.Yetmiş beş yaş kadın hasta halsizlik, kas güçsüzlüğü, çabuk yorulma, tekrarlayan düşme öyküsü ile başvuruyor. Organik patoloji saptanmayan hastada en olası tanı düşünüldüğünde hangisi en az olası…

proinflamatuvar sitokin düzeyinde azalma

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

TUSEM DAHİLİYE / GERİATRİ

Klinik Bilimler 122. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 386

İMMÜN SİSTEMDEKİ DEĞİŞİKLİKLER (İMMÜN SENESENS)

- İnflamatuar yanıt, inflamatuar sitokinler, CRP vb **artar.**
  - Birçok dejeneratif hastalık etiyolojisinde (ateroskleroz, osteoporoz vb) rol oynar.
  - Ateş yanıtı oluşturan reseptörlerde down regülasyon olur (infeksiyonlara ateş yanıtı azalmıştır)
- Doğal ve edinsel immün yanıt ve hücre fonksiyonları **azalmıştır.**
  - **Artanlar;**
    - Hafıza T lenfositler
    - Otoantikor titreleri (RF vb)
    - Monoklonal gamopati

KAS İSKELET VE LÖKOMOTOR SİSTEMDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

- Total kas kütlesi ve kas tonusu **azalır**
- Osteopeni/osteoporoza eğilim **artmıştır.**
- **Lökomotor Sistem**
  - Görme keskinliği, pupil boyutu ↓
  - İşitsel keskinlik ↓
  - Vibrasyon hissi ↓
  - Aşil tendon refleksi ↓
  - Romberg testinde hafif sallanma

KAPSAMLI GERİATRİK DEĞERLENDİRME

FONKSİYONELLİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA) Ölçeği	Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA) Ölçeği
• Banyo • Tuvalet • Giyinme • Transfer • Kontinans • Beslenme	• Telefon kullanma • Alışveriş • Yemek hazırlama • Ev temizliği • Çamaşır • Transport • İlaçlarını kullanabilme sorumluğu • Mali işler

- **Kalk ve yürü** testi denge ve yürümeyi değerlendirmede kullanılanılır (Düşme riskini değerlendirilir)

BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mini Nutrisyonel Test

A) Son üç ayda besin alımında azalma oldu mu?
B) Son üç ay içindeki kilo kaybı durumu
C) Hareketlilik
D) Son üç ayda psikolojik stres, akut hastalık oldu mu?
E) Nöropsikolojik problemler
F) Vücut Kitle İndeksi (VKİ)
* Eğer VKİ yoksa → Baldır çevresi

386

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 122

122. Yetmiş beş yaş kadın hasta halsizlik, kas güçsüzlüğü, çabuk yorulma, tekrarlayan düşme öyküsü ile başvuruyor. Organik patoloji saptanmayan hastada en olası tanı düşünüldüğünde hangisi en az olası…

proinflamatuvar sitokin düzeyinde azalma

ORTOSTATİK HİPOTANSİYON

- Hasta sırtüstü yatar pozisyondan oturur pozisyona geçtikten veya ayağa kalktıktan sonra sistolik kan basıncında en az 20 mmHg veya diyastolik kan basıncında en az 10 mmHg lık bir düşüş olarak tanımlanır.
- En önemli risk faktörleri
  - İleri yaş
  - Hipertansiyon (baroreseptör duyarlılığında azalma)
  - İlaçlar (diüretikler, vazodilatörler, antihipertansifler, antiaritmikler, psikiyatrik ilaçlar vb)
  - Otonomik yetmezlik sendromları
- Ortostatik hipotansiyonu provake eden faktörler
  - Ayakta uzun süre hareketsiz durmak
  - Uzun süre uzanmak
  - Aşırı yemek
  - Sıcak hava, sıcak duş
  - Dışkılama veya kusma sırasında ıkınmak
  - İzometrik egzersiz
  - Hiperventilasyon

Klinik Bilimler 122. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 395

KIRILGANLIK

Kırılganlığın Karakteristik Özellikleri

• Azalmış fizyolojik rezerv	• İstenmeyen kilo kaybı
• Stres etkenlerine azalan direnç	• Sarkopeni
• İnternal homeostaz sağlamada güçlük	• Halsizlik/Güçsüzlük
• Kötü psikolojik durum	• Tükenmişlik
• Günlük aktivitelerde bağımlılık	• Yavaş yürüme

- İstemsiz kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, tükenmişlik hissi, yürüme hızında yavaşlama ve fiziksel aktivitede azalma özelliklerinden **en az üçüne** sahip olma = Kırılganlık
- Kırılgan yaşlıların, hastalıklara ve strese karşı dayanıklılıkları gençlere ve kırılgan olmayan yaşlılara göre daha azdır.
- Bu nedenle bu hastalar birçok hastalıktan ve bu hastalıkların tedavilerinden ciddi anlamda etkilenebilir.

KIRILGAN HASTAYA YAKLAŞIM

- Altta yatan düzeltilebilir nedenler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.
- Düzenli egzersiz ve yeterli beslenme desteği önerilir.
- Kalsiyum ve D vitamini desteğiyle birlikte yüksek proteinli diyet verilmesinin kemik ve kas sağlığını iyileştirdiği ve düşme ile kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.
- Farmakolojik tedavi (anti-inflamatuvar ajanlar, anabolik steroidler, statinler vb) için yeterli kanıt yoktur.

İNSOMNİA

- DSM-V kriterlerine göre **uykuya başlamada zorluk, uyandıktan sonra uykuya devam etmekte zorluk, sabahları erken uyanma ve tekrar uyuyamama olarak tanımlanmıştır.** İnsomnia yaşam kalitesini kötüleştirmekte, mental fiziksel, emosyonel durumunu bozmaktadır.
- İnsomniası olan bireyler arasında **depresyon** belirtilerinin arttığı, **intihar düşüncelerinin** ve **metabolik sendromun** daha fazla olduğu, ayrıca insomnianın **kognitif fonksiyonlarda kötüleşme** ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Bu hastalarda eşlik eden **ekstremitelerde hareketlilik** ve **anormal rüyaların olması** halinde **REM uykusu davranış bozukluğu** da ayırıcı tanıda düşünülmelidir
- İnsomnia tedavisinde öncelikle **nonfarmakolojik** tedavi yöntemleri denenmelidir. Hastalarda **uyku hijyenini arttırmaya** yönelik olarak kendi yatağı dışında **başka yerde uyumamak, kafeinli gıda, sigara** ve **alkol tüketiminden mümkün olduğunca uzaklaşmak, geceleri sıvı tüketimini azaltmak** önerilir.
- Nonfarmakolojik tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedaviler kullanılabilir. Bu tedaviler arasında **benzodiazepinler, antidepresanlardan trazodon, mirtazapin** yer alır. **Melatonin** kullanımının da yaşlı popülasyonda uykuya geçişi kısalttığı gösterilmiştir. Bir oreksin antagonisti olan **suvoreksant** da bu amaçla kullanılabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.Enfeksiyöz deri hastalığı ile etken karşılaştırması
Yalnız 1 (impetigo-S.Aureus)

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

STAPHYLOCOCCUS

Fakültatif anaerob, gram pozitif kümeler (üzüm salkımı vb) oluşturan koklardır. Katalaz pozitif olmasıyla streptokoklardan ayırt edilir. Koagulaz testi S. aureus'u diğer stafilokoklardan ayırmak için kullanılır.

S. saprophyticus ise novobiyosine dirençli olmasıyla diğer stafilokoklardan ayrılır.

Koagülaz (clumping factor): S. aureus koagulaz enzimi sayesinde fibrinojeni fibrine çevirerek pıhtı oluşturur. Bu nedenle S. aureus abseleri bir fibrin ağıyla örülüdür.

Lam koagulaz testi, plasmanın aglutine edilmesi temeline dayanan hücre duvarına bağlı koagulaz aktivitesini ölçer. Kısa sürede sonuç vermesine rağmen (1-2 dakika) S. lugdunensis ve S. schleiferide de pozitiftir.

Tüp koagulaz testi bakterinin dış ortama salgıladığı serbest koagulaz aktivitesini (trombine benzer faktör) ölçen, 1-4 saatte sonuç veren özgül bir testtir.

Lipaz enzimiyle lipitleri hidrolize ederek deri ve deri altı dokuya stafilokokların invazyonunu kolaylaştırarak süperfisiyel cilt enfeksiyonlarına neden olur (fronkül, karbonkül vb.).

A proteini: Staphyloccus aureus'un temel virülans faktörü A proteinidir. Koagulaz negatif stafilokokların A proteini bulunmaz. **IgG'nin (G1, G2 ve G4) Fc bölgesine bağlanır. A proteini kullanılarak antijen-antikor kompleksi oluşumunu temel alan ko-aglutinasyon testleri geliştirilmiştir.**

- Opsonizasyon (IgG Fc),
- ADCC (nötrofil, makrofaj, NK) ve
- Kompleman aktivasyonunu (klasik yol) engelleyerek fagositler tarafından S.aureus'un öldürülmesi önlenmiş olur.

Antikorun Fc kısmına bağlanan diğer protein Streptococcus pyogenes'in G proteinidir.

S. Aureus'un Virülans Faktörleri

Faktör	Biyolojik aktivite
Yüzeyel yapıları	
Kapsül	Antifagositiktir.
Protein A	Temel virülans faktörüdür. IgG'nin Fc kısmına bağlandığından komplemanın bağlanmasını, opsonizasyonu ve ADCC'yi engeller.
Lipoteikoikasit ve **teikoik asit**	Tür spesifiktir ve adheransı (tutunma) sağlar. Mukozal yüzeyler ve dokularda bulunan fibronektin reseptörlerine tutunur.
Peptidoglikan	Zayıf endotoksin benzeri etki gösterir.
Enzimleri	
Katalaz	Fagositler tarafından öldürülmeyi engeller. Hidrojen peroksiti, oksijen ve suya çevirir.
Koagulaz (clumping factor)	Fibrinojeni fibrine çevirir. Stafilokok absesinin etrafı bir fibrin ağıyla örtülüdür.
Stafilokinaz	Pıhtıyı eritir
Yıkıcı enzimler (**hyalüronidaz**, lipaz, DNAase ve fibrinolizin)	Doku hasarı ve bakterinin yayılmasını sağlar
Penisilinaz (betalaktamaz)	%90'ında var ve plazmidle kodlanır. Betalaktam halkasını parçalar.
Toksinleri	
Sitotoksin (α, β, δ, γ ve **Lökosidin-panton valentin**)	Bu toksinler genellikle membranda delik açarak doku hasarına neden olurlar. Özellikle panton valentin toksini toplumdan kazanılmış MRSA suşlarının nekrotik lezyonlardan sorumludur.
Enterotoksin (A-E, G ve I)	Isıya direçli bir süper antijendir ve besin zehirlenmesine neden olur. Ayrıca Enterotoksin B pseudomembranöz enterokolit yapar.
Eksfoliyatif toksin (ETA, ETB)	Bir serin proteazdır. Epidermisteki hücre bağlantılarına (desmozom) etki ederek haşlanmış deri sendromuna neden olur. Hastalığın lokal formuna Büllöz impetigo denir (bakteri +).

Klinik Bilimler 123. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 093

Klinik

S. aureus deri, vajen (%5), nazofarinks ve burunda (%15) kolonize olabilir.

A. Pirojenik Enfeksiyonlar

1. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: S. aureus'un tipik lezyonu apsedir. Büllöz impetigo ve arpacık (hordoleum)'a neden olabilir.

Folikülit: Kıl folikülerinin iltihabı. Bakterilerin direkt invazyonuna bağlı gelişir.

Fronkül: Folikülitlerin birleşmesiyle oluşan ağrılı nodül-kan çıbanı. Tekrarlayan fronkül atakları genellikle diyabetiklerde ve Job sendromunda (hiper IgE sendromu) görülür. Stafilokok nazal kolonizasyonu önemlidir. Her ayın ilk 5 günü nazal mupirosin veya basitrasin kullanımı rekürren enfeksiyonu %50 oranında engeller.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.Enfeksiyöz deri hastalığı ile etken karşılaştırması
Yalnız 1 (impetigo-S.Aureus)

Klinik

1. Bubonik veba (ensık): Fare piresinin insanı ısırırken cilde kusmasıyla bulaşır. Ağrılı fistülize olabilen bölgesel lenfadenopati (bubon) görülür. Hasta tedavi edilmezse bakteriyemi sonucunda bir çok organda hemorajik ve nekrotik odaklara neden olur.

2. Pnömoni: İnsandan insana damlacık enfeksiyonuyla bulaşır. Mortalitesi yüksektir (>%90).

Tedavide ilk seçilecek ilaç streptomisindir. Menenjitte kloramfenikol kullanılır. **Risk grubunda olanlara uygulanan canlı ve ölü aşıları vardır.**

GRAM NEGATİF, OKSİDAZ POZİTİF VE HAREKETLİ BASİLLER

1. Pseudomonas 2. Vibrio, Aeromonas ve 3. Helicobacter pylori 4. Campylobacter

Klinik Bilimler 123. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 127

PSEUDOMONAS

P: Pnömoni, **S:** Sepsis, **E:** Ektima gangrenosum, **U:** Uriner enfeksiyon, **D:** Diyabet, **O:** Otit, Osteokondrit

P. aeruginosa toprakta, sularda, insanın gastrointestinal (%10) sisteminde ve cilt florasında bulunur. Antibiyotik kullanan hospitalize hastalarda GIS kolonizasyonu %70'e çıkar. Özellikle nemli ortamlarda (solunum ve diyaliz cihazları vb) kolonize olur. Bazı dezenfektanlara (hekzaklorofen vb) ve antibiyotiklere dirençlidir.

Zorunlu aerob (nonfermenter), oksidaz pozitif, hareketli ve 42°C'de üreyebilen gram negatif basildir.

Pseudomonasın Oluşturduğu Pigmentler

Pyosiyanin (mavi-yeşil pigment) sadece P. aeruginosa tarafından üretilir. Yarada mavi yeşil cerahate neden olur ve besiyerini mavi-yeşile boyar. Toksik oksijen radikallerinin üretimine neden olarak doku hasarının gelişmesini sağlar.

Pyoverdin (floressein) UV ışığı altında sarı-yeşil floresan verir. Yanık yaralı hastalarda erken dönemde teşhise yardımcı olur.

Pyomelanin siyah pigment oluşturur

Pyorubin

Patogenez

Pili: Respiratuar epitele tutunmasını sağlar.

Polisakkarit kapsül: Ekzopolisakkarit veya alginat kılıf gibi adlarla anılır. Kapsül bakterinin epitel hücrelerine ve trakeobronşial müsine tutunmasını sağlar, antibiyotiklerden korur (örneğin aminoglikozit) ve antifagositik etki gösterir.

Ekzotoksin A: En önemli virülans faktörüdür. ADP ribozilasyonuyla EF2'yi inhibe ederek protein sentezini engeller (difteri toksini gibi). Yanık yarasında dermal nekrozdan, korneal ve pulmoner enfeksiyonda doku hasarından sorumludur.

Elastaz: İki kısımdan oluşur. LasA (serin proteaz) ve LasB (çinko metalloproteaz) her ikiside sinerjistik etkiyle elastini parçalar. C3b ve C5a'yı inaktive ederek nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonunu engeller.

Fosfolipaz C: Tüm membranlarda hasar sonucu doku nekrozuna neden olabilir.

Diğer enzimleri alkali proteaz ve rhamnolipid'dir.

Klinik

P. aeruginosa özellikle hospitalize veya immünyetmezlikli hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olur. Prognozu en kötü gram negatif sepsis etkenlerindendir. Nötropeni, diyabet, yanık ve hematolojik maligniteler septisemi riskini arttırır. Hastalığa en sık neden olan nonfermenter bakteridir.

- **Üriner enfeksiyon:** Genellikle antimikrobiyal tedavi uygulanan kateterli hastalarda enfeksiyon oluşturur.
- **Yanık yarası enfeksiyonu:** Nemli bir yüzey ve nötrofil yanıtının yetersizliği sonucunda pseudomonas enfeksiyonuna yatkınlık artar.
- Kulak enfeksiyonu
  - a. **Eksternal otit (yüzücü kulağı):** Kirli havuzlardan bulaşır, genellikle selim seyirlidir fakat aşırı derecede ağrılıdır.
  - b. **Malign eksternal otit:** Özellikle **diyabetiklerde** ortaya çıkan ağrı, şişlik ve pürülan akıntıyla karakterizedir. Antibiyotik tedavisinin yanı sıra cerrahi drenajda uygulanır.
- **Deri enfeksiyonu:** Vezikül, püstül, sellülit, apse ve subkutan enfeksiyonlara neden olur.
  - a. **Ektima gangrenosum: Bakterinin salgıladığı elastaz enzimine bağlı olarak gelişir.** Genellikle nötropenik hastalarda görülen fokal deri lezyonuyla karakterize olup bakterinin vasküler invazyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. En sık gluteal ve parineal bölgede, daha az oranda ekstremitelerde, gövdede ve yüzde meydana gelir. Gelişim aşamalarında şarbona benzeyen hemorajik nekrotik ülsere (ortası koyu lezyonlar) neden olur. Genellikle nötropenik hastalarda görüldüğünden lezyonda nötrofil görülmez.

127

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.Enfeksiyöz deri hastalığı ile etken karşılaştırması
Yalnız 1 (impetigo-S.Aureus)

Haemophilusların Özellikleri

Bakteri	Üreme gereksinimi	Hastalık	Tanı	Proflaksi
Kapsüllü	X (Hem) ve	Menenjit, epiglotit, artrit	Quelluna reaksiyonu	Rifampin ve Siprofloksasin
H. ducreyi	X (Hem)	Yumuşak şankr (şankroid)	Kültür	-

Klinik Bilimler 123. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 136

Klinik

H. influenzae tip b menenjit, epiglotit, artrit ve sellülite neden olur. **Epiglottitin (obstrüktif larenjit) en sık rastlanan etkenidir.** Akut başlangıçlı olup, yüksek ateşe neden olur, kişi toksik görünümdedir. Yan grafide şişmiş epiglota bağlı gelişen baş parmak işareti görülür. Çok hızlı ilerlediğinden çoğu vaka trakeostomiye gider.

Boğaz kültürü spazmı arttıracağından uygulanmaz. Tanıda en iyi örnek kan kültürüdür.

Aşı uygulamasından sonra epiglottid sıklığında azalma olmuştur. H. influenzae 5 ay-5 yaş arası çocuklarda en sık rastlanan menenjit etkeniyken aktif aşı uygulamasından sonra bu yaş grubunda en sık rastlanan etken artık S. pneumoniae olmuştur.

Epiglottit ve Krup'un Özellikleri

Özellik	Epiglottit	Krup (Laringotrakeobronşit)
En sık etken	Haemophilus influenza tip b	Parainfluenza
Tutulum	Supraglottik	Subglottik
Yaş	2-6 yaş ve yetişkin	3 ay-3 yaş
Başlangıç	6-24 saat	24-72 saat
Tanı	Kan kültürü, grafide baş parmak işareti ve laringoskopi	Grafide kalem ucu şeklinde daralma
Havlar tarzda öksürük	Nadir	Sık
Kan tablosu	Lökosit	Normal
Tedavi	Hava yolunun açık tutulması, (IV) Ampisilin/sulbaktam, sefotaksim, seftriakson vb. penisiline alerjikse klindamisin.	Rasemik epinefrin, deksametazon ve nemli hava

Tanı

Kapsüllü suşların tanısında kapsül şişme reaksiyonu kullanılabilir. H. influenzae üriyebilmek için X faktörü (hem) ve V faktörüne (NAD) ihtiyaç duyar. Koyun kanlı agar besiyerinde NADaz aktivitesi nedeniyle NAD (V faktörü) bulunmaz. Koyun kanlı agarın 80°C'de kaynatılmasıyla elde edilen çikolatalı agarda eritrositlerin parçalanmasıyla V faktörü açığa çıkar. Tavşan ve at kanında NADaz yoktur.

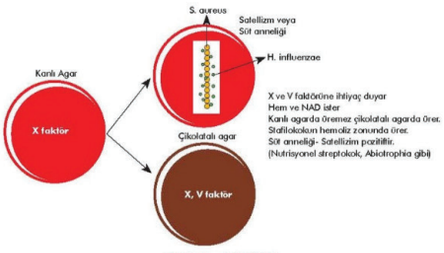
Üreyebilmek için;

H. influenzae ve H. haemolyticus X ve V faktörünün ihtiyaç duyar (H. haemolyticus süt- anne fenomeni göstermez, kendisi hemolitik olduğundan besiyerinde NAD salınımına neden olur).

H. ducreyi sadece X faktörü ve H. parainfluenzae ile H. parahaemolyticus ise sadece V faktörüne ihtiyaç duyar.

Tüm hemofiluslar CO_2'den zengin ortamda iyi ürerler. H. influenza, kanlı agar besiyerine ekilen S. aureus'un beta hemoliz zonunda ürediği için bu olaya süt anne fenomeni veya satellizim adı verilir.

Eğer etken çikolatalı agarda ürüyor, fakat kanlı ve EMB agarda üremiyorsa H. influenzae düşünülmelidir.



Şekil: X ve V faktörü

Tedavi

H. influenza tip b plazmid kontrolünde beta laktamaz salgılayarak ampisiline direnç geliştirir (%20-30). Bu nedenle empirik tedavide **üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilir (seftriakson ve sefotaksim).** Menenjitte tedaviye hemen başlanmalıdır çünkü subdural ampiyem ve nörolojik komplikasyonlar sıklır. **Proflakside rifampin veya siprofloksasin kullanılır.** H. influenzae'nin kapsüler aşısı rutin aşı takviminde difteri, boğmaca ve tetanoz aşısıyla beraber uygulanır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.Enfeksiyöz deri hastalığı ile etken karşılaştırması
Yalnız 1 (impetigo-S.Aureus)

BİYOTERÖR AJANLARI

Bulaşıcılığı yüksek, kolay ve hızlı üretilebilen, aşı ve tedavisi kullanıcı tarafından kendi yandaşlarına kolaylıkla uygulanabilen hemen hemen tüm mikroorganizmalar biyolojik saldırı amaçlı kullanılabilir.

Biyolojik silah olarak kullanılan veya kullanılma potansiyeline sahip olan önemli mikroorganizmalar ve toksinleri, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yayılım ve kullanım kolaylığı, oluşturacağı hastalık ve ölüm sayısının şiddeti ve kullanılma olasılığına dayanarak **A grubu, B grubu** ve **C grubu** biyoterör ajanları olmak üzere 3 bölümde kategorize edilmiştir. CDC'ye göre biyoterör ajanları kategorisi Tablo'da gösterilmiştir.

Biyoterör Ajanları Kategorisi (CDC, 2020)

A	B	C
Kolay yayılabilir veya kişiden kişiye kolaylıkla bulaşır	Yayılımını önlemek orta düzeyde kolaydır	
Yüksek olgu fatalite hızına sahiptir ve potansiyel ciddi halk sağlığı tehdididir	Düşük fatalite oranına sahiptir ancak orta düzeyde morbiditeye sahiptir	
Şarbon (Bacillus anthracis)	**Brucellosis (Brucella spp.)**	Nipah virüs
Botulismus (Clostridium botulinum toksini)	İnsanda patogenezi bilinmeyenler (C.perfringens tip B veya D epsilon toksini)	Hantavirüs türleri
Veba (Yersinia pestis)	Gıda kaynaklı tehditler Salmonella türleri (spp.) EHEC(E.coli O157:H7) Shigella spp.	Çoklu dirençli tüberküloz
Çiçek (Variola major)	**Ruam (Burkholderia mallei)**	
Tularemi (Francisella tularensis)	Melloidosis (Burkholderia pseudomallei)	
Viral hemorajik ateşler Fiovirüs (Ebola virüs,marburg virüs) Arena virüs (Lassa virüs, Machupa virüs)	Psittakozis (Chlamydia psittaci)	
	Q ateşi (Coxiella burnetii)	
	S.aureus enterotoksin B	
	Tifüs ateşi (Ricekettsia prowazekii)	
	Viral ensefalitler (Alfa virüs, doğu at ensefaliti, batı at ensefaliti, Venezuella at ensafaliti)	
	Su kaynaklı tehditler Vibrio cholerae Cryptosporidium parvum	

DERİ VE DERİ ALTI DOKU İNFEKSİYONLARI

Piyodermi: Derinin bakteriyel infeksiyonlarıdır.

İmpetigo, follikülit, fronkül, karbonkül, ektima, erizipel, selülit bu gruptadır.

İmpetigo: Derinin yüzeyel infeksiyonu olup çocuklarda görülür.

- Günümüzde **MRSA, S. pyogenes** en sık etkenlerdir.
- Böcek sokması, kaşıma, dermatofit infeksiyonları risk faktörüdür.
- Stafilokokal impetigoda burun taşıyıcılığı risk faktörüdür.
- Oldukça bulaşıcı olup, çocuklar arasında yakın temasla



Klinik Bilimler 123. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 434

- **İmpetigo, en sık etken S. aureus (Bülloz impetigo etkeni), takiben S.pyogenes'dir (Non-bülloz impetigo etkenidir).**

Follikülit: Kıl folliküllerini tutan papül veya pistülle karakterize yüzeyel bir infeksiyondur. En sık etken S. aureus'dur. Yüzme havuzlarından kaynaklanan follikülitlerde **Pseudomonas aeruginosa** etkendir.

434

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.Enfeksiyöz deri hastalığı ile etken karşılaştırması
Yalnız 1 (impetigo-S.Aureus)

NEKROTİZAN FASİİT: Sıklıkla perineal bölge (Fournier gangreni) ve ekstremitelerde Subkutan doku ve derin fasya hasarı (Clostridium perfringens veya S pyogenes/S.aureus). Muayene ile orantısız ağrı. Krepitasyon alınabilir, tedavide acil cerrahi debridman ve geniş spektrumlu IV antibiyotik.

- **LUDWİG ANJİNASI:** Ağız tabanını oluşturan submandibular, sublingual ve submental boşluktan içeren hızla ilerleyen nekrotizan selülittir. Vakaların çoğu dental enfeksiyon nedenlidir. Ateş, ağız ağrısı, salya, disfaji ve boğuk ses vardır. Submandibular ödem, dilin büyümesine ve yükselmesine neden olarak hayatı tehdit eder. LAP tipik olarak yoktur. Viridans streptokoklar ve Fusobacterium etkendir.
- **LEMİERRE SENDROMU:** Orofaringeal enfeksiyon (Fusobacterium necrophorum) nedenli juguler ven tromboflebiliti ve septisemi

ERİTRAZMA: Corynebacterium minutissimum etkendir. Koltuk altı, meme altı ve kasıkta görülür. Wood lambası ile KİREMİT KIRMIZISI renk. Eritromisin ile tedavi.

Klinik Bilimler 123. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 086

EKTİMA GANGRENOZUM: *Pseudomonas elastaz enzimiyle nötropenik hastalarda vasküler invazyon sonucu hemorajik nekrotik ülser oluşur (gluteal, perineal). Piyoderma gangrenozumdan farklı olarak, hastalarda tipik olarak sistemik enfeksiyon belirtileri (ateş) bulunur ve ağrı belirgin şekilde daha azdır.

STAFİLOKOKSİK HAŞLANMIŞ DERİ SENDROMU (RİTTER) (<6 yaş): Staf. Aureus eksfolyatif toksin st. granülosumdaki Dsg-1'i parçalar (dermo-epidermal sağlamdır). Keratinositler ayrılır, kopar ve soyulma oluşur. Üst epidermis dökülür. Mukoza KORUNUR. Perioral eritem ve kurutlanma vardır. NİKOLSKY (+), İNTRAepidermal eritematöz gevşek bül, erozyon (skarsız iyileşir) görülür. TEN ve SJS'de ise hem bül SUBepidermaldir hem de mukoza tutulur.

KUTANÖZ ANTRAKS (DERİ ŞARBONU): Çevresinde ödem ve eritem bulunan ağrısız, kaşıntılı, kırmızı-kahverengi papül. Lezyonlar veziküllenir ve ardından ülserleşerek siyah bir eskar oluşturur. Etkeni Bacillus anthracis'tir. Oral siprofloksasin, levofloksasin veya doksisiklin kullanılır.

DERİ TÜBERKÜLOZLARI

Kutanöz TB Tipleri

Tip	Patofizyoloji	Klinik özellikler	Histopatolojik
EKZOJEN			
Primer inokülasyon (tüberküloz şankır)	• Kırık, deri veya mukoza yoluyla inokülasyon • Bireyin TB'ye karşı önceden bağışıklığı yoktur • Sıklıkla çocuklarda yüz ve ekstremitelerde	• Sert ve hassas olmayan ülser • Kalsifikasyon ile iyileşen LAP ve apse	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
Postprimer inokülasyon (TBC verrukoza kutis)	• Kırık, deri veya mukoza yoluyla inokülasyon • Bireyin TB'ye karşı önceden bağışıklığı vardır • Deri tutulumu ekzojen aşılamadan kaynaklanabilir.	• Elde Hiperkeratotik papül • Lenfadenopati yok/ paucibasiller	• Hiperkeratoz
ENDOJEN			
SKROFULODERMA (Türkiye'de sık)	• TB ile enfekte olmuş bitişik yapıların (lenf nodu, eklem, epididim) üzerindeki derinin tutulumu	• Akıntılı sinüs traktı, ülsere şişlik • Elementer lezyonu GOM	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
Otoinokülasyon	• Salgılar balgamla çıkarıldığında (pulmoner TB) veya geçtiğinde (GÜS veya GİS TB) vücut açıklıklarına inokülasyon	• Ağız boşluğu veya perine bölgesi • Hassas ülserler	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
HEMATOJEN			
LUPUS VULGARİS (EN SIK) (+endojen)	• Yüksek derecede TB'ye karşı önceden duyarlılaşmış • Tbc basilinin en az görüldüğü form (paucibasiller)	• Yüz veya boyun/ paucibasiller • Ülserasyon/skar ile plak veya nodül • Diaskopi: ELMA JÖLESİ nodülleri	• Spesifik olmayan özellikler
Primer Tbc MİLİARİS kutis diseminata	• Bağışıklığı baskılanmış bireylerde (kızamık / HIV) primer enfeksiyon odağından (akciğerler, meninksler) akut yayılım	• Gövde, uyluklar, kalçalar, genital • Yaygın papüller ve krutlu veziküller	• Nekrotizan vaskülit ile nonspesifik enflamasyon • Aside dirençli basiller
Tüberküloz gumma (metastatik TBC apsesi)	• Bağışıklığı baskılanmış bireylerde subakut yayılımı	• Akıntılı sinüs traktı, ülsere nodüller	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.Enfeksiyöz deri hastalığı ile etken karşılaştırması
Yalnız 1 (impetigo-S.Aureus)

3. Şüpheli bir alerjene maruziyet VE aşağıdakilerden en az ikisi (≥ 2): Gastrointestinal (Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare), Kardiyovasküler (Sistolik KB < 90 mmHg veya bazal değere göre ≥ %30 düşüş ve/veya mental durumda değişiklik, senkop, iskemik göğüs ağrısı, inkontinans, anüri), Solunum (Dispne, hipoksi, stridor, ses kısıklığı, vizing, öksürük), Deri/mukoza (Ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı, flushing (ciltte kızarma))

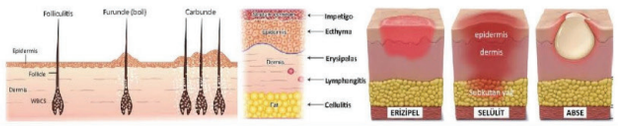
Anafilaksi için tanı kriterleri:

1. Ani olarak (dakikalar-saatler içinde) ortaya çıkan **deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri** (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudaklar/dil/uvula şişliği) **VE BUNLARDAN EN AZ BİRİ** A. Solunumun bozulması / B. Kan basıncında azalma / C. İnatçı GİS semptomları
2. Hasta için bilinen bir allerjen ile karşılaştıktan sonra dakikalar ve saatler içinde akut **hipotansiyon** veya **bronkospazm** veya **laringeal tutulum** (Stridor, Ses değişikliği, Odinofaji) (tipik cilt tutulumu olmasa da)

Tetikleyici alerjeni uzaklaştırın, Havayolu değerlendirmesi ve yönetimi, Oksijen: %100 FiO2 verin, Hipotansiyon varsa agresif IV sıvı resüsitasyonu (1–2 L %0,9 salin IV bolus), Hastayı supin pozisyona alın. ADRENALİN IM (intramüsküler) 1:1.000 (1 mg/mL) dozunu 1/2 ampül olarak, 1:2.000 (0,5 mg/mL) olan ürünü 1 ampül olarak, 1:4.000 (0,25 mg/mL) olan ürünü ise 2 ampül olarak erişkin maksimum doz olan 0,5 mg (0,01 mg/kg) olarak UYLUK ANTEROLATERALE uygulayın. Gerekirse her 5–15 dakikada bir tekrarlayın. Stabilizasyon sağlandıktan sonra, antihistaminik (avil) ve kortikosteroidler (metilprednizolon) ile yardımcı tedavi düşünün.

Anafilaksi̇de en önemli nokta tetikleyici alerjeni uzaklaştırmak ve mümkün olan en kısa sürede ADRENALİN uygulamaktır. Gecikme havayolu tıkanıklığına, solunum yetmezliğine, tedaviye dirençli şoka ve ölüme yol açabilir. 1:1.000'lik solüsyonun intravenöz verilmesi kardiyak aritmi/arreste yol açabilir.

BAKTERİYEL DERİ HASTALIKLARI



Klinik Bilimler 123. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 085

İMPETİGO (pyodermi): Yüzeysel epidermisi tutan cilt enfeksiyonu. S. aureus / S. Pyogenes (GAS) kaynaklıdır. Son derece bulaşıcıdır. Sıklıkla non-büllöz (S.aureus ve GAS), bazen büllöz (S.aureus) formda olabilir. Büllöz formda eksfolyatif toksin ile desmozomlar etkilenir ve Nikolsky (+) gevşek büller vardır. Non-büllöz formda Bal rengi krutlar izlenir. GAS ile APSGN, S.aureus ile haşlanmış deri sendromu (eksfolyatif toksin) gelişebilir. Ülsere ve iz bırakan formuna **EKTİMA** denir.
***ERİZİPEL ve SELÜLİT** (Klostridiyal (gangrenöz) selülit subkutan yağlı dokudadır, kas tutulumu OLMAZ. Klostridial Miyonekroz'da (gazlı gangren) ise olur.)

Erizipel ve Selülit Karşılaştırması

ERİZİPEL (Streptococcus pyogenes (GAS))	**SELÜLİT (Non-pürülan:** Streptococcus pyogenes // **Pürülan:** MSSA-MRSA)
Cilt bariyerinin bozulmasıyla (travma, lenfödem veya tinea pedis)	
üst dermis ve yüzeyel lenfatik enfeksiyonu	derin dermis ve subkutanöz yağ enfeksiyonu
Yüzde, alt ekstremitede hassas, iyi sınırlı, kabank eritem hızlı seyirli ve erken dönemde ateş	**nonpürülan** (belirsiz sınırlı, kabank olmayan tutulum) **nonpürülan** (yavaş, sonradan ateş), **pürülan** (follikülit/fronkül/karbonkül)
beta-hemolitik Streptokoklar için 1. basamak (penisilin V, amoksisilin). Kültürler GAS'ı doğrularsa (*penisilin G). Ciddi durumlarda IV seftriakson	
1. sıra: kloksasilin-sefaleksin-klindamisin//Hastaneye yatmış ve MRSA (+): vankomisin//Çocuk: sefuroksim// DM ayak: TMP-SMX ve metronidazol	

CİLT ABSELERİ: kıl folikülleri veya çatlaklarla invazyon sonucu oluşan pürülan kapsüllü koleksiyonlardır (En sık MSSA/MRSA). (Panton-Valentine lökosidin)



85

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.Enfeksiyöz deri hastalığı ile etken karşılaştırması
Yalnız 1 (impetigo-S.Aureus)

NEKROTİZAN FASİİT: Sıklıkla perineal bölge (Fournier gangreni) ve ekstremitelerde Subkutan doku ve derin fasya hasarı (Clostridium perfringens veya S pyogenes/S.aureus). Muayene ile orantısız ağrı. Krepitasyon alınabilir, tedavide acil cerrahi debridman ve geniş spektrumlu IV antibiyotik.

- **LUDWİG ANJİNASI:** Ağız tabanını oluşturan submandibular, sublingual ve submental boşluktan içeren hızla ilerleyen nekrotizan selülittir. Vakaların çoğu dental enfeksiyon nedenlidir. Ateş, ağız ağrısı, salya, disfaji ve boğuk ses vardır. Submandibular ödem,

Klinik Bilimler 123. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 086

ERİTRAZMA: Corynebacterium minutissimum etkendir. Koltuk altı, meme altı ve kasıkta görülür. Wood lambası ile KİREMİT KIRMIZISI renk. Eritromisin ile tedavi.

PYODERMA GANGRENOZUM: Ağrılı, hızla ilerleyen, kutanöz ülserlerle karakterize kronik likefaksiyon yapan nötrofilik dermatoz. Çoğunda İnflamatuar barsak hastalıkları (ÜLSERATİF KOLİT, Crohn), romatoid artrit veya malignitelerle birliktelik vardır. PG klinik tanıdır çünkü biyopsi bulguları spesifik değildir.

EKTİMA GANGRENOZUM: *Pseudomonas elastaz enzimiyle nötropenik hastalarda vasküler invazyon sonucu hemorajik nekrotik ülser oluşur (gluteal, perineal). Piyoderma gangrenozumdan farklı olarak, hastalarda tipik olarak sistemik enfeksiyon belirtileri (ateş) bulunur ve ağrı belirgin şekilde daha azdır.

STAFİLOKOKSİK HAŞLANMIŞ DERİ SENDROMU (RİTTER) (<6 yaş): Staf. Aureus eksfolyatif toksin st. granülosumdaki Dsg-1'i parçalar (dermo-epidermal sağlamdır). Keratinositler ayrılır, kopar ve soyulma oluşur. Üst epidermis dökülür. Mukoza KORUNUR. Perioral eritem ve kurutlanma vardır. NİKOLSKY (+), İNTRAepidermal eritematöz gevşek bül, erozyon (skarsız iyileşir) görülür. TEN ve SJS'de ise hem bül SUBepidermaldir hem de mukoza tutulur.

KUTANÖZ ANTRAKS (DERİ ŞARBONU): Çevresinde ödem ve eritem bulunan ağrısız, kaşıntılı, kırmızı-kahverengi papül. Lezyonlar veziküllenir ve ardından ülserleşerek siyah bir eskar oluşturur. Etkeni Bacillus anthracis'tir. Oral siprofloksasin, levofloksasin veya doksisiklin kullanılır.

DERİ TÜBERKÜLOZLARI

Kutanöz TB Tipleri

Tip	Patofizyoloji	Klinik özellikler	Histopatolojik
EKZOJEN			
Primer inokülasyon (tüberküloz şankr)	• Kırık, deri veya mukoza yoluyla inokülasyon • Bireyin TB'ye karşı önceden bağışıklığı yoktur • Sıklıkla çocuklarda yüz ve ekstremitelerde	• Sert ve hassas olmayan ülser • Kalsifikasyon ile iyileşen LAP ve apse	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
Postprimer inokülasyon (TBC verrukoza kutis)	• Kırık, deri veya mukoza yoluyla inokülasyon • Bireyin TB'ye karşı önceden bağışıklığı vardır • Deri tutulumu ekzojen aşılamadan kaynaklanabilir.	• Elde Hiperkeratotik papül • Lenfadenopati yok/ paucibasiller	• Hiperkeratoz
ENDOJEN			
SKROFULODERMA (Türkiye'de sık)	• TB ile enfekte olmuş bitişik yapıların (lenf nodu, eklem, epididim) üzerindeki derinin tutulumu	• Akıntılı sinüs traktı, ülsere şişlik • Elementer lezyonu GOM	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
Otoinokülasyon	• Salgılar balgamla çıkarıldığında (pulmoner TB) veya geçtiğinde (GÜS veya GİS TB) vücut açıklıklarına inokülasyon	• Ağız boşluğu veya perine bölgesi • Hassas ülserler	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller
HEMATOJEN			
LUPUS VULGARİS (EN SIK) (+endojen)	• Yüksek derecede TB'ye karşı önceden duyarlılaşmış • Tbc basilinin en az görüldüğü form (paucibasiller)	• Yüz veya boyun/ paucibasiller • Ülserasyon/skar ile plak veya nodül • Diaskopi: ELMA JÖLESİ nodülleri	• Spesifik olmayan özellikler
Primer Tbc MİLİARİS kutis diseminata	• Bağışıklığı baskılanmış bireylerde (kızamık / HIV) primer enfeksiyon odağından (akciğerler, meninksler) akut yayılım	• Gövde, uyluklar, kalçalar, genital • Yaygın papüller ve krutlu veziküller	• Nekrotizan vaskülit ile nonspesifik enflamasyon • Aside dirençli basiller
Tüberküloz gumma (metastatik TBC apsesi)	• Bağışıklığı baskılanmış bireylerde subakut yayılımı	• Akıntılı sinüs traktı, ülsere nodüller	• Kazeöz nekrozlu granülomatöz enflamasyon • Aside dirençli basiller

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.Enfeksiyöz deri hastalığı ile etken karşılaştırması
Yalnız 1 (impetigo-S.Aureus)

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

NEKROTİZAN YUMUŞAK DOKU İNFEKSİYONLARI

- Bu infeksiyonlar; doku nekrozu ile seyreden, dermis, subkutan doku, fasiya ve kas dokusunu tutabilen hızlı ilerleyen ve ölümcül olabilen infeksiyonlardır.
- Tıbbi ve cerrahi tedavinin birlikte uygulanması gereken acil bir kliniktir.
  1. **Nekrotizan selülit**
  2. **Nekrotizan fasiit**
  3. **Miyonekroz**
- **NEKROTİZAN SELÜLİT:** Deri ve deri alt dokusu tutan
- Paeruginosa nötropenik hastalar ve KGH'da ektima gangrenozum etkenidir.
- **Klostridial Selülit:** Sukutan dokuyu tutan anaerobik selülittir.
- **Vibrio vulnificus** deniz ürünü ve deniz suyuyla bulaşır, büllöz selülit ve sepsis yapabilir.
- Aeromonas hydrophila da immunsistemi normal bireylerde nekrotizan selülit yapar

Klinik Bilimler 123. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 192

NEKROTİZAN FASİİT

- Deri altı yağ doku ve derin fasiayı tutar. Enfeksiyon hastalıkları acillerindendir.

1. **Tip I Nekrotizan fasiit: Polimikrobiyaldir.** Anaerob bakteri (Peptostreptokok, Bacteroides türleri) ve fakültatif anaeroblar (E.coli, Proteus spp) birlikte etkendir.
   - S.pyogenes etken değildir.
2. **Tip II Nekrotizan fasiit (Streptokok gangreni):** Sıklıkla **S. pyogenes etkendir.**
   - Cerrahi kesi veya ısırık ile bakterinin direkt inokülasyonu veya hematojen yolla bakteriyemi ile fasia tutulumu sonucu gelişir.



Resim: Nekrotizan fasiit

Fournier Gangreni

- Erkek genital organların nekrotizan fasiitidir.
- Skrotum, perine, penis ve karın duvarına yayılabilir.
- Etken sıklıkla Streptococcus pyogenes'dir.
- Bazen S.aureus, barsak bakterileri ve anaeroblar etken olabilir. Bazı olgularda nekrotizan fasiit ile streptokokal toksik şok sendromu birlikte görülebilir.
- **Tedavi:** Nekrotik dokunun cerrahi debridmanı, uygun antibiyotik tedavisi, hiperbarik oksijen ve destek tedavidir.
- Grup A streptokok ve klostridial gangrende yüksek doz penisilin verilebilirç
- Mikst infeksiyonlarda klindamisin+ aminoglikozid veya beta-laktam/betamaz inhibitörü (ampisilin/sulbaktam vb.) kullanılabilir.

DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARI

- **Patogenez:** Hiperglisemiye bağlı nöropati ve vaskülopati rol oynar.
- Makro veya mikrovasküler yetmezlik ayakta iskemiye neden olur.
- **Etiyoloji:** Diyabetik ayak infeksiyonu **polimikrabiyaldir** (Gram (+), Gram (-), anaerob)
- Nekrotik ve gangrenle seyreden infeksiyonlarda olaya anaeroblar eklenir.

Dirençli bakteriler için risk faktörleri;
- Önceden antibiyotik tedavisi kullanımı
- Önceden yara infeksiyonu için hastanede yatış
- Osteomyelit için amputasyon uygulanması
- Hastanedeyken sekonder infeksiyon atağı geçirmek

MRSA için risk faktörleri;
- MRSA burun taşıyıcılığı ve kronik böbrek yetmezliği risk faktörleridir.

Pedis ve IDSA sınıflandırmasına göre diyabetik ayak infeksiyonun sınıflandırılması

Yaranın klinik görünümü	İnfeksiyon derecesi IDSA	İnfeksiyon derecesi PEDİS
Enflamasyona ait bulgu (eritem, ağrı, indurasyon, ısı artışı, duyarlılık) olmaması ve pürülan akıntı yoksa	İnfeksiyon yok	1
2 veya daha fazla eritemli alan, büyüklükleri 2 cm2' yi geçmemiş ülsere lezyon, infeksiyon deri ve/ veya cilt altı dokuyla sınırlı. Lokal ve sistemik belirti yoksa	Hafif	2
Sistemik ve metabolik olarak stabil hastada 2 cm'den büyük selülit,lenfanjit, gangren, yumuşak dokuda apse, fasia altına yayılmış kas, tendon,eklem ve kemiği tutan infeksiyon (Sistemik inflamatuvar yanıt (SİRS) bulguları yok	Orta	3
SİRS bulguları bulunan ve metabolik olarak stabil olmayan enfekte ayak yarası olan hasta (ateş, hipotermi, taşikardi, hipotansiyon, lökositoz	Ciddi	4

DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARI

- Fasiit, miyozit, miyonekroz ve yumuşak doku apseleri şeklinde olabilir.
- Evre 2 (hafif ınfeksiyon) selülit ve erizipel saptanır.
- Osteomyelit, en önemli sorundur, olguların %50-60'ında görülür.
- Amputasyon Riskine Bağlı Olarak Mortalite ve Morbiditede Artış Görülebilir.
- Osteomyelit tanısı kemik biyopsisinin mikrobiyolojik incelemesiyle konur.
- **Tanı:** Kemik sondajı, direkt grafi, MRG ve lökosit işaretli sintigrafi kullanılabilir.
- Charcot eklemi ile ayrımı yapılmalıdır, tarsometatarsal eklemi tutar ve deri bütünlüğü bozulmamıştır.
- Sedimentasyon hızının 70 mm/saat olması osteomyeliti destekler.
- MRG, sintigrafiye göre yumuşak dokudaki cerrahi sınırları daha iyi belirler.
- Charcot eklemi ile osteomyelit ayrımında sintigrafi MRG'a üstündür.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.DNA tamir defekti+BCC+SCC+Melanom
Kseroderma Pigmentozum

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Kansere Kalıtsal Yatkınlık	
Gen	**İlişkili sendrom**
Otozomal Dominant Kanser Sendromları (sık görülenler)	
RB	Familyal retinoblastom sendromu **(retinoblastom, osteosarkom), pinealoblastom**
TP53	**Li-Fraumeni** sendromu
APC	**Familyal adenomatöz polipozis sendromları** (FAP, Gardner, Turcot sendromu)
NF-1 (nörofibromin)	Nörofibromatozis tip 1
NF-2 (merlin)	Nörofibromatozis tip 2
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	**Herediter nonpolipozis kolon kanser sendromu (Lynch sendromu)**
PTCH1	Nevoid bazal hücreli kanser sendromu **(Gorlin Gotz sendromu)**
PTEN	**Cowden** sendromu
BRCA1, BRCA2	Herediter meme ve over karsinomu
CDKN2A (p16/p14)	**Familyal atipik multiple melanom sendromu:** malign melanom + pankreas kanseri
MEN1	Multiple endokrin neoplazi 1 (MEN1)

Klinik Bilimler 124. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 086

DNA Tamir Defekti İle Giden Otozomal Resesif Kanserler	
Nükleotid eksizyon tamir genleri	**Kseroderma pigmentozum** (deride SCC, BCC, malign melanomlar)
ATM	**Ataksi telenjektazi** (lösemi lenfomalar)
BLM	**Bloom sendromu** (lösemi lenfomalar)
DNA tamir genleri	**Fankoni anemisi** (lösemi lenfomalar)

KANSERİN MOLEKÜLER TEMELİ

- Kanser genleri 4 ana grupta incelenir.
  - **Protoonkogenler:** Hücrelerin çoğalmasını sağlayan protenleri kodlayan genlere **protoonkogen;** bunların mutant hallerine **onkogen** denir. Bu genlerde **tek bir alel de dahi** fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar **malign transformasyona** neden olabilir.
  - **Tümör süpresör genler:** Kontrolsüz hücre çoğalmasını engelleyen genlerdir. Bu gen mutasyonlarında kanser gelişebilmesi için **her iki allelde de** inaktive edici mutasyonlar gereklidir.
  - **Apoptozu düzenleyen genler:** Apoptozu indükleyen genlerde inaktive mutasyonlar, kanser gelişiminde rol oynar.
  - **DNA tamirinden sorumlu genler**

PROTOONKOJENLER

Growth faktör: FGF, HGF, TGF-α, PDGF-β
Growth faktör reseptör: ERBB1 (EGFR) / ERBB2 (HER2), RET, KİT, ALK, PDGFβR, FLT3
Sinyal ileti proteinleri: RAS; MAPK ve PI3K/AKT, BRAF, BCR-ABL, JAK-STAT, NOTCH1
Hücre Siklus Regülatörleri: Siklinler, Siklin bağımlı kinazlar
Nükleer Transkripsiyon Faktörleri: MYC, FOS, JUN , REL

BÜYÜME FAKTÖRLERİ (GF)

- Glioblastomlarda PDGF ve PDGF reseptör mutasyonları görülebilir.
- Ayrıca pek çok sarkomda TGF-alfa ve EGFR mutasyonları görülür.

BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİ (GFR)

- Bazı büyüme faktörleri GFR'ye bağlandığında **tirozin kinaz aktivitesine sahipken,** diğerleri downstream proteinlerin aktivitesini uyararak sinyal verir.
- **ERBB 1:** Epidermal growth faktör reseptör ailesidir. **ERBB1 (EGFR) nokta mutasyonu akciğer adenokarsinomunda** görülebilir. (bu adenokarsinomlar sigaradan bağımsız gelişir, kadınlarda daha sıktır ve prognozları daha iyidir) **ERBB1 overekspresyonu akciğerin skuamöz hücreli karsinomları,** baş boyun kanserleri ve glioblastomda sıktır.

İLGİLİ NOTLAR

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.DNA tamir defekti+BCC+SCC+Melanom
Kseroderma Pigmentozum

olmaz. Dolayısı ile bu farklılık sayesinde spesifik proteinler adenin metilasyonunu kullanarak yeni sentez edilmiş DNA'yı tarar. Eğer uygunsuz baz bulunursa GATC endonükleaz mutasyona sahip ipliği GATC'ye karşılık gelen bölgesinden keser. Daha sonra eksonükleaz bu ipliği sindirerek hatalı DNA'yı çıkarır. Bu defekt daha sonra baz eşleme kurallarına göre normal hücresel enzimler ile doldurulur. *Uygunsuz onarım en sık görülen kalıtımsal kanserlerden biri olan herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) ile ilişkilendirilmiştir.*

***2*-Baz Eksizyon Onarımı:** Pürinlerin N-glikozidik bağının termal labilliğinden ötürü spontan olarak ortaya çıkan DNA depürinasyonu 37°C'de 5000-10,000 hücre/gün oranında görülmektedir. Spesifik enzimler depürinasyona uğramış bölgeyi tanımakta ve fosfodiester omurga bozulmaksızın uygun pürin direk yerleştirilmektedir. DNA üzerinde bulunan sitozin, adenin ve guanin bazları deaminasyon ile sırasıyla; urasil, hipoksantin ve ksantine dönüşür. Bu bazların hiçbirinin normalde DNA'da bulunmaması nedeniyle spesifik **N-glikozilazların** bu anormal bazları tanıması ve DNA'dan çıkarması şaşırtıcı değildir. Bazın çıkarıldığı defekt bölgesi işaretlenir ve apürinik veya apirimidinik endonükleazın abazik şekeri eksize etmesine

Klinik Bilimler 124. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 366

dir. MUTHY ilişkili polipozis (MAP) sendromu baz eksizyon tamirinin bozulmasıyla ilişkilidir.

3-**Nükleotit Eksizyon-Onarımı:** Bu mekanizma 30 baz uzunluğuna kadar olan hasarlı DNA bölgelerinin replasmanında kullanılmaktadır. Bu tür bir DNA hasarına en sık, **ultraviyole (UV) ışığın oluşturduğu siklobütan pirimidin-pirimidin dimerleri** ve sigara içiminin oluşturduğu benzo[*a*]pyrene-guanin bileşikleri, oksidan stresler ve interkalasyon ajanlar sebep olur. İyonizan radyasyon, kanser kemoterapi ilaçları ve çevrede bulunan çeşitli kimyasallar; baz modifikasyonu, zincir kırıkları, karşı iplikler üzerindeki bazlarda çapraz bağlantılar ve diğer birçok defekte neden olmaktadır. Bu defektler nükleotit eksizyon-onarımı ismi verilen bir süreç ile onarılır. İlk iki onarım tipine göre daha fazla gen ürünü gerektiren bu kompleks süreç, defekti taşıyan ipliğin üzerindeki iki fosfodiester bağının hidrolizini gerektirir. İplik çıkarıldıktan sonra başka bir polimerazın etkisi ile tam baz eşleşmesi ile replasman yapılır ve uçları mevcut ipliklere DNA ligaz ile bağlanır.

Xeroderma pigmentosum (XP) otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Klinik sendrom güneş ışığına (ultraviyole) aşırı duyarlılık ile ardından multipl cilt kanserlerinin oluşumu ve erken yaşta ölümü içermektedir. Cilt kanseri gelişme riski 1000-2000 kat artmıştır. Kalıtımsal defekt hasarlı DNA'nın onarımını, özellikle timin dimerlerini içeriyor gibi görünmektedir. Xeroderma pigmentosum hastalarının hücre kültürlerinde nükleotit eksizyon-onarım süreci açısından düşük aktivite görülmektedir. Cockayke sendromu ve trikotiyodistrofi yine bu onarımın kusuru ile ilişkilidir.

4-**Homolog rekombinasyon ve homolog olmayan uçların birleşmesi:** ikisi de DNA'nın çift zincir kırıklarını onarır. İkisi arasındaki ayırım hücre döngüsünün fazına ve DNA kırığının tipine bağlıdır. G_0/G_1 fazlarındaki çift zincir kırıkları homolog olmayan uçların birleşmesi ile olurken; S, G_2 ve M fazında ise bu kırıklar homolog rekombinasyon ile tamir edilir. DNA'nın onarılması için, hücre döngüsünün gecikmesinden, durdurulmasına, apopitoz ve hücresel yaşlanmaya kadar uzanan geniş bir yelpazedir. Homolog olmayan uçların birleşmesi bozulduğunda; şiddetli kombine immün yetmezlik (severe combined immunodeficiency, SICD) ve radyasyona duyarlı ağır kombine yetmezlik (Radiosensitive Severe Combined Immunodeficiency, RS-SCID) ortaya çıkar. Homolog rekombinasyon bozulduğunda ise; ataksi telanjektazi benzeri bozukluk, Nijmegen kırılma sendromu, Bloom sendromu, Werner sendromu, Rothmund-Thomson sendromu ve meme kanser duyarlılığı (BRCA-1 ve BRCA-2) görülür.

DNA ve kromozomun bütünlüğü siklinlerin ve siklin bağımlı kinazların (CDK) da katıldığı bir süreçle tüm hücre döngüsü boyunca takip edilir. Takip, hücre döngüsünün dört farklı noktasında yapılır ve eğer bu kontrol noktalarından herhangi birinde defekt tespit edilirse onarım yapılıncaya kadar döngünün ilerlemesi durdurulur. Tümör süpresör bir protein olan **p53**, G1 ve G2 kontrol noktalarında kilit rol oynamaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.DNA tamir defekti+BCC+SCC+Melanom
Kseroderma Pigmentozum

- Malign melanom prognozunda en önemli faktörler tümörün kalınlığı (>1,5 mm ise kötü) ve vertikal yayılım derecesidir.
- Ülserasyon (kötü), Tümörü infiltre eden lenfositlerin sayısı ne kadar fazlaysa prognoz o kadar iyidir. Regresyon (kötü), Erkek (kötü), Gövde (kötü) prognozla ilişkilidir. (Uveal melanomda **lenfositik** infiltrasyon, **horizontal** yayılım, epiteloid hücre, monozomi 3 kötü, **silier-koroid** kötü)
- **CLARK: *1 (epidermis), *2 (papiller dermis), 3** (papiller-retiküler), **4 (retiküler), 5 (subkutan)**

ABCDE kriterleri: TAM KAT EKSİZYONEL BİYOPSİ ile BRESLOW KALINLIĞI

A: **Asimetri**
B: **İrregüler** borders (**düzensiz** sınırlar)
C: Color variegation (aynı lezyon içinde farklı pigmentasyon)
D: Diameter **> 6 mm**
E: Evolving over time (zamanlar boyut, şekil, renkte değişim)



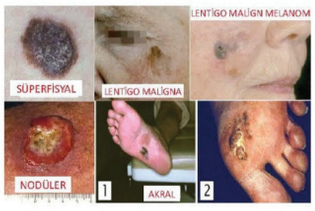
SÜPERfisyal melanom: EN SIK tip (% 70). ***İYİ** prognoz (geniş radyal büyüme). K: alt ekstremite, E: sırt **üst** taraf

NODÜLER melanom: 2. SIK tip (%30). EN KÖTÜ prognoz (hızlı vertikal büyür, radyal fazı yoktur). En sık gövdede. Renksiz amelanotik olabilir.

LENTİGO MALİGNA (lentigo malign melanom): EN İYİ prognozlu tip. **İN** SİTU (premalign). Yaşlıda sık el ve yüzde. Nevüs ilişkisi minimaldir.

AKRAL LENTİGİNÖZ melanom: Koyu tenli insanlarda el içi, ayak tabanında, güneş **İLİŞKİSİZ** ve kötü. Afrikan Amerikan ve Asyalılarda en sık tip.

DESMOPLASTİK melanom: Yaşlı, lokal agresif, Erkek, güneş gören bölgelerde



MUKOZAL melanom: Konjunktiva, intranazal, sinüs, GÜS (%45) mukozasından kaynaklanır. GÜS melanomu %90 kadındır ve kötüdür.

ÜVEAL melanom: Genel olarak nadir görülmekle birlikte, en sık görülen primer intraoküler malignitedir.

AMELANOTİK melanom: Lezyondaki melanositler çok az veya hiç pigment üretmez, renk deri renginden parlak pembe veya kırmızıya kadar değişir.

MAVİ (Blue) Nevus: Malign Melanom ile karışır. Selüler alt tipinden melanom gelişebilir. Yuvalanma göstermeyen, derinde ve fibrozis ile bir arada pigmente hücrelerden oluşur.

SPİTZ (iğsi ve epiteloid **hücreli) Nevus:** Çocuklukta sık. Klinikte hemanjiomla, histolojik olarak malign melanomla karışabilir.

HALO Nevus: Çocuklukta sık. Sıklıkla etrafı bir depigmentasyon halkasıyla çevrili. Etrafında lenfosit infiltrasyonu. Nadiren vitiligo ile ilişkilidir;

KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMA (MİKOZİS FUNGOİDES)

- Mikozis fungoides, kutanöz T hücreli lenfomanın en sık görülen formudur. Lösemik formuna sezary sendromu denir.
- Deri lezyonları yama, plak ve tümör olarak üç evreye ayrılır (Kaposi sarkomu gibi).
- Yama/plak evresinde serebriform nükleuslu T lenfositler, PAUTRİER mikroabseleri görülür. CD4 (+), CCR4(+), CCR10(+)
- Ekstranodal lenfomalar, GİS'den sonra en sık deride. Şiddetli kaşıntı, alopesi, palmoplantar hiperkeratoz ve bakteriyel

Klinik Bilimler 124. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 094

XERODERMA PİGMENTOZUM:

Kusurlu DNA nükleotid eksizyon onarım mekanizmalarından kaynaklanan nadir görülen kalıtsal (O.R) bir hastalıktır. UV radyasyonuna maruz kalma sonucu cilt ve göz hasarı (güneş yanığı, premalign ve malign cilt lezyonları, göz kuruluğu, fotofobi ve keratit) açısından yüksek risk altındadır. Solar lentigolar, kserozis ve poikiloderma gelişebilir. Kognitif (bilişsel) bozukluk, Sensörinöral işitme kaybı, Ataksi, Spastisite, Azalmış derin tendon refleksleri saptanabilir. Başlıca lezyonları eritem, vezikül, bül, hiperpigmentasyon, atrofi, telenjiektaziler, verrüköz ve papillomatöz lezyonlardır. Alt göz kapağında ektropiyon görülebilir. Püstül ise beklenmez. BCC, SCC, melanom, akciğer kanseri riski artmıştır. Prenatal amniyosentez / koryon villus örneklemesi ile tanı konabilir.



DERİ EKLERİNİN TÜMÖRLERİ

- Lezyonlar genellikle benigndir ancak bazen Cowden sendromundaki gibi iç organ malignitelerine eşlik edebilirler.
- **COWDEN sendromu:** PTEN geni bozuktur. Trichilemmomalarla birlikte meme, endometrium, tiroid kanseri ve iç organ maligniteleri eşlik eder.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.DNA tamir defekti+BCC+SCC+Melanom
Kseroderma Pigmentozum

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Mismatch Onarım (yanlış eşleşme): DNA kopyalandığında oluşan hataları düzeltir. Mesela adeninin karşısına timin yerine yanlışlıkla sitozin gelebilir. Kalıp DNA'da bulunan GATC sekanslarının adenin bazları **metillenirken** yeni zincirde metillenme olmaz. Eğer uygunsuz baz bulunursa GATC endonükleaz mutasyona sahip ipliği GATC'ye karşılık gelen bölgesinden keser. Daha sonra eksonükleaz bu ipliği sindirerek hatalı DNA'yı çıkarır ve polimerazlar bölgeyi tekrar uygun bazlar ile doldurur. Uygunsuz onarım en sık görülen kalıtımsal kanserlerden biri olan **herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC)** ile ilişkilendirilmiştir.

Baz Eksizyon Onarımı: Pürinlerin N-glikozidik bağının termal labilliğinden ötürü spontan olarak ortaya çıkan DNA depürinasyonu 37°C'de 5000-10,000 hücre/gün oranında görülmektedir. Spesifik enzimler depürinasyona uğramış bölgeyi tanımakta ve fosfodiester omurga bozulmaksızın uygun pürin direk yerleştirilmektedir. DNA üzerinde bulunan sitozin, adenin ve guanin bazları deaminasyon ile sırasıyla; urasil, hipoksantin ve ksantine dönüşür. Bu bazların hiçbirinin normalde DNA'da bulunmaması nedeniyle spesifik **N-glikozilazların** bu anormal bazları tanıması ve DNA'dan çıkarması şaşırtıcı değildir. Bazın çıkarıldığı defekt bölgesi işaretlenir ve apürinik veya apirimidinik endonükleazın abazik şekeri eksize etmesine olanak tanınır.

Klinik Bilimler 124. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 101

Nükleotit Eksizyon-Onarımı: Bu mekanizma 30 baz uzunluğuna kadar olan hasarlı DNA bölgelerinin replasmanında kullanılmaktadır. Bu tür bir DNA hasarına ensik, **ultraviyole (UV)** ışığın oluşturduğu siklobütan **pirimidin-pirimidin dimerleri** ve sigara içiminin oluşturduğu benzo[a]pyrene-guanin bileşikleri, oksidan stresler ve interkalasyon ajanlar sebep olur. İyonizan radyasyon, kanser kemoterapi ilaçları ve çevrede bulunan çeşitli kimyasallar; baz modifikasyonu, zincir kırıkları, karşı iplikler üzerindeki bazlarda çapraz bağlantılar ve diğer birçok defekte neden olmaktadır. Bu defektler nükleotit eksizyon-onarımı ismi verilen bir süreç ile onarılır. **Xeroderma pigmentosum (XP)** otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Klinik sendrom güneş ışığına (ultraviyole) aşırı duyarlılık ile ardından multipl cilt kanserlerinin oluşumu ve erken yaşta ölümü içermektedir. Cilt kanseri gelişme riski 1000-2000 kat artmıştır. Xeroderma pigmentosum hastalarının hücre kültürlerinde nükleotit eksizyon-onarım süreci açısından düşük aktivite görülmektedir. Cockayke sendromu ve trikotiyodistrofi yine bu onarımın kusuru ile ilişkilidir.

Homolog rekombinasyon ve homolog olmayan uçların birleşmesi: ikisi de DNA'nın çift zincir kırıklarını onarır. İkisi arasındaki ayrım hücre döngüsünün fazına ve DNA kırığının tipine bağlıdır. G_0/G_1 fazlarındaki çift zincir kırıkları homolog olmayan uçların birleşmesi ile olurken; S, G_2 ve M fazında ise bu kırıklar homolog rekombinasyon ile tamir edilir.

DNA ve kromozomun bütünlüğü siklinlerin ve siklin bağımlı kinazların (CDK) da katıldığı bir süreçle tüm hücre döngüsü boyunca takip edilir. Takip, hücre döngüsünün dört farklı noktasında yapılır ve eğer bu kontrol noktalarından herhangi birinde defekt tespit edilirse onarım yapılıncaya kadar döngünün ilerlemesi durdurulur. Tümör süpresör bir protein olan **p53**, G1 ve G2 kontrol noktalarında kilit rol oynamaktadır.

Artan p53 seviyeleri, beraberce hücre döngüsünü geciktiren gen topluluklarını aktive eder ve bu sayede **siklin bağımlı kinaz**ların inhibisyonuna sebep olur. Siklin bağımlı protein kinazların inhibisyonu ise hücre döngüsünün ilerleyişini durduracaktır. Eğer DNA hasarı onarılamayacak düzeyde ise hücre p53'e bağlı şekilde **apoptozis**e gider. Bu durumda p53, apoptozisi indükleyen bir grup genin aktivasyonuna neden olur.

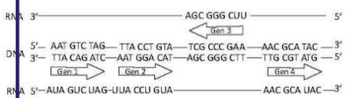
RNA SENTEZİ, İŞLENMESİ VE MODİFİKASYONU

DNA'dan RNA molekülünün sentezi RNA polimeraz enzim grubunun ve birçok ilişkili proteinin rol aldığı kompleks bir süreçtir. Primer transkriptin sentezi için gerekli genel adımlar; başlangıç (inisiasyon), uzama (elongasyon) ve sonlanmadır (terminasyon). DNA ve RNA sentezi birbirinden aşağıdaki bakımlardan farklıdır:

1. RNA sentezinde deoksiribonükleotitler değil **ribonükleotitler** kullanılır.
2. Tamamlayıcı baz olarak timin yerine **urasil** kullanılır.
3. RNA sentezinde görev alan enzim RNA polimeraz transkripsiyona başlamak için **primer gerektirmez**. RNA polimeraz bir nükleotitin ribozunun 3'-OH grubu ile diğer nükleotitin ribozunun 5' ucundaki fosfat grubunu fofsfodiester bağı ile bağlar.
4. Genomun sadece **belirli bir kısmı RNA'ya kopyalanırken**, DNA replikasyonu sırasında genomun tümü kopyalanır.
5. RNA transkripsiyonu sırasında **düzeltme fonksiyonu** mevcut değildir.

Bir DNA kalıbından, **RNA polimeraz (DNA bağımlı RNA polimeraz)** sayesinde gerçekleşen RNA sentezine **transkripsiyon** denir. RNA polimeraz enzimleri, DNA'nın kalıp ipliğindeki bilgiyi RNA'ya transkribe eden altı farklı protein parçasından (5 parça enzimin çekirdek kısmını oluşturur, altıncı parça yapıdan ayrılabilen sigma (σ) parçasıdır) oluşan oldukça büyük enzimlerdir, enzimin çalışması için çinko (Zn) gereklidir.

RNA polimeraz enzimi de kodlama işlemini ancak 3'→5' yönündeki zinciri okuyarak yapar ve buna karşılık gelen antiparalel 5'→3' RNA zincirini sentezler. RNA molekülüne transkribe edilen veya kopyalanan zincir (3'-5' yönündeki zincir; template strand), **kalıp DNA zinciri** olarak isimlendirilir. Diğer DNA zinciri (kalıp olmayan DNA zinciri ve 5'-3' yönündeki zincir; coding strand) sıklıkla genin **kodlama zinciri** olarak isimlendirilmektedir. Böyle adlandırılmasının nedeni, timin urasil değişikliği dışında kodlanan RNA ile 5'→3' DNA zincirinin aynı baz içeriğine sahip olmasıdır.



Şekil: RNA transkripsiyonu

PROKARYOTİK RNA SENTEZİ

RNA sentezi üç fazda gerçekleşir; **inisiasyon (başlama)**, **elongasyon (uzama)** ve **terminasyon (sonlanma)**. Genellikle transkripsiyon başlangıç noktasının 25-30 baz çifti öncesinde **TATA kutusu** (TATA box) denen bir bölge mevcuttur. Sentez sırasında **transkripsiyon faktörleri** denen proteinler DNA'ya bağlanmak için gereklidir.

RNA polimeraz, DNA kalıbı üzerinde **promotor** denilen bölgeye bağlanır ve DNA kalıbını 3'→5' yönünde okur ve bir sonlanma dizisine ulaşıncaya kadar 5'→3' yönünde tek sarmallı bir RNA molekülü sentezler.

Transkripsiyon başladıktan ve birkaç nükleotit yerleştirildikten sonra RNA polimeraz enziminin subunitlerinden biri olan sigma (σ) alt parçası yapıdan ayrılır. Uzama fazı boyunca DNA çift zinciri açılır uygun baz yerleştirilir. RNA molekülünün 5' ucundan oluşmaya başlaması takip ederken RNA molekülünün **elongasyon**u 5' ucundan 3' ucuna doğru, kalıba antiparalel olacak şekilde devam eder.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.DNA tamir defekti+BCC+SCC+Melanom
Kseroderma Pigmentozum

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Tablo (Soru 25): Mikrobiyal Onkogenez

Etken	Tip	Onkojenik Mekanizma	İlgili Kanser(ler)
EBV	DNA Virüsü	CD21 üzerinden B hücrelerini enfekte eder. Onkogenezi viral proteinler üzerinden sağlar.	Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, Nazofarinks karsinomu, DBBHL, mide kanseri
HTLV-1	RNA Virüsü	**TAX geni** üzerinden etkili, FOXP3 ekspresyonu görülür.	Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma
HPV (16,18,31)	DNA Virüsü	**E6 → p53 yıkımı + TERT aktivasyonu E7 → Rb inhibisyonu → E2F serbestleşir → G1-S geçiş**	Serviks, vulva, vajen, anüs, orofarinks, larinks, özofagus kanseri
HBV	DNA Virüsü	**HBx proteini** → hepatoselüler karsinoma	Hepatoselüler karsinoma
HCV	RNA Virüsü	**Core proteini + kronik inflamasyon** → hepatoselüler karsinoma	Hepatoselüler karsinoma
HHV-8	DNA Virüsü	**Tat proteini**	Kaposi sarkomu, Primer efüzyon lenfoması
Helicobacter pylori	Bakteri	**Cag A toksini + kronik inflamasyon**	MALToma (mide), Mide adenokarsinomu

Doğru Cevap: A

26. HPV'nin E6 proteini, kanser yapıcı etkisini hangi genin fonksiyonlarını bozarak yapar?

A) Ras B) Bcl2 C) P53 D) Myc E) Rb

HPV'nin E6 proteini, insan papilloma virüsünün (HPV) **onkoproteinlerinden** biridir.

- E6 proteini → **p53 tümör supresör proteinini** bağlayarak ve onun **proteazom yoluyla degradasyonunu** artırarak etkisiz hale getirir.
- p53 kaybı → **apoptozun önlenmesi**, DNA hasarına rağmen hücre döngüsünün devam etmesi → **kanserleşme**.

HPV ayrıca **E7 proteini** aracılığıyla **Rb** proteinini de inhibe eder. HPV'nin bu çift etkisi (E6 → p53 + E7 → RB) → başta **serviks karsinomu** olmak üzere birçok **anogenital ve orofaringeal kanserin** temel patogenezinde rol oynar.

Ras → Onkogen olarak rol alır → HPV E6 ile doğrudan ilişkisi yok.

B) Bcl2 → Apoptoz inhibitörü → E6'nin primer hedefi değil.

Myc → Onkogen → E6 tarafından doğrudan hedeflenmez.

Rb → HPV'nin **E7 proteini** Rb'yi inhibe eder, E6'nin değil.

Doğru Cevap: C

27. Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonunda görülen koilositik değişimden sorumlu molekül aşağıdakilerden hangisidir?

A) E5 B) E6 C) E7 D) E8 E) E9

HPV'nin E5 proteini, endoplazmik retikulum ve golgi membranlarında etkili olan küçük, hidrofobik bir proteindir. E5, hücrede **epitelyal hücre farklılaşmasını bozar**, koilosit oluşumunu tetikler. → **Koilositik değişim:** hücre çekirdeğinin büyümesi + düzensizleşmesi + etrafında *halka tarzı perinükleer boşluk* oluşmasıdır.

Koilosit HPV infeksiyonunun **patognomonik morfolojik bulgusu** olarak kabul edilir.

Diğer proteinlerin görevleri:

- **E6 → p53 yıkımı + TERT ekspresyonunu artırma** → hücresel ölümsüzleşme sağlar.
- **E7 → Rb proteinine bağlanma → E2F serbestleşir → G1-S geçişini hızlandırır** → hücresel proliferasyon.

Doğru Cevap: A

28. Aşağıdaki virüslerden hangisi Bcl-2'yi arttırıp apoptozu azaltarak onkojenik etkide bulunur?

A) HTLV-1 B) HPV C) CMV
D) EBV E) HBV

- **EBV (Epstein-Barr Virus), Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, Nazofarinks karsinomu** gibi çeşitli malignitelerin etyolojisinde rol oynar.
- **Latent membrane protein-1 (LMP-1)** üretir. → **LMP-1, Bcl-2 ekspresyonunu arttırır**. → Bu sayede **apoptozu inhibe eder**, hücreyi yaşamaya teşvik eder.
- Ayrıca **proliferasyon ve hücre ölümsüzleşmesine** katkıda bulunur.

HTLV-1: TAX proteini ile proliferasyon artışı yapar (bcl-2 üzerinden değil).

HPV: E6 (p53 yıkımı), E7 (Rb yıkımı) üzerinden onkojenik etki gösterir.

CMV: Apoptoz üzerine etkisi vardır ama primer Bcl-2 üzerinden etki eden belirgin viral mikroorganizma değildir.

HBV: HBx proteini üzerinden proliferasyon ve genom instabilitesi yapar.

Doğru Cevap: D

29. Aşağıda verilen virüs – tümör mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) HTLV-1 → Tax geni B) HPV → E6 proteini
C) EBV → LMP-1 D) HBV → HBx geni
E) HCV → E7 proteini

Doğru eşleştirmeler:

HTLV-1 → Tax geni: T-hücreli lösemi/lenfoma gelişiminde **Tax** geni önemli onkojenik rol oynar.

HPV → E6 proteini: E6 → **p53 yıkımı** → hücre döngüsü kontrolünün kaybı → onkojenik etki.

EBV → LMP-1: Latent membrane protein-1 → **Bcl-2 artışı** →

Klinik Bilimler 124. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 073

30. I. Nörofibromatozis tip 1
II. Kseroderma pigmentozum
III. Li-Fraumeni sendromu
IV. Ataksi telenjiektazi
V. Cowden sendromu

Yukarıdakilerden hangisi ya da hangileri otozomal dominant geçiş gösteren kanser sendromlarına örnektir?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) I, III
D) I, II, III E) I, III, V

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.DNA tamir defekti+BCC+SCC+Melanom
Kseroderma Pigmentozum

Klinik Bilimler 124. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 074

Otozomal dominant geçişli kanser predispozisyon sendromları:
Nörofibromatozis Tip 1 (NF1 gen mutasyonu) → Otozomal dominant geçer.
→ **Nöral tümörler** (nörofibroma, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, optik gliom vb.) gelişme riski artar.
Li-Fraumeni sendromu (TP53 mutasyonu) → Otozomal dominant geçer. → Farklı solid tümörlere eğilim: meme ca, osteosarkom, sarkom, beyin tümörü vb.
Cowden sendromu (PTEN mutasyonu) → Otozomal dominant geçer. → Meme ca, tiroid ca, endometrium ca riski ↑.
Kseroderma pigmentozum → Otozomal resesif geçer. → DNA tamir defekti (nükleotid eksizyon tamiri bozukluğu) → deri ca riski ↑.
Ataksi telenjiektazi → Otozomal resesif geçer. → ATM gen mutasyonu → lenfoma, lösemi riski ↑. **Doğru Cevap: E**

31. Philadelphia kromozomundaki BCR-ABL translokasyonu (t(9;22)) aşağıdakilerden hangisine yol açarak onkojenik sinyal oluşturur?

A) Büyüme faktörü gibi davranarak
B) Tirozin kinaz aktivitesi göstererek
C) Transkripsiyon faktörü gibi davranarak
D) Büyüme faktörü reseptörü gibi davranarak
E) Apoptozu inhibe ederek

- **Philadelphia kromozomu → t(9;22)(q34;q11)** translokasyonu sonucu oluşur.
- Bu translokasyonla **BCR** ve **ABL** genleri birleşir → **BCR-ABL füzyon geni** oluşur.
- BCR-ABL proteini → **anormal tirozin kinaz aktivitesi** gösterir.
- Bu kinaz aktivitesi **proliferasyonu artırır**
- Özellikle **kronik miyeloid lösemi (KML)** ve bazı **ALL** olgularında Philadelphia kromozomu görülür.

Doğru Cevap: B

32. VHL geni hücre büyümesini-gelişmesini aşağıdakilerin hangisi üzerinden durdurur?

CTS FOCUS

A) RAS inhibisyonu
B) PI3K/AKT sinyal inhibisyonu
C) HIF-1 alfa inhibisyonu
D) Hedgehog sinyal inhibisyonu
E) Ras sinyal transdüksiyonu

VHL geni anjiyogenezde rol alan HIF-1 alfa blokajı yaparak büyümeyi durdurur. **NF-1** geni ras inhibisyonu yaparak, **PTEN** geni PI3K/AKT sinyal inhibisyonu yaparak, **PTCH** geni Hedgehog sinyal inhibisyonu yaparak büyümeyi durdudur. Bunlar tümör süpresör gendir.
Bir protoonkogen olan **BRAF** ise Ras sinyal transdüksiyonu yaparak mitozu sağlar.
HIF 1 -alfa inhibisyonu yaparak anjiyogenezi engelleyen gen...VHL **Doğru Cevap: C**

33. Aşağıdakilerin hangisinde sendrom-bozukluk olan gen doğru olarak eşleşmiştir?

CTS FOCUS

A) Ailevi mide kanseri-CDH
B) Ailevi paraganglioma sendromu-TP53
C) Cowden sendromu-BRCA 1/2
D) Li-Freumeni sendromu- SDHB
E) Ailevi meme-over kanser sendromu-PTEN

CDH geni E-kaderin proteinini kodlar. Bu gen mutasyonunda **ailevi mide kanseri** ve **memenin lobüler kanseri** ortaya çıkar.
Cowden sendromunda PTEN mutasyonu görülür.
Li-Freumeni sendromunda TP53 gen mutasyonu vardır.
Ailesel meme-over kanser sendromunda BRCA-1/2 mutasyonu görülür.
Ailevi paraganglioma sendromunda SDHB ve SDHD gen mutasyonları vardır.
E-kaderini kodlayan gende mutasyon olunca ortaya çıkan kalıtsal sendrom...Ailevi mide kanseri

Doğru Cevap: A

34. Von Hippel Lindau sendromunda aşağıdaki bulgulardan hangisinin görülmesi beklenmez?

CTS FOCUS

A) Serebellar hemanjiyoblastom
B) Retinal anjiyom
C) Renal hücreli karsinom
D) Feokromasitoma
E) Kardiyak rabdomiyom

VHL geni, Von-Hippel Lindau proteinini kodlar. Bu protein **hipoksi ile indüklenen faktör (HIF1 alfa) inhibitörüdür.** Otozomal dominant mutasyonu ile meydana gelen sendrom Von-Hippel Lindau (VHL) sendromudur. VHL sendromunun tipik bulguları, **serebellar hemanjiyoblastom, retinal anjiyom, renal hücreli karsinom, feokromasitoma ve visseral kistlerdir.**
Serebellar pilositik astrositom, çocuklarda, serebellumda yerleşen, grade 1 glial tümördür. En iyi prognozlu beyin tümörüdür. Rosenthal fibrillerinin varlığı ile karakterizedir. Nörofibromatozis tip 1'de görülebilir.
Optik sinir gliomu, edinsel ya da ailesel olarak nörofibromatozis tip 1'de görülebilir.
Tiroid papiller karsinomu, ailevi sendromlardan familyal adenomatöz polipozis (FAP) sendromuna eşlik edebilir.
Kolon adenokarsinomu, sıklıkla edinseldir olarak görülen malign tümördür. FAP, Gardner, Turcot, Lynch gibi otozomal dominant sendromlara eşlik eder.
Kardiyak rabdomiyom, renal anjiyomiyolipom ve adenoma sebaseum **tuberoz skleroz** sendromunda görülür.
Von hippel lindau sendromunun bulguları nelerdir.... Serebellar hemanjiyoblastom, retinal anjiyom, renal hücreli karsinom, feokromasitoma ve visseral kistlerdir.

Doğru Cevap: E

35. Aşağıdaki tümör baskılayıcı genlerden hangisinin mutasyonu böbrek kanserleri, feokromasitoma ve böbrek kistlerine eşlik eder?

A) VHL B) WT-1 C) NF-1 D) APC E) RB

VHL (von Hippel-Lindau) geni → kromozom **3p25-26** üzerinde yer alır. Bir **tümör süpresör** gendir. VHL proteini, **HIF-1α (Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1α)** yıkımından sorumludur → bu mekanizma bozulursa anjiyogenezi ve proliferasyonu teşvik eden genler aktifleşir. **VHL mutasyonları → von Hippel-Lindau hastalığına** neden olur.
Klinik tablo:
- **Böbrek hücreli karsinom (Renal hücreli karsinom - RCC)**
- **Feokromositoma**
- **Böbrek kistleri**
- **Hemanjiyoblastomlar** (özellikle SSS ve retina)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.DNA tamir defekti+BCC+SCC+Melanom
Kseroderma Pigmentozum

43. Aşağıda verilen genlerin hangisinde inaktivasyon mutasyonu gelişmesi pankreas adenokanseri oluşumuna neden olmaz?

A) CDKN2A B) P53 C) KRAS
D) SMAD4 E) BRCA2

Kanser gelişiminde proto-onkogenlerde aktivasyon görülürken, tümör supressör genlerde ise inaktivasyon görülür. Seçeneklere bu gözle bakıldığında sadece KRAS'ın proto-onkogen olduğu rahatça seçilebiliyor.
Pankreas adenokarsinomunda görülen genetik değişiklikler:

Tablo (Soru 43): Retinoblastom Proteininin Fonksiyonları

Proto-Onkogen Aktivasyonları	Tümör Supressör Gen İnaktavasyonları
• KRAS (12p) (en sık) • AKT2 • MYC	• CDKN2A/p16 (en sık) • P53 • SMAD4 • BRCA2

Doğru Cevap: C

44. Enerji ve besin seviyesi azaldığında hücre büyümesini durduran, ayrıca mutasyonunda Peutz-Jeghers sendromu oluşan gen aşağıdakilerden hangisidir?

A) Von Hippel Lindau (VHL)
B) Retinoblastom (Rb)
C) Serin/treonin kinaz-11 (STK-11)
D) Wilms tümörü-1 (WT-1)
E) Nörofibromatozis-1 (NF-1)

STK-11 (aynı zamanda LKB1 olarak da bilinir) → tümör süpresör gendir. Normalde enerji ve besin seviyesi düşük olduğunda → **mTOR yolunu baskılar** → hücre büyümesi durur.
Peutz-Jeghers sendromu: STK-11 gen mutasyonu sonucu oluşan **otozomal dominant** bir sendromdur.
Klinik tablo:
- **Hamartomatöz polipler** → GİS'de (özellikle ince barsakta)
- **Mukokutanöz pigmentasyon** (ağız çevresi, dudaklar, eller)
- **Artmış malignite riski**: pankreas, mide, ince barsak, kolon, over, meme, testis tümörleri

Doğru Cevap: C

45. Meme kanseri ile ilişkili BRCA-1 ve BRCA-2 tümör baskılayıcı genlerin temel etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?

A) DNA onarımı B) Apoptoz
C) Sinyal iletimi D) Hücre siklus kontrolü
E) Hücre adezyonu

BRCA-1 ve BRCA-2:
- Tümör süpresör gendir ancak DNA onarımında görev yapar.
- BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu ile giden kalıtsal kanser sendromu **herediter meme ve over karsinomudur.**
- **BRCA1:** kadınlarda meme (triple negatif) ca ve overde tip 1 yüksek grade seröz + tubal karsinomlar
- **BRCA2:** kadın ve erkeklerde meme ca, prostat, pankreas ca, KLL

Sinyal iletimi → genellikle **tirozin kinaz reseptörleri, RAS, MAPK yolakları** gibi yapılar tarafından düzenlenir.
Hücre siklusunu doğrudan **düzenleyen** ana tümör baskılayıcılar → **p53, RB** gibi genlerdir.

Klinik Bilimler 124. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 078

46. Aşağıdakilerden hangisi DNA onarım genlerinde defekte bağlı ortaya çıkan hastalıklardan biri değildir?

A) Ataksi telenjiektazi
B) Kseroderma pigmentozum
C) Bloom sendromu
D) Lynch sendromu
E) Fanconi sendromu

Fanconi sendromu değil, Fanconi anemisi DNA tamir bozukluğu ilişkilidir.
Renal tübül defektine bağlı bir durumdur → **proksimal tübül reabsorbsiyon bozukluğu** sonucu gelişir.**DNA onarım defekti** ile doğrudan ilgili değildir.
Ataksi telenjiektazi, kseroderma pigmentozum ve **Bloom sendromu otozomal resesif** kalıtılan **DNA tamir bozukluğu** ile ilişkili tablolardır.
Lynch sendromu (Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser, HNPCC) → Mismatch repair (MMR) geni defekti (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) → mikrosatellit instabilitesi ilişkildir. **DNA tamir bozukluğu olmasına rağmen** tümör supressör gen bozukluklarına benzer şekilde **OD kalıtım** izlenir.

Doğru Cevap: E

47. Bir çalışma için çok sayıda polibi ve çıkan kolon kanseri olan 30-50 yaşlarındaki hastalardan hücreler alınıyor. Lezyonlardan alınan hücrelerin moleküler analizinde hPMS1, hPMS2 ve hMLH1 genlerinde değişiklikler saptanıyor.

Bu çalışmadan çıkarılabilecek en iyi sonuç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kanser gelişimi çok aşamalı bir süreçtir.
B) DNA'nın onarılamaması karsinojeniktir.
C) Birçok onkojen translokasyon ile aktive olur.
D) Tümör inisiyatörler mutajeniktir.
E) Tümör promotörler proliferasyonu indükler.

Burada belirtilen **hPMS1, hPMS2 ve hMLH1** genleri → **Mismatch Repair (MMR)** genleridir. MMR genlerindeki mutasyonlar → **DNA onarımının bozulmasına** yol açar. Onarılamayan **mismatch'ler → mikrosatellit instabilitesine** ve **kanser gelişimine** zemin hazırlar (özellikle HNPCC/Lynch sendromu ile ilişkili kolorektal kanserlerde).

D) Tümör inisiyatörler mutajeniktir. → Bu genel bir bilgi olmakla birlikte, **bu çalışmada kimyasal mutajen etkisi değil, endojen DNA onarım defekti** gösterilmiş.

E) Tümör promotörler proliferasyonu indükler. → **Promoter etkisi** burada araştırılmamış; **onarılamayan DNA hasarının karsinojenik etkisi** gösterilmiş.

Doğru Cevap: B

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 125

125.Konuşma bozuk ama akıcı + ekolali + tekrar korunmuş
Transkortikal sensoryal afazi

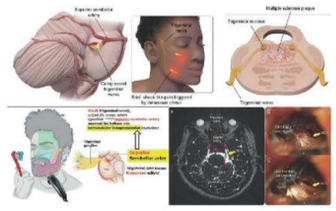
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

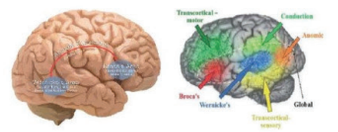
1) 30 65 yaş Erkek, son 3 aydır artan sol şakak baş ağrısı, sol temporal hassas, **ESH** ↑, **CRP** ↑, Hb:10, BT: Normal → **TEMPORAL ARTERİT**

TRİGEMİNAL Nevralji (EN SIK)

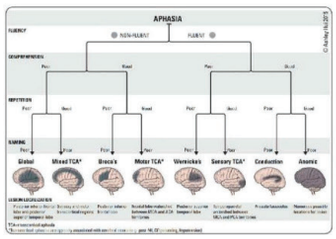
(**süperior serebellar** arter **kompresyonu !!!) // MS // İdiopatik**
Tek taraflı, **Kısa** süreli, **elektrik çarpar** tarzda
Konuşma, diş fırçalama, sakal traşı, havluyla kurulanma, yemek yeme
SUNCT'tan farkı *****otonom bulgular** YOK !!!
****KARBAMAZEPİN** (ilk tercih), pregabalin, gabapentin



1) Trigeminal nevraljide tercih edilecek ilaç ? → **Karbamazepin**
2) **54** yaş **K** kulak içine vuran ani, yanıcı, 1-2 dk, konuşurken-yemek yerken başlayan, tekrarlayan ağrı (Trigeminal nevralji) → **Karbamazepin**
3) **42** yaş **K** solda ani-şiddetli, elektrik çarpan, yemek yerken, yüzünü kurularken oluşan ağrı ve MR: N → **Trigeminal nevralji**



1) Konuşması uzun duraklamalarla bölünmüş, zorlanarak konuşan hastada **Broca** tanısı koyabilmek için gereken → **tekrarlama bozuk olmalı**
2-3-4) MOTOR afazi'de lezyon → **BROCA** alanı → **FRONTAL** lobda
5) Sağ hemiparezi + Kelimeleri söylemekte zorluk + telegrafik konuşma, tekrarlama bozuk, anlama normal → **BROCA/FRONTAL**
6) **MCA** inmesinde perisilvian nekroz ile oluşan afazi → **GLOBAL**
7) 60 yaş **saçmalayarak** geldi, **tekrarlama bozuk** → **WERNİCKE**
8) Cisimlerin isimlerini bulmada zorluk → **ANOMİK** afazi
9) Konuşma akıcı, anlama iyi, **tekrar** ağır **bozuk** → **İLETİM** afazi
10) Soruları yanıtlamak yerine **tekrarlıyor** → **TRansKORtikal** motor



KONUŞMA VE DİĞER YÜKSEK KORTİKAL

Klinik Bilimler 125. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 013

Afazi Çeşitleri

AFAZİ tipi	Konuşma	Anlama	Tekrarlama
BROCA **(motor)** **İnferior** frontal	Akıcı **değil**	Normal	**Bozulmuş**
TRansKORtikal **motor**	Akıcı **değil (Broca)**	Normal	Normal
WERNİCKE **(duyu)** **Süperior** temporal	Akıcı, ama **saçmasapan**	**Bozulmuş**	**Bozulmuş**
TRansKORtikal **duyu**	Akıcı	**Bozulmuş** (Wernicke)	Normal
İletim (kondüksiyon) (arkuat fasikül)	Akıcı	Normal	Bozulmuş
Anomik **(Amnestik)**	Kelime güçlüğü	Normal	Normal
Global	Akıcı **değil**	**Bozulmuş**	**Bozulmuş**

Yüksek Kortikal Fonksiyon Bozuklukları

ALEKSİ/ AGRAFİ	Okuyamama (**vizüel**, parietal), yazamama (parietal)
AKALKULİ	**Hesap yeteneği bozuk** (dominant parietal lob)
AGNOZİ	Duyusal bir bozukluk olmadan, o duyu aracılığı ile öğrendiği şeyi tanıyamama Vizüel (oksipital), İşitsel (temporal), **Taktil** (parietal)
Astereognozi	Gözler kapalı iken **elin içine konulan cismi** (şekil, büyüklük) tanıyamama
APRAKSİ	Parezi, duyu defisiti veya koordinasyon bozukluğu olmadan öğrenilmiş **beceri**, gerektiren hareketlerin yapılamaması veya **beceriksiz** şekilde yapılması

İLGİLİ NOTLAR

konuşması bozuk fakat konuşma akıcı denilmiş. Konuşmanın bozuk olmasına neden olan duyusal komponent yani anlama kısmı. Aksi durumda konuşma akıcı olmazdı. Wernicke'de de akıcıdır fakat tekrar korunmamıştır. Hasta anlamadığı için patolojik ekolali bulgusunu gösteriyor. Anomik afazide ekolali beklemiyoruz. Ayrıca anomik afazide konuşma akıcı demiyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 125

125.Konuşma bozuk ama akıcı + ekolali + tekrar korunmuş
Transkortikal sensoryal afazi

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

KÜÇÜK STAJLAR / NÖROLOJİ VE NÖROŞİRURJİ — TUSEM

TRİGEMİNAL OTONOM Baş Ağrıları (Primer) (Küme/Parkosismal Hemikrani/SUNCT)

Paroksismal HEMİKRANİ	SUNCT
• **ORTAK:** Burunda akıntı, tıkanıklık, gözde yaşarma, kanlanma, ağrı, alın ve yüzde terleme artışı	
• Genç **kadın**, • **Tek** taraflı, • **15-180** dk, **5-20 atak** • **Otonom, zonklayıcı,** • ****İNDOMETAZİN** (Küme'de NSAİİ etkisiz)	• **50 yaş ERKEK** hasta, sekonder nedenler genellikle **posterior fossa**da • **S**→ Short (**Kısa** süreli), **5-240 saniye, günde** ortalama **60 atak** • **U**→Unilateral (**Tek** taraflı), orbital, retro/supraorbital ve temporal • **N**→Nevraljiform (**Elektrik çarpar** tarzda), **saplanıcı**, nevraljik • **C**→ Conjuntival injections (**kanlanma**) • **T**→ Tearing (aşırı **yaşarma, sulanma**) • Tüm SUNCT hastalarında konjonktivada **kızarıklık** ve göz **yaşarması** vardır. SUNA hastalarında ise bu iki bulgu **bir arada görülmez** (en çok **biri**) • **SUNCT/SUNA'nın tedavisinde en etkili** ilaç **lamotrigine**'dir • Akut atak (**IV LİDOKAİN**)-Proflaksi (**LAMOTRİJİN**)

• SUNCT/SUNA deriye dokunmakla, yüz yıkamayla, rüzgarla, saç tarama, tıraş olma, diş fırçalama, öksürme, çığneme ve konuşmayla tetiklenebilir. FAKAT tetiklenme sonrası **refrakter** dönem **BEKLENMEZ** (T.N'den farkı)

SEKONDER Baş Ağrıları

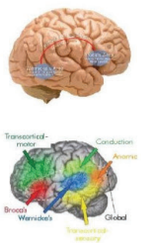
Paroksismal HEMİKRANİ	SUNCT
SAK	Hayatında yaşadığı **en şiddetli** baş ağrısı, ense sertliği, önce BT→ sonra LP (eritrokromi → ksantokromi), subhyaloid kanama
SVT	hızlı progresif, dirençli, şiddetli, tek taraf ve zonklayıcı
Temporal arterit	**>50 yaş K, PMR** birlikteliği, **sedim** ↑, **CRP** ↑, Önce **amarozis fugaks** → sonra **kalıcı körlük** **İnternal elastik** laminada parçalanma (**biyopsi**)
Kafa içi kitle	Sabah uyanınca en fazla ve **bulantı-kusma** eşlik eder (KİBAS bulguları)
LP Ağrısı	LP hikayesi olanda yatınca düzelen baş ağrısı
Pseudotümör serebri	Diffüz baş ağrısı ve KİBAS bulgularının öne eğilme - valsalva ile kötüleşmesi
İlaç Aşırı Kullanım	ergotamin, triptan, basit analjezikler, opioidler, kombine analjeziklerin ayda >10-15 gün alınması
RSVS	Üç ay içinde kendiliğinden sonlanan şiddetli başağrısı (**Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu**)

Klinik Bilimler 125. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 007

KONUŞMA VE DİĞER YÜKSEK KORTİKAL FONKSİYONLAR

Afazi Tipleri

AFAZİ tipi	Konuşma	Anlama	Tekrar
BROCA (motor) İnferior frontal	Akıcı **değil** (telegrafik)	Normal	Bozulmuş
TRansKORtikal motor	Akıcı **değil** (Broca)	Normal	Normal
WERNİCKE (duyu) Süperior temporal	Akıcı, **saçma**	Bozulmuş	Bozulmuş
TRansKORtikal duyu	Akıcı	**Bozulmuş** (Wernicke)	Normal
İletim (kondüksiyon) (arkuat fasikül)	Akıcı	Normal	Bozulmuş
Anomik (Amnestik)	Kelime güçlüğü	Normal	Normal
Global	Akıcı **değil**	Bozulmuş	Bozulmuş



7

İLGİLİ NOTLAR

konuşması bozuk fakat konuşma akıcı denilmiş. Konuşmanın bozuk olmasına neden olan duyusal komponent yani anlama kısmı. Aksi durumda konuşma akıcı olmazdı. Wernicke'de de akıcıdır fakat tekrar korunmamıştır. Hasta anlamadığı için patolojik ekolali bulgusunu gösteriyor. Anomik afazide ekolali beklemiyoruz.

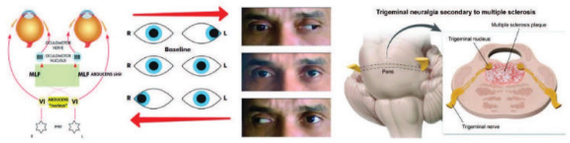
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126.MS Optik nörit atak tedavisi
3-5 gün steroid

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

- MS tanısı, mekanda ve zamanda yayılmış nörolojik hasar kanıtı (örn., iki farklı zamanda MSS'nin iki ayrı bölgesinde) gösteren hastalarda konulabilir; bu **McDonald kriterleri** olarak bilinir.
- **KONTRASTLI beyin ve omurilik MRG'si**: Lezyonlar için tipik bölgeler (T2 hiperintens) jukstakortikal, **periventriküler**, infratentorial ve spinal kord. Mekanda yayılım, bu alanların 2 veya daha fazlasında lezyon bulunmasıyla belirlenebilir. Zamanda yayılım, hem kontrast tutan bir lezyon (aktif lezyon) hem de kontrast tutmayan bir lezyonun (eski veya inaktif) varlığı ile belirlenebilir. MR'da **ependime dik periventriküler** lezyonlar **DAWSON parmaklar**
- **BOS analizi**: **OLİGOKLONAL bantlar (OKB)**, IG indeksi: **> 0,7,** Mononükleer **pleositoz** (6-20 hücre/mm3), Miyelin bazik protein (MBP) oranı ↑
- **Multiple skleroz periferik siniri TUTMAZ !!! VEP**/SEP/BAEP gibi uyandırılmış potansiyeller tanıda kullanılabilir.
- **Demiyelinize** alanlara Patoloji'de: **Shadow plaklar**



Multiple Sklerozda Prognoz

İYİ prognoz	KÖTÜ prognoz
Relapsing remitting form **(en sık) // GENÇ (20-40)** yaş **KADIN** // Optik nörit **olması** // Duyusal bulgular // **(EN SIK MS EN İYİ MS)**	**Progresif // GEÇ** yaş **ERKEK // Serebellar** Motor bulgular // **Sfinkter kusuru // Piramidal bulgu**

- **Ayırıcı tanı**: **Nöromiyelitis optika** (NMO) (*BİLATERAL Optik nevrit ve transvers miyelit (**≥3 omurilik segmenti) yapabilir, ancak daha şiddetli ve agresif seyir gösterir ve pozitif aquaporin 4 otoantikorlarına sahiptir), **B12 Vitamini eksikliği** (MS'e benzer semptomlarla (dengesiz yürüme ve hiperrefleksi) ortaya çıkabilir, ancak makrositik anemi ve semptomların günler yerine haftalar/aylar içinde gelişmesi ayırt edici özelliklerdir), **Lyme hastalığı** (Nörolojik semptomlar ve MRG'de lezyonlarla MS'i taklit edebilir, ancak kene öyküsü ve eritema migrans döküntüsü büyük olasılıkla mevcut olacaktır), **Akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM)**

Klinik Bilimler 126. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 024

- Akut ataklar için ilk tedavi, atağın süresini azaltmak için 3 - 7 günlük **yüksek doz intravenöz steroid** (örn., metilprednizolon) tedavisidir. Steroidlere iyi yanıt vermeyen hastalar plazma değişimi ile tedavi edilebilir.
- **Yürüme sorunları**: MS'li birçok hastada vardır ki baston, tekerlekli sandalye gerekir. **4-Aminopiridin (dalfampridin)** yürümeyi iyileştirebilir.
- **Spastisite**: ÜMN disfonksiyonu nedeniyle çıkar ve hareket bozukluğuna yol açabilir. Fizik tedavi ve kas gevşeticiler (baklofen, tizanidin) kullanılır.

Diğer Demyelinizan Hastalıklar

Transvers Myelit	• Omuriliğin bir segmentine inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize immün hastalık. Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu (GİS, ÜSYE) takip eder. Ayrıca MS, NMO ve SLE gibi çeşitli otoimmün bozukluklarla da ilişkilidir. • **≥1** komşu omurilik segmentinde (torasik) lokalize akut, hızla ilerleyen miyelopatiye sahiptir. • Motor güçsüzlük (sıklıkla **ÜMN** nadiren AMN) + **Seviye veren** duyu kusuru (TÜM duyular) + **otonom** disfonksiyon (bağırsak/mesane inkontinansı veya retansiyonu). Baş genellikle etkilenmez ve hastaların bilinç seviyeleri normaldir. • İlk basamak tedavi için tipik olarak 3-5 gün boyunca yüksek doz intravenöz glukokortikoidler verilir.
DEVİC Hastalığı (Nöromiyelitis Optika)	• **BİLATERAL** Optik nörit + **transvers miyelit, EN AZ 3** omurilik **segmenti** etkilenir. Serum **aquaporin-4** ab (+).
ADEM (Akut Dissemine Ensefalomyelit)	• Postviral, aşılanma, çocukluk çağı, tek atak, **BİLATERAL** optik nörit, monofazik, multifokal
Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)	• JC (John Cunningham), İmmünsüpresе, natalizumab, Anti-integrin, Oligodendroglia hasarı • Oligodendroglialarda buzlu cam tipinde amfofilik intranükleer inklüzyon, dev/bizar astrosit
Subakut Kombine Dejenerasyon	• Beyin, serebellum, spinal kord ve sinir tutulumu, Vejeteryan, gastrektomi, B12 (-) • Vibrasyon, pozisyon ↓, **parestezi, Romberg (+), Spastisite**, DTR (↑, ↓), **ÜMN + AMN**
Santral Pontin Myelinozis	• **Hiponatreminin** hızlı düzeltilmesi, **Kronik alkolik**'te **Piramidal kuadriparezi**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127.Bipolar hasta Lityum yan etki
tiroid fonksiyon bozukluğu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Klinik Bilimler 127. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 112

- **Miksödem**, hastaların artmış **kardiyomegali, perikardiyal efüzyon ve asit ve şok** riskiyle birlikte **değişen zihinsel durum veya koma, hipotermi, bradikardi ve elektrolit anormallikleri** gibi ciddi bulgulardan oluşan semptomatik hipotiroidizmi temsil eder. Miksödem tipik olarak **travma, enfeksiyon veya akut kardiyovasküler olay gibi** akut bir fizyolojik stres etkeni nedeniyle kronik **hipotiroidizmin bir dekompansasyonu** olarak ortaya çıkar. Mevcut tedavilerle miksödem koma ölüm oranları %30-60 arasındadır.
- **Levotiroksin (LT4)**, çoğu hastada **hipotiroidizmin tedavisi için birinci basamak** tedavi olarak önerilmektedir ve oral, intramüsküler ve iv formlarda mevcuttur. **Liotironin (LT3)** de kullanılabilir
- **İyatrojenik hipotiroidizm:** Hipotiroidi ile ilişkili ilaçlar arasında RAI (131I), antitiroid tiyonamidler (metimazol ve propiltiyoürasil), **amiodaron (dual etki)**, lityum, immün modülatörler ve kinaz inhibitörleri bulunur.
- **Antiaritmik ajan amiodaron**, ilacın yüksek iyot içeriğinden **Wolff-Chaikoff etkisinden kaçamama, deiyodinaz aktivitesinin inhibisyonu, tiroid hormonunun perifere girişinin inhibisyonu ve direkt sitotoksik tiroidit** dahil olmak üzere bir dizi mekanizma nedeniyle **hem hipotiroidizme hem de hipertiroidizme yol açabilir.**

İyatrojenik hipotiroidiye neden olabilecek ilaçlar

Tiroid Hormon Sentezi veya Salgısının Engellenmesi	• Aminoglutetimid, Lityum, Perklorat, Talidomid, Tiyonamidler (metimazol, propiltiyoürasil), İyot içeren ilaçlar → Amiodaron, İyotlu IV kontrast, Guaifenesin, Kelp, Potasyum iyodür, Topikal antiseptikler
Bağışıklık Düzensizliği	• İnterferon alfa, İnterlökin-2, Alemtuzumab, İpilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab
TSH süpresyonu	• Dopamin
Yıkıcı Tiroidit	• Sunitinib
Artmış Tip 3 Deiyodinaz Aktivitesi	• Sorafenib
Arttırılmış T4 temizlenmesi ve TSH süpresyonu	• Beksaroten

Hipotiroidizm nedenleri

Primer (Artmış TSH düzeyi)	• Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı için radyoaktif iyot tedavisi, Tiroidektomi sonrası, Aşırı iyot alımı, Subakut tiroidit, İlaçlar: Antitiroid ilaçlar, lityum, Nadir: İyot eksikliği, dishormonogenezis
Sekonder (Azalmış TSH düzeyi)	• Hipofiz tümörü, Hipofiz rezeksiyonu veya ablasyonu
Tersiyer	• Hipotalamik yetmezlik, Tiroid hormonuna direnç (Refetoff sendromu)

REFETOFF SENDROMU (TİROİD HORMON REZİSTANS SENDROMU)

- Hipofiz ve periferik dokularda tiroid hormonlarının metabolik etkilerine azalmış yanıt vardır. **Büyüme gelişme geriliği, guatr, düşük IQ ile karakterizdir. T3 ve T4 yüksektir, TSH normal (genellikle) veya yüksektir. Klinik hipotiroidi, laboratuvar hipertiroididir. Doku direnci** nedeniyle dolaşımdaki T3 T4 düzeyleri hücrelerin metabolik ihtiyacını karşılamada yetersiz kalır ve **hipofizden TSH salımı artar**. Bu da tiroidden hormon sentezini uyarır ve T3 T4 düzeyleri TSH salımını negatif feedback ile inhibe edinceye kadar yükselir.

ÖTİROİD HASTA SENDROMU

- Pek çok **akut ve kronik tiroid dışı hastalık durum** tiroid fonksiyon ölçümünü etkileyebilir. **En yaygın bulgu, düşük serum T3 konsantrasyonlarıdır.** T4'teki düşüşler, daha şiddetli hastalık durumlarında da görülür. **TSH konsantrasyonları nispeten normal veya hafif yüksek kalır**, ancak **gerçek hipotiroidizm derecesinde değildir.** Hastalar herhangi bir klinik tiroid disfonksiyonu belirtisi göstermezler. **Tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin 1 ve interlökin 6**; tiroid folikül hücresi düzeyinde etki ile **tiroid hormonu üretimini azaltır.** Cerrahi hastalarda ötiroid hastalığı sendromu ile ilişkili yaygın durumlar arasında **sepsis, açlık / açlık, travma, termal yaralanma ve miyokard enfarktüsü** bulunur. Ötiroid hastalığı sendromu için, tiroid fonksiyon testi anormalliklerini çözen **altta yatan durumu tedavi etmekten** başka bir tedavi yoktur.

İLGİLİ NOTLAR

www.tusemportal.com

www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127.Bipolar hasta Lityum yan etki
tiroid fonksiyon bozukluğu

Gebelerde tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanması:
Gebelikte **ilk trimestrda** plasentadan salınan beta-HCG yapıca TSH'a benzediği için TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezini uyarır ve başlangıçta **serbest T4 bir miktar** artar ve bu yükselme, **TSH'da düşüşe** neden olur.
Daha sonra (**2. ve 3. trimestrlarda**) hCG yüksek kalmakla birlikte bir miktar düşer, bu düşüş ile birlikte serbest **T4 ve TSH normal düzeylerine** döner.
Gebelikte artan **östrojen**, tiroid bağlayıcı globulin (**TBG**) **artışına** neden olur. Artan TBG'ye bağlı olarak **total T4 miktarı artar.**
Görüldüğü üzere gebelikte tiroid fonksiyon testleri çok değişken olabilir. Bu nedenle gebe **asemptomatikse** herhangi bir tedavi verilmez ve gebe takibe alınır. Bozukluklar sıklıkla reverzibledir.

HİPOTİROİDİ

- **Primer hipotiroidi** tiroid bezi disfonksiyonu ile ortaya çıkar.
  - TSH > 10 mIU/L ve T4 düşüklüğü
  - **Etiyolojide:**
    - **Otoimmün: Hashimoto tiroiditi**
    - **İyatrojenik:** İyot tedavisi, total tiroidek
    - **İlaçlar:** Amiodaron, iyotlu kontrast madde, lityum, antitiroid ilaçlar
    - **İyot eksikliği, infiltratif hastalıklar** (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis vb.)
    - **Geçici nedenler** (postpartum tiroidit, subakut tiroidit) rol oynar.
- **Subklinik hipotiroidi**
  - TSH hafif yüksek ve FT4 normal (genellikle alt sınıra yakın)
  - 65 yaşından büyük popülasyonda %10 görülür
- **Sekonder/Tersiyer hipotiroidi**
  - TSH ya da TRH sekresyonun azalması durumunda ortaya çıkar.
  - FT4 düşük, TSH normal veya düşük beklenir.
  - **Etiyolojide** hipofiz / hipotalamus yetmezliği yapan durumlar (tümör, infiltratif hastalıklar, travma vb.) rol oynar.
- Dünya genelinde hipotiroidinin en sık nedeni **iyot eksikliğidir.** İyot alımının yeterli olduğu bölgelerde ise en sık neden **hashimoto tiroiditidir.**

Klinik Bilimler 127. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 273

Hipotiroidinin Semptom ve Bulguları

Hipotiroidi semptomları	Hipotiroidi bulguları
Halsizlik	Kuru ve kaba deri, soğuk ekstremiteler
Kuru deri	Miksödem (yüz, el ve ayaklarda)
Soğuk hissi (üşüme)	– **GAG birikimine** bağlı, Gode bırakmaz
Saç dökülmesi	Diffüz alopesi
Konsantrasyon güçlüğü	Bradikardi
Kabızlık	**Diyastolik hipertansiyon (PVR artışına bağlı)**
Kilo alımı, iştahsızlık	Periferal ödem
Dispne	Geçikmiş tendon refleksi
Seste kabalaşma	Karpal tünel sendromu
Pareztezi	3. Boşluklarda seröz efüzyon
İşitme güçlüğü	**Hiponatremi** bulguları
Menoraji, oligomenore, amenore	

- Guatr bazı hastalarda belirgindir ve başvuru şikayeti olabilir
- **Miksödemin** temel sebebi glikozaminoglikan yıkımının azalmasıdır. **Gode bırakmaz.**
- Alopesi ile beraber özellikle kaşlarda lateral kısımda dökülme olabilir (spesifik değil).
- Adet düzensizlikleri çok değişkendir, hem oligoamenore hem de menoraji görülebilir.
- Sekonder olarak artan prolaktin (TRH artışı nedeniyle) hastalarda **libido kaybı** ve **infertiliteye** katkı sağlar.
- Periferik vasküler direnç artışı → **diyastolik hipertansiyon**
- Kardiyak kontraktilite azalır. Perikardiyal efüzyon görülebilir.
- Hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı sıklığı artmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127.Bipolar hasta Lityum yan etki
tiroid fonksiyon bozukluğu

Bipolar ve İlişkili Bozukluklar

MANİK Dönem	HİPOMANİK Dönem
• Semptomlar daha şiddetli • En az 1 hafta (≥ 7) (veya hastaneye yatış varsa daha kısa) • Psikotik özellikler olabilir (grandiyöz ve paranoid) • Sosyal/mesleki işlevsellikte belirgin bozulma VEYA hastaneye yatış	• Semptomlar daha az şiddetli • ≥4 ardışık gün Psikotik özellikler YOK hastaneye yatış gerektirecek kadar şiddetli değil.



A) Olağandışı **kabarmış duygudurum**, enerji ve aktivite **artışı**.
B) Aşağıdaki belirtilerden **en az 3'ü** (duygudurumu irritabl ise 4'ü)
1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük, fikir uçuşmaları, Her zamankinden daha konuşkan
2. Dikkat dağınıklığı (**spontan dikkatte artma**), Uyku gereksiniminde azalma (İLK **BELİRTİ**),
3. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
4. Kötü sonuçlanabilecek etkinliklere aşırı katılma (aşırı para harcama, cinsel girişimler)



BİPOLAR 1
- En az bir MANİ atağı + Majör depresif VEYA hipomanik ataklar (majör depresif dönem öyküsü mutlak gerekli değildir)

BİPOLAR 2
- En az bir hipomani atağı VE ≥1 majör depresif atak (daha önce mani atağı geçirmemiş olmak (bipolar 1'den ayırt edici özellik))

SİKLOTİMİK bozukluk
En az 2 yıl (≥ 2) boyunca, Hafif depresyon + hipomanik dönemler vardır (Psikotik belirtiler beklenmez). Remisyon dönemi 2 aydan kısa (≤ 2) olmalı.

Hızlı döngülü bipolar bozukluk: 1 yıl içinde ≥ 4 depresyon, mani veya hipomani atağı.

Madde/ilacın yol açtığı: Alkol, Fensiklidin, Amfetamin, Kokain, Benzodiazepin, Glukokortikoidler (deksametazon)

Başka bir tıbbi duruma bağlı: Endokrin hiperkortizolizm (**Cushing**), otoimmün (**M.S**), Nörolojik (**inme, travma, deliryum**)

- Unipolar depresyon (MDB) tanısı ile izlenen hastada *psikotik belirtiler görülmesi, geçmişte mani / hipomani öyküsü, *ailede bipolar affektif bozukluk öyküsü, *psikomotor retardasyon, *erken yaşta başlama, depresyonun mevsimsel özellik göstermesi, atipik [illegible]

Klinik Bilimler 127. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 055

- **Tedavi:** Duygudurum dengeleyici ilaçlar ilk seçenektir. Prototipi lityum karbonat (ilk seçenek) olup hem tedavi hem profilakside kullanılır. Tamamen böbreklerden atılır (*KCFT GEREKMEZ). Terapötik indeksi dardır. Agresyonu ve intihar düşüncesini azaltır. Tedavi öncesi BFT, TFT, CBC, EKG, Beta-hcG bakılır ama ~~KCFT~~ gerekmez. GebeDe kontrendike (Ebstein anomalisi), süte geçer (gevşek bebek), CBC'de lökositoz (G-CSF benzeri etki), diyare, tremor (EN SIK) yapabilir. Vazopresin (ADH) V2 reseptör duyarlılığını azaltarak nefrojenik *DI ve poliüri yapar. Tedavisinde amilorid kullanılır. TSH reseptör duyarlığını azaltarak hipotiroidi (bazen hiper-), guatra ayrıca hipotansiyon, bradikardi ve AV uzaması yapar.
- **Lityum;** *Bipolar'da, rekürrens depresyon, akut *MDB, *sizoaffektif ve *agresyon tedavisinde de kullanılır (sanrısal bozuklukta XXX)
- Tiazid, NSAİİ, ACE inhibitörleri ve ARB'ler glomerüler filtasyonla lityum itrahını azaltarak plazma lityum düzeyini ve lityum zehirlenme riskini artırır. Teofilin ve aminofilin gibi metilksantinler, kafein ve asetozolamid gibi KAİ ile sodyum bikarbonat plazma lityum düzeyini düşürür.
- Bipolar takipli hastada; bulantı, *kusma, iştahsızlık, dizartri, nistagmus, *diyare, kaba *tremor ve EKG'de AV blok izlenirse lityum zehirlenmesi düşünülür. Ayırıcı tanıda istenecek en uygun tetkik *kan lityum düzeyidir. İlk müdahale hızlı bol IV hidrasyon, sonrası teofilin ve aminofilin gibi metilksantinlerdir. **Diyaliz en etkili yöntemdir.** Tedavide aktif kömürün yeri yoktur (TSA intoksta ise vardır). Relaps riski açısından ek antipsikotik başlamak *uygun DEĞİLDİR (Bipolar alevlenme yoksa endikasyon yoktur). *DTR'lerde azalma BEKLENMEZ !!!
- **Lityum;** Klozapin dışı antipsikotiklerin EPS yan tesir riskini artırır. SSRI veya MAO inh. ile alındığında serotonin sendromu yapabilir.
- *Valproat ile *karbamazepin (akut tedavi ve proflaksi) ve lamotrijinin (proflaksi) de duygudurum dengeleyici etkisi vardır.
- Hızlı döngülü ve karma özellikli (Depresyon ve mani belirtilerinin aynı anda bulunduğu) bipolar bozuklukta valproik asit daha etkili olabilir.
- Diazepam ve *klonazepam gibi benzodiazepinler akut manide yararlıdır. Fluoksetin ile olanzapinin kombinasyonu ruhsat almıştır.
- Klorpromazin, aripiprazol, olanzapin, *risperidon, ketiyapin ve ziprasidon gibi antipsikotikler bipolar hastalığın manik fazında kullanılır.

Gebelikle İlişkili Bozukluklar

Bebek Hüznü (%40-80)	• Postpartum EN SIK bozukluk (ağlama atakları), 3 gün içinde başlar, 2 haftada düzelir, tedavi gerekmez.
Postpartum Depresyon (%15)	• Doğum sonrası ilk 3 ay içinde başlar. Tedavisiz (en az 2 hafta) aylarca sürer (SSRI/Sertralin, EKT tedavisi).
Postpartum Psikoz (%0,1)	• İlk 2 haftada başlar. %50 ilk doğumda. ACİL !!!. Antipsikotikler, antidepresanlar ve lityum kullanılabilir.
Postpartum OKB	• Annenin bebeğe zarar vermesiyle ilgili mantıksız obsesyonlar. Sanrı yoktur. SSRI + BDT

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127.Bipolar hasta Lityum yan etki
tiroid fonksiyon bozukluğu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

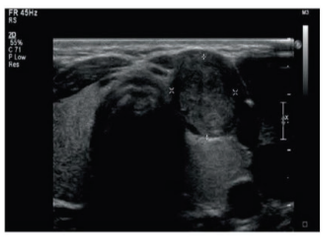
RAIU Sonucuna Göre Tirotoksikoz Ayırıcı Tanısı

RAIU yüksek	RAIU düşük
Graves	Subakut tiroidit
Toksik adenom	Sessiz tiroidit
Multinodüler toksik guatr	Hashimoto tirotoksik dönem
TSHoma	Tirotoksikoz factitia
Trofoblastik hastalık (**Beta HCG artışı**)	Struma ovari
	Ektopik tiroid kanseri metastazları

+ **TSHoma'da** TSH'ın kendisi, **trofoblastik hastalıkta** ise artan beta HCG tiroid bezini uyarır. Dolayısıyla tiroid bezinde hormon üretimi olur ve **RAIU artar.**
+ **Struma ovari** ve **ektopik tiroid kanser metastazı** durumlarında tiroid hormon üretimi tiroid bezinin dışında bir bölgededir. Dolayısıyla tiroid bezinin kendisinin iyot uptake'i **(RAIU) azalır.**

Tiroid Nodülünde Kanser Açısından Riskli USG Bulguları

Hipoekojen
Mikrokalsifikasyonlar içermesi
Düzensiz sınırlı
Solid içerik hakim (kistik / süngerimsi nodüllere göre)
Transvers planda nodülün boyu > eni
Nodülün içerisine kanlanma varlığı



Resim: Hipoekoik, heterojen ve solid görünümlü, AP boyutu büyük, Malignite açısından şüpheli tiroid nodülü (biyopsii tanısı papiller tiroid ca

HİPOTİROİDİ

- **Primer hipotiroidi** tiroid bezi disfonksiyonu ile ortaya çıkar.
  - **Etiyolojide:**
    - **Otoimmün: Hashimoto tiroiditi**
    - **İyatrojenik:** İyot tedavisi, total tiroidekt[illegible] bölgesine RT
    - **İlaçlar:** Amiodaron, iyotlu kontrast madde, lityum, antitiroid ilaçlar
    - **İyot eksikliği, infiltratif hastalıklar** (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis vb.)
    - **Geçici nedenler** (postpartum tiroidit, subakut tiroidit) rol oynar.
- **Subklinik hipotiroidi--------->** TSH hafif yüksek ve FT4 normal
- **Sekonder/Tersiyer hipotiroidi--------->** FT4 düşük, TSH normal veya düşük
  - **Etiyolojide** hipofiz / hipotalamus yetmezliği (tümör, infiltratif hastalıklar, travma vb.) rol oynar.
- İyot alımının yeterli olduğu bölgelerde ise en sık neden **hashimoto tiroiditidir.**

Hipotiroidinin Semptom ve Bulguları

Hipotiroidi semptomları	Hipotiroidi bulguları
Halsizlik	Kuru ve kaba deri, soğuk ekstremiteler
Kuru deri	Miksödem (yüz, el ve ayaklarda)
Soğuk hissi (üşüme)	– **GAG birikimine** bağlı, Gode bırakmaz
Saç dökülmesi	Diffüz alopesi
Konsantrasyon güçlüğü	Bradikardi
Kabızlık	**Diyastolik hipertansiyon (PVR artışına bağlı)**
Kilo alımı, iştahsızlık	Periferal ödem
Dispne	Geçikmiş tendon refleksi
Seste kabalaşma	Karpal tünel sendromu
Pareztezi	3. Boşluklarda seröz efüzyon
İşitme güçlüğü	**Hiponatremi** bulguları
Menoraji, oligomenore, amenore	

TANI

- **İlk** yapılması gereken **TSH ölçümüdür**. Yüksek gelmesi halinde serbest T4 ölçümü yapılmalıdır.
- **TPO antikoru** varlığında otoimmün tiroidit düşünülmelidir (%90 pozitif).
- Laboratuvar sonuçları **santral hipotiroidi** ile uyumlu olan bir hastada **Kranial MR** istenmeli ve **hipotalamo-hipofizer aks değerlendirilmelidir** (özellikle **adrenal yetmezlik** açısından).

TEDAVİ

- Tedavide **Levotiroksin (T4)** kullanılır.
- Özellikle yaşlı ve/veya ritm bozukluğu olanlarda --------> düşük dozda başlanıp, zamanla doz artışı,
- Primer hipotiroidinin tedavi cevabı **TSH ölçümü** ile değerlendirilir (6-8 hafta sonra).
- **Santral hipotiroidi** varlığında sekonder adrenal yetmezlik ekarte edilmelidir.
- Eşlik eden sekonder adrenal yetmezlik varlığında **tiroid replasmanından önce** mutlaka **steroid replasmanı** başlanmalıdır.
- Santral hipotiroidinin tedavi cevabının değerlendirilmesinde **FT4 düzeyi** kullanılır, TSH kullanılmaz.
- **Gebelerde** ilk trimestrda hedef TSH < 2.5, daha sonrasında ise <3 mIU/L'dir.
- **Subklinik hipotiroidi tedavi endikasyonları:**
  - **Gebe veya gebelik planı** olan hastalarda subklinik hipotiroidi varlığında **tedavi başlanır.**

Klinik Bilimler 127. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 112

MİKSÖDEM KOMASI

- Hipotiroidisi olan bir hastada, **hipotiroidi semptomlarının abartılı** olması ile karakterizedir:
  - Bilinç bulanıklığı, koma, nöbet,
  - Ciddi **hipotermi**,

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 128

128.Ataklar halinde terleme + çarpıntı
Panik bozukluk

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Anksiyete Bozuklukları	
YAYGIN ANKSİYETE Bozukluğu	• ≥ 6 ay **boyunca** çoğu gün birden fazla olay ve/veya etkinlik hakkında **aşırı** ve **sürekli** kaygı ve endişe (belirgin tetikleyici yok)

Klinik Bilimler 128. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 057

PANİK Bozukluk (≥ 1 ay)	• %50 genetik, %50 **MVP**, taşikardi, terleme, titreme, dispne, göğüs ağrısı, bulantı, vertigo, parestezi, ölüm **korkusu**, karın ağrısı, üşüme veya ısı hissi bulunan panik ataklar. ≥ 1 panik atak ve ≥ 1 ay süre, beklenti anksiyetesi. BZD (alprazolam), SSRI/SNRI/BDT
SOSYAL ANKSİYETE (≥ 6 ay)	• Başkalarının olduğu ortamlarda gerçekte ortamısız belirgin korku veya kaygı, **sosyal, mesleki işlevsellikte bozulma** • Psikoterapi (BDT), **SSRI** (paroksetin, sertralin), **SNRI** (venlafaksin), BZD. (klonazepam), Pregabalin, **Propranolol**, MAO inhibitörü
ÖZGÜL FOBİ (EN SIK) (≥ 6 ay)	• Örümcekler (**araknofobi**), böcekler (**entomofobi**), köpekler (**sinofobi**), yükseklik (**akrofobi**), fırtınalar (**astrafobi**), kan (hematofobi), iğneler (**belonefobi**), diş prosedürleri (**odontofobi**), yaralanma korkusu (**travmatofobi**), kapalı yerler (**klostrofobi**), uçuş (**aviyofobi**), kusma korkusu (**emetofobi**), 13 (**triskaidekafobi**), kostümlü karakterler (**masklofobi**), palyaço korkusu (**kulrofobi**) **Tedavide: 1. basamak (Maruz bırakma terapisi ile BDT, 2. basamak**: farmakoterapi (BZD/Alternatif: SSRI'lar (sınırlı kanıt))
AGORAFOBİ (≥ 6 ay)	• Yardım alma ya da kaçmanın zor olacağı yerlerde bulunma korkusu. **Panik bozukluk** birlikteliği sık. **Tedavi**; BDT, SSRI
Madde/ilaç kaynaklı Anksiyete	• Anksiyete semptomlarını tetikleyebilen bir madde/ilacın (alkol, kafein, steroid, opioid, esrar) **kullanımı** veya **bırakılmasından** sonraki **1 ay içinde** belirgin anksiyete veya panik atakları. **Tedavi**; Antidepresanlar (SSRI, SNRI, TSAD, buspiron).
Başka tıbbi duruma bağlı	• **Endokrin** (hipertiroidi, feokromositoma, hipoglisemi, hiperadrenalizm, hiperkortizolizm), **KVS** (KKY, PE, AF), **Solunum** (astım, KOAH, pnömoni), **Enfeksiyöz** (epiglotit), **Metabolik** (porfiri, B12 (-)), **Nörolojik** (neoplazm, vestibüler disfonksiyon, ensefalit, nöbet), **Jinekolojik** (mol hidatiform), **Diğer** (menopoz, uykusuzluk, fibromiyalji, şizofreni)
SELEKTİF MUTİZM	**Dil** ve **konuşmanın normal** gelişimi. <5 yaş başlangıç. Semptomlar ≥ 1 ay (**sınıfta konuşmuyor ama evde konuşuyor). BDT

Travma ve Stresle İlişkili Bozukluklar (afet, kaza, saldırı)	
Akut stres bozukluğu 3 gün - 1 ay	Hayatı tehdit eden durum sonrası, belirgin sıkıntı (kâbuslar, kaçınma) veya işlev kaybı **Akut:** BDT (farmakoterapi XXX) **TSSB:** SSRI/SNRI (Venlafaksin)
Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) >1 ay	
Uyum bozukluğu ≤ 6 ay	Stresöre (boşanma, hastalık) maruz kaldıktan sonra 3 ay içinde çıkan, ≤ 6 ay süren anksiyete, öfke semptomları



Travma sonrası stres bozukluğunda dikkat dağınıklığı, dikkatte belirgin azalma, odaklanma güçlüğü, kabus, irritabilite, kaçınma, unutkanlık belirtileri, panik atak, disosiyatif bozukluk, suçluluk-reddedilme duygusu, görülür. Dikkat artışı beklenmez !!! Patofizyolojisinde en belirgin rol oynayan **artmış** *norepinefrin, **azalmış** *kortizoldür. İlk bassamak tedavi SSRI'lardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 128

128.Ataklar halinde terleme + çarpıntı
Panik bozukluk

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Klinik Bilimler 128. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 053

BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozuklukta intihar riski çok yüksek (x15) (Duygudurum boz. içinde en çok)

Bipolar 1: en az bir **mani** atağı. **Majör depresif VEYA hipomanik**

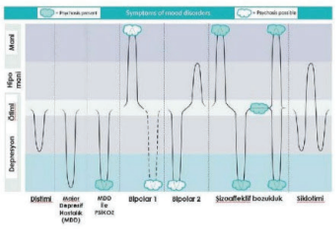
Bipolar 2: en az bir **hipomani** atağı **VE** bir **majör depresif atak**

MANİ (En az ≥ 7 ardışık gün)

Hastaneye yatırılacak düzeyde ağırdır ya da **psikoz** eşlik eder.

HipoMANİ (Ard arda ≥ 4 gün);

Hastaneye yatırılacak düzeyde ağır DEĞİLDİR ve psikoz EŞLİK ETMEZ.



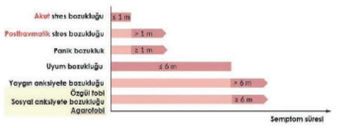
NEVROZLAR VE STRESLE İLGİLİ

Klinik Bilimler 128. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 053

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Aşırı ve ısrarcı **korku, kaygı, endişe** ve/veya **kaçınma.**

Anksiyete bozuklukları arasında yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, özgül fobiler ve seçici konuşmazlık (selektif mutizm) yer alır.



YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU

6 aydan uzun süren aşırı ve **sürekli** anksiyete ile karakterize

Mesleki, sosyal alanlarda belirgin sıkıntıya, **bozulmaya** neden belirtiler

Tedavi: Psikoterapi (Bilişsel davranış terapisi), **Farmakoterapi** (**SSRI** (escitalopram, paroxetine), **SNRI** (duloxetine, venlafaxine), Buspiron, Benzodiazepin (alprazolam, diazepam), TSAD (imipramin))

PANİK Bozukluk

Panik bozukluğu, **tekrarlayan, beklenmeyen ataklara** ek, **≥ 1 aylık bir süre**

SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU

Başkalarınca incelenmesinin beklendiği sosyal durumlarla ilgili kaygı

≥ 6 ay boyunca devam eden semptomlar, **sosyal, mesleki işlevsel bozulma**

Tedavi: BDT (bilişsel davranışsal tedavi), **SSRI** (paroksetin, sertralin), **SNRI** (venlafaksin), BZD. (klonazepam), Pregabalin, **Propranolol, MAO inh.**

ÖZGÜL FOBİ (EN SIK)

Bir veya daha fazla spesifik durum veya nesneye karşı sürekli (**≥ 6 ay**) ve yoğun korkular. **Tedavide Birinci basamak: Maruz bırakma terapisi ile BDT** (Bilişsel Davranışçı Terapi)

AGORAFOBİ

Yardım almanın ya da kaçmanın zor olabileceği yerlerde bulunma korkusu

Panik bozukluk birlikteliği sıktır. **≥ 6 ay** süren korku, anksiyete

SELEKTİF MUTİZM

Tipik dil ve konuşmanın **normal gelişimi**. Genellikle **5 yaşından önce** başlangıç.

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK VE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK

Obsesyonlar ve/veya **kompulsiyonlar** (En sık **kontaminasyon/el yıkama**)

Obsesif kompulsif **bozukluk: Ego-distonik** (davranış kalıpları **uyuşmuyor**)

Obsesif kompulsif **kişilik bozukluğu**: Davranış **ego-sintonik (uyuşuyor)**

YÜKSEK doz SSRI (**sertralin, paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin, citalopram**)

Alternatif: **Serotonerjik** etkili TSA (**klomipramin →EN ETKİLİ**).

AKUT STRES BOZUKLUĞU

- **3 gün-1 AY** sürer.

TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU

Travma sonrasında **>1 AY GEÇTİKTEN SONRA** konur.

SOMATOFORM BOZUKLUKLAR (BEDENSEL BELİRTİ BOZUKLUĞU VE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR)

Belirtiler **kasıtlı oluşturulmaz (yapay bozukluk ve temaruzdan farklı)**

Sağlık personeli dâhil **başkalarını aldatmaya yönelik kasıtlı** bir **girişim söz konusu değildir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Romatoid artrit JAK etkili ilacı
Barisitinib

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

T-lenfosit Aktivitesini Baskılayan İmmunsupresif İlaçlar

İlaç	Mekanizma
• Siklosporin ve takrolimus	• Kalsinörin fosfataz inhibisyonu
• Sirolimus ve everolimus	• mTOR inhibisyonu
• Mikofenolat mofetil	• İnozin monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu
• Muromonab	• T-lenfosit hücre kompleksinin antijen tanımasının inhibisyonu

Klinik Bilimler 129. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 202

TOFASİTİNİB / BARİSİTİNİB / UPADASATİNİB

Janus kinazı inhibe ederek etki yapan immunsupresif ilaçlardır. Primer endikasyonları romatoid artrittir. Ülseratif kolit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde de yararlıdırlar.

Oral yoldan aktiftirler. CYP3A4 enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla etkileşmeye girerler. Tüberkülozu reaktive ederler; tüm hastalara tedaviden önce tüberküloz taraması yapılır.

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİ

FİNGOLİMOD

Sfingozin 1-fosfat reseptör modülatörüdür (agonisti). Multipl sklerozda hastalığın progresyonunu ve relapsları azaltmak için oral yoldan kullanılır. **Siponimod, ozanimod ve ponesimod** sfingozin 1-fosfat reseptör modülatörü diğer ilaçlardır.

DİMETİL FUMARAT

İmmunsupresan etki mekanizması net olarak bilinmez. Multipl skleroz tedavisinde oral yoldan kullanılır.

TERİFLUNOMİD

Dihidroorotat dehidrogenazı inhibe eden primidin anti-metabolitidir. Multipl skleroz tedavisinde oral yoldan kullanılır.

KLADRİBİN

Pürin anti-metaboliti antineoplastik ilaçtır. Multipl skleroz tedavisinde oral yoldan kullanılır.

GLATİRAMER

Myelin basic proteinde bulunan glutamik asit, lizin, alanin ve tirozin aminoasitlerini içerir. İmmunmodülatör etkilidir. Multipl skleroz tedavisinde parenteral kullanılır.

Multipl Skleroz Tedavisinde Antikorlar

Antikor	İnhibe Edilen Molekül
• Natalizumab	• $Alfa_4$-integrin
• Rituksimab / Ocrelizumab / Ofatumumab / Ublituksimab	• CD20
• Alemtuzumab	• CD52

Multipl Skleroz Tedavisi

Oral		Parenteral	
• Fingolimod	• Kladribin	• İnterferon beta	• Alfa4-integrin antikoru
• Teriflunomid	• Prednizolon	• Glatiramer	• CD20 antikorları
• Dimetil fumarat		• Siklofosfamid	• CD52 antikoru
		• Mitaksantron	

202

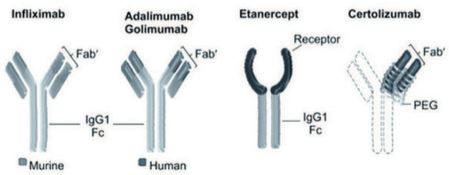
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Romatoid artrit JAK etkili ilacı
Barisitinib

- Yan etki profili azdır.
- **Kolesterolü** düşürürler.
- **Retinopati** yapabilir. Bu yüzden 5 yıldan fazla kullananlarda yıllık göz dibi muayenesi gereklidir.

– **Biyolojik DMARDlar**
- **TNF alfa inhibitörleri**
  – Dirençli vakalarda tercih edilir.
  – **Latent tüberkülozu** olan hastalarda tedavi öncesi mutlaka profilaksi verilmelidir.
  – **Sertolizumab** sadece Fab kısmından oluştuğundan plasentadan geçemez. Bu yüzden **gebelikte en güvenli anti-TNF'dir.** Ancak gebelikte anti-TNF kullanılıyorsa doğacak çocuğa ilk 6 ay canlı aşı yapılmamalıdır.

- **Kontraendikasyonları;**
  – Aktif enfeksiyon
  – Tüberküloz
  – Malignite
  – SLE öyküsü
  – MS öyküsü



Şekil: TNF alfa inhibitörleri

TNF alfa inhibitörlerinin yan etkileri
+ Enfeksiyno riskinde artış
+ TBC reaktivasyonu
+ SLE
+ Demiyelinizasyon
+ Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi
+ Hematolojik malignite riski? (Solid malignite gelişme riski ise artmamıştır)
+ Pansitopeni
+ İnfüzyon reaksiyonları (hipersensivite)
+ Psöriyazis

Klinik Bilimler 129. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 232

RA'da Kullanılan Biyolojik Ajanlar

İlaç adı	Etki mekanizması	Genel ek özellik
Anakinra	IL-1 antagonisti	
Abetacept	CTLA-4 kostimülasyon inhibitörü	
Rituximab	CD20 monoklonal ab	Hepatit B reaktivasyonu
Tocilizumab	IL-6 reseptör mab	GİS perforasyonu
Tofacitnib	JAK 1-3 inhibitörü	Oral, nazofarenjit, tromboz
Baricitinib	JAK 1-2 inhibitörü	
Upadacitinib	JAK 1 inhibitörü	

- **Gebelikte RA tedavisi**
  – Gebelik sırasında RA semptomları çoğunlukla geriler.
  – **Metotreksat ve leflunomid teratojendir** tercih edilmezler.
  – **Hidroksiklorokin, düşük doz steroid, anti-TNF'ler** tercih edilebilir.
  – Anti-TNF verilecekse **sertolizumab** en güvenlisidir. Doğum sonrası ilk 6 ay canlı aşı yapılmaz.

232

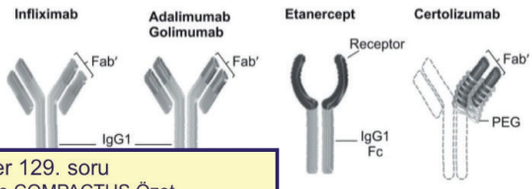
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Romatoid artrit JAK etkili ilacı
Barisitinib

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

BİYOLOJİK DMARD'LAR



Klinik Bilimler 129. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 096

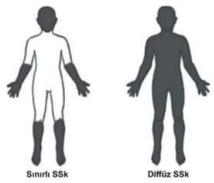
inhibitörleri

Romatoid Artritte Tedavide Kullanılan Biyolojik Ajanlar

İlaç Adı	Etki Mekanizması	Genel Ek Özellik
Anakinra	IL-1 antagonisti	
Abetacept	CTLA-4 üzerinden t lenfosit kostimülasyon inhibitörü	
Rituximab	CD20 monoklonal ab	Hepatit B reaktivasyonu
Tocilizumab	IL-6 reseptör mab	GİS perforasyonu
Tofacitinib	JAK 1-3 inhibitörü	Oral, nazofarenjit, trombuz
Baricitinib	JAK 1-2 inhibitörü	
Upadacitinib	JAK 1 inhibitörü	

- Biyolojik ajan verilmeden önce (özellikle anti-TNF öncesi) **latent tüberküloz** açısından taranmalı ve gerekirse **izoniazid profilaksisi** verilmelidir.
- **Rituximab** öncesi mutlaka **hepatit B açısından** taranmalıdır.
- **Gebelikte tedavi** → hidroksiklorokin, düşük doz steroid, anti-TNF (**sertolizumab** Fc kısmı olmadığından en güvenli)

SİSTEMİK SKLEROZ (SKLERODERMA)



Şekil: Skleroderma sınıflandırması

- Progresif fibrozise bağlı **vaskülopati**, **mikrosirkülasyon bozukluğu** ve **düz kas tutulumuyla** karakterize kötü prognozlu bağ doku hastalığıdır.
- **30-50 yaş arası kadın**larda sıktır.

Skleroderma Karşılaştırması

Sınırlı Skleroderma (Sistemik Skleroz)	Diffuz Skleroderma (Sistemik Skleroz)
CREST sendromu • C → Kalsinozis kutis • R → Reynaud • E → Özofageal dismotilite • S → Sklerodaktili • T → Telenjiektazi	Tüm vücut **diffuz** tutulum
İzole pulmoner hipertansiyon (akciğer parankimi normal)	**İnterstisyel akciğer hastalığı** ve buna bağlı **pulmoner hipertansiyon**
Reynaud ve **dijital ülserler daha erken** ortaya çıkar	**Renal kriz (malign hipertansiyon)** görülebilir
Anti sentromer antikoru pozitif	**Anti-scl70 (topoizomeraz 1)** antikoru **Anti RNA polimeraz 3 antikoru** pozitiftir

KLİNİK VE LABORATUVAR

- **Cilt tutulumu**
  - **Bilateral simetrik cilt kalınlaşması** spesifik bulgusudur.
  - **Dijital ülser, kapilleroskopide anormallik** beklenir.
  - **Maske yüz** tipiktir. (maske yüz Parkinson hastalığında da izlenir.)

+ **Kapilleroskopide anormallik** görülen durumlar → **Skleroderma** ve **dermatomiyozit**

- **Reynaud fenomeni**
  - **İlk** bulgudur. **Limitli sklerodermada** daha sık ve daha erken ortaya çıkar.
  - Primer ve sekonder olarak iki formu mevcuttur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Romatoid artrit JAK etkili ilacı
Barisitinib

9 İMMUNMODÜLATÖR İLAÇLAR

İMMUNSUPRESİF İLAÇLAR

METOTREKSAT

- Dihidrofolat reduktaz inhibitörü **folik asit antimetabolitidir.** Romatoid artrit, psöriyazis, atopik dermatit, Chron hastalığı, mol hidatiform ve ektopik gebelik tedavisinde kullanılır.
- Karaciğer transaminazlarını artırır. Kemik iliği depresyonu yapar. Karaciğer ve gastrointestinal yan tesirlerini önlemek için **lökovorin (kalsiyum folinat, folinik asit)** kullanılır. Gebelik kategorisi X'dir.

MİKOFENOLAT MOFETİL

- Pürin sentezinde rol alan **inozin monofosfat dehidrogenazı (IMP)** inhibe eder. Organ transplantasyonu, SLE ve romatoid artrit tedavisinde kullanılır.

LEFLUNOMİD

- Dihidrooratat dehidrogenaz (DOD) inhibitörü **primidin antimetabolitidir.** Romatoid artrit, psöriyatik artrit, SLE, ankilozan spondilit, Chron hastalığı ve organ naklinde kullanılır.

SİKLOSPORİN

- Siklofiline bağlandıktan sonra T lenfositlerde **kalsinörin fosfatazı** inhibe eder. T lenfositlerin proliferasyonunu azaltır. Romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve organ transplantasyonlarında kullanılır.
- Oral, parenteral kullanılır. Kuru göz sendromu ve vernal konjuktivit için **oftalmik preparatı** da vardır. Greyfurt suyu ile alındığında biyoyararlanımı artar. CYP3A4 enzimleri tarafından karaciğerde metabolize edilir. Rifampin gibi CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlar etkinliğini azaltır.
- **Böbrek kan akımını azaltır.** Doz kısıtlayan yan tesiri **nefrotoksisitedir.** Hipertansiyon, hepatotoksisite, gingiva hiperplazisi, hiperglisemi, hirşütizm, nöbet, lenfoma riskinde artış ve enfeksiyon riskinde artma gibi yan tesirlere neden olur.

TAKROLİMUS

- FK-bağlayıcı proteine (FKBP) bağlanak T lenfositlerde **kalsinörin fosfatazı** inhibe eder. T lenfositlerin proliferasyonunu azaltır. Organ transplantasyonunda ve otoimmün hastalıklarda kullanılır.
- Oral veya intravenöz yoldan verilir. Atopik dermatit ve psöriyasis için kullanılan **topikal formları** da vardır. Organ nakillerinden sonra reddi engellemek için kullanılan ilaçlar içerisinde yara iyileşmesini **en az olumsuz etkileyen ilaçlar siklosporin ve takrolimustur.**

SİROLİMUS / EVEROLİMUS

- FK506 bağımlı protein 12'ye bağlandıktan sonra rapamisin **(mTOR)** moleküllerini nhibe ederek proliferasyon sinyal iletimini baskılarlar. Organ transplantasyonu, stent tıkanmasının önlenmesi, karaciğer ve böbrek kanserlerinin tedavisinde kullanılırlar.

TALİDOMİD / LENALİDOMİD / POMALİDOMİD

- Anjiogenezi inhibe ederler ve immunmodulatör etki yapar. Primer endikasyonları **multipl myelom ve myelodisplastik sendrom (MDS)** tedavisidir.

MUROMONAB

- T lenfositlerde **CD3 antijenine** karşı geliştirilen antikorudur. Allojenik böbrek, karaciğer ve kalp transplantasyonlarında hiperakut reddi engellemek için kullanılır.

DAKLİZUMAB / BASİLİKSİMAB

- T lenfosit yüzeyinde bulunan IL-2 reseptörü CD25'in alfa

Klinik Bilimler 129. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 068

TOFASİTİNİB / BARİSİTİNİB / UPADASATİNİB

- **Janus kinazı inhibe ederek etki yapan immunsupresif ilaçlardır.** Primer endikasyonları romatoid artrittir. Ülseratif kolit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde de yararlıdırlar.

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİ

FİNGOLİMOD

- Sfingozin 1-fosfat reseptör modülatörüdür (agonisti). Multipl sklerozda hastalığın progresyonunu ve relapsları azaltmak için oral yoldan kullanılır. **Siponimod, ozanimod ve ponesimod** sfingozin 1-fosfat reseptör modülatörü diğer ilaçlardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

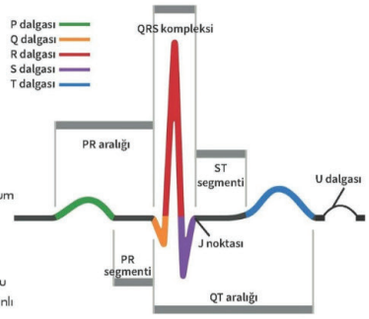
131.Ebe eli + uzun QT
Hipokalsemi

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

3. EKG DALGALARI VE ÖZELLİKLERİ

P dalgası	• Atriyumların depolarizasyon dalgası
Q dalgası	• Septumun depolarizasyon dalgası
R dalgası	• Ventriküllerin depolarizasyon dalgası
S dalgası	• Ventriküllerin depolarizasyon dalgası
T dalgası	• Ventriküllerin repolarizasyon dalgası



P Dalgası

- **Tanım**: Atriyum depolarizasyonu
- P dalgasının ilk bölümünü sağ, 2. bölümünü sol atriyum yapar

QRS Kompleksi (3 Dönem)

- **Tanım**: Ventriküllerin depolarizasyonu
- **1. dönem**: **1**nterventriküler septumun depolarizasyonu
- **2. dönem**: **Sağ ve sol** (**2** tane) ventrikül eş zamanlı depolarizasyonu
- **3. dönem**: Post**3**robazal sağ & sol ventrikül **3**erbest duvarları ve ventriküler septumun taban bölümleri depolarizasyonu

T Dalgası

- **Tanım**: Ventriküllerin repolarizasyonu
- **Sivri T dalgası**: Hiperpotasemi ve subendokardiyal iskemi
- **Negatif T dalgası**: Miyokard iskemisi

U Dalgası

- **Tanım**: Ventrikül içi ileti sisteminin yavaş repolarizasyonu
- **Görüldüğü durum:** Hipopotasemi

EKG ve Elektrolit Değişiklikleri:

- **Hiperpotasemi**: **T sivri**, P yassı ve **uzun**, PR ve QRS **uzun**
- **Hipopotasemi**: T yassı, **uzun** ve negatif, QT
- **Hipokalsemi**: QT **uzun**, PR **kısa**lır

Klinik Bilimler 131. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 128

P-R Aralığı (P-Q Aralığı)

- **Tanım (1):** P dalgasının başlangıcı ile QRS dalgasının başlangıcı arasındaki süredir
- **Tanım (2):** Atrioventriküler iletim esnasında kaydedilen dalgadır
- **Normal P-R aralığı:** 0.16 saniye

AV Bloklar

+ 1. derece AV blokta ve Mobitz tip I blokta → PR aralığı **uzar**
+ 1. derece AV blokta PR mesafesi **sürekli uzun**dur
+ Mobitz Tip I AV blokta → PR aralığı **giderek uzar**, sonuçta bir P dalgası ventriküle geçip **QRS oluşturamaz**
+ Mobitz Tip II AV blokta → PR aralığı **normal**dir
+ 3. derece AV blokta → **Hiçbir uyarı ventriküle geçemez**

Wolf-Parkinson-White Sendromu

+ PR aralığı **kısalır**
+ AV ileti, AV demet dışında, **kent hüzmesi** yoluyla olur **(paroksizmal aritmi)**
+ PR aralığı 0.12 sn'den kısa olur ve **delta dalgaları** görülür

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

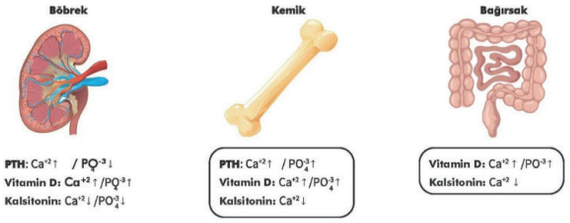
131.Ebe eli + uzun QT
Hipokalsemi

2. KALSİYUM METABOLİZMASI

- **Kalsiyumun özellikleri:**
  - **Görevi**: İskelet mineralizasyonunda ve birçok biyolojik fonksiyonda görev alır
  - **Regülasyonu:** PTH, D vitamini ve kalsitonin **(PTH ve D vitamini arttırır, kalsitonin azaltır)**
- **Hiperkalsemi:**
  - **Tanım:** Total kalsiyum miktarı **> 10,5 mg/dl** veya iyonize kalsiyum seviyesi **> 2,7 mEq/L**
  - **En sık sebebi = Primer hiperparatirodizm**

Klinik Bilimler 131. soru
Tusem Fizyoloji Konu Kitabı Sayfa 169

- **Tanım**: Total kalsiyum miktarı **<9 mg/dL** veya iyonize kalsiyum seviyesi **<4.5 mg/dL**
- **Sebepleri** = Hipoparatirodizm, hipoalbüminemi, D vitamini eksikliği
- **Kliniği = Chvostek (yüz sinirinin uyarılması→ yüzün aynı tarafında yüz kaslarında kasılma), Trousseau belirtisi (kola uygulanan basınç → elde karpal spazm)**, tetani, konvülziyonlar, aritmiler



Hipokalsemi tedavi:
- **Semptomatik hipokalsemi (serum kalsiyum < 7.5 mg/dL): Kalsiyum glukonat**
- **Altta yatan hastalığa bağlı:**
  - **Hipoparatirodizm**: Kalsiyum ve D vitamini replasmanı
  - **Loop diüretiklerine sekonder:** Tiyazidle değiştirilir
  - **Vitamin D eksikliği**: D vitamini replasmanı
  - **Hipomagnezemiye sekonder**: Magnezyum replasmanı

Hiperkalsemi tedavi:
- **Salin infüzyonu:** İntravasküler volüm restorasyonu + Böbreklerden Ca^{2+} atılımını arttırır.
- **Loop diüretikleri:** Henle kulbunda Ca^{2+} emilimini azaltır.
- **Kalsitonin:** Kemik rezorpsiyonunu azaltır + Böbreklerden Ca^{2+} atılımını arttırır.
- **Bifosfonatlar:** Kemik rezorpsiyonunu azaltır.
- **Glukokortikoidler:** İntestinal Ca^{2+} emilimini azaltır.
- **Denosumab:** Kemik rezorpsiyonunu azaltır.
- **Sinakalset:** Kalsimimetik (kalsiyum algılayıcı reseptör agonisti) + PTH'ı azaltır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131.Ebe eli + uzun QT
Hipokalsemi

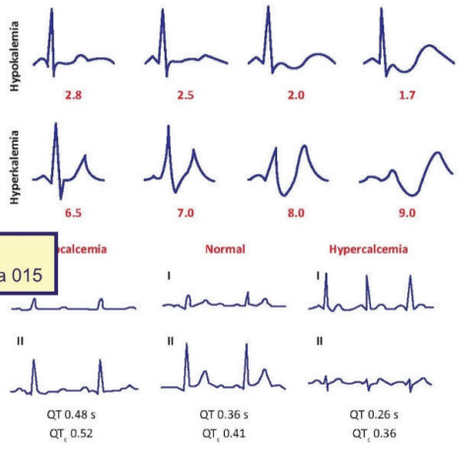


V1'de R/S oranı > 1 olan durumlar

- + Sağ ventrikül hipertrofisi
- + Sağ dal bloğu
- + Posterior miyokard enfarktüsü
- + Wolf-Parkinson-White sendromu
- + Hipertrofik kardiyomiyopati
- + Dekstrokardi

EKG'DEKİ ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI

- **Hiperkalemi**
  - P düzleşir
  - **PR uzar**
  - **QRS genişler**
  - T sivrileşir (ilk bulgu)
  - Sine dalgası (diyastolik arrest)
- **Hipokalemi**
  - **PR uzar**
  - **QRS genişler**
  - T düzleşir (ilk bulgu)
  - U dalgası belirir
- **Hiperkalsemi**
- **Hipokalsemi**
  - QT uzar
- **Hipomagnezemi**
  - PR uzar
  - QRS genişler
  - QT kısalır
- **Hipomagnezemi**
  - Hipokalemiye benzeyen EKG değişiklikleri



Klinik Bilimler 131. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 015

EKOKARDİYOGRAFİ

- Transtorasik ve transözofageal olmak üzere iki çeşittir.
- Basınç gradyanı, ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter basıncını hesaplamayı sağlar.
- **Transtorasik EKO** → kapak hastalıkları ve kalp yetmezliği tanısında kullanılır.
- **Transözofageal EKO** → Endokardit şüphesinde vejetasyon tespiti, konjenital anomali, intrakardiyak trombüs tanısında kullanılır.

15

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131.Ebe eli + uzun QT
Hipokalsemi

Klinik Bilimler 131. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 353

HİPOPARATİROİDİZM

- **En sık** nedeni **tiroidektomi** veya diğer **boyun cerrahileri** sırasında yanlışlıkla paratiroid bezlerin çıkarılmasıdır.
- **Hipoparatiroidizm sık nedenleri:**
  - **Cerrahi** eksizyon **(en sık)**
  - **Otoimmün poliglandüler sendrom 1 (APS1):** AIRE gen defekti vardır. Otoimmün adrenalit, otoimmün hipoparatiroidizm, kandidiyazis, ektodermal displazi (kronik mukokutanöz kandidiyazis deri, diş, tırnak anomalileri) ve idiyopatik hipogonadizm görülür.
  - **Familyal izole hipoparatiroidizm (OD/OR):** OD formu PTH prekürsör peptid geni mutasyonu, OR formu ise GCM2 gen mutasyonu ile ilişkilidir.
  - **Di George sendromu** (22q11 delesyonu)
- Hastalarda hipokalsemiye bağlı olarak **nöromusküler irritabilite** (karıncalanma, kas spazmları, tetani, yüzde kasılmalar ve karpopedal spazm), **kardiyak aritmiler** görülür.

ADRENAL BEZ HASTALIKLARI

- Adrenal bez, korteks ve medulladan oluşur.
- **Adrenal korteks** dıştan içe doğru 3 tabakadan oluşur.
  - **Zona glomerulozada** mineralokortikoidler üretilir. En önemlisi **aldosterondur.**
  - **Zona fasikulata** korteksin %75'ini oluşturur. Glukokortikoidler esas olarak bu tabakada üretilir. En önemlisi **kortizoldür.** Glukokortikoidlerin çok az bir kısmı zona retikülariste de üretilebilir.
  - **Zona retikülariste** seks steroidleri **(östojen** ve **androjenler**) salgılanır.
- **Adrenal medulla katekolaminleri** üreten kromafin hücrelerden oluşur.

Adrenal Korteks Hastalıkları

Adrenokortikal hiperfonksiyon (Hiperadrenalizm)	• **Cushing sendromu** (Aşırı kortizol sentezi ile karakterizedir.) • **Hiperaldosteronizm** (Aşırı aldosteron sentezi ile ilişkilidir.) • **Adrenogenital veya virilizan sendromlar** (Aşırı androjenlerden kaynaklanır.)
Adrenokortikal yetmezlik	• Primer akut adrenokortikal yetmezlik **(Adrenal kriz)** • Primer kronik adrenokortikal yetmezlik **(Addison hastalığı)** • **Sekonder adrenokortikal yetmezlik**

ADRENOKORTİKAL HİPERFONKSİYON (HİPERADRENALİZM)

- **3 majör klinik sendrom vardır:** Cushing sendromu, hiperaldosteronizm, adrenogenital veya virilizan sendromlar.

HİPERKORTİZOLİZM (CUSHİNG SENDROMU)

- **Glukokortikoid** seviyelerinin yükselmesine Cushing sendromu denir.
- Eksojen veya endojen nedenlerle oluşabilir.
- Cushing sendromunun **en sık** nedeni **eksojen glukokortikoid tedavisidir.** (iyatrojenik Cushing sendromu). Bu **hastalarda adrenal bezler atrofiktir.**
- Endojen nedenler ACTH bağımlı (hipotalamus-hipofiz kaynaklı veya ektopik ACTH sentezleyen neoplaziler) ve ACTH bağımsız (primer adrenokortikal patolojiler) olabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131.Ebe eli + uzun QT
Hipokalsemi

Kalsiyum dengesi üzerine etkili maddeler

Parathormon	• Plazma kalsiyum düzeyi düştüğünde parathormon salgısı artar, arttığında azalır. • Parathormon böbreklere etki ederek fosfat atımını artırır, geri emilimini azaltır. Aynı zamanda kalsiyum atımını da azaltarak plazma kalsiyum düzeyinin yükselmesini sağlar.
Kalsitonin	• Kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Serum kalsiyum düzeyini düşürür
Fosfat iyonları	• Fosfat iyonlarında artma kalsiyum iyonlarında düşmeye, azalma ise kalsiyumda artmaya neden olur. (Ters orantılı)
D vitamini	• İnce bağırsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini artırır.

- **Kan dolaşımındaki D vitamini, karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferol** haline dönüştürülür. Daha sonra, kan dolaşımındaki 25-hidroksikolekalsiferol **böbrek hücreleri ile karşılaştığında 1 alfa hidroksilasyona** uğrar ve en güçlü kalsiyum modüle edici hormon olan **1,25- dihidroksikolekalsiferole** dönüşür. Daha sonra 1,25-dihidroksikolekalsiferol **bağırsak lümeninden ekstraselüler sıvıya kalsiyum ve fosfat transportunu arttırır.** Ek olarak 1,25- dihidroksikoleksisiferol, **PTH ile birlikte kemiğin rezorbsiyonunu arttırır** ve ekstraselüler sıvıdaki **kalsiyum konsantrasyonunu** artırır.

HİPOKALSEMİ

- Plazma **kalsiyum <8 mg/dL** olmasıdır. Hipokalseminin en sık nedeni **hipoparatiroididir**. Hipoparatiroidinin en sık nedeni baş boyun kanser cerrahisi sırasında **santral rezeksiyonlar ve tiroidektomi** sırasında **yanlışlıkla paratiroid bezinin çıkarılmasıdır.**

Hipokalsemi nedenleri
+ Hipoparatiroidi (en sık neden), Akut pankreatit, Masif yumuşak doku enfeksiyonları (nekrotizan fasiit gibi) Böbrek yetmezliği, Pankreas ve ince bağırsak fistülleri, Magnezyum anormallikleri, Toksik şok sendromu, Tümör lizis sendromu, Osteoblatik kanserler, Hiperfosfatemi, Şelasyon (Sitrat, EDTA), Hipoproteinemi (total kalsiyum düşer, iyonize kalsiyum normaldir)

- **Otoimmün hipoparatiroidizm** izole bir defekt olabildiği gibi adrenal yetmezlik ve mukokutanöz kandidiyazis ile bağlantılı olarak **tip 1 poliglandüler otoimmün sendromun bir parçası** olabilir. Bu hastaların çoğunda kalsiyum algılayan reseptöre yönelik otoantikorlar bulunur.
- **Psödohipoparatiroidizm, PTH'na postreseptör direnci** ile karakterize bir grup hastalıktır. Bunun en klasik varyantı, düşük boy, yuvarlak yüz, kısa parmaklar ve mental retardasyon ile ilişkili olan **herediter Albright osteodistrofisidir**.
- **Hipomagnezemi PTH direncine neden olur** ve ayrıca PTH üretimini de etkiler. **Şiddetli hipermagnezemi** (> 6 mg/dL), **PTH sekresyonunu inhibe ederek** hipokalsemiye neden olabilir.

Klinik Bilimler 131. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 018

Belirtiler

- **Hipoproteinemide** asemptomatik **hipokalsemi** olur.


Trousseau

Chvostek

- **Alkaloz iyonize kalsiyumu azaltır**. Yüz ve ekstremitelerde parestezi, kas krampları, karpopedal spazm, stridor, tetani, nöbet, **Chvostek ve Trousseau belirtileri** görülür. Hastalarda hiperrefleksi gelişir ve **Chvostek bulgusu** (fasiyal sinir üzerine vurma ile spazm gelişmesi) ve **Trousseau bulgusu** (üst ekstremitede tansiyon aleti ile basınç uygulandığında spazm gelişmesi) görülebilir. Hipokalsemi bir yıldan uzun sürmüşse, **lensin kortikal kısmında katarakt** gelişebilir.

- **Hipokalsemide EKG bulguları**; **QT uzaması**, T dalgası inversiyonu, kalp bloğu ve ventriküler fibrilasyondur. **Hipokalseminin tipik EKG bulgusu QT aralığının uzamasıdır.**

Tedavi

- Hafif semptomlarda oral yolla **kalsiyum laktat** verilir.
- Akut semptomlarda intravenöz yolla **kalsiyum glukonat** veya **kalsiyum klorid** infüzyonu yapılır (çok yavaş). **Magnezyum eksikliği** olan hastalarda öncelik magnezyum, potasyum ve pH değerlerinin düzeltilmesidir. Masif kan transfüzyonunda artık rutin kalsiyum desteği önerilmemektedir.

18

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131.Ebe eli + uzun QT
Hipokalsemi

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

V1'de R/S Oranı >1 Olan Durumlar
- Sağ ventrikül hipertrofisi
- Sağ dal bloğu
- Posterior miyokard enfarktüsü
- Wolf-Parkinson-White sendromu
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Dekstrokardi

ST Segment

- **ST segment elevasyonu**

ST Segment Yüksekliği Yapan Durumlar	
Akut miyokart infarktüsü	Spesifik derivasyonlarda ST yükselmesi
Akut perikardit	Tüm derivasyonlarda (aVR hariç) ST yükselmesi
ST yükselmesi	Akut MI sonrası ventrikülün balonlaşması (Remodeling bulgusu)
Varyant angina	Genç hastalarda sabah uyandıktan sonra başlayan göğüs ağrısı ve Akut MI taklit eden klinik
Takatsubo Kardiyomiyopati	Orta-Yaşlı kadın hasta, stres sonrası başlayan göğüs ağrısı ve Akut MI taklit eden klinik
Brugada sendromu	Doğumsal sodyum kanal defekti, V1-3 de ST yükselmesi ile birlikte sağ dal bloğu
Hiperkalsemi, Hiperpotasemi, Hipotermi	
Sol dal bloğu, sol ventrikül hipertrofisi	Sadece V1-2-3 de ST yükselmesi
Akut pulmoner emboli	
Normalin varyantı	Erken repolarizasyona bağlı
Diğer nedenler (Grup 1C antiaritmikler, miyokardit, intrakranyal hemoraji)	

- **ST segment depresyonu** → miyokardiyal iskemi

Klinik Bilimler 131. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 010

QT Aralığı

- Normali 0.39 saniye- 0.45 saniye(erkek) ; 0.39-0.46 saniye (kadın)

Qt Aralığı	
QT Uzaması	**QT Kısalması**
Hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi **İlaçlar;** • Makrolid, kinolon • Antipsikotik, antidepresan • Antiaritmik (grup 1a, 3) • Antihistaminikler	**Hiperkalsemi** Dijital intoksikasyonu

Elektrolit Değişikliği – EKG Bulgusu

- **Magnezyum** değişikliğinin EKG bulgusu ile potasyumunki benzerdir.

Potasyum Bozukluklarına Bağlı EKG Değişiklikleri		
	Hipokalemi	**Hiperkalemi**
P dalgası	Sivri	Yassı
PR aralığı	Uzun	Uzun
ST segmenti	Deprese	Eleve
QT aralığı	Uzun	Kısa
T dalgası	Yassı (İlk bulgu)	Sivri (İlk bulgu)
U dalgası	VAR	YOK

EKO KARDİYOGRAFİ

- **Transtorasik EKO** → **kalp yetmezliği** ve kapak hastalıkları tanısında
- **Transözofageal EKO** → **endokardit**, protez kapak değerlendirilmesi, konjenital anomaliler ve **intrakardiyak trombüs** tanısında

EFOR TESTİ

- Koroner arter hastalığı tanısında kullanılır.
- Efor sırasında EKG'de ST depresyonu (downsloping tarzda), T negatifliği anlamlıdır.

Efor Testi	
Efor Testini Sonlandırma Kriterleri	**Efor Testinin Kontraendikasyonları**
• ST segment elevasyonu • Sistolik kan basıncında 10 mmHg düşme ile iskemi bulgularının olması • ciddi angina • Santral sinir sistemi semptomları (ataksi, baş dönmesi, senkop, presenkop) • Azalmış perfüzyon göstergeleri (solukluk, siyanoz) • Kardiyak outputu azaltan sustained ventriküler taşikardi • EKG ya da kan basıncını teknik nedenlerle monitorize edilememesi • Hastanın durdurmak istemesi	• Akut miyokard enfarktüsünün ilk iki günü • Yüksek riskli unstabil anjina pektoris • Kontrolsüz ve hemodinamiyi bozan aritmiler • Aktif endokardit • Akut miyokardit • Akut perikardit • Akut pnömoni • Semptomatik ciddi aort darlığı • Dekompanse kalp yetmezliği • Akut pulmoner emboli

MİYOKARD-PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ

- **Koroner iskemi** ve **miyokard** canlılığının değerlendirilmesinde kullanılır.
- **Teknesyum** gibi radyonükleer maddelerin **istirahatte** ve **streste** (dobutamin, adenozin gibi ajanlarla tetiklenen) kan akımıyla orantılı olarak **miyokardda tutulumunun** değerlendirildiği testtir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131.Ebe eli + uzun QT
Hipokalsemi

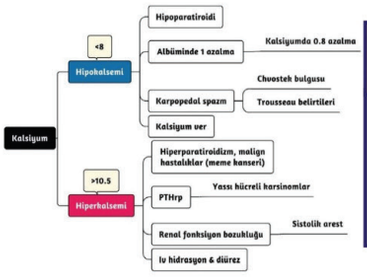
HİPOKALSEMİ



- Plazmada **%40 kadarı proteinlere bağlı**; **%10 kadarı fosfat ve diğer anyonlarla kompleks formlar** şeklinde ve **%50'si iyonize** olarak bulunur.

Tipik vaka
+ **Hipokalsemi kasılmalarla, hiperkalsemi organ komplikasyonları** (Renal, KVS) ile sorulur

- **En sık sebebi hipoparatiroidi... Santral**



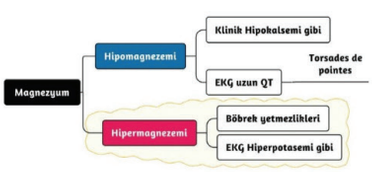
Klinik Bilimler 131. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 004

EKG'de QT

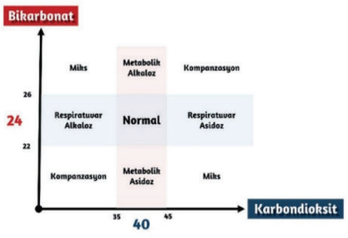
Kısalması	• **Hiperkalsemi**, dijital intoksikasyonu, asidoz
Uzaması	• **Hipokalsemi**, uzun QT sendromları, ilaçlar (Kinidin, eritromisin, terfenadin, astemizol, kinolonlar, antipsikotikler ve trisiklik antidepresan)

MAGNEZYUM

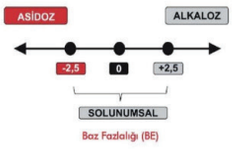
- **Potasyumdan sonra hücre içinde en sık ikinci**



ASİT - BAZ DENGESİ VE BOZUKLUKLARI



Kompanzasyon		
	Metabolik	Akciğerler aracılığı ile **(hızlı)**
	Respiratuar	Böbrekler aracılığı ile **(yavaş)**



4

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

132.Orak hücreli anemi
Exchange transfüzyon

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 132. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 049

- **Akut göğüs sendromu**
  - Oksijenizasyon desteği, hidrasyon, **transfüzyon**
  - Eğer arterial sO2<%90 olur ise acil **exchange transfüzyon** yapılmalıdır.
- **Splenik sekestrasyon krizi**
  - **Transfüzyon**, nadiren splenektomi
- **Medikal tedavi seçenekleri**
  - **Hidroksiüre:** HbS sentezini azaltıp **HbF sentezini arttırarak** etki gösterir.
  - **L-Glutamin:** antioksidan etkili ilaçtır. Tromboz riskini azaltır.
  - **Voxelotor: HbS polimerizasyonunu** inhibe eder ve

Klinik Bilimler 132. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 049

+ Orak hücreli anemide gereksiz transfüzyondan kaçınılmalıdır.
+ **Ağır anemi, akut göğüs sendromu, splenik sekestrasyon krizi, inme veya multiorgan yetmezliği** gibi durumlarda **Exchange transfüzyon** yapılır.

GLUKOZ 6-FOSFAT DEHİDROGENAZ (G6PD) EKSİKLİĞİ

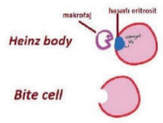
- **En sık** görülen eritrosit enzim eksikliğidir. **X'e bağlı** resesif geçer ve temel olarak erkeklerde görülür.
- **G6PD** eksikliğinde eritrositler **oksidatif hasara duyarlı** hale gelir (**intravasküler hemoliz**).

KLİNİK VE TANI

- Oksidatif stresin temel nedenleri:
  - **Enfeksiyonlar (en sık neden)**
  - **İlaçlar:**
    - **Antimalaryal ilaçlar:** Primakin, klorokin vb.
    - **Sülfonamidler:** Trimetoprim-sulfametoksazol, sulfalazin
    - **Diğer:** Metilen mavisi, Rasburicase, nitrofurantoin, dapson, kinolonlar, K vitamini
  - **Bakla yenmesi (favizm)**

+ Konjenital hemoliz nedenlerinde sıklıkla **ekstravasküler hemoliz** görülür.
+ Bunun en önemli istisnası **G6PD eksikliğidir.** Burada oksidatif hasara sekonder **intravasküler hemoliz** ve dolayısıla da **hemoglobinüri** görülür.

- **Periferik yaymada:**
  - **Heinz body, bite cell (güve yeniği), hemighost** hücreleri görülebilir.
- Tarama testi olarak NADPH ölçümü yapılabilir.
- Tanı **G6PD enzim aktivitesi ölçülerek koyulur.**



TEDAVİ

- **Atağı tetikleyen** faktörler (ilaç, yiyecek) kaçınılır.
- Splenektominin **yeri yoktur.**

KEMİK İLİĞİ YETMEZLİK SENDROMLARI

APLASTİK ANEMİ

- Kemik iliğinde **hiposelülerite** ve buna bağlı **pansitopeni** ile karakterize bir hastalıktır.
- Kemik iliği **yağ ile infiltre** olmuştur ve buna bağlı kemik iliğinde hipoplazi/aplazi **görülür.**
- Gençlerde ve yaşlılarda daha sık görülür.
- **İnfiltratif** bir hastalık değildir. Bundan dolayı **lenfadenopati ve splenomegali beklenmez.**

ETİYOLOJİ

Aplastik Aneminin Majör Nedenleri

Kazanılmış nedenler		**İlaçlar**	**İmmün kökenli**
• İdiyopatik / otoimmun (**en sık neden**)	• Radyasyon	**Direkt sitotoksisite**	• Kloramfenikol
• **İlaçlar**	• Kimyasal (Benzen)	• Anti-neoplastik ilaçlar	• Sulfa **türevleri**
• Enfeksiyonlar	• Gebelik	• **Kloramfenikol**	• **Tiklopidin**
- Seronegatif hepatit (**en sık**)	• PNH	• Kolşisin	• Anti-konvülzanlar (fenitoin)
- HIV, EBV		• Benzen	• Anti-tiroidler (**PTU, metimazol**)
			• Metildopa

Herediter nedenler
- **Fanconi AA**
  - (4-12 yaş çocukta **pansitopeni** + cilt bulguları, hiperpigmentasyon, **cafe-au-lait lekeleri,** kısa boy, **baş parmak yokluğu,** Radius yokluğu ile karakterize; tanı **diepoksibutan ve mitomisin C** ile kromozom **kırıklarının artışı gösterilerek konur.**
- **Diskeratozis konjenita**
  - **Telomeraz** gen mutasyonu görülür. **X'e bağlı** resesif geçer. **Spontan** kromozom kırıkları görülür. **tırnaklarda displazi, pigmentasyon, ağızda lökoplaki** saptanır.
- **Shwachman-Diamond**
  - **Pansitopeni** + **ekzokrin pankreas yetmezliği** (malabsorbsiyon) ile karakterizedir. **İzokromozom 7:i(7q)** spesifiktir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

132.Orak hücreli anemi
Exchange transfüzyon

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

- **Akut göğüs sendromu**
  - Enfeksiyonlarla birlikte **mortalitenin** başlıca nedenidir.
  - Patogenezinde ağrılı krizler esnasında kopan yağ embolileri suçlanmaktadır.
  - Orak hücreli anemi tanısı ile takipli bir hastada yeni gelişen **nefes darlığı, göğüs ağrısı, takipne, ateş, öksürük ve arteriyel desatürasyon** varlığında hemen akla gelmelidir.
  - Akciğer grafisinde **yaygın pulmoner infiltrasyonlar** beklenir.
  - Uzun dönemde **pulmoner hipertansiyon** ve kor pulmonaleye neden olabilir.



Şekil: Acute Chest Syndrome

TANI

- Kesin tanı **hemoglobin elektroforezi** ile konur.
  - **Orak hücreli anemi:** HbA % 0, HbS % 90-100
  - **Orak hücre taşıyıcı:** HbA % 60, HbS % 40

TEDAVİ

- Hastalar **pnömokok** ve **H.influenzae'ya** karşı **aşılanmalıdır.**
- **Enfeksiyonlar** akut göğüs sendromu ile birlikte mortalitenin en önemli nedenidir. Bu nedenle her türlü kriz esnasında dikkatlice enfeksiyon odağı araştırılmalı ve hızlı-etkin bir şekilde tedavi edilmelidir.
- **Akut ağrı krizleri**

Klinik Bilimler 132. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 128

- **Akut göğüs sendromu**
  - Oksijenizasyon desteği, hidrasyon, **transfüzyon**
  - Eğer arterial sO2<%90 olur ise acil **exchange transfüzyon** yapılmalıdır
- **Splenik sekestrasyon krizi**
  - **Transfüzyon**, nadiren splenektomi
- **Medikal tedavi seçenekleri**
  - **Hidroksiüre:** sık tekrarlayan ve ciddi vakaların tedavisinde temel ilaçtır. HbS sentezini azaltıp **HbF sentezini arttırarak** etki gösterir.
  - **L-Glutamin:** antioksidan etkili ilaçtır. Tromboz riskini azaltır.

Klinik Bilimler 132. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 128

+ Orak hücreli anemide gereksiz transfüzyondan kaçınılmalıdır.
+ **Ağır anemi, akut göğüs sendromu, splenik sekestrasyon krizi, inme veya multiorgan yetmezliği** gibi durumlarda **Exchange transfüzyon** yapılır.

- **Kötü prognoz göstergesi** olan artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili durumlar:
  - Yılda 3'ten fazla yatış gerektiren kriz varlığı,
  - Kronik nötrofili,
  - Böbrek yetmezliği,
  - Splenik sekestrasyon krizi,
  - Akut göğüs sendromu

GLUKOZ 6-FOSFAT DEHİDROGENAZ (G6PD) EKSİKLİĞİ

- **En sık** görülen eritrosit enzim eksikliğidir. **X'e bağı** resesif geçer ve temel olarak erkeklerde görülür.
- **G6PD enzimi** heksoz monofosfat yolağında **NADPH sentezinden** sorumludur.
- Enzim eksikliği olunca NADPH oluşamaz ve eritrositler **oksidatif hasara duyarlı** hale gelir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

132.Orak hücreli anemi
Exchange transfüzyon

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

37. 31 yaşında erkek hasta. Acil servise eforla gelen nefes darlığı ve son günlerde artan halsizlik şikayetleri ile başvuruyor. Hastanın öyküsünde 8 yaşından itibaren orak hücre anemisi tanısı olduğu öğreniliyor. Bu nedenle hidroksiüre tedavisi almakta.

Fizik muayenede:
- Nabız: 130/dk (taşikardi), EKG: Sinüs taşikardisi
- Oda havasında SpO_2: %98

Laboratuvar Bulguları:
- Hgb: 5.1 g/dL, WBC: 13.000/mm³, platelet: 450.000/mm³
- Retikülosit sayısı: %0.1

Görüntülemede akciğer grafisinde özellik saptanmadı.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Akut göğüs sendromu
B) Splenik sekestrasyon krizi
C) İlaç ilişkili otoimmün hemolitik anemi
D) Aplastik anemi
E) Parvovirüs B19 enfeksiyonu

Orak hücreli anemi tanılı bir hasta genel durumda bozulma ve derinleşen bir anemi ile başvuruyor. Böyle bir durumda akla öncelikle **splenik sekestrasyon krizi, aplastik kriz ve akut göğüs sendromu** tablolarını getirmek gerekir.

Splenik sekestrasyon krizi, dalakta venöz oklüzyona bağlı ani ağrı ve splenomegali ile karakterizedir. En önemlisi ise hastada **retikülositoz** görülmesi beklenir. Verilen vakada ise ciddi

Klinik Bilimler 132. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 063

Akut göğüs sendromu, orak hücreli anemide mortalitenin en önemli sebeplerindendir. Ancak hastanın satürasyonunun normal olması ve **akciğer grafisinin normal** olması bu tanıdan uzaklaştırır. Akut göğüs sendromunda **ARDS benzeri yaygın infiltrasyonlar** görülmesi beklenir.

Bu hastada **retikülositopeni** varlığı akla öncelikle **aplastik kriz** getirmelidir.

Parvovirüs B19, eritroid öncül hücreleri enfekte eder ve **kemik iliğinde geçici eritropoez durmasına** neden olur ve orak hücreli anemide aplastik krizin de **en sık** sebebidir.

Doğru Cevap: E

Klinik Bilimler 132. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 063

38. **Orak hücreli anemide aşağıdaki durumların hangisinde kan transfüzyonu yapılması uygun bir yaklaşım değildir?**

A) Akut göğüs sendromu
B) Splenik sekestrasyon krizi
C) İnme öyküsü
D) Aplastik kriz
E) El-ayak sendromu (ağrılı kriz)

Klinik Bilimler 132. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 063

Kan transfüzyonu, OHA'da **akut komplikasyonların tedavisi** veya **kronik komplikasyonların önlenmesi** amacıyla kullanılır.

Akut göğüs sendromu, splenik sekestrasyon krizi, aplastik kriz gibi akut ve ciddi aneminin eşlik edebildiği durumlarda kan transfüzyon endikasyonu bulunmaktadır.

Orak hücreli anemi hastalarında inme riski yüksektir. İnme öyküsü olan hastalarda da transfüzyon endikasyonu oluşabilir. **Ağır anemi, akut göğüs sendromu, splenik sekestrasyon krizi, inme veya multiorgan yetmezliği** gibi durumlarda **Exchange transfüzyon** planlanır.

Ancak **ağrılı krizler** orak hücreli anemide en sık klinik prezentasyon şekli olup tedavisinde rutin **kan transfüzyonu yapılması önerilmez**. Ağrı palyasyonu ve hidrasyon öncelikli tedavi yaklaşımlarıdır. Gereksiz transfüzyon kanın vizkozitesini bozarak oklüzyonları arttırabilir.

Doğru Cevap: E

39. **Hidroksiüre tedavisine dirençli bir orak hücreli anemi hastasının tedavisinde kullanılabilen P-selektin inhibitörü ajan aşağıdakilerden hangisidir?**

A) Crizanlizumab
B) Emicizumab
C) Caplacizumab
D) Vokselotor
E) Brentuksimab

Orak hücreli anemi medikal tedavisinde:

Hidroksiüre: sık tekrarlayan ve ciddi vakaların tedavisinde temel ilaçtır. HbS sentezini azaltıp **HbF sentezini arttırarak** etki gösterir.

L-Glutamin: antioksidan etkili ilaçtır. Tromboz riskini azaltır.

Voxelotor: HbS polimerizasyonunu inhibe eder ve hemoglobinin oksijene afinitesini azaltır.

Crizanlizumab: P selektin inhibitörüdür. Ağrılı krizlerin önlenmesinde kullanılır.

Alloj enik kemik iliği nakli tek küratif tedavidir.

Doğru Cevap: A

40. 28 yaşında erkek hasta dahiliye polikliniğine akut başlangıçlı sarılık ve halsizlik yakınmalarıyla başvuruyor. Bilinen nefrolitiazis tanılı hastaya birkaç hafta kadar önce İYE proflaksisi için trimetoprim sulfametaksazol başlanmış. Bunun dışında hastalık ya da medikasyon öyküsü yok. Bakılan tetkiklerinde Hb: 8,5, MCV: 109 fL, düzeltilmiş retikulosit yüzdesi %7,4, indirekt ağırlıklı hiperbilirübinemisi, idrar tetkikinde hb pozitifliği saptanıyor. Coombs testleri negatif saptanıyor.

Bu hastada aşağıdaki hastalıklardan hangisi daha öncelikli olarak düşünülmelidir?

A) Akut karaciğer yetmezliği
B) G6PD eksikliği
C) Herediter sferositoz
D) Piruvat kinaz eksikliği
E) Otoimmun hemolitik anemi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133.Nöroendokrin tümör
Ga-68 DOTATATE

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM PANKREAS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ GENEL CERRAHİ

Metastaz

- Pankreasta metastatik lezyonlar da çok nadirdir ve pankreasa metastaz yaptığı düşünülen hastaların büyük çoğunluğunda aslında **peripankreatik lenf düğümlerine metastaz** vardır. Bunun tek istisnası **pankreas parankimine metastaz yapan renal hücreli kanserdir (RCC).** Genel olarak cerrahi **sadece RCC'den izole pankreas metastazı** olan (uni- veya multifokal) hastalara uygulanır; senkron ekstrapankreatik metastazları olanlar, kanama veya safra/gastrik çıkış obstrüksiyonu gibi pankreas ile ilişkili komplikasyonların yokluğunda genellikle **cerrahi tedavi için düşünülmez**

ENDOKRİN PANKREAS NEOPLAZMLARI

Endokrin pankreas neoplazmları
- **İlk tanısal yöntem dinamik bilgisayarlı karın tomografisidir.**
- **En iyi tanısal yöntem endoskopik ultrasonografidir.**
- Sadece **gastrinomada** en iyi tanısal yöntem **somatostatin reseptör sintigrafisidir. İnsülinoma ve pankreas adenokarsinomunda** somatostatin reseptör sintigrafisi **işe yaramaz.**
- **En çok karaciğere metastaz** yapar.

Pankreatik hormon ve hücre ismi

Uyumlu olanlar		Uyumsuz olanlar	
G	Gastrin	A	Glukagon
Gr	Ghrelin	B	İnsülin
M	Motilin	I	Kolesistokinin, gastrin
N	Nörotensin	D	Somatostatin
S	Sekretin	K	Gastrik inhibitor polipeptid
		L	Glukagon benzeri peptid, peptid YY, ve nöropeptid Y
		X	Amilin

- Fonksiyonel ve nonfonksiyonel pankreatik nöroendokrin tümörlerde (PNET) **kromogranin A seviyeleri** tümör varlığı ile koreledir. Görüntülemelerde şüpheli PNET olgularında ve tedavi sonrası izlemde rekürrens açısından kullanışlı bir belirteçtir. **PPİ kullananlarda, atrofik gastrit, hepatik yetmezlik ve renal yetmezliği olanlarda kromogranin A seviyesi yüksektir.**
- Tanı konulduğunda lokalizasyon için **ilk basamak BT veya MR'dır.** Multidedektör BT'nin lokalizasyonda duyarlılığı %73–96 arasında değişmektedir. MR'ın sensitivitesi ise %80–90 arasındadır

Klinik Bilimler 133. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 317

ve nonfonksiyonel tümörlerdir.

- **Galyum Dotatat (DOTA) PET-BT görüntüleme**, Octreoscan'ın yerini almıştır çünkü daha hassas ve pNET'lere özgüdür. Bu tarama, birincil tümörü lokalize etmek ve uzak metastazları değerlendirmek için kullanılır. SPECT/BT SRS'den daha kesin anatomik lokalizasyon vererek tümör ile fizyolojik tutulum ayrımında daha üstündür. SPECT/BT'de sensitivite %96, spesifite %97'dir.
- **Endoskopik ultrasonografinin en iyi tanısal üstünlüğü insülinoma tespiti ve lokalizasyonundadır.** Fakat küçük duodenal tümörlerin tespitinde oran %50'dir. Tüm boyutlardaki tümörlerde ise sensitivite %90'dır. Üç santimetreden küçük tümörlerde BT ve MR'a göre daha duyarlıdır.
- Pankreas nöroendokrin tümörlerde genel tanı ve tedavi algoritması
- **İnsidental bulunan, küçük nonfonksiyonel pankreas nöroendokrin tümörleri** (PNET) ENETS 2016 rehberine göre **<2 cm ise, grade 1 veya düşük grade 2 ise (Ki–67 <%10), görüntülemede malignite bulgusu yok ise takip edilir.**
- NCCN rehberine göre **<2 cm ve nonfonksiyonel ise takip edilir.**
- ENETS rehberine **göre takip 6 ayda bir EUS/MR ile yapılabilir. Eğer 0,5 cm veya daha fazla büyüyor ise cerrahi için değerlendirilir.**

İNSÜLİNOMA

- Pankreasın adacık hücreli tümörleri arasında **en sık** görülenidir. %5 MEN Tip 1 ile ilişkilidir, bu durumda yaygın tutulum olur. **%80–90 benign soliter adenom**, %10 maligndir.
- **Açlık hipoglisemisi en önemli klinik belirtidir. Whipple triadı** görülür.

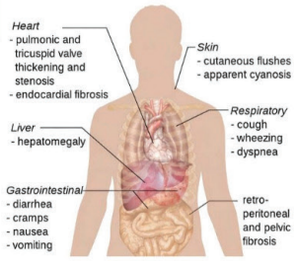
317

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133.Nöroendokrin tümör
Ga-68 DOTATATE

Klinik Bilimler 133. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 374

- Görüntülemede **somatostatinli (oktreotid) sintigrafi / Ga-68 PET** kullanılır.
- Tedavisi **Cerrahidir.** Metastatik hastalıkta **oktreotid** kullanılır.
- **Karsinoid sendrom ve kriz:**
  - **Karaciğere** metastaz yapanlarda (ince bağırsak) sık iken, rektum tümörlerinde nadir görülür.
  - Salınan mediyatörlere bağlı en sık **flushing ve diyare,** kalp kapağında fibrozis **(en sık triküspit yetmezliği)**, wheezing (bronkokonstriksiyon), taşikardi gibi semptomların görüldüğü tablo **karsinoid sendrom**dur.
  - **Hipotansiyon** gibi hayatı tehdit eden ağır karsinoid sendrom tablosu ise **karsinoid krizdir.**
  - Tedavisinde **oktreotid, lanreotid** gibi somatostatin analogları kullanılır. Dirençli vakalarda **telotristat** (triptofan hidroksilaz inh.) kullanılabilir.



Şekil: Carcinoid syndrome

PANKREAS HASTALIKLARI

AKUT PANKREATİT

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

- **En sık** neden **safra taşları** ve sonrasında **alkol kullanımı**dır.
- **Tripsin** aktivasyonu başta olmak üzere pankreatik enzimlerin aktivasyonu sonucunda gelişen pankreas hasarı tablosudur.

Akut Pankreatit Nedenleri

SAFRA TAŞLARI (EN SIK)
ALKOL
TRAVMA (ERCP-POSTOP)
METABOLİK NEDENLER - Hipertrigliseridemi - Hiperkalsemi - Böbrek yetmezliği
ENFEKSİYONLAR - Kabakulak, Coxsackievirus, HIV
İLAÇLAR - **Azatiopurin**, 5-ASA, **GLP-1 analogları**, **DPP-4 inhibitörleri**, Sulfonamid, ANTİ-HIV tedaviler, Tetrasiklin, Valproik asit, östrojen
DİĞER (VASKÜLİT, Travma, Kanser, Pankreas divisum, Kistik fibrozis...)

- Genel olarak **interstisiyel** (ödematöz) ve **nekrotizan** pankreatit şeklinde ikiye ayrılır. Nekrotizan form daha şiddetli ve prognozu daha kötüdür.

KLİNİK

- **Kuşak tarzında** karın ağrısı en belirgin semptomdur. **Öne eğilmekle** ve açlıkla **azalır.** Bulantı ve kusma da sık olarak görülür.
- Muayenede batında yaygın hassasiyet vardır. Defans ve rebaund genellikle görülmez. Ateş, taşikardi, hipotansiyon ve takipne görülebilir.
- Ekimotik lezyonlar görülebilir: Lomber bölgede **Grey Turner;** göbek çevresinde ise **Cullen belirtisi** olarak adlandırılır. Bu bulguların varlığı **kötü prognoz** göstergesidir.
- İnflamasyon zemininde üçüncü boşluklara ciddi sıvı kaçışı ve ödem görülebilir.
- Ciddi vakalarda **organ yetmezliği** gelişebilir. Organ yetmezliği ilk günlerde daha çok inflamasyon **(SIRS)** ilişkiliyken ilerleyen günlerde daha çok **enfeksiyon** kaynaklıdır.
- Akut pankreatitte mortalitenin en önemli nedeni de **enfeksiyonlardır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133.Nöroendokrin tümör
Ga-68 DOTATATE

Klinik Bilimler 133. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 329

Bazı Diferansiye Kanserlerde Görüntüleme ve Tedavi

Differansiye Kanserler	Tanısal Görüntüleme	Radyonükleid Tedavi
Papiller ve Foliküler Tiroid Ca	I-123	I-131
Nöroblastom ve Feokromasitoma	I-123 MIBG	I-131 MIBG
NET	Ga-68 DOTATATE	Lu-177 DOTATATE ve Y-90 DOTATE
Prostat Ca	Ga-68 PSMA	Lu-177 PMSA

- **Radyoaktif iyot tedavisinde (I-131) akut-subakut yan etkiler: **bulantı, **kusma**, çarpıntı, titreme, **boyun ön bölümde geçici ağrı ve şişlik**, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, **tükrük bezlerinde ağrı ve şişlik**, ağız ve göz kuruluğu, ağız tat bozukluğu**
- **Radyoaktif iyot tedavisinde (I-131) GEÇ yan etkiler:** kronik sialadenit, **pulmoner fibrozis (nadir), oligospermi** (çok nadir)
- **131-İyot:** Hem **beta** partikül **emisyonu** hem de **gama emisyonu** yapma özelliklerinde dolayı **tedavide** kullanımının yanı sıra **görüntüleme** amacıyla da kullanılır.
- Diferansiye **tiroid** kanserinde **iyot-131** tedavisi • Diferansiye **nöroendokrin** tümörde **lutetyum-177-DOTATATE** tedavisi
- **Nöroblastom**da **iyot-131-MIBG tedavisi** • **Non-Hodgkin** lenfoma **iyot-131** işaretli mürin **anti-CD20 antikor** radyoimmünoterapisi

Klinik Bilimler 133. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı
Sayfa 329

- **Ga 68 DOTA peptidler: Nöroendokrin** tümörlerde **görüntüleme** yöntemi
- **Nöroendokrin** tümörlerde **Lutesyum-177 (Lu-177) DOTA peptit** tedavisi (SİSTEMİK)
- **Metastatik nöroendokrin** tümörlerin radyonüklid **tedavisinde**, somatostatin reseptörlerine bağlanan **Lutesyum- 177 peptidler (Lu-177 DOTATATE)** kullanılır.
- **I-123 MIBG: Endokrin** tümör (**Feokromasitoma**, **nöroblastoma**) **tanısal** görüntüleme
- **I-131 MIBG **tedavisi: Endokrin** tm (**Feokromasitoma**, **nöroblastoma**), **Adrenerjik** sistem
- **NP-59 ve SMC: Adrenokortikal görüntüleme (Cushing** sendromu)
- **In 111 DTPA-oktreotid sintigrafisi: Nöroendokrin** tümörlerde **görüntüleme**
- **İyi diferansiye tiroid** kanserinde, **hipertiroidizmde**: **I-131 tedavisi** (SİSTEMİK)
- **İyi** Differansiye Tiroid Ca (**Papiller** ve **Foliküller**)---------- **I-123**
- **Kötü** Differansiye Tiroid Ca (**Anaplastik** ve **Medullar**)--- **F-18 FDG**
- **Penta DMSA: Medüller tiroid** kanseri
- **Y-90-Oktreotid In-111-Oktreotid: Medüller Tiroid Kanseri**

Terapötik radyofarmasötikler

- **Kemik** metastazları (ağrı palyasyonu): **Ra-223 (SİSTEMİK)**
- **Radyasyon sinovektomi** için **Y-90 kolloidler (LOKAL)**
- **Karaciğer** tümörleri için intraarteriyel **Ytrium-90 (Y-90) mikrosfer** tedavisi **(LOKAL)**
- **Y-90 mikroküre (SIRS): Karaciğer tümörlerinde** intraarteriyel radyoembolizasyon tedavisi
- **Sr-89, Sm-53, **Ra-223**: Ağrılı **yaygın kemik** metastazlarında (**prostat**, **meme** ca) **palyatif**
- **Tc (Technetium) 99m HMPAO: Lökosit** işaretleme ve **serebral perfüzyon** görüntüleme
- **Tc (Technetium) 99m DTPA: Dinamik böbrek** fonks. (**GFR**) ve **ventilasyon** sintigrafisi
- **Tc (Technetium) 99m DMSA: Statik böbrek** fonks. (**kortikal** fonksiyon), **Renal Skar** inceleme
- **Tc (Technetium) 99m MAG3/EC ERPF:** Dinamik **böbrek** fonks. (**tübüler sekresyon**)
- **Tc (Technetium) 99m MAA: Akciğer perfüzyon** sintigrafisinde
- **Tc (Technetium) 99m perteknetat: Paratiroid** sintigrafisi ve **gastrointestinal motilite**
- **Tc (Technetium) 99m MIBI: Paratiroid** sintigrafisi ve tümörleri, **miyokard perfüzyonu**
- **Tc (Technetium) 99m MDP: Kemik** mineral yoğunluğu değerlendirme
- **Tc (Technetium) 99m sülfür kolloid sintigrafisi: GİS motilite** ve GİS **kanamaları**
- **Tc (Technetium) 99m HIDA: Hepatobiliyer** sistem değerlendirme
- **Ga-67 sintigrafisi: Kemik lezyonları** ve **enfeksiyonları** (enflamasyon/tümör)
- **F18-FDG PET: Tümörler, kemik enfeksiyonları** ve **epileptik** odaklar için
- **Tc (Technetium) 99m-eritrosit: Kan havuzu** çalışması
- **Tc (Technetium) 99m/In-111-lökosit: Enflamasyon/Enfeksiyon**
- **Xe-133: Akciğer ventilasyon**
- **In-111-octreotide: Somatostatin reseptörü/Tümör**
- **C-11-methionine: Amino a. Metab./Tümör**

329

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133.Nöroendokrin tümör
Ga-68 DOTATATE

- SPECT yöntemi sıklıkla; **miyokard perfüzyon sintigrafisi** ve **beyin perfüzyon sintigrafisinde** kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu yöntem ile kemik, böbrek, akciğer ve karaciğer gibi organ sintigrafilerini de tomografik olarak uygulamak mümkündür. SPECT görüntüleri BT görüntüleriyle birleştirildiğinde daha iyi görüntüleme yapılabilmektedir.
- 99mTc-exametazime (**HMPAO**) ve 99mTc-bicisate(**ECD**) SPECT incelemede kullanılır.
- SPECT serebral **kan akımı** ve özellikle de **gri cevherde metabolizmayı** araştırmada önemlidir.
- SPECT **beyin ölümü** tanısında, **epileptojenik odak** araştırmada önemlidir.
- **Lewy body demansı:** Posterior oksipital kortekste hipoperfüzyon, Singulat ada bulgusu
- **Alzheimer hastalığı:** Pariyetal korteks ve singulat girusta hipoperfüzyon (Bilateral parieto-temporal loblarda hipoperfüzyon)
- **Frontotemporal demans:** Lateral frontal ve temporal kortekste hipoperfüzyon
- **Vasküler demans:** Multiple yamalı perfüzyon defekti (küçük kortikal embolilere bağlı multi-infarkt demans). Genelde orta serebral arter dağılımında hipoaktivite
- **Huntington hastalığı:** Kaudat nükleusta hipoperfüzyon, Basal ganglialarda hipoaktivite
- **Parkinson hastalığı:** Idiopatik Parkinson H 'da **striatal sistemde presinaptik aktivitenin azalması** ve postsinaptik aktivitenin korunması, **Putamende FDG tutulumunun azalması**

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)

Radyonüklid ajan kullanılarak **serebral kan akımı** ve **oksijen metabolizma** ölçümü, glukoz ve yağ asidi metabolizası, amino asit transportu, nörotransmitter sentezinin değerlendirilmesi ve nöroreseptör yoğunluğunun ölçümü yapılabilir.

- En sık kullanılan radyonüklid ajan **18-floro**deoksi **g**lukoz (**FDG**)'dur.

FDG özellikle hücre metabolizmasını kullanarak etki gösteren **glukoz analoğu** bir moleküldür. Metabolizmayı kullandığı için **hipoksi**

Klinik Bilimler 133. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 334

Ga68 işaretli **somatostatin reseptör** görüntülemesi **yüksek** somatostatin reseptör içeren tümörlerde kullanılır. Bu yüzden kullanım alanlarının başında **nöroendokrin tümörler (NET)** gelir.

Ga-68 DOTATATE ile **NET** için ve **Ga-68 PSMA** ile ***prostat kanseri** için **PET** tetkiki yapılabilir.

Somatostatin Reseptörü Düzeyleri

Yüksek düzey somatostatin reseptörü	Düşük düzey somatostatin reseptörü
Gastroenteropankreatik tümörler (GEP-NET): Karsinoidler, gastrin-, insülin-, glukagon-, VIP**oma** **Sempato-adrenal sistem tümörleri:** Feokromasit-, paragangli-, nöroblast-, ganglionör**om** • Medüller tiroid karsinomu • Pitüiter adenoma • Merkel hücreli karsinom • Küçük hücreli akciğer kanseri	• Meme karsinomu • Lenfoma • Prostat karsinomu • Küçük hücreli dışı akciğer kanseri • Sarkoma • Renal hücreli karsinom • Diferansiye tiroid kanserleri • Astrositoma • Menenjioma • Melanoma

PET görüntülemenin önemli kullanım alanları:

- **Beyin tümörlerinin** varlığı ve yaygınlığını saptamada • **Nüks tümör - radyasyon nekrozu** ayrımında
- **Fokal epilepsi odağını** tespit etmede • **Alzheimer, parkinson** ve **Huntington** gibi demans sebeplerinin **ayırıcı** tanısında

PET, metabolizma üzerinden çalışan bir modalitedir. **Anatomik açıdan** iyi bilgi vermez. Bunun için BT ile kombine edilmelidir. **PET-BT hibrit görüntüleme yöntemi** olup metabolik aktivitenin arttığı anatomik bölgeyi gösterdiği için primeri bilinmeyen **metastatik** tümörlerde, tümör **evrelendirmesinde** ve **tedaviye olan cevabı** değerlendirmede kullanılabilir.

FDG-PET ENDİKASYONLARI: • Tümör görüntüleme, **Biyopsi yerinin** belirlenmesi, **Malign/benign** ayrımı • **Miyokard canlılığının** değerlendirilmesi, **Nöbet odağı** belirleme • **Şizofreni:** FDG PET ile frontal lob hipoaktivitesi, Basal ganglionlarda dopamin hiperaktivitesi. • **Ventriküllerde aktivite Birikimi:** En önemli endikasyon: **Normal Basınçlı Hidrosefali** • **Shunt tıkanıklığının görüntülenmesi: Tc-99m DTPA** veya **In-111 DTPA shunt** reservuarının içine enjekte edilir.

Radionüklid Sisternografi: Tc-99m DTPA veya **In-111 DTPA** lomber ponksiyonla **subaraknoid aralığa** enjekte edilir.

- **Tc-99m,** jeneratör ürünüdür, t1/2: 6 saat. **Gama** ışıması yaparak **gama kameralar**la kullanılır.
- **Ga-68**, siklotron ürünüdür, t1/2: 68 dakika. **Pozitron** ışıması yaparak **PET-BT**'de kullanılır.
- **F-18,** siklotron ürünüdür, t1/2: 110 dakika. **Pozitron** ışıması yaparak **PET-BT**'de kullanılır.
- **Emisyon** Görüntüleme------- **Gama** ve **Pozitron** → **Radyonüklid** Tedavi---------- **Alfa** ve **Beta**

Radyonüklid Tedavi (İnternal Radyoterapi): Eksternal radyoterapiye göre farkı:

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133.Nöroendokrin tümör
Ga-68 DOTATATE

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

- **Pankreas kökenli (pNET)** olanlar **ekstra-pankreatik** (karsinoid tümör) olarak iki temel gruba ayrılır.
- Genelde yavaş prolifere olan, **mitotik aktiviteleri düşük** tümörlerdir.
- Malign olduklarının göstergesi **metastaz** varlığıdır.
- Genellikle **sinaptofizin, kromogranin A, nöron spesifik enolaz (NSE)** içerirler.
- Birçok peptid (ACTH, VİP vb) ve biyoaktif amin (serotonin, histamin vb) salgılayabilirler.

EKSTRA PANKREATİK NET (KARSİNOİD TÜMÖRLER)

- **En sık akciğerde (bronş)** ve sonrasında **ince bağırsakta (en sık ileumda)** yerleşirler.

Klinik Bilimler 133. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 163

- Görüntülemede **somatostatinli (oktreotid) sintigrafi** / **Ga-68 PET** kullanılır.
- Tedavisi **Cerrahidir.** Metastatik hastalıkta **oktreotid** kullanılır.
- **Karsinoid sendrom ve kriz:**
  - **Karaciğere** metastaz yapanlarda (**ince bağırsak**) sık,
  - Flushing ve diyare, kalp kapağında fibrozis (en sık triküspit yetmezliği), wheezing (bronkokonstriksiyon), karın ağrısı, ishal, taşikardi gibi semptomların görüldüğü tablo **karsinoid sendromdur.**
  - **Hipotansiyon** gibi hayatı tehdit eden ağır karsinoid sendrom tablosu ise **karsinoid krizdir.**
  - Tedavisinde **oktreotid, lanreotid**; dirençli vakalarda **telotristat** (triptofan hidroksilaz inh.) kullanılabilir.

PANKREAS HASTALIKLARI

AKUT PANKREATİT

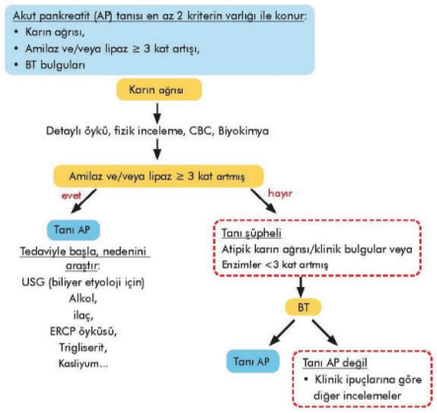
ETİYOLOJİ

Akut Pankreatit Nedenleri
SAFRA TAŞLARI (EN SIK)
ALKOL
TRAVMA (ERCP-POSTOP)
METABOLİK NEDENLER - Hipertrigliseridemi - Hiperkalsemi - Böbrek yetmezliği
ENFEKSİYONLAR - Kabakulak, Coxsackievirus, HIV
İLAÇLAR - **Azatiopurin**, 5-ASA, **GLP-1 analogları**, **DPP-4 inhibitörleri**, Sulfonamid, ANTİ-HIV tedaviler, Tetrasiklin, Valproik asit, östrojen
DİĞER (VASKÜLİT, Travma, Kanser, Pankreas divisum, Kistik fibrozis...)

KLİNİK

- **Kuşak tarzında** karın ağrısı, **öne eğilmekle** ve açlıkla **azalır.** Bulantı ve kusma da sık olarak görülür.
- Ekimotik lezyonlar-------> lomber bölgede **Grey Turner;** göbek çevresinde ise **Cullen belirtisi**
- İnflamasyon zemininde üçüncü boşluklara **ciddi sıvı kaçışı ve ödem** görülebilir.
- Ciddi vakalarda **organ yetmezliği** gelişebilir.
- Akut pankreatitte mortalitenin en önemli nedeni de **enfeksiyonlardır.**

Tanı



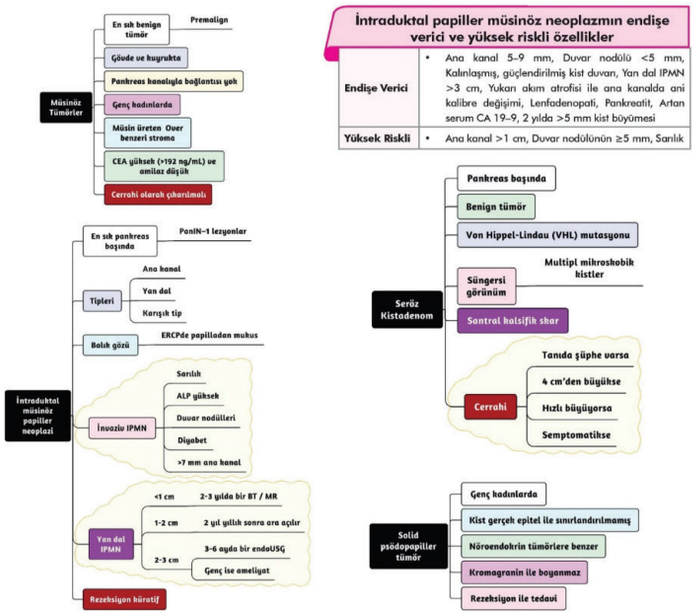
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133.Nöroendokrin tümör
Ga-68 DOTATATE

EKZOKRİN PANKREASIN KİSTİK TÜMÖRLERİ

- Kistik lezyonun içinde solid komponentin bulunması, kist içinde septaların bulunması, pankreatit öyküsünün olmaması, CEA yüksekliği bu lezyonun kistik **neoplazm olabileceği** konusunda uyarıcı olmalıdır.



İntraduktal papiller müsinöz neoplazmın endişe verici ve yüksek riskli özellikler

Endişe Verici	• Ana kanal 5–9 mm, Duvar nodülü <5 mm, Kalınlaşmış, güçlendirilmiş kist duvarı, Yan dal IPMN >3 cm, Yukarı akım atrofisi ile ana kanalda ani kalibre değişimi, Lenfadenopati, Pankreatit, Artan serum CA 19–9, 2 yılda >5 mm kist büyümesi
Yüksek Riskli	• Ana kanal >1 cm, Duvar nodülünün ≥5 mm, Sarılık

Klinik Bilimler 133. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 113

NEOPLAZMLARI

Endokrin pankreas neoplazmları

+ İlk tanısal yöntem **dinamik bilgisayarlı karın tomografisidir.**
+ En iyi tanısal yöntem **endoskopik ultrasonografi ve galyum DOTATE PET CT'dir.**
+ Sadece gastrinomada en iyi tanısal yöntem **somatostatin reseptör sintigrafisidir.** İnsülinoma ve pankreas adenokarsinomunda somatostatin reseptör sintigrafisi işe yaramaz.
+ En çok karaciğere metastaz yapar.

- **İnsidental bulunan,** küçük nonfonksiyonel pankreas nöroendokrin tümörleri (PNET) ENETS 2016 rehberine göre **<2 cm ise, grade 1 veya düşük grade 2 ise (Ki–67 <%10), görüntülemede malignite bulgusu yok ise takip edilir.**

Pankreatik hormon ve hücre ismi

Uyumlu olanlar		Uyumsuz olanlar	
G	Gastrin	A	Glukagon
Gr	Ghrelin	B	İnsülin
M	Motilin	I	Kolesistokinin, gastrin
N	Nörotensin	D	Somatostatin
S	Sekretin	K	Gastrik inhibitor polipeptid
		L	Glukagon benzeri peptid, peptid YY, ve nöropeptid Y
		X	Amilin

113

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133.Nöroendokrin tümör
Ga-68 DOTATATE

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Nöroendokrin tümörlerin (NET) genellikle en sık yerleştiği yer pankreastır ancak pankreas dışında da birçok bölgeden kaynaklanabilirler. **Gastrinoma** ise NET'ler içerisinde duodenumda en sık yerleşendir.

164. Aşağıdaki ifadelerden hangisi gastrinoma için doğrudur?

A) Pankreasın en sık görülen nöroendokrin tümörüdür
B) En çok yerleştiği yer midedir
C) Multipl endokrin neoplazilere en sık eşlik eden pankreas nöroendokrin tümörüdür
D) Malign olma ihtimali diğer nöroendokrin tümörlere kıyasla daha düşüktür
E) Ki-67 indeksi diğer pankreas endokrin tümörlerine göre daha düşüktür

Pankreasın en sık nöroendokrin tümörü **insülinomadır** ve sıklıkla **benigndir.**
Pankreasın **en sık malign** nöroendokrin tümörü ise **gastrinomadır ve MEN-1'e de en sık** eşlik eden pankreas nöroendokrin tümörüdür. Malignite potansiyeli yüksek olduğu için **ki-67 indeksi de** diğer pankreas NET'lere oranla **daha yüksektir.**
En sık **duodenumda** ve sonrasında **pankreasta** yerleşir.
Multiple, atipik bölgelerde ülseri, ülsere eşlik eden ishali veya **dirençli ülseri** olanlarda akla gelmelidir. **Doğru Cevap: C**

165. Daha önceden duodenal ülser nedeniyle nedeniyle PPI tedavisi aldığı bilinen 46 yaşında erkek hastanın epigastrik bölgede ağrı nedeniyle yapılan gastroskopisinde mide ve duodenumda multipl ülserler saptanıyor. Aktif PPI kullanımına devam etmesine rağmen multipl ülserleri olması nedeniyle gastrinomadan şüphelenilen bu hasta için aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Açlık gastrin düzeyi yüksek beklenir
B) Bazal asit çıkışı / Maksimal asit çıkışı oranı < 0.4 beklenir
C) Tanısında EUS değerli bir görüntüleme yöntemidir
D) Metastaz varlığını değerlendirmede somatostatinli sintigrafi kullanılabilir
E) PPI kullanımına bağlı gastrin artışından ayırt edilmesinde sekretin uyarı testi yapılabilir

Gastrinomada açlık **gastrin düzeyi** ölçülür ve **yüksek** beklenir.
PPI kullanımı, hipoasidite veya atrofik gastrit gibi durumlara sekonder de **gastrin düzeyi yüksek** ölçülür.
Bu gibi durumlardan ayrımında **Sekretin uyarı testi** yapılır ve **gastrinomada** sekretin sonrası **gastrin** düzeyi daha da **artar.**
Hem bazal asit çıkışı (BAO) hem de maksimal asit çıkışı (MAO) artmıştır . **BAO/MAO > 0.4 beklenir.**
Lokal değerlendirmede **EUS,** metastazda ise **somatostatinli (oktreotid) sintigrafi / Ga-68 PET** kullanılır.
Tedavi **cerrahidir.** Medikal tedavide **PPI + oktreoitid** kullanılır.
Doğru Cevap: B

166. Altı ay önce duedonal ülser nedeni ile opere olan 51 yaşında kadın hasta dispeptik yakınmalar ile başvuruyor. Yapılan endoskopide anostomoz hattında ve jejenum anslarında multipl ülserler saptanıyor. Hasta operasyondan sonra günde 3-4 kez bol miktarda sulu gaita yaptığını söylüyor.

Bu hastada şüphelenilen patolojiyi göstermek için yapılması gereken öncelikli serolojik test ve en duyarlı görüntüleme yöntemi hangi seçenekte doğru olarak verilmiştir?

A) Bazal asit ölçümü – Bilgisayarlı tomografi (BT)
B) Serum gastrin düzeyi - Endoskopik Ultrasonografi
C) Serum gastrin düzeyi - Magnetik rezonans inceleme (MRI)
D) BAO/MAO oranı – Abdominal ultrasonografi
E) Sekretin stimülasyon testi - Somatostatin reseptör sintigrafisi

Verilen bilgilerle bu vakada **öncelikle gastrinomadan** şüphelenmek gerekir. **Gastrinomada öncelikli ve tarama testi serum gastrin düzeyi düzeyi ölçümüdür.** Sekretin stimülasyon testi diğer hipergastrinemi yapan nedenlerden ayırmak için ve tanıyı doğrulamak için yapılabilir. Ama öncelikli test değildir.
Tümör lokalizasyonunda konvansiyonel radyolojik yöntemler genellikle yetersiz kalır. Bu nedenle günümüzde **endoskopik**

Klinik Bilimler 133. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 317

167. Pankreasta kitle nedeniyle yapılan biyopsi sonucunda nöroendokrin tümör tanısı alan 61 yaşında erkek hastada metastaz varlığını değerlendirmede aşağıdaki görüntüleme yöntemlerinden hangisinin kullanılması daha uygun bir yaklaşımdır?

A) Toraks + Batın BT görüntülemesi
B) Toraks BT + Batın MR görüntülemesi
C) FGD PET-BT görüntülemesi
D) Galyum 68 PET-BT görüntülemesi
E) Sestamibi sintigrafisi

Nöroendokrin tümörlerde tümörün primer yerleşim yeri bilinmiyorsa tespitinde ve metastaz varlığının değerlendirilmesinde en duyarlı görüntüleme yöntemi **Galyum-68 PET-BT (Dota PET)'dir. Somatostatinli sintigrafi de** aynı amaçlarla kullanılabilir.
BT veya MR görüntülemesinin de bu amaçla kullanılması mümkünse de duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşük olacaktır.
FDG PET-BT nöroendokrin tümörlerden ziyade solid organ kanserlerinde evreleme amacıyla daha sık tercih edilir. Yüksek grade'li NET ve nöroendokrin karsinomlarda FDG-PET kullanılabilir.
Sestamibi sintigrafisi ise paratiroid bezinin (adenom varlığında) değerlendirilmesinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. **Doğru Cevap: D**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133.Nöroendokrin tümör
Ga-68 DOTATATE

50. Bir önceki vaka sorusunda hastada öncelikle istenmesi gereken tetkik aşağıdakilerden hangisidir?

A) ANA antikoru
B) AMA antikoru
C) MRCP
D) ERCP
E) Üst batın kontrastlı MR

Önceki soruda da açıklandığı gibi **PSK hem intrahepatik hem de ekstrahepatik safra yollarında fibrozis ile karakterize** bir hastalıktır. Tanısında görüntüleme yöntemleri çok değerlidir.
PSK'nın bir diğer çok önemli özelliği ise en sık birlikteliğinin bulunduğu hastalık **ülseratif kolittir.** ÜK tanısı olan bir hastada kolestazdan bahsedildiğinde ilk akla gelmesi gereken hastalık PSK'dır (tam tersi de geçerlidir).
Dolayısıyla verilen vaka sorusunda **ÜK tanısı olan hastada kolestaz varlığında en olası tanı PSK'dır**. Soru içerisinde USG'de safra yollarında patoloji olmadığı bilgisi verilmiş ki bu kısım çeldiricidir. **PSK'da USG normal saptanabilir. PSK'nın kesin tanısı MRCP ve/veya ERCP ile konur.**
İkinci soruda ise öncelikli test sorulmuş ve seçenekler arasında bu iki görüntüleme yöntemi de verilmiştir. **USG'si normal olan bir hastada** girişimsel bir işlem olan ERCP'den daha önce non-invaziv bir yöntem olan **MRCP ile safra yollarının**

Klinik Bilimler 133. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 259

51. Otuz iki yaşında kadın hasta, son 1 yıldır devam eden göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve yorgunluk şikayetleri nedeniyle tetkik edilmiş ancak kesin tanı konulmamış. Son 2 aydır şiddetli kaşıntı yakınması eklenmesi üzerine dahiliye polikliniğine başvuruyor. Fizik muayenede skleralarda hafif ikter, deride kaşıntıya bağlı ekskoriasyonlar mevcut. Karaciğer palpabl değil.

Laboratuvar bulguları: Total bilirubin: 2.1 mg/dL (Direkt bilirubin: 1.8 mg/dL), ALT: 85 U/L, AST: 78 U/L, ALP: 420 U/L, GGT: 380 U/L, Albümin: 3.8 g/dL, PTZ: Normal saptanıyor.

Hepatobiliyer USG'de patoloji izlenmiyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Primer biliyer kolanjit
B) Otoimmün hepatit
C) Primer sklerozan kolanjit
D) Wilson hastalığı
E) İlaç toksisitesi

Doğru Cevap: A

52. Bir önceki vaka sorusundaki hasta için tanıda aşağıdakilerden hangisi daha fazla katkı sağlar?

A) Anti-düz kas antikoru (ASMA)
B) Anti-mitokondriyal antikor (AMA)
C) İdrar Bakır düzeyi
D) MRCP
E) Serum ferritin düzeyi

Klinik Bilimler 133. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 259

Primer Biliyer Kolanjit (Siroz) (PBK): Küçük ve orta boy İntrahepatik safra kanallarının inflamasyon ve progresif hasarı ile karakterize otoimmun hastalıktır.
Genellikle **orta yaş kadınlarda** görülür. Sıklıkla asemptomatik **ALP yüksekliği** ile prezente olur.
Yorgunluk en sık semptomudur. **Kaşıntı** ve artmış kolesterol düzeyine bağlı **ksantom, ksantelazma** görülebilir. İlerleyen durumda **siroz** gelişebilir.
Başka otoimmun hastalıklarla birliktelik gösterebilir. **En sık** eşlik ettiği hastalık **Sjögren sendromudur.**
Sunulan vakada da orta yaş kadın hastada göz kuruluğu ve ağız kuruluğu ile olası bir **sjögren tanısına vurgu yapılmaktadır.** Nasıl ki ülseratif kolit tanısı olan bir hastada kolestaz varlığında **PSK** akla gelmeli ise **Sjogren tanılı bir hastada** kolestaz varlığında ise **PBK akla gelmelidir.**
Hastanın hepatobiliyer USG'sinin normal olması da PBK tanısını destekler çünkü **PBK,** İntrahepatik **kolestaz** yaptığı için **USG, MRCP, ERCP** gibi görüntülemelerde **patoloji** görülmesi **beklenmez.**
Serum Ig M yüksekliği ve **AMA** (anti-mitokondriyal antikor) pozitifliği görülmesiyle tanıya gidilir.
Kesin tanı biyopside küçük-orta boy **intrahepatik** safra kanallarında **lenfosit infiltrasyonu** ve **granülomatoz hasar** (florid duct lesion) görülmesiyle konur.
Dolayısıyla ilk soruda en olası tanı PBK'dır ve bu tanıya yönelik istenmesi en uygun olan tetkik ise AMA antikorudur.

Doğru Cevap: B

53. Primer biliyer kolanjit tedavisinde safra asitlerinin toksik etkisini azaltan ve semptomları iyileştirdiği için sıklıkla tercih edilen ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kolşisin
B) Ursodeoksikolik asit
C) Prednizolon
D) D-penisilamin
E) Azatioprin

Ursodeoksikolik asit, primer biliyer kolanjit tedavisinde ilk tercihtir. Hastalığın gidişini yavaşlatır, semptomları azaltabilir.
Ursodeoksikolik asit tedavisine cevap vermeyen hastalarda **obetikolik asit** önerilmektedir. Kaşıntı için; kolestiramin, rifampin, naltrekson, antihistaminikler kullanılabilir. Dirençli vakalarda karaciğer nakli yapılabilir.
Steroidin ve diğer immünsüpresif ilaçların tedavide yeri yoktur.

Doğru Cevap: B

54. Kaşıntı ile gelen genç bir kadın hastada kolestaz kliniği nedeniyle tanıda primer biliyer kolanjit düşünülüyor.

Aşağıdakilerden hangisi bu hastada beklenen özelliklerinden biri değildir?

A) Karaciğer biyopsisinde granülom varlığı
B) Antimitokondrial antikor pozitif, pANCA negatifliği,
C) Vitamin K eksikliği ve buna bağlı kanama eğilimi,
D) Sjogren hastalığı ile sık birliktelik
E) Ultrasonografide ekstrahepatik safra yollarında düzensizlik

Önceki sorularda da açıklandığı gibi primer biliyer kolanjit intrahepatik kolestaz yaparken, PSK hem intra hem de ekstrahepatik kolestaz yapar. Dolayısıyla E seçeneği PSK'ya ait bir özelliktir. Bu hastalıkların farklarının bilinmesi çok önemlidir.

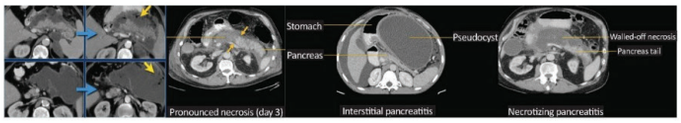
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 134

134. Yumuşak doku rezolüsyonu
MR

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR



- **US**: Sens. %65: Etyolojiyi belirlemek, ddx, koleksiyon, **MR**: BT ile aynı duyarlılığa sahip, **MRCP** safra taşı için kullanılır.

BT ürografi 1. Non-opak taşları gösterebilir. 2. Böbrek, üreter ve mesane kitlelerini gösterebilir.

- **Taş** için **altın standart** görüntüleme **kontrastsız BT'dir. Radyasyon** en önemli dezavantajıdır. **Renal kolikte** görüntüleme endike ise **kontrastSIZ abdomen/pelvis BT** tercih edilir (**Hamile** hastalarda, **çocuk** hastalarda ve **tekrarlayan taşı** olanlarda USG düşünülmelidir). **Type**: low-dose, **helical (spiral) CT without contrast (DÜŞÜK** doz **KONTRASTSIZ)**
- **IV kontrastının** eklenmesi, üreter taşlarını **flebolitlerden ayırt** etmeye **yardımcı** olabilir ve karın ağrısının alternatif nedenlerinin (örneğin, **apandisit, divertikülit**) saptanma **olasılığını artırır.** Ancak, IV kontrastı böbrek taşlarına olan duyarlılığı **kontrastsız BT**'deki **% 95**'ten **%80**'e düşürür.

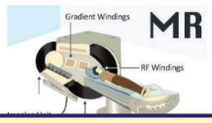
Yüksek Rezolüsyonlu BT (YRBT-HRCT): Kontrast madde **kullanılmaz**. Akciğer **parankimine** yönelik bir tetkiktir. **İnterstisyel akciğer** hastalıklarının **ayırıcı tanısında**, tercih edilen BT tekniği. HRCT endikasyonları: Akciğer grafisi normal olup **diffüz akciğer hastalığı** düşünülen olgular / **Parankimal** hastalıkların değerlendirilmesi (**sarkoidoz, interstiyel** akciğer hastalıkları vb.) / Açık akciğer biyopsisi endikasyonunun konulması ve uygun bölgenin araştırılması

Toraks BT Endikasyonları: • Günümüzde **çok kesitli spiral BT** (ÇKBT) ile bir nefes tutumu ile blok şekilde taramalar yapılabilir. • ***Akciğerdeki **metastatik** ya da **soliter nodüler** lezyonların değerlendirilmesinde kullanılır**.** • Pulmoner nodül BT özelliklerinden **Semisolid nodül** yüksek oranda malign bir patolojiyi gösterir.

***Altmış beş yaşında, 40 yıldır günde 2 paket sigara içen bir erkek hastanın direkt akciğer grafisinde 2 cm çapında nodüler bir lezyon izlenmiştir. **Bu hastada bu bölgenin ayrıntılı değerlendirilmesi için öncelikle bilgisayarlı tomografi gereklidir.**

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

- Klinik kullanımdaki tüm MRG cihazları radyasyon olmaksızın, **iyonizan olmayan radyofrekans** dalgaları ile vücuttaki **hidrojen** protonlarını uyarıp rezonansa geçirilerek gelen sinyallerle gerçek zamanlı hareketli görüntü oluşturur. Yöntemde **X-ışını kullanılmaz.**
- **Radyasyon yoktur** ve rezolüsyonu BT den fazladır ancak **pahalı** olması, **uzun** süre alması, klostrofobik hastalar (açık MR alternatif) ve kalp pili, metalik klips, protez gibi magnetik cisimlerle riskli etkileşimlerinin olması gibi dezavantajları



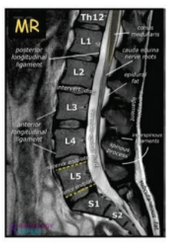
Klinik Bilimler 134. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 324

- Özellikle yumuşak dokuları incelemek için kullanılan, yumuşak doku ayrım özelliği **en yüksek** olan görüntüleme yöntemidir.
- **Kemik yapılar, hava içeren alanlar** ve **kalsifikasyon** iyi değerlendirilemez. **Dejeneratif disk** hastalığını **en iyi** gösterir (**Spinal MR**)

- Gadolinum içeren kontrast maddeler kullanılabilir. İyot kullanımı **kontrendike** olan hastalarda BT'ye tercih edilir.
- **T1:** Sıvı → siyah (hipointens), yağ → beyaz (parlak/hiperintens). Anatomiyi iyi gösterir.
- **T2:** Sıvı → beyaz (parlak/hiperintens), yağ → daha az beyaz (parlak/hiperintens). Patolojide iyi.
- **Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI):** Moleküler hareketi; Hareket kısıtlı ise yüksek sinyal, kısıtlı değilse düşük sinyal elde edilir.

Klinik Bilimler 134. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 324

- Kemik tümörlerinin kemik iliği ve çevre yumuşak doku içerisindeki yayılımını **BT'den iyi** gösterir.



- **Tendon, bağ** yapıları, **menisküs**, bursa gibi yapıların değerlendirilmesinde **en iyi** tetkiktir.
- MRG, **dejeneratif omurga** hastalıklarını teşhis etmek için kullanılan **en yaygın** yöntemdir. MRI, santral ve foraminal stenoz derecesinin ve faset artropatisi ve **dejeneratif disk hastalığı** gibi diğer dejeneratif değişikliklerin derecesinin **mükemmel** bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Travma-kord hasarı, Metastaz, Demiyelinizan hastalık, Tümör hakkında bilgi verir.
- KC ve pankreas lezyonlarının ayırıcı tanısında **dinamik** (üç faz kontrastlı) çekimler tercih edilir.
- Karaciğerin solid lezyonlarından **en sık** gördüğümüz **kavernöz hemanjiyomdur.** İkinci sıklıkta **FNH**. Üçüncü sıklıkta ise özellikle kadınlarda sık gördüğümüz **hepatik adenom.**
- Hemanjiomun kanlanması **periferden merkeze doğru gittikçe artan nodüler kontrastlanma** olmaktadır. MR'da **T1** sekansta **hipointens**, **T2** sekansta çok belirgin **hiperintens** olarak gözlenir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135.55 yaş sjogren tanılı kadın, kaşıntı şikayeti + AMA pozitifliği mevcut. En olası tanı ?
Primer biliyer kolanjit

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Klinik Bilimler 135. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 139

Hepatit D

- **Çok etkin bir tedavisi yoktur. Klasik tedavi yüksek doz pegile interferon**dur.
- Güncel bir tedavi seçeneği HDV giriş inhibitörü olan **Bulevirtide'dir.**
- Hepatit B tedavilerinin hepatit D'nin seyrine olumlu bir **katkısı bulunmamaktadır.**
- Fulminant KC yetmezliği veya dekompanse sirozda tek tedavi seçeneği **karaciğer naklidir.**

İMMÜNOLOJİK, METABOLİK VE TOKSİK KARACİĞER HASTALIKLARI

İMMÜNOLOJİK KARACİĞER HASTALIKLARI

OTOİMMÜN HEPATİT

- **Genç kadın + AST/ALT ve IgG** yüksekliği **+ otoantikor pozitifliği**
  - **Tip 1: En sık, ANA** ve **ASMA** pozitif,
  - **Tip 2: Anti-LKM 1** pozitif,
  - **Tip 3: Anti SLA** pozitif

+ Anti-LKM 1----------> Tip2 OİH ve HCV
+ Anti-LKM 2----------> İlaç ilişkili hepatit
+ Anti-LKM 3----------> Hepatit D

- **Biyopside** lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, **interface hepatit** ve **rozet formasyonu** görülür.

PRİMER BİLİYER KOLANJİT (SİROZ) (PBK)

- **Orta yaş kadın +** İntrahepatik **kolestaz + ALP/GGT artışı + IgM yüksekliği +** AMA pozitifliği
- İntrahepatik **kolestaz** yaptığı için--------> **USG, MRCP, ERCP normal beklenir.**
- **Biyopside** --------> **intrahepatik lenfosit infiltrasyonu** ve **granülomatoz hasar (florid duct lesion)**
- **En sık** eşlik ettiği hastalık **Sjögren sendromudur.**
- **Tedavide UDCA** (ursodeoksikolik asit) **ilk tercih**tir. Yanıt vermeyen hastalarda **obetikolik asit** kullanılabilir.
- **Steroid / immunsupresif** tedavilerin yeri **yoktur.** İlerlemiş vakalarda kesin tedavi **karaciğer nakli**dir.

PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT (PSK)

- **Orta yaş erkek +** Hem intra hem de ekstrahepatik **kolestaz, fibrozis ve darlıklar**
- **ALP/GGT/bilirubin artışı, P-ANCA pozitifliği**
- **MRCP ve/veya ERCP** tanıda çok değerlidir **(PBK ile temel fark!):**
  - PSK'da USG **normal** olabilir.
  - **MRCP/ERCP'de** safra yollarında **darlık ve genişleme (tesbih tanesi)** görülmesi ile tanı koyulur.
- **Biyopside** safra yollarında **fibrozis (soğan zarı görünümü)**
- Ülseratif kolit ile sık birliktelik gösterir.
- UDCA veya immunsupresif tedaviler **etkili değildir.**
- **Safra kesesi kanseri** ve **kolanjiokanser** sıklığı artmıştır.

Otoimmün Karaciğer Hastalıklarının Özellikleri

	OİH	PBS	PSK
K / E	4:1	9:1	1:2
KCFT	ALT, AST	ALP, GGT	ALP, GGT
Serum Ig	IgG	IgM	Ig'ler artabilir.
Antikor	ANA; SMA, LKM-1, SLA	AMA, AMA-M2	p-ANCA
HLA	A3, B8, DR3, DR4	DR8	DR52
Histoloji	İnterface hepatit, plazma hücresi, rozet	Florid safra kanalı hasarı	Fibrosing safra kanalı hasarı (soğan zarı görünümü)
Tanı	OİH skorlama sistemi	AMA-M2, kolestaz, histoloji	İBH, kolestaz, MRCP/ERCP
Tedavi	İmmünsupresyon (Steroid +/- AZT)	UDKA immünsupresyon (+/-)	UDKA (?) immünsupresyon (?)

KARACİĞER YAĞLANMASI

- Nekroz/inflamasyon yoksa **hepatosteatoz;** eğer **nekroz/inflamasyon var** ise **steatohepatit** adı verilir.
- Daha sık görülen insülin direnci ve alkol ilişkili **makroveziküler** yağlanmadır.
- **Mikroveziküler** yağlanma nadirdir ve **akut karaciğer yetmezliği** ile seyreder.

Karaciğer Yağlanması Nedenler

Makroveziküler yağlanma nedenleri	Mikroveziküler yağlanma nedenleri
İnsülin direnci (Obezite, DM, metabolik sendrom) Alkol TPN ile beslenme HCV, Wilson hastalığı İlaçlar (metotreksat, steroid, amiodaron, östrojen)	Reye sendromu (çocuklarda viral ÜSYE sonrası aspirin kullanımına bağlı) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Tetrasiklin, Valproik asit, Antiretroviraller

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135.55 yaş sjogren tanılı kadın, kaşıntı şikayeti + AMA pozitifliği mevcut. En olası tanı ?
Primer biliyer kolanjit

KALITSAL KARACİĞER HASTALIKLARI

HEMOKROMATOZİS

- **Bağırsaklardan aşırı demir emilimi** ve organlarda birikimi ile karakterize sıklıkla **OR (HFE)** bir hastalıktır.
- **HAMP, HFE, TFR2, HJV** mutasyonları → hepsidin ↓ → **Fe emilimi ↑ (herediter hemokromatozis)**
- Pigmentli mikrondüler **siroz, DM, deride hiperpigmentasyon** görülür (bronz diyabet).
- Aritmiler, kardiyomyopati **(DKMP/RKMP),** atipik artritler görülebilir. Ölüm nedeni **siroz** ya da **kalp yetmezliğidir.**
- Tedavi edilmemiş hastalarda **HCC** gelişme **riski 200 kat** artmıştır.

Sirozdan HCC gelişme riski yüksek olan hastalıklar:

- **Hemokromatozis** (yetişkinde en yüksek)
- **Tirozinemi** (çocukta en yüksek), Alfa-1 AT eksikliği
- **Sirozdan HCC gelişme riski en düşük** → Wilson
- Demir **direkt hepatotoksindir.** İnflamasyonu uyarmaz. **Periportal** hepatositlerin sitoplazmasında **kahverenkli hemosiderin granülleri** şeklinde görünür. **Prusya mavisi** ile boyanır.

WİLSON HASTALIĞI

Çocukluk çağında okul başarısında düşme, yazı yazmada bozulma, tremor ve anlamsız hareketler görülen; göz muayenesinde ay çiçeği katarakt; laboratuvarda hemolitik anemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik izlenen hasta!

- **ATP7B** gen mutasyonu **(OR)** ilişkilidir. Bakırın **safra** içerisine taşınması ve **seruloplazmin oluşturması** bozulur. Karaciğerde bakır birikir ve plazma seruloplazmin seviyesi düşer.

+ **Menkes Hastalığı: ATP7A** mutasyonu ilişkilidir. Vücut bakır düzeyi azalır.

- Cu → **Fenton reaksiyonu** →hepatosit hasarı → **Serbest Cu dolaşıma çıkar** → beyin, kornea, eklemler, kemikler ve paratiroid bezlerde birikir, bakırın **idrarla atılımı artar.**
- Hepatositlerde bakır birikimi rhodanin boyası ile bakıra bağlı protein **orsein** boyası ile gösterilir.

+ SSS → Putamen → parkinsonizm benzeri klinik
+ Böbrek → Proksimal tübül → Fanconi sendromu
+ Göz → Kayser-Fleischer halkası → Ay çiçeği tipi katarakt
+ Hemolitik anemi

- **Tanıda** serum seruloplazmin düzeyinin düşük, **karaciğerde bakır** içeriğinin **yüksek** olması ve **idrarda bakır atılımının** yüksekliği (en duyarlı test) ile konur. Serum bakır seviyelerinin tanısal değeri yoktur.

A1 ANTİTRİPSİN (A1AT) EKSİKLİĞİ

+ **Patogenez**
Hatalı katlanma ⇒ hepatositlerde üretilen AAT proteinleri golgi paketleyip hepatositlerden gönderemez ⇒ hepatositlerde anormal protein birikimleri ⇒ ER Stresi ⇒ hepatosit apoptozisi
+ **α1 AntiTripsin (α1AT) Eksikliği İlişkili Hastalıklar**
Neonatal hepatit, Panasinar amfizem, nekrotizan pannikülit, MPGN tip I

- **En sık saptanan** genotipi **PiMM**'dir. (Proteaz inhibitörü MM). Klinik olarak anlamlı olan en sık mutasyon PiZ'dir.
- **Çocuklarda** en sık saptanan genetik karaciğer hastalığıdır.
- **Periportal hepatosit** sitoplazmasında **PAS pozitif, diyastaz rezistans** yuvarlak/oval **kırmızı inklüzyonlar** vardır

KOLESTATİK HASTALIKLAR

Kolestaz Bulguları	
Klinik	• Sarılık / Kaşıntı / Malabsorbsiyon / ADEK eksikliği / Ksantom
Laboratuvar	• Hiperbilirubinemi / ALP ve GGT Artışı
Histopatoloji	• Feathery dejenerasyonu

OTOİMMÜN KOLANJİOPATİLER

Klinik Bilimler 135. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 073



PSK (%70'ler hastalığı) hastalarının;

- %70'i Erkek
- %70'ine İBH (sıklıkla ÜK) eşlik eder
- %70'inde p-ANCA ⊕
- %70'inde intra ⊕ ekstrahepatik safra yolları tutulur

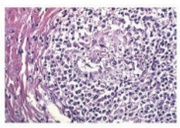
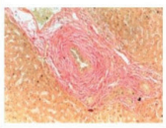
- Kolestaz ve fibrozis ilerleyerek **biliyer siroza** neden olur. **Takip** altındaki **ülseratif kolitli** hastalarda serum **ALP yükselmesinde** akla gelmelidir. Tanı **ERCP** ile konulabilir.
- **Akut asendan kolanjit** atakları PSK varlığı/progresyonuna işaret eder.
- **Kronik pankreatit** ve **kolesistit** riski vardır.
- Biliyer intraepitelyal neoplazi ve **kolanjiokarsinom** gelişme riski vardır.
- Tedavide **kolestiramin, sfinkterotomi** ve ERCP ile biliyer **stentleme** faydalı olabilir.
- Son dönem karaciğer hastalığında tek tedavi KC transplantasyonudur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135.55 yaş sjogren tanılı kadın, kaşıntı şikayeti + AMA pozitifliği mevcut. En olası tanı ?
Primer biliyer kolanjit

Klinik Bilimler 135. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 074

PBK ve PSK'nın Başlıca Özellikleri

Parametre	• PBK	• PSK
		 
Yaş	• Ortalama 50 yaş	• Ortalama 30 yaş
Cinsiyet	• Çoğunlukla kadın	• Çoğunlukla erkek
İlişkili Hastalıklar	• %70 Sjögren, %20 Tiroid Hastalıkları, %5 Skleroderma	• %70 **inflamatuar bağırsak** hastalıkları (**en sık** ülseratif kolit), <%25 pankreatit, idiyopatik retroperitoneal fibrozis
Seroloji	• **%95 AMA (+)**, %40 ANCA(+), %20 ANA(+)	• %65 ANCA(+), %6 ANA(+), **%0-5 AMA(+)**
Radyoloji	• Normaldir	• **Büyük** safra yollarında boncuklanma ve **striktürler (tesbih tanesi görünümü)**
Histoloji	• Küçük ve orta boy safra kanallarında non-süpüratif, granülomatöz yıkım , florid duktus reaksiyonu (lenfoplazmositik infiltrasyon/non-granülomatöz inflamasyon)	• Portal alanlarda **soğan (zarı) kabuğu** tarzında **periduktal fibrozis**, safra kanallarında obliterasyon ve arada kalan safra kanallarında genişleme

GEBELİK İLE İLİŞKİLİ KARACİĞER HASTALIKLARI

Gebelik İlişkili Karaciğer Hastalıkları

Preeklampsi	• Disse aralığında hemoraji • Periportal sinüzoidlerde fibrin depozit • Periportal hepatoselüler koagülasyon nekrozu
Eklampsi	• Hepatik rüptür görülür
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	• Mitokondriyal enzim defekti (Uzun zincir 3-HACoA Dehidrogenaz def.) • Diffüz mikrovezikülер steatoz karakteristik • Tedavisi doğumdur
Gebeliğin intrahepatik kolestazı	• Kaşıntı, sarılık, direkt bilirubin ↑, ALP ↑, koyu idrar görülür

TÜMÖR VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLARI

Karaciğerin Tümör/Tümör Benzeri Oluşumları

Kavernöz hemanjiyom	• **En sık** izlenen karaciğer tümörü • Metastaz ile karışır
Adenom	• **Oral kontraseptif / Anabolik steroid** • Portal alan yok • İntraabdominal **kanama**
Fokal Nodüler Hiperlazi	• Fokal Vasküler Hasar / **Gri-beyaz Stellat Santral Skar** • Glutamin sentetazler **harita benzeri boyanma**
Nodüler Rejenaratif Hiperplazi	• **Mikronodüler siroz benzeri (Fibrozis yok)**
Von Meyenburg Kompleksi	• Safra kanal Hamartomu (Metastaz ile karışır)

HEPATOSELÜLER ADENOMLAR

İnflamatuar Hepatoselüler Adenom **EN SIK TİP**	Hnf1-a İnaktive Hepatoselüler Adenom	B-katenin Aktive Hepatoselüler Adenom
– ↑ AFR (serum amiloid A, CRP) ekspresyonu – gp130 mutasyonu (IL-6 koreseptör) → ↑ JAK-STAT ekspresyonu → NASH ilişkili adenom → ↑ malignite riski	OD; MODY3 ilişkili HNF1-a/CYPB1 gen inaktivasyonu **LFABP boyanma Ø!**	B-katenin (CTNNB1) gen veya WNT (APC) mutasyonu
NASH ilişkili	OKS kullanan ♀ da	OKS (♀) ve anabolik steroid (♂) kullananlarda
Duktular reaksiyon, fibrotik stroma, mononükleer hc infiltrasyonu, dilate sinüzoidler ve telenjiektatik damarlar	Hepatosteatoz "☺" Atipi "☹"	**Glutamin sentaz ile diffüz boyanır**
M riski az da olsa ↑	**"M riski az da olsa**	HCC **gelişim riski yüksek**

Hepatoselüler karsinom ⇨ TERT mutasyonu

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135.55 yaş sjogren tanılı kadın, kaşıntı şikayeti + AMA pozitifliği mevcut. En olası tanı ?
Primer biliyer kolanjit

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

DAHİLİYE / HEPATOLOJİ — TUSEM

İMMÜNOLOJİK, METABOLİK VE TOKSİK KARACİĞER HASTALIKLARI

İMMÜNOLOJİK KARACİĞER HASTALIKLARI

OTOİMMÜN HEPATİT

Tanım ve Klinik

- **Genç kadınlarda** sık görülen, **ekstrahepatik bulgulara** da yol açabilen **hipergamaglobulinemi (IgG** yüksekliği) ve **otoantikor pozitifliği** ile seyreden karaciğer inflamasyonudur.
- Eşlik eden otoimmun hastalıklar görülebilir.
- Asemptomatik seyredebileceği gibi, akut/kronik hepatit, fulminant hepatit veya siroz tablosu ile de prezente olabilir.

Tanı ve Tedavi

- Genellikle hafif-orta düzeyde AST-ALT artışı ve **IgG** yüksekliğine bağlı **poliklonal gamopati** görülür.
- İki ana alt tipi vardır:
  - **Tip 1: En sık** görülen tiptir. **ANA (anti-nükleer antikor)** ve **ASMA (anti düz kas antikoru)** pozitifliği beklenir.
  - **Tip 2: Anti-LKM 1 (liver kidney mikrozomal antikor)** pozitifliği beklenir.
  - **Tip 3:** Bazı kaynaklarda varyant Tip 1 olarak da geçer. **Anti SLA (soluble liver antijen)** pozitifliği görülür.

+ Anti-LKM 1----------> Tip2 OİH ve HCV
+ Anti-LKM 2----------> İlaç ilişkili hepatit
+ Anti-LKM 3----------> Hepatit D

- **Biyopside** lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, **interface hepatit** ve **rozet formasyonu** görülür.
- **Tanı** diğer nedenlerin ekarte edilip (viral hepatit gibi) klinik, laboratuvar, otoantikor pozitifliği ve histopatoloji bulgularının

Klinik Bilimler 135. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 323

PRİMER BİLİYER KOLANJİT (SİROZ) (PBK)

Tanım ve Klinik

- Küçük ve orta boy İntrahepatik safra kanallarının inflamasyon ve progresif hasarı ile karakterize otoimmun hastalıktır.
- Genellikle **orta yaş kadınlarda** görülür.
- Sıklıkla asemptomatik **ALP yüksekliği** ile prezente olur.
- **Yorgunluk** en sık semptomudur. **Kaşıntı** ve artmış kolesterol düzeyine bağlı **ksantom, ksantelazma** görülebilir. İlerleyen durumda **siroz** gelişebilir.
- Başka otoimmun hastalıklarla birliktelik gösterebilir. **En sık** eşlik ettiği hastalık **Sjögren sendromudur.**

Tanı ve Tedavi

- **Kolestaz enzimleri** (ALP ve GGT) artışı ile daha az oranda **bilirubin** artışı görülür.
- İntrahepatik **kolestaz** yaptığı için **USG, MRCP, ERCP** gibi görüntülemelerde **patoloji** görülmesi **beklenmez.**
- **Serum Ig M yüksekliği** ve **AMA** (anti-mitokondriyal antikor) pozitifliği görülmesiyle tanıya gidilir.
- **Kesin tanı** biyopside küçük-orta boy **intrahepatik** safra kanallarında **lenfosit infiltrasyonu** ve **granülomatoz hasar** (florid duct lesion) görülmesiyle konur.
- **Tedavide UDCA** (ursodeoksikolik asit) **ilk tercih**tir. Hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. Yanıt vermeyen hastalarda **obetikolik asit** kullanılabilir.
- Destek tedavi olarak **kaşıntı**ya yönelik kolestiramin, rifampin, antihistaminikler; malabsorbsiyon eşlik eden durumlarda orta zincirli yağ asitleri, vitamin replasmanları kullanılır.
- **Steroid / immunsupresif** tedavilerin yeri **yoktur.**
- İlerlemiş vakalarda kesin tedavi **karaciğer naklidir.**

323

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135.55 yaş sjogren tanılı kadın, kaşıntı şikayeti + AMA pozitifliği mevcut. En olası tanı ?
Primer biliyer kolanjit

NEONATAL KOLESTAZ

- Doğumdan 14-21 gün sonra devam eden sarılık olarak tanımlanır.
- **Konjuge bilirubin yüksekliği ve hepatobiliyer fonksiyon bozukluğu ile karakterize klinik bir tablodur.**
- **Neonatal Kolestaz Nedenleri:**
  - **Obstrüktif biliyer hastalıklar: Ekstrahepatik biliyer atrezi** (yaşamın ilk 3 ayında ekstrahepatik safra yollarının parsiyel ya da total obstrüksiyonu ile karakterizedir. Neonatal kolestaz vakalarının 1/3'ünü oluşturur ve çocuklarda karaciğer transplantasyonu endikasyonu konulan vakaların %50-60'ını meydana getirir.), **Alagille sendromu** (safra kanallarının gelişiminde duraksama ile karakterize OD bir hastalıktır. NOTCH veya JAG1 mutasyonları neden olur. Hastalarda beraberinde kelebek vertebra, kardiyak anormaliler (VSD, pulmoner stenoz), dismorfik yüz (geniş alın, alt çenenin küçük olması), göz defektleri (gözlerin ayrık ve derinde lokalizasyonu) bulunmaktadır.)
  - **Non obstrüktif hastalıklar:**
    - **Neonatal infeksiyon;** CMV, bakteriyal sepsis, üriner enfeksiyonlar, sifiliz.
    - **Genetik hastalıklar;** Tirozinemi, Galaktozemi, Nieman-Pick hastalığı, safra transport anormallikleri (progresif intrahepatik kolestaz), safra asit sentez defektleri, kistik fibrozis, α1 antitripsin eksikliği, Alagille sendromu
    - **Diğer;** Şok, TPN, hipopitütarizm, idiyopatik neonatal hepatit

Klinik Bilimler 135. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 265

PRİMER BİLİYER KOLANJİT (PBK)

- Hastaların çoğu erken evrede teşhis edildiğinden eski adı olan primer biliyer siroz tanımı artık kullanılmamaktadır.
- **Küçük** ve **orta boy intrahepatik safra duktuslarının** non süpüratif **inflamatuar** yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Büyük intrahepatik safra duktusları ve ekstrahepatik safra duktusları etkilenmez.
- Beraberinde Sjögren sendromu, sistemik sklerozis, Graves hastalığı, romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklar görülebilir.
- **Kadınlarda** 9 kat daha sıktır ve pik insidansı **4-5. dekattır (orta yaş kadınların hastalığı).**
- Hastalığın **en karakteristik** bulgusu **Pürivat dehidrogenaz kompleksinin E2 (PDH-E2) komponentine karşı** gelişmiş **anti mitokondriyal antikorlar (AMA)**'ın bulunmasıdır.
- Patogenezde AMA'nın rolü bilinmemektedir. AMA titresi ile hastalığın ciddiyeti, progresyonu ve tedaviye yanıtı korele değildir.
- Çoğu hasta asemptomatik dönemde iken serum **ALP yüksekliği** ya da **şiddetli kaşıntı** nedeniyle yapılan araştırmada saptanır. **ALP, AST** ve **ALT** yüksektir. **Hiperkolesterolemi** sıktır. %95 hastada **AMA pozitiftir.**
- Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konulur. İlerleyen dönemde hastalarda deride hiperpigmentasyon, ksantalezma, steatore, D vitamini malabsorbsiyonu, osteoporoz görülür.
- PBK'nın tipik **histolojik** özelliği; **lenfositik** ve/veya **granülomatöz safra duktus destrüksiyonudur. (florid duktus lezyonu)** Florid duktus lezyonu varlığı **tanısaldır.** Portal **lenfoplazmositik infiltrasyon** ve **duktuler reaksiyon** sık görülür. Hastalığın ilerlemesi küçük intrahepatik safra kanallarının kaybına **(duktopeni)** neden olur. **Periportal** hepatositlerde **tüysü dejenerasyon** ve **Mallory Denk** cismi görülebilir.
- Medikal tedavide **ursodeoksikolik asit** faydalıdır.
- İleri evre karaciğer hastalığı olanlarda **en iyi** tedavi seçeneği **KC transplantasyonudur.**
- PBK, **hepatoselüler karsinom** riskini arttırır.

PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT (PSK)

- **Büyük intrahepatik** ve **ekstrahepatik safra duktuslarının** inflamasyonu ve **obliteratif fibrozisi** ile karakterizedir.
- **Segmental** tutulum yapar ve korunmuş alanlarda dilatasyona neden olur.
- Düzensiz biliyer striktürler ve dilatasyonlar, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının **MRI** incelenmesinde **boncuk dizisi görünümüne** neden olur.
- **Erkeklerde** 2 kat **daha sıktır** ve pik insidansı **3-5. dekatlardır.**
- PSK'lı hastaların %70'inde **beraberinde** sıklıkla **ülseratif kolit** olmak üzere inflamatuar bağırsak hastalığı bulunur.
- **IgG4 ilişkili hastalıklara** da eşlik edebilir
- Primer biliyer kolanjitin aksine otoantikor profili karakteristik değildir. Hastaların %65'inde **p-ANCA** pozitiftir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

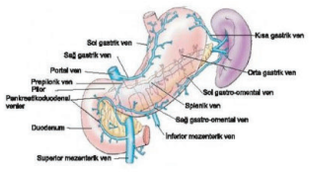
135.55 yaş sjogren tanılı kadın, kaşıntı şikayeti + AMA pozitifliği mevcut. En olası tanı ?
Primer biliyer kolanjit

- **İntrahepatik postsinüzoidal hipertansiyonun** en yaygın nedeni **venooklüziv hastalıktır. Santral venlerin trombozu** görülür. Bu sendromun nadir fakat iyi bilinen bir nedeni, pirolizidin alkaloid içeren Jamaika çalı çayının tüketilmesidir, ancak şu anda esas olarak **allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunu** takiben, genellikle ilk 3 hafta içinde veya **kemoterapi alan kanser hastalarında** ortaya çıkmaktadır. %30'a varan ölüm oranlarına sahip olabilir.
- **Posthepatik portal hipertansiyonun** en yaygın nedeni **Budd- Chiari sendromu** ve **sağ kalp yetmezliği** durumudur.
- **Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD),** basit yağlı karaciğer, nonalkolik steatohepatit (NASH), fibroz/siroz ve NASH ile birlikte hepatoselüler karsinomayı kapsar. **Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya çapında en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır.**
- **Nonalkolik steatohepatit (NASH), hepatoselüler yaralanma ve kronik inflamasyonlu steatoz ile karakterize ilerleyen bir NAFLD formudur.** Her ne kadar hepatosellüler karsinom, NASH'li hastalarda, diğer karaciğer hastalıklarına göre (örneğin, hepatit C viral enfeksiyonu) daha nadiren ortaya çıksada, genel olarak daha yüksek prevalansı ve NASH'in diğer kronik karaciğer hastalıklarına göre daha hızlı şekilde artması nedeniyle, yakın gelecekte HCC'nin çoğunun NASH nedeniyle ortaya çıkacağı düşünülmektedir. **NASH hastaları genellikle diabetes mellitus veya metabolik sendrom öyküsüne sahiptir. NASH tanısı, biyopside steatohepatit gösterilmesini, alkol tüketimi öyküsünün bulunmamasını ve diğer hepatik steatoz nedenlerinin dışlanmasını gerektirir.**

Klinik Bilimler 135. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 277

- **Primer biliyer sirozlu hastalar asemptomatik** olabilir. Birçoğunda **antimitokondrial antikorlar pozitif** gelir.
- **Primer sklerozan kolanjit, ülseratif kolit** ve Crohn hastalığı ile ilişkili karaciğerin kronik kolestatik bir hastalığıdır.
- **Otoimmün hepatitte serumda globulinler, özellikle gama globulin yükselir.** Hastaların çoğu, tek başına prednizona veya prednizon + azotiyopurine iyi yanıt verir.
- **Herediter hemakomatozis yetişkinlerde siroza yol açan en yaygın metabolik bozukluktur.**

İZOLE SPLENİK VEN TROMBOZU (SOL TARAFLI PH)



Şekil: Splenik ven

- **Prehepatik portal hipertansiyon nedenlerindendir. Pankreatit veya pankreas kanserlerine sekonder** gelişir. **Tromboza yatkınlık** durumlarında da görülebilir. Splenik arterden gelen kan **splenik venden dönemez. Kan kısa gastrik damarlardan yoluna devam eder. Mide fundus varisi** gelişmesine neden olur. **Ana kollateral sol gastroepiploik vendir.** Gastrosplenik venöz hipertansiyon görülür. **Sol gastrik ven basıncı normaldir; özofagus varisi beklenmez.** Karaciğerde herhangi bir patoloji olmadığı için **portal ven basıncı normaldir.**
- **Kanama ve hipersplenizm** görülür. Karaciğer sağlıklı olduğu için **asit ve ensefalopati beklenmez.** Kontrol altına alınamayan olgular **splenektomi** ile tedavi edilir.

BUDD-CHİARİ SENDROMU

- Budd–Chiari sendromu **hepatik venöz çıkışın tıkanması** ile karakterize, nadir görülen bir **konjestif hepatopatidir.** Endolüminal **venöz trombozu** içerdiğinde primer olarak tanımlanır. Damarların damar dışından kaynaklanan komşu bir lezyon tarafından sıkıştırılması veya invaze edilmesi durumunda sekonder olarak kabul edilir. **Esansiyel trombositemi** veya **polisitemi rubra** gibi birincil miyeloproliferatif bozuklukları primer vakalarının yaklaşık %35–50'sini oluşturur. **Kaudat lob hipertrofisi vakaların yaklaşık %50'sinde görülür** ve kaudat lobun IVC'ye doğrudan venöz drenajı olmasından kaynaklanır. **Trombolitik tedavi** ile kombinasyon halinde **perkütan anjiyoplasti** ve **TIPS**, karaciğerden kan çıkışını yeniden sağlamak için tercih edilen stratejilerdir. **En son çare karaciğer transplantasyonudur.**

SİROZUN KLİNİK BULGULARI

- **Sirotik karaciğer** sıklıkla **sağ hepatik lob atrofisi, kaudat lob ve sol lateral segment hipertrofisi, umbilikal vende rekanalizasyon, nodüler yüzey konturu, portal ven dilatasyonu, gastroözofageal varisler ve splenomegali** gösterir
- Sirozla ilgili klinik hikayede halsizlik, anoreksi, kilo kaybı, sarılık, karın ağrısı, periferal ödem, asit, **gastrointestinal kanama** ve **hepatik ensefalopati** yer alır. **Spider anjiom, palmar eritem, Dupuytren kontraktürü, erkeklerde jinekomasti, göğüs ve koltukaltı kıllarının kaybı ve testiküler atrofi, splenomegali, asit ve plevral efüzyon** görülür.
- Portal hipertansiyon, **Caput Medusa ve/veya Cruveilhier–Baumgarten** uğultusu ile kendini gösterebilir.
- Asitle birlikte karın fıtıkları yaygındır ve sadece **iyi kompanse sirozlu hastalarda elektif olarak tamir edilmelidirler, aksi takdirde fıtık tamiri, karaciğer transplantasyonu sonrasına bırakılmalıdır.**

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135.55 yaş sjogren tanılı kadın, kaşıntı şikayeti + AMA pozitifliği mevcut. En olası tanı ?
Primer biliyer kolanjit

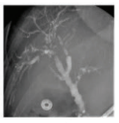
Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Klinik Bilimler 135. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 197

OTOİMMÜN KOLANJİOPATİLER

26. Otuz dokuz yaşında kadın hasta sarılık şikayeti ile başvuruyor. Öyküsünden son üç ay içerisinde iki kere kolanjit nedeniyle antibiyotik kullandığı öğreniliyor. Laboratuar tetkiklerinde ALP, GGT ve bilirubin yüksekliği ile pANCA pozitifliği saptanıyor. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografide (ERCP) safra yollarında tesbih tanesi görünümü saptanıyor.



Bu hastada en olası tanı ve en sık birlikte görüldüğü hastalık aşağıdakilerden hangisinde doğru olarak verilmiştir? (PBS: primer biliyer siroz, PSK: primer sklerozan kolanjit)

Tanı	Birlikte görüldüğü hastalık
A) PBS	Sjögren sendromu
B) PBS	Ülseratif kolit
C) PSK	Ülseratif kolit
D) PSK	Kolanjioselüler kanser
E) PSK	Crohn hastalığı

Otoimmün kolanjiopatiler genel cerrahi, patoloji ve dahiliyede her zaman sorgulanmaya adaydır. Bir tablo ile PBS ve PSK'yı karşılaştıralım.

Tablo (Soru 26)

Parametre	PBS	PSK
Yaş	Ortalama 50 yaş	Ortalama 30 yaş
Cinsiyet	Çoğunlukla kadın	Çoğunlukla erkek
İlişkili Hastalıklar	%70 Sjögren, %20 Tiroid Hastalıkları, %5 Skleroderma	%70 inflamatuar bağırsak hastalıkları (**en sık** ülseratif kolit), <%25 pankreatit, idiyopatik retroperitoneal fibrozis
Seroloji	**%95 AMA**(+), %40 ANCA(+), %20 ANA(+)	**%65 ANCA**(+), %6 ANA(+), %0-5 AMA(+)
Radyoloji	Normaldir	Büyük safra yollarında boncuklanma ve striktürler (tesbih tanesi görünümü)
Histoloji	Küçük ve orta boy safra kanallarında non-süpüratif, granülomatöz yıkım , florid duktus reaksiyonu (lenfoplazmositik infiltrasyon/non-granülomatöz inflamasyon)	Portal alanlarda soğan kabuğu tarzında periduktal fibrozis, safra kanallarında obliterasyon ve arada kalan safra kanallarında genişleme

PSK hastalarında **safra kesesi kanseri** ve **kolanjiosellüler kanser** riski artmıştır.

Klinik Bilimler 135. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 197

Primer biliyer sirozda obetikolik asit, ursedokolik aside dirençli olgularda kullanılır.
Sekonder sklerozan kolanjit nedenleri (uzun süreli obstrüksiyon, iskemik hasar, ketamin, MDR3 eksikliği, CMV/HIV/COVID-19 gibi enfeksiyonlar
Doğru Cevap: C

27. Primer biliyer kolanjit ile ilgili aşağıda verilen ifadelerden hangisi yanlıştır?

CTS FOCUS

A) İntra ve ekstrahepatik safra kanallarının duvarlarında inflamasyon ve segmental dilatasyon görülür
B) Orta yaşlı kadınlarda daha sık görülür
C) AMA antikorlarının varlığı ile karakterizedir
D) En sık Sjögren sendromu ile birlikte görülür
E) Küçük ve orta boy safra kanallarında non-süpüratif, granülomatöz yıkım görülür

Primer biliyer kolanjiti diğerlerinden ayıran en önemli özellik intrahepatik safra yollarını tutması, ekstrahepatik duktusları tutmamasıdır.
Primer biliyer kolanjit, intrahepatik safra kanalı yıkımı, portal inflamasyon ve skarlaşma, devamında biliyer siroz gelişmesi ile karakterizedir. **Orta yaşlı kadınlarda** daha sık görülür. Hastaların %95'inde **mitokondriyal piruvat dehidrogenaza** karşı gelişen **anti-mitokondriyal antikorlar (AMA)** pozitiftir. En sık birlikteliği **Sjögren sendromu** iledir. Ana histolojik bulgusu küçük ve orta boy safra kanallarında **non-süpüratif, granülomatöz yıkım** olmasıdır. Ayrıca florid duktus reaksiyonu (lenfoplasmositik infiltrasyon+granülom/non-granülomatöz inflamasyon) görülür. Primer biliyer kolanjitte hepatoselüler karsinom riski artmıştır.
Safra taşları, ekstrahepatik safra kanallarında oluşabilir ve sekonder biliyer siroza neden olur.
Pankreatik karsinom, en sık pankreas başında görülür. Bu nedenle duodenum ve ekstrahepatik safra kanalı invazyonu yaptıkları için daha erken bulgu verirler.
Konjenital biliyer atrezi, doğumdan sonraki ilk 3 ay içinde safra yollarının komplet veya inkomplet tıkanması ile karakterizedir. Hepatik veya ortak safra yollarında inflamasyon ve fibrozis tipiktir. Bazen intrahepatik safta yollarına uzanabilir.
Ampulla vateri karsinomu, ince bağırsak kanserlerinin en sık görüldüğü lokalizasyondur. Hızla ekstrahepatik safra kanallrında tutulum ve sarılık yaptıkları için çabuk yakalanırlar.
Primer biliyer kolanjitin morfolojisi nedir.... İntrahepatik safra kanalı yıkımı, portal inflamasyon ve skarlaşma, devamında biliyer siroz gelişmesi ile karakterizedir.
Doğru Cevap: A

28. Aşağıdakilerden hangisi primer sklerozan kolanjit için doğru değildir?

CTS FOCUS

A) Erkekte daha sıktır
A) Ülseratif kolite eşlik eder
B) ANCA (+) olabilir
C) İntra ve ekstrahepatik safra yollarını tutar
D) Histopatolojide granülom görülür

Primer Sklerozan Kolanjit, erkekte daha sık görülen, intra-ekstra hepatik safra yollarında daralma-genişlemeler ile giden bir hastalıktır. Biyopside safra kanalları çevresinde soğan kabuğu şeklinde konsantrik fibrozis görülür. ANCA (+) tir. Ülseratif kolite eşlik eder.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.Dalak disfonksiyonuna yapılan aşı:
- Pnömokok, H influenza, meningokok

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

kullanarak B-lenfosit etkisi ile immunite oluştururlar. Kısa süreli cevap IgM bağımlı iken, uzun süreli cevapta IgG immünolojik hafızanın oluşumunda etkilidir. T-lenfosit bağımlı aşılar <2 yaş çocuklarda zayıf immun cevap oluşturacağı için tekrar dozları gerekmektedir.

Doğru Cevap: C

11. Aşağıdaki viral aşılardan hangisi immun sistemi baskılanmış hastada uygulanmaz?

A) Tetanoz
B) Hepatit B
C) Kuduz
D) IPV (inaktif polio)
E) Kızamık

İmmun sistemi baskılanmış kişilere canlı aşılar uygulanmaz. Canlı virüs aşıları MMR, sarı humma, suçiçeği, oral polio, oral rotavirüs ve oral adenovirüs aşılarıdır.

Doğru Cevap: E

CTS FOCUS

12. Aynı evde yaşadığı kardeşi immun suprese çocuğa hangi aşı uygulanmamalıdır?

A) MMR
B) Oral Polio
C) Tetanoz
D) BCG
E) Suçiçeği

İmmun sistemi baskılanmış kişilere canlı aşılar uygulanmaz. Canlı virüs aşıları MMR, sarı humma, suçiçeği, oral polio, oral rotavirüs ve oral adenovirüs aşılarıdır. Canlı bakteri aşısı BCG'dir. Hemofilus influenza tip B menenjiti saptanan 4 aylık bebeğin, aşıları yapılmayan 3 yaşında bir kardeşi olduğu öğreniliyor.

Doğru Cevap: B

13. Aşısız olan kareşin Hemofilus influenza tip B menenjiti gelişmesini önlemenin en uygun yolu hangisidir?

A) Erişkinler dahil tüm ev halkına proflaktik olarak rifampin vermek
B) Risk altındaki çocuğa rifampin vermek
C) Çocuğa immunglobulin vermek
D) Çocuğun ilk doz HİB aşısını acilen yapmak
E) Bu çocuk için herhangi bir proflaksi gerekmez

Hemofilus influenza tip B (HİB) için kemoproflaksi uygulaması sorulmuştur.

Aşısız, <48 aylık, invazif HİB enfeksiyonu olan olguyla yakın teması olan çocuk risk altındadır. Evde, 4 yaşından küçük immünizasyonu tam olmayan çocuk varsa, indeks hasta dahil, yakın temas olan herkes için **rifampisin proflaksisi** endikedir. Doz 0-1 ay için 10 mg/kg/doz, > 1 ay 20 mg/kg/doz – maksimum 600 mg/doz; günde 1 kez, 4 gün süreyle verilir. Erişkin dozu 600 mg/gün dür. Gebelere verilmez.

HİB Aşısı: Farklı taşıyıcı proteini olan 3 **konjuge aşı** mevcuttur. **2, 4 ve 6. aylarda ilk dozlar, 12-15 ay arasında rapel dozu u**ygulanır. 6-12 aylık çocuklara 4-8 hafta arayla 2 doz ve 6-12 ay sonra rapel, 1-5 yaş arası çocuklara tek doz aşı uygulanır. Diğer aşılarla birlikte HİB içeren kombinasyon aşıları geliştirilmiştir.

Doğru Cevap: A

Klinik Bilimler 136. soru
Tusem Pediatri Q-book Soru Kitabı
Sayfa 202

14. Aşağıdakilerden hangisi herediter sferositoz nedeniyle splenektomi yapılan bir çocuğun immünizasyonu için doğrudur?

A) Kapsüllü aşıların (pnömokok, meningokok, HiB) yapılması
B) Kızamık ve suçiçeği gibi canlı virüs aşılarından kaçınma
C) Oral rotavirüs aşısının yapılması
D) Canlı bakteri aşısının yapılması
E) Aylık intravenöz immünoglobulin uygulaması

Asplenide aşı kontrendikasyonunun olmadığını hatırlatarak sorunun açıklamasına geçelim. Çeşitli nedenlerle dalağı olmayan/alınan çocuklara kapsüllü aşıların (pnömokok, meningokok, Hib) yapılması gerekir.

Doğru Cevap: A

15. Aşıları tam olarak yapılmış 14 yaşındaki çocuğun difterili bir hastayla yakın teması halinde en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) Herhangi bir proflaksi gerekmez.
B) Difteri toksoid aşısı yapılır.
C) Oral eritromisin 7 gün süreyle verilir.
D) İM. Benzatin penisilin tek doz verilir.
E) Difteri toksoid aşısı yapılır ve oral eritromisin verilir.

Difterili hastayla temas eden ev halkında taşıyıcılık oranları %0-25 bildirilir. Ev halkının olguyla temasından sonra **difteri geliştirme olasılığı %2,** taşıyıcıyla temastan sonra %0.3 tür. **Hastayla yakın temas edenler** 7 günlük inkübasyon dönemi boyunca izlenmelidir. Burun, boğaz ve herhangi bir cilt lezyonundan kültür alınmalıdır.

İmmünizasyon durumuna bakmaksızın, oral eritromisin ile 7 gün veya İM. benzatin penisilin ile tek doz proflaksi uygulanmalıdır. Son 5 yıl içinde rapel doz aşı almayan immünize kişilere difteri toksoid aşısı, yaşa uygun formda yapılır. 4. dozunu almayan çocuklar aşılanmalıdır.

3 dozdan az aşı yapılanlar ile aşı durumu belli olmayanlara aşı şeması başlanmalıdır. Soruda 14 yaşında bir çocuk sorulmuştur. Aşıları tam olsa da en son dozu ilkokula başlarken almış olduğu düşünülerek, son dozun üzerinden en az 5 yıl geçmiş olduğu düşüncesiyle aşıyı tekrarlamak gerekir.

- İnşaat alanında oynarken paslı çivi ayağına batan 4 yaşındaki çocuk, acil servise getiriliyor. Çocuğun tüm aşılarının zamanında yapıldığı öğrenilmiştir.

Doğru Cevap: E

CTS FOCUS

16 Bilinen sağlık problemi olmayan 12 yaşındaki hasta, piknik yaparken bacağından zehirli olmayan bir yılanın ısırması nedeniyle getiriliyor. Daha önce hiç kuduz aşısı olmadığı öğreniliyor.

Bu çocukla ilgili en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sadece kuduz aşısı i.m yapılır
B) Sadece immünoglobulini i.m uygulanır
C) Kuduz aşısı ve kuduz immünoglobulini i.m uygulanır
D) Kuduz aşısı ve tetanoz aşısı yapılır
E) Enfeksiyon ve tetanoz aşısı açısından aile hekimine yönlendirilmeli

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.Dalak disfonksiyonuna yapılan aşı:
- Pnömokok, H influenza, meningokok

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

MİKROBİYOLOJİ / TEMEL MİKROBİYOLOJİ — TUSEM

Kapsülün Görevleri

1. Kapsül hücre duvarı yapılarını örttüğü için bakteriyi fagositoza karşı korur ve komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunu engeller.

Opsoninler

Klinik Bilimler 136. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 007

Kapsüler bakteri **(S. pneumoniae, N. meningitidis ve H. influenzae vb.)** enfeksiyonlarının sıklığı aşağıdaki durumlarda artar.

a. **Splenektomi:** Hereditер sferositoz, idiyopatik trombositopenik purpura ve travma sonucunda tedavi amacıyla splenektomi uygulanabilir. **Dalakta kapsüllü bakterilerin opsonizasyonunu sağlayan IgG2 üretimi vardır.** Bu nedenle splenektomide kapsüler bakteri enfeksiyonlarının sıklığında artış ve özellikle **%60'ında pnömokok bakteriyemisi** görülür. Splenektomili kişilerde Howell-Jolly cisimleri (nükleer kalıntı), hedef hücreler (target cells) ve trombositoz vardır.

b. **Orak hücreli anemi,** alkolik karaciğer hastlığı, **çölyak hastalığı**, HIV, amiloidoz/sarkoidoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve SLE'de **fonksiyonel hiposiplenizim** meydana gelebilir.

c. **Humoral immünyetmezlik (agammaglobülinemi vb.)**

d. **Kompleman eksikliği (özellikle C3)**

e. **Nefrotik sendrom vb.**

2. Kapsül tanı amacıyla kullanılabilir.
   - **Quellung testi (kapsül şişme reaksiyonu):** Kapsüler polisakkarite karşı geliştirilmiş antiserumlarla kapsül karşılaştırıldığında kapsül şişmiş gibi görünür. Polisakkariti oluşturan şekerlerin farklı antijenik yapılarına göre kapsüllü bakteriler (S. pneumoniae 90 farklı tip) bir çok serotipe ayrılır.
   - Lateks aglutinasyon testiyle çok kısa sürede tanı konabilir.
   - **Çini mürekkebi** (kapsül boyayı almaz) veya **müsikarmin** (kapsül kırmızı boyanır) boyasıyla kapsül gösterilebilir.
3. **Aşı yapımında kullanılır. S. pneumoniae, N. meningitidis ve H. influenzae tip b ve S. typhi'nin kapsüler polisakkarit aşıları vardır.**

   Kapsüler polisakkaritler T lenfositlerine sunulmadığından kapsüler polisakkarit aşılara karşı T lenfosit yanıtı gelişmez (immünojen değil), sekonder immün cevap oluşmaz (hafıza hücresi yok) ve afinite maturasyonu görülmez (IgG yok).

   Ayrıca bu aşılar 2 yaşın altında yeterli koruyuculuk sağlamaz. **Bu nedenle kapsüler polisakkarit aşıların sadece konjuge formları 2 yaşın altındaki çocuklara uygulanabilir.**
4. Dokulara tutunmayı (adherans) sağlar. **Glikokaliks kapsülden daha ince yapıya sahip bir polisakkarittir. Bakterinin solit yüzeylere (diş, yabancı cisim vb.) tutunmasını sağlar. Bazı bakterilerde hücre duvarına gevşek bağlanmış glikokalis tabakaya slime denir.**
   - **S. epidermidis;** Özellikle cilt florasında en fazla bulunan bakteridir ve slime üretir. Bu nedenle yabancı cisim, kateter ve şant enfeksiyonlarında en sık rastlanan etkendir.
   - **Streptococcus mutans;** Fazla miktarda şeker alınması özellikle kapsül yapısı şekerden oluşan (dextroz) bakterilerden biri olan Streptococcus mutans'ın kapsül formasyonunu arttırır. Bu nedenle S. mutans dişin mine tabakasına yerleşerek diş çürüklerine neden olur. S. mutans viridans streptokok grubunda yer alır. Viridans streptokoklar subakut endokardite neden olur ve hasarlı kapağı tutar.
5. **Kapsüllü bakteriler besiyerinde mukoid (M tipi) koloni oluşturur.**

SPOR

Dirençten sorumlu olan yapı taşıdır (Ca dipikolinat) ve bakterinin olumsuz çevre şartlarında yaşamasını sağlar. Besinsel olarak uygun olan ortamda spor oluşmaz bu nedenle insan vücudunda spor formasyonu genellikle görülmez.

Mantar sporu ise üreme ve enfeksiyondan sorumludur.

Mikroorganizmaların dondurulup kurutularak toz haline getirilmesi işlemine **liyofilizasyon** denir.

Spor lateral mezozomdan gelişir. Vejetatif bir bakteriden spor oluşumuna sporülasyon, sporlu bir bakteriden vejetatif bakteri gelişimine germinasyon adı verilir.

Spor malaşit yeşili ve fuksinle boyanabilir.

7

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.Dalak disfonksiyonuna yapılan aşı:
- Pnömokok, H influenza, meningokok

- **Kronik lenfositik lösemi,** fonksiyonel olarak bozulmuş lenfositlerin ilerleyici birikiminin olduğu bir B hücreli lösemiyi temsil eder. Kronik lenfositik lösemi genellikle yaşamın beşinci on yılından sonra ortaya çıkar ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Dalak infiltrasyonu yaygındır ve hipersplenizmden **şiddetli splenomegali ve sitopenilere** yol açabilir. Splenektomi, karın ağrısı, şişkinlik ve erken doyma gibi masif splenomegali ile ilişkili semptomları hafifletmek için endikedir.
- **Kronik miyeloid lösemi (KML),** anormal granülosit proliferasyonundan kaynaklanan bir hastalıktır. KML hastalarının %95'inde kromozom 9 ve 22 [t(9;22)] arasında kesme noktası küme bölgesi ve **Abelson lösemi virüsü** geninin füzyonuna yol açan bir **kromozom translokasyonu** vardır. KML çocuklukta ortaya çıkabilir, ancak **esas olarak ortalama yaş 65 olan erişkinlerde** bulunur. Tanı genellikle hastaların %40'ında splenomegali ile karakterize olan kronik evrede konur. Medikal tedaviye rağmen hastalık **ateş, gece terlemesi, kilo kaybı**, kemik ağrısı, artmış beyaz küre sayısı ve splenomegali gelişimi ile hızlanmış bir faza ilerleyebilir. Şiddetli anemi, kanama ve enfeksiyonlarla sonuçlanan splenomegali ve hipersplenizm ile birlikte akut bir blastik kriz meydana gelebilir. Mevcut birinci basamak tedavi, bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib iledir. Kötü yanıt veya nüks vakalarında kemik iliği nakli veya interferon-alfa kullanılabilir. Splenektomi, erken kronik fazda veya kemik iliği transplantasyonu öncesinde herhangi bir sağkalım yararı göstermemiştir, ancak splenomegali ve hipersplenizme bağlı şiddetli semptomları olan hastalarda palyatif tedavi olarak önerilebilir.
- **Primer miyelofibroz (PMF), kemik iliği fibrozisine** ve **karaciğer ve dalakta ekstramedüller hematopoezise** yol açan anormal miyeloid öncü hücrelerin hiperplazisi ile sonuçlanan **kronik malign hematolojik bir hastalıktır.** Bu, venöz tromboza sekonder önemli splenomegali, sitopeni ve portal hipertansiyona yol açabilir. PMF, radyasyon veya toksik endüstriyel ajan maruziyeti öyküsü olan hastalarda yaygındır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür ve yaş ortalaması 65'tir. **Splenektomi**, önemli transfüzyon gerektiren hemoliz, trombositopeni, semptomatik splenomegali, tekrarlayan dalak enfarktüsü, **hiperkatabolik semptomlar (anoreksi, yorgunluk, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı)** ve refrakter asit ve varis kanaması ile birlikte portal hipertansiyon gelişen hastalarda endikedir.
- **Amiloidoz,** doku ve organlarda çözünmeyen fibriler proteinlerin hücre dışı birikimi ile sonuçlanan yaygın bir hastalıktır. Hepatosplenomegali hastaların %25'inde ortaya çıkabilir ve bireylerin yaklaşık %10'unda şiddetli splenomegali görülür. Splenektomi **semptomatik splenomegali** için endikedir.
- **Gaucher hastalığı,** beta-glukosidaz (glukoserebrosidaz) eksikliğinden kaynaklanan bir glikolipid depo hastalığıdır. Bu, şiddetli organomegali, pulmoner infiltratlar ve kemik iliği infiltrasyonu ile retiküloendotelyal sistemde glukoserebrosit birikimine yol açar. Hastalarda anemi, trombositopeni, osteopeni, kemik ağrısı, osteonekroz ve masif hepatosplenomegali olabilir. Splenektomi, şiddetli ve semptomatik splenomegali ve dirençli sitopeni için endikedir. Dalak fonksiyonunu korumak için Gaucher hastalığı olan çocuklarda **kısmi splenektomi savunulmaktadır.**
- **Sarkoidoz** kazeifiye olmayan granülomatöz bir hastalıktır. Hastaların %90'ında primer akciğer tutulumu olmasına rağmen vücuttaki her organı etkileyebilir. Primer dalak sarkoidozu çok nadirdir ve dalak tutulumu sıklıkla bir multiorgan hastalığının parçası olarak bulunur. Sarkoidozlu hastaların %40 kadarında splenomegali ve %3'ünde masif splenomegali vardır. Tedavi çoğunlukla konservatiftir ve kortikosteroidler veya metotreksat içerir. **Splenektomi endikasyonları** splenomegali ve hipersplenizm, inatçı ağrı ve neoplastik sürecin dışlanmasıdır.

SPLENEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

- **Sol akciğer bazalinde atelektazi: splenektominin en sık komplikasyonudur.**
- **Komşu organ yaralanması:** En sık mide büyük kurvatür ve pankreas kuyruğu.
- **Postoperatif kanama:** Genelde yetersiz hemostaza bağlıdır.
- **Subdiyafragmatik apse:** Özellikle dren kullanılması riski artırır.

Klinik Bilimler 136. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 328

POSTSPLENEKTOMİ SEPSİS

- Splenektomi sonrası en önemli komplikasyon, **mortalitesi yüksek olan postsplenektomi enfeksiyonlardır.** Postsplenektomi sepsisin, **splenektomi sonrası ilk 2 yıl içinde daha fazla görüldüğü belirtilmekle** beraber günümüzde **riskin ömür boyu yüksek** olduğu gösterilmiştir. Risk splenektomi sonrası %3–3,5 arasındadır.
- **Postsplenektomi sepsise tipik olarak, S. pneumoniae, N. meningitidis ve H. influenzae gibi polisakkarit kapsüllü organizmalar neden olur. En sık etken S. Pneumoniae (%50–90)'dır. Diğer organizmalar** salmonella türleri, diğer pnömokokal organizmalar ve köpek ısırığından sonra gelişen Capnocytophaga canimorsus'tur.
- Postsplenektomi enfeksiyon geçiren hastalarda **mortalite riski %40–50 arasındadır.** En yüksek mortalite riski **talasemi majör ve orak hücreli anemide** görülmektedir. Splenektomi sonrasında sepsis gelişme riskini belirleyen **en önemli faktörler; hastanın yaşı ve splenektomi nedenidir. Çocukluk yaşlarında risk daha yüksektir.** Öncelikle **malign hastalıklarda, hematolojik hastalıklar ve RES hastalıklarında risk yüksektir.** Özellikle retiküloendotelial sistem hastalığı için splenektomi yapılıyorsa risk daha fazladır. **Bu risk 4 yaşın altındaki, küçük çocuklarda daha da yüksektir.** Risk, **talasemi majör ve orak hücre hastalığı olan hastalarda en yüksektir.** Tedavide **yüksek doz antibiyotikler** verilir. Bazı vakalar postoperatif 2 yıl içinde ortaya çıkabilir.
- **Asplenik ve hiposplenik hastalar için standart uygulama; pnömokok, hemofilus influenza B ve meningokok aşılarının yapılmasıdır. Ek olarak,** tüm asplenik veya hiposplenik hastalara mevsimsel grip aşısı, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR), suçiçeği, hepatit A, hepatit B ve tetanoz, difteri, boğmaca aşıları da yapılmalıdır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.Dalak disfonksiyonuna yapılan aşı:
- Pnömokok, H influenza, meningokok

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

CANLI (ATTENUE) AŞILAR

Canlı aşılar uygulanırken dikkat edilecek hususlar

1. **Canlı aşılar hamilelere ve immünyetmezliklilere kontrendikedir.**
2. **Kortikosteroid tedavisi alanlarda ve DiGeorge sendromunda canlı aşılar uygulanmaz. Yüksek doz steroid tedavisi (günde 2 mg/kg üzerinde veya 10 kilonun üstündeki çocuklarda günde 20 mg prednizolonun 2 hafta veya daha uzun süreli kullanımı) alan çocuklarda tedavinin bitiminden en az 1 ay sonra canlı aşılar uygulanabilir.**
3. **HIV'li hastalara CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/ µl canlı aşı uygulanabilmesine rağmen dünya sağlık örgütü BCG aşısını önermemektedir.**
4. **Fagosit kusuru (Kronik granülomatöz hastalık, miyeloperoksidaz enzim eksikliği vb.) olanlara BCG gibi canlı bakteri aşıları uygulanmamalıdır.**
5. **Evde immünyetmezlikli bir kişi varsa diğer bireylere canlı oral polio aşısı yapılmaz.**
6. **Canlı aşılarla beraber immünglobülinler uygulanmaz çünkü aşının etkinliği nötralize edilir.** Eğer uygulanacaksa aralarında en az 14 gün olmalıdır. MMR ve varisella aşıları ile tetanoz veya hepatit B immünglobülini arasında 3 ay olmalıdır.
7. Aynı anda uygulanmayan iki parenteral canlı aşı arasında en az 1 ay olmalıdır. Çünkü ilk aşı ikincinin replikasyonunu engeller.
8. **Sitotok** **canlı v** yanıtın

Klinik Bilimler 136. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 018

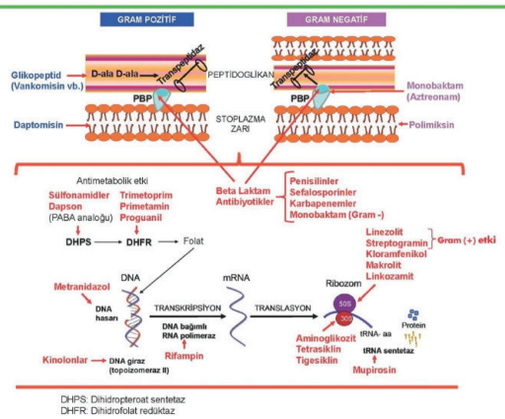
Aşı Uygulamaları

Aşı	Hamile	İmmün yetmezlik	HIV, CD4 T lenfosit (hücre/ µl)		Böbrek hast. ve hemodiyaliz hast.	Aspleni ve persistan kompleman eksikliği	Diyabet ve KVH	Sağlık personeli
			< 200	≥ 200				
İnfluenza	Yıllık tek doz önerilir							
dT	2 doz	Son dozu takiben on yılda bir dT aşısı						
Varisella	Kontrendike			Daha önce aşı olmamış veya zona geçirmemiş kişilere 2 doz (4- 8 hf arayla) ve ≥ 60 yaş kişilere tek doz				
MMR	Kontrendike			1 veya 2 doz				
HPV	Kadınlarda 26 yaşına kadar ve erkeklerde 21 yaşına kadar 3 doz							
Pnömokok Meningokok Hib		Pnömokok (13KP 8 hf sonra 23P, 5 yıl sonra 23 P, >65y 23P)				Pnömokok (13KP 8 hf sonra 23P, 5 yıl sonra 23 P, >65y 23P) Meningokok ve Hib	Tek doz Pnömokok (23P)	

Normalde 65 yaş üzerindekilerde pnömokok tek doz 23P veya iki doz (13KP ve 23P) aşı 1 yıl arayla uygulanır.

Ülkemizde, hamilelerde dT aşısının 2 doz yapılması (tercihen 5. ve 6. aylarda 4-8 hf arayla) ve 2. dozun doğumdan en az 2 hafta önce tamamlanmış olması gerekir. 6-12 ay sonra 3. doz yapılır.

ANTİBİYOTİKLER



DHPS: Dihidropteroat sentetaz
DHFR: Dihidrofolat redüktaz

Şekil: Antibiyotiklerin etki mekanizması

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.Dalak disfonksiyonuna yapılan aşı:
- Pnömokok, H influenza, meningokok

31 DALAK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ



Dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırılan biyolojik cisimler

Normal İnsanlarda	Hastalık durumunda
• Eritrosit membranı, Eritrosit yüzey çukur ve kraterleri, Yaşlı eritrositler, Antijen partikülleri • Howell-Jolly cisimcikleri (nükleer kalıntılar) • Heinz cisimcikleri (denature hemoglobin) • Pappenheimer cisimcikleri (demir granülleri) • Akantositler (mahmuz hücreleri) • Kodositler (hedef hücreleri)	• Sferositler (herediter sferositoz) • Orak hücreleri • Hemoglobin C hücreleri • Antikor kaplı eritrositler • Antikor kaplı trombositler • Antikor kaplı beyaz küreler

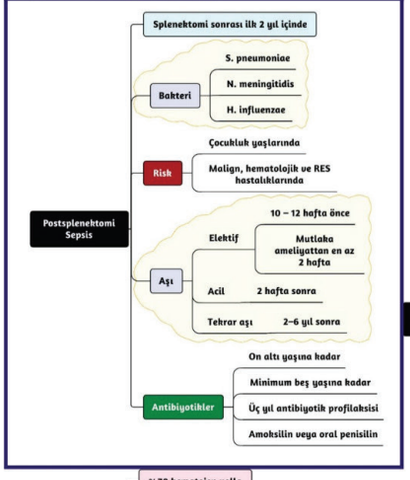
- Periferik kan yayması üzerinde **Howell–Jolly cisimlerinin varlığı**, cerrahi veya tıbbi aspleni için en karakteristik bulgudur.

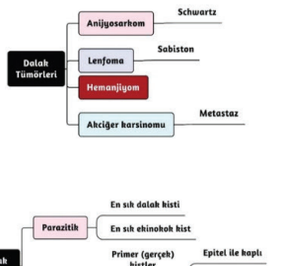
Splenektomi sonrası kan tablosunda görülen değişiklikler
+ Karakteristik eritrositler gözlenir (Howell - Jolly, Heinz ve Pappenheimer cisimleri, akantositler, inklüzyon içeren eritrositler), Granülositoz, Trombositoz, Opsoninler azalır, Ig M azalır

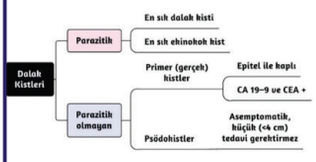
- **Parsiyel splenektomi** çocuklarda postsplenektomi sepsis riskini en aza indirmek için yapılabilir. Splenomegaliye yol açan lipid alarında, çocuk herediter sferositoz hastalarında ve talasemi

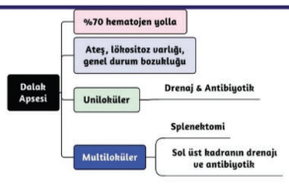
asyonudur.

Klinik Bilimler 136. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 116











116

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137.Pamukçuk, büyüme geriliği, sık enf, akrabalık, lenfopeni, tüm antikorlar düşük:
-Ağır kombine immün yetmezlik

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ
PEDİATRİ / İMMÜNOLOJİ

HÜCRESEL İMMÜN YETMEZLİKLER

KLİNİK ÖZELLİKLER

- Klinik bulgular yaşamın erken döneminde, **genellikle ilk 3 ayda** ortaya çıkar.
- Her türlü **sistemik ve lokal enfeksiyona** yatkınlık vardır.
- Özellikle **intraselüler patojenler** enfeksiyonlarda rol alır ancak **fırsatçımikroorganizmalar** (Pnömosistis carini, kriptosporidiyum); yüzeyel **mantar** enfeksiyonları (oral moniliyazis); virüs enfeksiyonları (CMV, EBV, HSV) da kliniğin önemli parçalarıdır.
  - ✓ **Canlı aşılarla yaygın enfeksiyon riski vardır. BCG en önemlilerindendir.**
  - ✓ P-A akciğer grafisi veya tomografide timus atrofik olarak görülür veya görülemez.
  - ✓ Kan ve kan ürünleri ışınlanmadan kullanılırsa GVHD gelişebilir.

Tedavi: Kök hücre transplantasyonudur.

LABORATUVAR ÖZELLİKLER

- **Candida deri testi, T-hücre fonksiyonunun en ekonomik testidir. Ancak PPD de kullanılabilir.**
- T hücre ve hücre alt populasyonların sayımı, T hücreleri (CD2, CD3, CD4 ve CD8) üzerinde bulunan CD antijenleri tanıyan antikorlar kullanarak flow sitometri ile yapılabilir.
- **Hastalarda öncelikle yapılmış gecikmiş tipte aşırı duyarlılık testlerine yanıt alınmışsa başka teste gerek yoktur.** Ancak yanıt alınamayan hastalarda total T hücreleri sayılır. Bu hücreler yüzeylerindeki belirleyiciler yardımıyla sayılabilir (koyun alyuvarları-Rozet ya da immünfloresan yöntemiyle).

HASTALIKLAR

1- Dİ GEORGE SENDROMU

En sık **22q11 mikrodelesyonu** sonucu embriyonel **dönemde 3-4. faringeal keseden** gelişen **paratiroid bezi ve timusun gelişim kusurları** en önemli özelliğidir. Diğer organlara ait konjenital anomaliler de görülebilir.

Paratiroid aplazisi-hipoplazisine bağlı olarak **yenidoğanda konvülsiyon** şeklinde ortaya çıkan **geç**, kalıcı **hipokalsemi** olur. Timus aplazisi-hipoplazisinden dolayı hastalar **doğumdan itibaren mantar, virüs ve P. Jiroveci enfeksiyon riski** altındadır. Bu hastalarda kan transfüzyonundan sonra **graft-versus-host** hastalığı ortaya çıkabilir.

Eşlik eden anomaliler arasında konjenital kalp defektleri (en sık **konotrunkal kalp anomalileri-BAT, trunkus arteriozus, fallot, parsiyel venöz dönüş anomalisi),** baş anomalileri **(bifid uvula, üst dudak kısa filtrum-balık ağzı görünümü, hipertelorizm, mandibular hipoplazi-mikrognati, düşük çentikli kulak)** yer alır. Hastalar CHARGE sendromu ile ilişkili olabilir. Hastarda **sağırlık**, konuşma bozukluğu ve mental retardasyon görülebilir.

2- KRONİK DERİ VE MUKOZA KANDİDİAZİSİ

Otozomal resesif geçişli, **T supresör hücre yetmezliği olup kandidaya geç tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu bozuktur.** İnatçı kandida enfeksiyonları ile karakterizedir, **sistemik bulgular görülmez.**

Otoimmün ve endokrin hastalıklar (**hipoparatiroidizm, Adisson hastalığı,** hipogonadizm, kronik aktif hepatit, alopesi, vitiligo, pernisiyöz anemi, Sjögren sendromu) eşlik eder.

Klinik Bilimler 137. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 352

AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK

OR, X geçişli genetik veya sporadik olabilir. **Çocuklarda görülen en ağır immün yetmezliktir. Hastalarda timus küçüktür; tonsil, lenf nodu, adenoid ve peyer plakları yoktur.** Hastalık yaşamın **ilk 6 ayında** mutlak bulgu verir. **İlk bulgular büyüme geriliği, moniliyazis ve P.carinii pnömonisidir.** T lenfositler yok ya da çok azdır, lenfopeni (<2500/mm³) vardır. **Tüm immunglobulinlerin düzeyleri azalmıştır.** Genellikle **küçük yaşta enfeksiyonla kaybedilirler. Graft-versus-host hastalığı sıktır,** adenozin deaminaz düzeyi eksik olan OR tiplerde raşitizmdeki gibi kemik değişiklikleri görülebilir.

Hastaların tek tedavi şansı **kemik iliği transplantasyonudur.**

352

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137.Pamukçuk, büyüme geriliği, sık enf, akrabalık, lenfopeni, tüm antikorlar düşük:
-Ağır kombine immün yetmezlik

Egzema, IgE'de yükseklik,

- 16 yaş'ın üzerinde karakteristik yüz görünümü (bulbous nose), süt dişlerinin dökülmesinde gecikme ve skolyoz gelişir. Osteopeni ve tekrarlayan kırıklar görülebilir. Antibiyotik tedavisi ve proflaksisi uygulanır.

Lökosit Adezyon Eksikliği

Lökosit adezyon eksikliği - 1'de **CD 18 (β2 integrin) eksikliği vardır. Göbek kordonunun düşmesi geciklir ve yaradan püy gelmez.**

Lökosit Adezyon Eksikliği-2 (LAD-2)

Nötrofil yüzeyinde bulunan ve zayıf adezyonda rol oynayan sialyl lewis X sentezini sağlayan fukozil transferaz enziminde mutasyon sonucunda gelişir.

Lökosit Adezyon Eksikliği-3 (LAD-3)

Protein kindlin 3 mutasyonu vardır.Bu protein integrin aracılı sinyal iletiminden sorumludur.

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği

Klinik Bilimler 137. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 070

KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK (SCID)

Viral ve fungal enfeksiyonlar bakteriyel enfeksiyonlardan daha fazla görülür. Doğumdan sonraki birkaç haftada içinde ortaya çıkar. **Solunum yolu enfeksiyonları, kronik diyare ve Lenfopeni görülür. Çocukların çoğu 2 yaş içinde ölür. Radyografide timus gölgesinin olmaması önemli bir özelliktir.**

1. En sık görülen formu sitokin reseptörünün gama zincirinde eksikliktir (%50 -T-B+NK-). IL-2, IL-4 ve IL-7 eksikliği diğer SCID formlarından farklı olarak X'e bağlı geçiş gösterir. X kromozomundaki SCID X1 geninde mutasyon sonucunda gelişir.
2. **Adenozin deaminaz (ADA) enzim eksikliği (T-B-NK-):** En sık görülen ikinci eksikliktir. Bu enzimi kodlayan 20. kromozomda mutasyon sonucunda gelişen ve otozomal resessif geçiş gösteren bir hastalıktır. Adenozin, lenfositler (T, B ve NK) için toksiktir (lenfopeni). dNTDs (deoksiribonüklezid trifosfat) ve DNA sentezi azalır.

   Livedo retikularis görülür. Lateral grafide, karakteristik olarak kostokondral bileşkede tespih tanesi şeklinde raşitik birikim gözlenir. Ayrıca diğer SCID'lerde görülmeyen pulmoner alveolar proteinozis ile birliktelik gösterir.

   ADA enzim eksikliği gen terapisinin başarıyla uygulandığı ilk hastalıktır.

   ADA eksikliğinde ribonükleotid redüktaz, ksantin ve ürik asit azalır fakat dATP artar.
3. **Pürin nükleotit fosforilaz (PNF) enzim eksikliği:** Pürin sentez yoluyla ilgili diğer bir immünolojik defekttir. ADA'dan farklı olarak sadece T lenfosit eksikliği görülür. B lenfositlerin fonksiyonları bozulmuştur. **B lenfosit ve immünglobin düzeyleri tipik olarak normaldir. Lenfopeni, hipoürüsemi ve hipotoni görülür.** PNF eksikliğinde ribonükleotid redüktaz, deoksinükleotidler (dADP vb.), ksantin ve ürik asit azalır fakat **dGTP artar.** Genellikle nörolojik semptomlar (mental reterdasyon vb.) ve otoimmün hastalıklarla (Otoimmün hemolitik anemi, tiroidit vb) bir aradadır.
4. **JAK reseptör eksikliği;** Sitokin reseptörüdür.
5. **MHC-II sentez bozukluğu:** Kaçak lenfosit sendromu (bare lymphocyte syndrome)'da denir. Timusta CD4 T lenfositlerinin pozitif seçimi gerçekleşmediği için hipogammaglobülinemi görülür.

   CD4 T lenfosit sayısı azalmıştır ve fırsatçı enfeksiyonlar görülür. Periferik kanda T lenfosit (CD 4 düşer, CD8 çoğalır) ve B lenfosit sayısı normaldir. B lenfosit ve monosit yüzeyinde bulunan HLA-DR ve HLA- DP sunumu %5 in altına inmiştir.
6. CD45 eksikliği Pansitopeni.
7. ZAP-70 yolunda defekt; ZAP-70, intrasellüler protein tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. CD3 sinyal iletimi bozulur.
8. **Retiküler disgenezis:** Kök hücre gelişimi olmaz.

   SCID'da görülen malign tümörlerin %45'i Non-Hodgkin lenfomadır.

   Tedavide en etkin yöntem allojenik Kİ transplantasyonudur (allogreft reddi görülmez).

KOMPLEMAN SİSTEMİ

Kompleman karaciğerde üretilen nonspesifik bir proteindir. Karaciğer hastalıklarında kompleman eksikliğinden dolayı piyojen bakteri enfeksiyonlarının sıklığı artar. Serumda en fazla bulunan C3'tür. En sık rastlanan kompleman eksikliği ise C2 (asemptomatik) eksikliğidir. **En sık rastlanan kalıtsal eksiklik ise C1 inhibitör eksikliğidir.** Bazı kompleman komponentleri 56 °C'de 30 dakika ısıtmakla denature olur.

Serin proteaz olarak görev yapan kompleman komponentleri: C1r, C1s, C2, Faktör B, D ve I ayrıca MASP 1,2,3 ve MAP 19 **(C1q, C3 ve properdin hariç).**

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137.Pamukçuk, büyüme geriliği, sık enf, akrabalık, lenfopeni, tüm antikorlar düşük:
-Ağır kombine immün yetmezlik

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Klinik Bilimler 137. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 118

AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK

- Çocuklardaki **en ağır** immün yetmezliktir. **Timus küçüktür; tonsil, lenf nodu, adenoid ve peyer plakları yoktur. İlk 6 ayda** bulgu verir. İlk bulgular **büyüme geriliği, moniliyazis ve P.carinii pnömonisidir.** T lenfositler yok ya da çok azdır, **lenfopeni** vardır. **Tüm immunglobulinlerin düzeyleri azalmıştır.** Küçük yaşta enfeksiyonla **kaybedilirler. GVH sıktır,** ADA düzeyi eksik olanlarda raşitizmdeki gibi kemik değişiklikleri görülebilir. Hastaların tek tedavi şansı **kemik iliği transplantasyonudur.**

KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK (KİY)

- **T lenfosit fonksiyonu azalmıştır.** Ağır kombine immün yetmezliklilere göre **daha geç ölürler. İleri yaşlarda tanımlanırlar. Malignite ve otoimmün hastalıklar** daha sıktır.
- **Antikor üretme kapasitesi çoğu hastada azalmıştır** ancak tümüyle kaybolmamıştır. Lenfopeni ve T hücre defekti bulunur. **Otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni ve nötropeni** görülebilir.
- Tedavide immünglobülinler kullanılır. Hastalar kemik iliği transplantasyonundan fayda görürler.

OMENN SENDROMU

- **B hücrelerinin yokluğu/azlığı ve T hücrelerin fonksiyonunda bozulma** görülür.
- **Persistan lökositoz (eozinofili + lenfositoz) vardır. IgE (↑),** IgG, IgA, IgM (↓)'tür. **Alopesi ve ishal** olabilir. **(Omenn'in E'si**: **E**ozinofili, **IgE**'de artış, **E**nterit, **E**gzema)

WİSKOTT-ALDRİCH SENDROMU

- Xr, **CD43** ekspresyonunun azalmıştır, etken protein WAS proteini olarak adlandırılır.
- IgG normal, IgM azalmış, **IgA ve IgE artmıştır.** B hücre sayısı normaldir. **Çocuk büyüdükçe lenfositler azalır.** Lenfosit yanıtı baskılanmıştır. Pnömokok antikorları gelişmez ve izohemaglütininler yoktur.
- Pnömokok, Pjiroveci ve herpes enfeksiyonları sıktır. **Kronik böbrek hastalıklarına eğilim vardır, EBV-ilişkili maligniteana ölüm nedenidir.**
- **Erken bebeklik döneminde trombositopeniye** bağlı **kanlı ishal, intrakraniyal, göbekten veya sünnet sonrası aşırı kanamanın varlığı ilk bulgu olabilir. Atopik dermatit ve rekürren enfeksiyonlar genellikle ilk 1 yaşta ortaya çıkar. Otoimmün hastalıklar sıktır.**
- ITP'den farklı olarak trombositlerin ortalama volümü **(MPV) azalmıştır.**
- Tedavide immünglobülinler, antibiyotik tedavisi ve kemik iliği transplantasyonu denenebilir.

ATAKSİ-TELENJİEKTAZİ SENDROMU

- **IgA (±IgG2) ↓ ve IgE↓'tir. Lenfopeni** vardır. Ciltte **esneklik kaybı** vardır.
- Fetal dönemde **α-FP ve CEA↑'tir. Lösemi, lenfoma ve adeno kanser** riski artmıştır.
- Sekonder gelişen maligniteler ve enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler.

HİPER IGE SENDROMU (JOB)

- **STAT-3 gen defektine** bağlıdır. **Kaba yüz görünümü, eozinofili ve egzema** vardır.
- **Yüksek IgE + Soğuk staflokoksik enfeksiyonlar (apse, pnömoni) + Egzema ile karakterizedir.**
- Alerjik solunum yolu semptomları genellikle bulunmaz. **Birincil dişlerin dökülmesinde gecikme,** tekrarlayan kırıklar, hiperekstansibl eklemler ve skolyoz görülebilir.Serum **Ig D**↑. Dissemine candida enfeksiyonu riski artmıştır.
- Kan ve balgamda **eozinofili görülür.** Anormal düşük anamnestik antikor yanıt vardır.
- **Fagositoz, kompleman aktivitesi, kemotaksis normaldir.**

+ Hiper IgE Sendromu: Kaba yüz görünümü, Yüksek IgE + Soğuk staflokoksik enfeksiyonlar (apse, pnömoni) + Egzema ile karakterizedir.

KIKIRDAK SAÇ HİPOPLAZİSİ

- **Kısa uzuvlu cücelik ve hiperekstensible eklemler** ile karakterizedir. **Fatal varicella** sıktır.

OTOİMMÜN LENFOPROLİFERATİF SENDROM (ALPS)

- Apopitoz bozuktur. CD4 ve CD8 negatif **(double negatif) T hücreleri artmıştır. LAP ve hepatosplenomegali** karakteristik fizik muayene bulgusudur. Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni vardır. **Hipergamaglobulinemi** gelişir. HL, NHL ve solid organ tümör riski artmıştır. **Vitamin B12** ve IL-10 **yükselmiştir.** ITP, SLE, **coombs (+) hemolitik anemi** sıklır ve **sık enfeksiyon geçirirler.**

IPEX SENDROMU

(İmmün disregülasyon-poliendokrinopati-enteropati-X geçiş)

- FOXP3 gen mutasyonludur. CD4+ CD25+ regulatör T hücre (Tregs) oluşamaz.
- **Kök hücre nakli,** IPEX'in iyileştirilmesi için tek olasılıktır.

NEZELOF SENDROMU

- T ve B hücre bozukluğuna bağlı **kombine immün yetmezliktir. İmmünglobinler anormal düzeyde yüksek ancak antijene yanıtları düşüktür.** Egzema ve LAP, HSM görülebilir.
- **Nijmegan breakage sendromu DNA tamir defekti olup** T lenfositlerde progresif azalma, mikrosefali ve dismorfik bulgular görülür. Lenfoma, solid tümör, hiper IgM eşlik edebilir.
- **Şiddetli Candida Enfeksiyonu**
  - IL-17 sinyalleme kusurları mukokutanöz kandidiya enfeksiyonlarına yatkınlık yapar. STAT1 mutasyonları, IL-17 üretiminin azalmasına neden olur. Sistemik kandida enfeksiyonu genellikle görülmez. CARD9 gen mutasyonlarında sistemik enfeksiyon olabilir.
  - Otoimmün poliendokrinopati kandidiyaz ektodermal distrofi, otoimmün regülatuvar genindeki mutasyonların neden olduğu bir hastalıktır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137.Pamukçuk, büyüme geriliği, sık enf, akrabalık, lenfopeni, tüm antikorlar düşük:
-Ağır kombine immün yetmezlik

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

159. 2 aylık kız bebek ağızda inatçı pamukçuk şikayeti ile getiriliyor. Fizik muayenesinde oral mukozasındaki pamukçuktan başka, cildinde özellikle bez bölgesinde belirgin olmak üzere yaygın mantar enfeksiyonu ile uyumlu dermatit saptanıyor. Olgunun kandidaya karşı geç tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunun bozuk olduğu saptanıyor.

Yukarıda tanımlanan olgunun en olası tanısı aşağıdakilerden hangisidir?

A. Kronik deri ve mukoza kandidiazisi
B. Duncan sendromu
C. Sık görülen değişken immün yetmezlik sendromu
D. Omenn sendromu
E. Kıkırdak saç hipoplazisi

Klinik Bilimler 137. soru
Tusem Pediatri (1. Bölüm) Soru Kampı Notu Sayfa 058

160. 2 aylık kız bebek kilo almama ve ağızda tekrarlayan pamukçuk şikayetleri ile getiriliyor. Akciğer grafisinde timusu görülemeyen olgunun lenfopenisinin olduğu ve tüm antikor düzeylerinin düşük olduğu saptanıyor.

Yukarıdaki olgunun en olası tanısı aşağıdakilerden hangisidir?

A. Kronik deri ve mukoza kandidiyazisi
B. Bruton agamaglobulinemisi
C. Ağır kombine immün yetmezlik
D. Sık görülen değişken immün yetmezlik sendromu
E. Di-George sendromu

161. Anne ve babasının akraba olduğu öğrenilen ve daha önce de bir kardeşi immün yetmezlik nedeniyle kaybedilen 8 aylık kız bebek sık enfeksiyon geçirme şikayeti ile başvuruyor. Fizik muayenesinde tonsil ve lenf dokuları küçük olarak değerlendirilen olgunun IgA, IgE ve IgG düzeyleri düşük olarak saptanıyor. T lenfosit sayısı normal ancak hücrelerin antijene yanıtları düşük olarak bulunuyor. Flowsitometride B hücre sayısı normal olarak değerlendiriliyor.

Yukarıdaki olgunun en olası tanısı aşağıdakilerden hangisidir?

A. Bruton agamaglobulinemisi
B. Hiperimmünglobulin M sendromu
C. Di-George sendromu
D. Nezelof sendromu
E. Kronik granülomatöz hastalık

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Osteoporoz riskini arttıran:
-Anoreksiya nervoza

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Endokrinolojik	Nutrisyonel-GİS	Hematolojik	Bağ dokusu	İlaçlar
Hipogonadizm Hiperkortizolemi Hipertiroidi Hiperparatiroidi Diyabet Akromegali	Anoreksi Çölyak hastalığı		roid artrit ozan spondilit n sendromu Ehlers-Danlos Goucher's	Glukokortikoidler Anti-epileptikler **Pioglitazon** **Aromataz inhibitörleri** Heparin Alkol Tiroksin PPI

Klinik Bilimler 138. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 289

KLİNİK

- Kırık yoksa **ağrı beklenmez.** En sık kırık görülen bölgeler **T11-L2 vertebra** arasındaki bölgedir.
- Boy kısalması objektif bir semptomdur, vertebral kırıklarla beraber kifoz deformitesi olabilir.
- Kırığın olduğu bölgeye göre bası semptomları tabloya eklenebilir.
- Vertebral kırıklarda spinal bası ya da kök bası görülebilir.

TANI

- Kırık tanısında düz grafiler ya da BT (daha sensitif) kullanılabilir.
- Osteoporoz tanısı ideal olarak dual-enerji x-ray absorbsiyometri **(DEXA)** yöntemi ile kemik mineral dansitesi ölçülerek konulabilir:
  - Sıklıkla kalça ve lomber vertebra ölçümü yapılır.
  - **T skoru** değerlendirilir (hastalar aynı cinsiyetteki genç popülasyon ile karşılaştırılır):
    - **-1** ile -2.5 arası--------> **Osteopeni**
    - ≤ -2.5 --------> **Osteoporoz**
    - ≤ -2.5 + kırık --------> **şiddetli osteoporoz**
  - **Z skoru** ise genç yaş (premenapozal) hastalarda tercih edilir (hastaları kendi cinsiyeti ve aynı yaş grubu ile mukayese eder).
- Tanıda **kantitatif BT'de kullanılabilir** (kemik mineralizasyonu ve yapısını DEXA'dan daha iyi gösterir ancak radyasyon dozu yüksek ve tekrarlanabilirliği düşüktür. Özellikle osteofitlere bağlı DEXA ölçümünün hatalı normal saptandığı durumlarda tercih edilir).
- **FRAX skoru** ile de hastalarda kırık gelişme riski belirlenebilir.
  - Yaş, cinsiyet, boy, kilo, kırık öyküsü, ailede kırık öyküsü, steroid kullanımı, romatoid artrit varlığı ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu ölçümü gibi parametrelerle hesaplanır.
  - FRAX 10 yıllık **major fraktür riski > %20** veya **kalça kırığı riski > %3** olan hastalar osteoporoz tedavisi almalıdır.

TEDAVİ

- **Egzersiz**
- **Kalsiyum ve D vitamini**
  - Günlük 1000-1200 mg kalsiyum, 1000-2000 IU D vitamini alınması önerilir.
- **Bifosfonatlar (Alendronat, Risedronat,** İbandronat**, Zoledronik asit)**
  - Hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve osteoklast aktivitesini azaltırlar (**antirezorbtif etki**).
  - Vertebralar ve kalça kemiklerinde KMD değerini arttırırlar, el bileği üzerine etkisi yok kabul edilebilir.
  - Alendronate, risedronate ve ibandronate **oral** olarak kullanılır.
  - Oral kullanılanlar **ciddi** özefajit **ve reflü** yapabilir.
  - Zolendronate **intravenöz** olarak kullanılır.
  - Diş işlemi sonrasında çenede osteonekroz ve uzun süre kullanımlarında (>5 yıl) **atipik femur kırık riskini** arttırırlar.
  - **GFR < 30** olan kişilerde kullanımı önerilmez.
- **Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)**
  - **Raloksifen** ve **tamoksifen** bu grupta yer alır. Bu ilaçlar bazı dokularda östrojenik bazı dokularda ise anti östrojenik etki gösterirler. Kemikte östrojenik etkiyle **antirezorbtif etki** göstererek osteoporoz tedavisinde kullanılabilirler (özellikle raloksifen).
  - Temel olarak vertebral kırık riskini azaltırlar.
  - En sık yan etkileri sıcak basmasıdır, aynı zamanda inme ve derin ven trombozu riskini hafif olarak arttırırlar.
  - **Tamoksifen** endometriumda östrojenik etki göstererek endometriyal hiperplazi ve kanser riskini arttırır.

289

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Osteoporoz riskini arttıran:
-Anoreksiya nervoza

KİŞİLİK BOZUKLUKLARI

A KÜMESİ KİŞİLİK BOZUKLUKLARI
(Yakın ilişkiler kuramama durumu, **Tuhaf, Garip, sıradışı** (psikoz olmadan) kişiler)

PARANOİD	• **Kuşkucu**dur ve başkalarına **güvenmez**. Kötü niyetli olduklarını düşünür. Kin tutar. Eşte sadakatsizlik şüpheleri.
ŞİZOİD	• **Tek başına izole yaşar,** göz teması, toplumsal ilişki kurmaz. Kurmak da istemez. Cinsel ilgi duymaz. Şizofreni ilişkisi beklenmez.
ŞİZOTİPAL (şizofrenik)	• **Büyüsel düşünceler (batıl inanç, duyu ötesi algıları, telepati)** vardır. Garip, **acayip, sıradışı** kişiler. ***Şizofreni ilişkisi **sıktır**. • Referans fikirleri, paranoya, sosyal kaygı ve izolasyon var. Sosyal ilişkilerde aşırı rahatsızlık. Beceriksiz, sakar tavırlar.

B KÜMESİ KİŞİLİK BOZUKLUKLARI (Dramatik, duygusal, tutarsız, dengesiz kişiler)

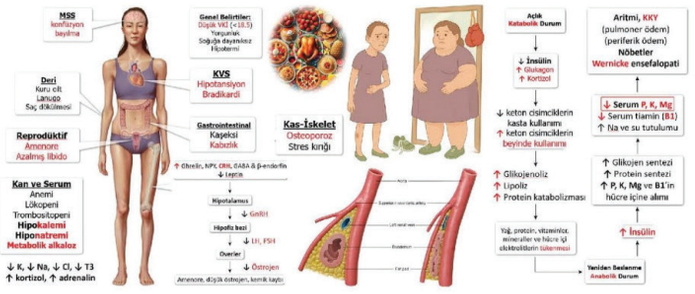
ANTİSOSYAL (E)	• Başkalarının haklarını hiçe sayar, dürüst değil, **yalan** söyler. Şiddet uygular. **Saygısız**dır. Taciz ve cinsel saldırı yapabilir.
BORDERLİNE (K)	• Göklere çıkarma ile yerin dibine sokma arasında **tutarsız ilişkiler**. İntihara meyil, paranoid düşünce, yoğun öfke vardır. • BKB'li hastalarda splitting (kişileri tamamen iyi veya tamamen kötü olarak görme) yaygın olarak gözlenir.
HİSTRİONİK (K)	• **Ayartıcı, baştan** çıkarıcı, cinsel kışkırtıcı tavırları vardır. **Süslü, alımlı** olmaya çalışır. İlişkilerdeki yakınlık derecesini abartır.
NARSİSTİK (E)	• Kendini önemli görme (grandiyöz) ve benlik saygısı ile aşırı ilgilenme. Empati (-), kıskanç, haset, eleştiriye kapalı, sömürücü. • Başarı ve güç fantezileriyle meşgul olma; aşırı takdir edilme, hayranlık ihtiyacı; ilişkilerde istismar edici olma.

C KÜMESİ KİŞİLİK BOZUKLUKLARI (Anksiyeteli, korkulu, kaçıngan kişiler)

ÇEKİNGEN-KAÇINGAN	• Yetersizlik duygusu, eleştiriye aşırı duyarlılık sonucu kişilerarası durumlardan kaçınma.
BAĞIMLI	• Günlük **karar vermede zorluk,** kendine **güven eksikliği,** yalnızken çaresiz, aşırı destek ihtiyacı
OBSESİF KOMPULSİF	• Mükemmelcilik, düzenlilik tipik. İşte başarılı. OKKB'de OKB'nin aksine obsesyon, kompulsiyon yoktur. • Çoğunlukla cimridir. Katı rutinleri vardır. Egodistonik değil egosintoniktir.

Klinik Bilimler 138. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 060

YEME BOZUKLUKLARI



www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Osteoporoz riskini arttıran:
-Anoreksiya nervoza

Klinik Bilimler 138. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 061

ANOREKSİYA NEVROZA



- Kalori kısıtlamasına bağlı çıkan düşük VKİ, bozuk beden algısı ve kilo alma korkusu ile karakterize yeme bozukluğu.
- Genetik (Depresyon, bipolar 1. derece akraba), Psikolojik (Mükemmeliyetçi eğilim ve obsesyonel özellikler, çocukluk çağı ihmal, istismar), Çevresel (mankenlik, bale), stresli yaşam geçişleri (üniversite için taşınma) yatkınlık oluşturabilir.
- **Klinik:** Sekonder Amenore (hipogonadotropik hipogonadizm/ **FSH ↓, LH ↓**,), Hipotansiyon ve bradikardi, *hipokalemi, hiponatremi, uzamış **QT**, aritmi, MVP, miyokard atrofisi, anemi, lökopeni, trombositopeni, Gastroparezi, konstipasyon ve karın ağrısı, sekonder osteoporoz, Diş minesinde erozyon ve parotiste hipertrofi (kusmaya sekonder), sialadenit, **Russell işareti** (parmakla kusmalar sonucu el sırtı nasırlar), hipotermi, nöbetler (buprapion kontraendikedir eşiği ↓), stres hormonları (↑ kortizol, ↑ adrenalin), ötiroid hasta sendromu (↓T3), *lanugo tüyleri, saç dökülmesi, kuru cilt
- **Kısıtlayıcı tip:** Kilo kaybı aşırı diyet, aç kalma veya aşırı egzersizle ilişkilidir, tıkınırcasına yeme atakları veya çıkarma davranışları yoktur.
- **Tıkınırcasına yeme/çıkarma tipi**: Tekrarlayan tıkınırcasına yeme ataklan/çıkarma davranışı (diüretik, laksatif, kusma) varlığı.
- **Laboratuvar:** CBC (anemi, lökopeni, trombositopeni), Biyokimya (Serum Ca, P ve Mg ↓), BFT, KCFT, TSH (ötiroid hasta sendromu-T3↓), 25-OH D vit. ↓, INR ↑, EKG (QT ↑), beta-hCG
- **Görüntüleme** (rutin DEĞİL ama): EKO (senkop, dispne, EKG anormalliği varsa perikardiyal efüzyon, MVP, miyokard atrofi değerlendirmede), DEXA taraması (Hipotalamik supresyon, >12 ay amenore varsa kemik mineral yoğunluğu ve osteoporoz tedavi ihtiyacı için), USG (Yemek sonraları epigastrik ağrı, bulantı, kusma varsa Süperior mezenterik arter sendromu şüphesi için)
- **Yatış endikasyonları:** Şiddetli malnütrisyon (BMI **<14** kg/m2 veya ideal vücut ağırlığının <%70'i), **Refeeding** sendromu, Hemodinamik instabilite (Ciddi bradikardi <40/dk, hipotansiyon <80/60 mm Hg veya aritmi), Elektrolit dengesizlikleri (ciddi hipokalemi, hiponatremi, dehidratasyon), İntihar riski
- **A.N;** psikiyatrik bozukluklar arasında en yüksek mortalitede (%5'i ilk tanıdan sonraki 4 yıl içinde); bu ölüm tıbbi komplikasyonlar veya intihar sonucudur. Tedavi tıbbi stabilizasyon, beslenme rehabilitasyonu, psikoterapiyi (BDT) gerekirse farmakoterapi (SSRI, olanzapin)

REFEEDİNG sendromu: Şiddetli malnütrisyonlu hastada hızlı, aşırı besleme sonrası elektrolit ve sıvı değişiklikleri → ölümcül **hipo**fosfatemi **(primer)**, hipokalemi ve hipomagnezemi ile multiple organ disfonksiyonu → aritmi, konjestif kalp ve solunum yetmezliği, rabdomiyoliz, nöbet

BULİMİYA NEVROZA



- Tekrarlayan tıkınırcasına yeme atakları, çıkartıcı davranışlar (kusma, laksatif, diüretik), aç kalma, aşırı egzersiz ile karakterize (en az 3 ay haftada **≥ 1** kez). VKİ normal veya fazla kiloludur (VKİ ≥18,5 ve <30 kg/m2). Yatkınlık oluşturanlar A.N ile benzer.
- Diş minesinde erozyon, subkonjonktival kanama, parotis hipertrofisi, sialadenoz, Russell işareti, Mallory-Weiss yırtığı, nöbet, aritmi, **Dişler** (çürük, perimiloliz (maksiller dişlerin iç yüzeyinde enamelin aşınması)), **amenore** izlenebilir.
- **Laboratuvar:** Hipovolemik hiponatremi, Hipokalemik, hipokloremik metabolik alkaloz, Tiroid hormonu kötüye kullanım (↓TSH, ↑ serbest T4), ↑ serum alpha-amylase, ↑ HCO3, ↓ kalsiyum, ↓ magnezyum, ↓ fosfat, hipoglisemi,
- Depresyon (en sık), yaygın anksiyete bozukluğu, borderline kişilik ve madde kullanım boz. gibi komorbiditeler yaygın.
- Tedavi tıbbi stabilizasyon, beslenme rehabilitasyonu, farmakoterapi (SSRI/FLUoksetin) ve psikoterapiyi (BDT) içerir.

AŞIRI YEME BOZUKLUĞU: ABD'de yetişkindeki en sık yeme bozukluğu. Uygunsuz çıkartıcı davranışlar **olmadan**, tıkınırcasına yeme atakları. Genç, obez **K>E** yaygın (BMI: N olabilir) (en az 3 ay haftada **≥ 1** kez tekrarlayan aşırı yeme atakları). BDT en etkili tedavi.

RUMİNASYON BOZUKLUĞU: Çocuğun besini yuttuktan ve kısmen sindirdikten sonra tiksinme olmaksızın tekrardan yemeği ağzına getirmesi ve tekrardan çiğnemesi olarak bilinmektedir. Gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda sıktır.

61

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Osteoporoz riskini arttıran:
-Anoreksiya nervoza

Enfeksiyonlar

- **Kabakulak ve HIV** primer ovaryan yetmezlikle (**POY**)ilişkiler

HİPOGONADOTROPİK AMENORE (FSH<5)

- Olguların çoğu kazanılmış nedenlerdir. Sıklıkla sekonder amenore ile başvururlar. Hastaların seksüel gelişimleri immatür olabilir. Hipotalamohipofizer kaynak sıktır. **FSH düşükse** hipofizer ve hipotalamik ayırımında **GnRH stimülasyon testi** yapılır.
  - **Hipotalamik**te GnRH stimülasyonu ile FSH ve LH **artar; hipofizer**de **artmaz.**
- **Hipotalamik** amenorede FSH, LH ve PRL düşük, CRH ve kortizol seviyeleri **yüksek**tir. Artan CRH endojen opiatı artırır ve gonadotropin salınımını inhibe olur

Fizyolojik (Yapısal) Gecikme

- **Hipo**gonadotropik amenorenin **en sık** nedenidir**. Erkek**te daha sık. Puberte tarda yapar.

Kallmann Sendromu

- Konjenital GnRH eksikliğidir. Sporadik (daha sık)ya da kalıtsaldır (**X'e bağlı resesif** = ANOS 1). KAL, anosmin-1 eksikliği, FGFR 1 (OD) mutasyonu izlenir.
- **En sık** patolojik **hipotalamik** ve **konjenital** primer amenore nedenidir. **Adrenarş**ın olması ile yapısal gecikmeden ayrılır. Seksüel infantilizm vardır, **pulsatil GnRH** tedavisi önerilir.
- Anosmi eşlik eder. Yarık damak/dudak, ürogenital sistem anomalisi veya sindaktili, serebellar ataksi, nöronal sağırlık, anormal vazopressin salınımı izlenebilir. **Erkek**te renk körlüğü olabilir.

SSS Tümörleri

- **Kraniofarinjioma en sık** primer amenoreye yol açan SSS tümörüdür. Kalsifikasyon görüntüleme izlenir.
- SSS'de germinom, tüberköl, sarkoid granülom ve dermoid kistte yapabilir.

Hematolojik: Orak hücreli anemi, talasemi major, aplastik anemide de hipogonadotropik hipogonadizm izlenir

Boş Sella Sendromu

Hipofizer sellanın RT, cerrahi, enfarkt,adenom ya da konjenital nedenle demineralizasyonudur. **Amenore** olabilir.

Sheehan Sendromu

- Sıklıkla postpartum atoni sonucu derin hipotansiyon ve hipovolemik şoka bağlı gelişen hipofizer nekrozdur. İlk bulgu laktasyonun **olmamasıdır.** Baş ağrısı ve görme alanında daralma izlenebilir. **Aksiller** ve pubik kıllar dökülür, panhipopitüitarizm (en sık GH ve FSH - LH)gelişir. Postpartum amenore izlenir. Hipotiroidizm de izlenebilir.

Hand-Schuller-Christian hastalığı: Langerhans hücreli histiyositoz

Anoreksia Nervosa - Bulumia

- Hipogonadotropik (FSH, LH ve estradiol sürekli düşük)amenore ve **kortizol yüksekliği izlenir.**

Klinik Bilimler 138. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 209

- Dişlerin dökülmesi, parotis bezinin hipertrofisi, osteopeni ciltte sararma, lanugo tüylenme

Düşük; FSH, LH, estradiol, IGF-I, leptin, T3
Yüksek; Kortizol, reverse T3, nöropeptit Y
Normal; Prolaktin, TSH, T4, ACTH

En sık kazanılmış nedendir. Endojen opiatların ve CRH'ın artmasına bağlı GnRH pulsatilitesi azalır ve amenore ortaya çıkar.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Osteoporoz riskini arttıran:
-Anoreksiya nervoza

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

PSEUDOHİPOPARATİROİDİ (PHP)

- **PTH direnci** ile giden bir grup hastalıktır. **GNAS gen defekti** vardır.
- En sık alt tipi PHP-1a'da **fenotipik** bulgular eşlik eder--------> **albright'ın herediter osteodistrofi:**
  - Kısa boy, obezite, yuvarlak yüz, dental hipoplazi, brakidaktili, heterotopik kalsifikasyonlar ve mental retardasyon, metatars / metakarp kısalığı
- **Laboratuvar:**
  - **PTH vardır ancak etki edemez--------> kalsiyum düşük ve fosfor yüksek,**
  - **PTH yüksek beklenir.**
- **Pseudopseudohipoparatiroidide**:
  - **Laboratuvar normaldir** (serum kalsiyum, fosfat ve PTH seviyeleri normal).
  - Hastalarda yine **kemik patolojileri, fenotipik görünüm** eşlik eder.



albright'ın herediter osteodistrofisi

METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI

OSTEOPOROZ

- **Kemik kitlesinde azalma** ve kemik dokusunun mikromimarisinde bozulmayla karakterizedir.
- Osteoporozun en önemli komplikasyonu **kemik kırıklarıdır**.

RİSK FAKTÖRLERİ

- D vitamini eksikliği, östrojen eksikliği, fiziksel inaktivite, sigara, ileri yaş, beyaz ırk, kadın cinsiyet, ailede kırık öyküsü, demans, alkolizm ve malnutrisyon önemli risk faktörleridir.
- **Obezite, egzersiz** ve **tiyazid diüretikler** osteoporoza karşı **koruyucudur.**

KLİNİK

- Kırık yoksa **ağrı beklenmez.** En sık **T11-L2 vertebra** arasında görülür, bası bulguları yapabilir.
- Boy kısalması objektif bir semptomdur, vertebral kırıklarla beraber kifoz deformitesi olabilir.

TANI

- İdeal olarak **DEXA** yöntemi ile kemik mineral dansitesi ölçülerek konulabilir:
  - Sıklıkla kalça ve lomber vertebra ölçümü yapılır.
  - **T skoru** değerlendirilir (hastalar aynı cinsiyetteki genç popülasyon ile karşılaştırılır):
    - -1 ile -2.5 arası--------> **Osteopeni**
    - ≤ -2.5 --------> **Osteoporoz**
    - ≤ -2.5 + kırık --------> **şiddetli osteoporoz**
  - **Z skoru** ise genç yaş (premenapozal) hastalarda tercih edilir-----> kendi yaş grubuyla mukayese
- Tanıda **kantitatif BT'de kullanılabilir.**
- **FRAX skoru** ile de hastalarda kırık gelişme riski belirlenebilir.
  - 10 yıllık **major fraktür riski > %20** veya **kalça kırığı riski > %3** ise tedavi önerilir.

TEDAVİ

- **Egzersiz**
- **Kalsiyum ve D vitamini** (Günlük 1000-1200 mg kalsiyum, 1000-2000 IU D vitamini)
- **Bifosfonatlar (Alendronat, Risedronat,** İbandronat, **Zoledronik asit)**
  - **Antirezorbtif etki** gösterirler. Vertebralar ve kalça kemiklerinde KMD değerini arttırırlar.
  - Oral kullanılanlar **ciddi** özefajit **ve reflü** yapabilir.
  - Zolendronate **intravenöz** olarak kullanılır.
  - Çenede **osteonekroz** ve uzun süre kullanımlarında (>5 yıl) **atipik femur kırık riskini** arttırırlar.
  - **GFR < 30** olan kişilerde kullanımı önerilmez.
- **Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)**
  - **Raloksifen** ve **tamoksifen**: Kemikte östrojenik etkiyle **antirezorbtif etki** gösterirler.
  - Temel olarak vertebral kırık riskini azaltırlar.
  - En sık yan etkileri sıcak basmasıdır, aynı zamanda inme ve derin ven trombozu riskini arttırırlar.
  - **Tamoksifen** endometriumda östrojenik etki-------> **endometriyal hiperplazi ve kanser riski**

Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Endokrinolojik				İlaçlar
Hipogonadizm Hiperkortizolemi Hipertiroidi Hiperparatiroidi Diyabet Akromegali	Anoreksi Çölyak hastalığı		Ehlers-Danlos Goucher's	Glukokortikoidler Anti-epileptikler **Pioglitazon** **Aromataz inhibitörleri** Heparin Alkol Tiroksin PPI

Klinik Bilimler 138. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 120

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Osteoporoz riskini arttıran:
-Anoreksiya nervoza

Normogonadotropik Amenore (FSH 5-20 IU/mL):

1. Müllerian anomaliler
   - İmperfore himen
   - Transvers vajinal septa
   - Serviks veya vajen yokluğu
   - RKMH sendromu
2. Asherman sendromu
3. Endometriyum yokluğu
4. AİS

HİPERGONADOTROPİK AMENORE (FSH > 20)

Turner sendromu primer amenore ve hipergonadotropik hipogonadizmin **en sık** nedeni gonadal disgenezidir (%30). Primer amenoreli en sık gonadal disgenezi **Turner sendromu**dur (%50). Turner mozaik formu mens görebilir ancak < 30 yaş POY izlenir.

+ **< 30 yaş** hipergonadotropik (**FSH > 20**) amenorede karyotip önerilir (**Y** = gonadoblastoma, disgerminom, koryokarsinom, endodermal sinüs hücreli (yolk sak) tümör risk artar)

Frajil X sendromu X'e bağlı kalıtılır. Kliniği belirleyen cinsiyet ve CGG tekrar sayısıdır. FMR1 ((**F**rajil X **M**ental **R**etardasyon) ilişkilidir. Hereditер **MR** ve **otizm**in en sık nedenidir. POY izlenir. **Kadın** taşıyıcıda **MR** beklen**mez** ancak **POY** beklenir.

Rezistans over (Savage) sendromunda over **FSH res** defektif. **Primordial** fol var ama gelişmez (luteinizie folikül kist görülebilir). **POY**'a neden olur. Kesin tanı over biyopsisi iledir, ancak pratikte kullanımı yoktur.

Otoimmün lenfositik ooforit (Blizzard send)'de **normal primordial** fol (teka henüz yok); **lenfositik** infiltrasyon içeren **sekonder** ve **antral** folikül vardır. Teka lenfositle infiltre; granüloza infiltre (inhibin B: N) değildir. Estrojen düşüktür.

- Tanı için **biyopsi** önerilmez. Anti-ovaryan antikor güvenli **değil (antikor negatifte ooforit olabilir)**. En güvenilir test serumda ya da adrenal bez **biyopsi**sinde (immünfloresan) anti - adrenal antikor (**21 alfa** hidroksilaz antikoru = **POY**'la en ilişkili otoantikor) gösterilmesidir. 17α-hidroksilaz otoantikoru da önerilir.
- **POY** ilişkili **en sık** otoimmün patoloji **tiroid** patolojisi **(hipotiroidi)** olmasına **rağmen anti-tiroid antikor** varlığı POY'a sebep olmaz. Tiroid antikor (peroksidaz ve tiroglobulin) bakılır; pozitifse yıllık TSH bakılır. POY **poliglandüler otoimmün sendrom** (tip 1 ve 2) parçası olabilir.

Galaktozemi O.R kalıtılır. Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enzimi eksiktir. Galaktoz metabolitleri primordiyal fole toksiktir; **POY** (%90; nadiren primer amenore) yapar. **Sıklıkla premenarşial** tanı alır. **Katarakt** ve **M.R** olabilir.

17α-OH ve 17,20 desmolaz eksikliğinde **CYP17 mut.** vardır. Dişi fenotip (testis varsa da **fonksiyonel değil**=T yok) (XX=uterus var, XY=uterus yok) p. amenore ve sekonder sekste gerilik vardır. Primordial fol var ama gelişmez (**E yok**). Kromozomal anomali taşımaz. Gonadotropin, ACTH, DOCA, aldosteron, progesteron **yüksek**; kortizol, seks steroidi, 17-OH P **düşük**tür. HT ile hipokalemi vardır. **ACTH ile** progesteron artar; 17-OH P **değişmez.**

Aromataz eksikliği O.R kalıtılır. Androjen estrojene (T1,E1'e; T2, E2'ye) dönüşmez. Doğumda **kliteromegali**, pubertede **meme** gelişimi **yetersizliği** var. Virilizasyon (puberte), kemik yaşında gerilik ve multikistik over vardır. FSH, LH, **T2** ve DHEA-S artar; estrojen düşüktür.

17 beta OHSD eksikliği (tip3) **en sık kalıtsal T2** sentez defekttir. **Leydig**de T1-**T2** dönüşmez. Eksternal genitalya da **tam virilize olmaz**. Doğumda dış genitalya **ambigus** veya dişidir. Pubertede **virilizasyon** olur.

Konjenital lipoid adrenal hiperplazi O.R kalıtılır. **p450** scc **sağlam**; STAR defektif (mitokondri aktarım). Kolesterol pregnenolona dönemez (kolesterol birikir). **Tüm steroid**ler **eksik**tir. Yenidoğanda **hiponatr**emi, **hiperkale**mi ve **asidoz** görülür. Hem XX (uterus var) hem XY (uterus yok) fenotipi dişidir (T-DHT yok)

Radyasyon ve **kemoterapi**nin overde etkisi **yaş** ve **doz** bağımlıdır. En duyarsız dönem **prepubertal**dir. Overi sonlandıran doz **800 rad**dır. RT öncesi over pelvis dışına alınırsa risk azalır. Overe en toksik KT **alkilleyici** (öz. **siklofosfamid**). KT hasarı reversible; RT hasarı **ir**reversibledir.

Enfeksiyonlardan **kabakulak** ve **HIV POY** ilişkilidir.

- **Prematür overyan yetmezlik** (POY=POF): < 40 yaşta 4 aydan uzun süren amenore ve 2 FSH ölçümünde menapoz değeri izlenmesidir. Etyolojisinde; en büyük grup idiyopatiktir. Kromozomal, enfeksiyon, otoimmün hastalık, galaktozemi, rezistan over sendromu (Savage), sigara.
- **POY ilişkili otoimmün hastalık;** Hipoparatiroidi, adrenal yetmezlik, addison hastalığı, MG, DM, Otoimmün hemolitik anemi, ITP, romatoid artrit, SLE, İBH, vitiligo
- **POY'da bakılacak**: Fosfor, kalsiyum, albümin (paratiroid), AKŞ, HbA1C (pankreas), anti 21 alfa hidroksilaz antikoru, TSH, serbest T4, tiroid antikorları (tiroid), ACTH (adrenal), tam kan (hemolitik/ pernisiyöz anemi için) ve trombositler (İTP). **Karyotip** ve FMR1 premut. unutulmamalıdır.

HİPOGONADOTROPİK AMENORE (FSH < 5)

- Çoğu kazanılmıştır. Sıklıkla sekonder amenore ile gelir. Hipotalamohipofizer sıktır. **FSH düşükse** hipofizer ve hipotalamik ayırımında **GnRH stimülasyon testi** yapılır (Hipotalamikte FSH ve LH artar; hipofizerde artmaz). **Hipotalamik**te FSH, LH ve PRL düşük, CRH ve kortizol **yüksek**tir. Artan CRH endojen opiatı artırır ve gonadotropin salınımını inhibe olur.

Fizyolojik (yapısal) gecikme hipogonadotropik amenorenin **en sık** nedenidir

Kallmann sendromunda konjenital GnRH eksiktir. Sporadik (daha sık) ya da kalıtsaldır (**X**'e bağlı **R** = ANOS 1). KAL (anosmin-1 eksik), FGFR 1 (OD) mut izlenir.

- **En sık** patolojik **hipotalamik** ve **konjenital** primer amenore nedenidir. **Adrenarş**ın olması ile yapısal gecikmeden ayrılır. Seksüel infantilizm vardır, **pulsatil GnRH** verilir. Anosmi eşlik eder. Yarık damak/dudak, GÜS anomalisi, sindaktili, serebellar ataksi, nöronal sağırlık, anormal ADH salınımı izlenir. **Erkek**te **renk** körlüğü olabilir.

SSS tümörlerinde **kraniofarinjioma en sık** primer amenore yapandır. Kalsifikasyon izlenir. Germinom, tüberkül, sarkoid granülom ve dermoid kist de yapabilir.

Klinik Bilimler 138. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 095

Anoreksia nervosa - bulimia hipogonadotropiktir. **Sıcak**, soğuk **intoleransı,** hipotansiyon, bradikardi, Dİ, anemi, hipoalbüminemi, hiperkolesterolemi, hipokalemi, hipoglisemi, metabolik alkaloz, karotende artma (bozulmuş A vit met); diş dökülmesi, parotis hipertrofisi, osteopeni, ciltte saçarma, lanugo tüylenme izlenir. En sık kazanılmış nedendir. Endojen opiatların ve CRH'ın artmasına bağlı GnRH pulsatilitesi azalır ve amenore ortaya çıkar.

+ **Düşük**; FSH, LH, **E2**, IGF-I, leptin, T3
+ **Yüksek**; Kortizol, reverse T3, nöropeptit Y
+ **Normal**; Prolaktin, TSH, T4, ACTH

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Osteoporoz riskini arttıran:
-Anoreksiya nervoza

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

105. Osteoporozla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) DEXA'da T skorunun <-2.5 olması ile tanı koyulabilir
B) İleri yaş hastalarda ve kadın cinsiyette daha sık beklenir
C) Tanısında tomografinin yeri vardır
D) Klinikte en sık prezentasyon şekli bel ağrısıdır
E) Kırık gelişimi en sık vertebrada olur

Osteoporoz genellikle **klinik veya laboratuvar bulgulara yol açmaz.**
Osteoporozun en sık prezentasyon şekli **asemptomatiktir.** Kırık yoksa **ağrı beklenmez.** En sık **T11-L2 vertebra** arasında görülür, bası bulguları yapabilir.
Tanısı, İdeal olarak **DEXA** yöntemi ile kemik mineral dansitesi ölçülerek konulabilir. Sıklıkla kalça ve lomber vertebra ölçümü yapılır.
T skoru değerlendirilir (hastalar aynı cinsiyetteki genç popülasyon ile karşılaştırılır):
-1 ile -2.5 arası--------> **Osteopeni**
≤ -2.5 --------> **Osteoporoz**
≤ -2.5 + kırık --------> **şiddetli osteoporoz**
Z skoru ise genç yaş (premenapozal) hastalarda tercih edilir----> kendi yaş grubuyla mukayese
Tanıda **kantitatif BT'de kullanılabilir** (DEXA kullanımının uygun olmayacağı hasta gruplarında).
FRAX skoru ile de hastalarda kırık gelişme riski belirlenebilir.
10 yıllık **major fraktür riski > %20** veya **kalça kırığı riski > %3** ise tedavi önerilir.
Doğru Cevap: D

106. Aşağıdakilerden hangisinin osteoporoz gelişimine risk faktörü oluşturması daha az olasıdır?

A) Ailede kırık öyküsü varlığı
B) Obezite
C) Sigara
D) Beyaz ırk
E) D vitamini eksikliği

TUS çalışırken risk faktörlerinde özellikle koruyucu olan faktörler varsa bunlar iyi bilinmelidir. Hangisi risk faktörü oluşturmaz tarzı soruların cevabı genelde koruyucu faktörlerden gelir.
Osteoporoz için D vitamini eksikliği, östrojen eksikliği, fiziksel inaktivite, sigara, ileri yaş, beyaz ırk, kadın cinsiyet, ailede kırık öyküsü, demans, alkolizm ve malnutrisyon önemli risk faktörleridir.
Obezite (östrojen artışı ile ilişkili), **egzersiz** ve **tiyazid diüretikler** ise osteoporoza karşı **koruyucudur.**
Doğru Cevap: B

107. Otuz bir yaşında kadın hastada alçak bir mesafeden düşme sonrası kırık gelişme üzerine yapılan DEXA'da Z skoru -4 tespit ediliyor.

Bu hastada aşağıdaki durumlardan hangisinin bu tabloya yol açmış olma olasılığı daha düşüktür?

A) Prolaktinoma
B) Çölyak hastalığı
C) Hipotiroidi
D) Cushing sendromu
E) Romatoid artrit

Genç yaş bir hastada osteoporoz varlığında **sekonder osteoporoz** nedenleri araştırılmalıdır.
Hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği, prolaktinoma, çölyak hastalığı, cushing sendromu gibi kortizol artışı ile giden durumlar, romatoid artrit gibi kronik inflamasyonun olduğu ve

Klinik Bilimler 138. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 234

Tablo (Soru 107): Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Endokrinolojik	Nutrisyonel-GİS
Hipogonadizm Hiperkortizolemi Hipertiroidi Hiperparatiroidi Diyabet Akromegali	Malabsorbsiyon VitD eksikliği Siroz Anoreksi Çölyak hastalığı
Hematolojik	**Bağ dokusu**
Multiple myelom Mastositoz	Romaroid artrit Ankilozan spondilit Marfan sendromu Ehlers-Danlos Goucher's
İlaçlar	
Glukokortikoidler Anti-epileptikler **Pioglitazon** **Aromataz inhibitörleri**	Heparin Alkol Tiroksin PPI

Doğru Cevap: C

108. Osteoporoz tedavisinde kullanılan, sklerostin inhibisyonu yaparak kemikte hem yapımı arttırıcı hem de yıkımı azaltıcı yönde etki gösteren ajan aşağıdakilerden hangisidir?

A) Teriparatid
B) Zolendronik asit
C) Denosumab
D) Romosozumab
E) Odanacatib

Osteoporoz tedavisinde kullanılan **em yapımı arttıran hem de yıkımı azaltan** ilaçlar: **Strontium ranelate ve Romosozumab'dır.** Romosozumab sklerostin inhibisyonu ile etki eder.
Bifosfonatlar (Alendronat, Risedronat, İbandronat, **Zoledronik asit)**
- **Antirezorbtif etki** gösterirler. Vertebralar ve kalça kemiklerinde KMD değerini arttırırlar.
- Oral kullanılanlar **ciddi** özefajit **ve reflü** yapabilir.
- Çenede osteonekroz ve uzun süre kullanımlarında (>5 yıl) **atipik femur kırık riskini** arttırırlar.
- **GFR < 30** olan kişilerde kullanımı önerilmez.

Denosumab
- **RANK Liganda** karşı geliştirilen monoklonal antikordur.
- **Antirezorbtif etkilidir.** Vertebral, non-vertebral ve kalça kırık riskini azaltır.
- Osteoporoz dışında **dev hücreli kemik tümörü** (osteoklastoma) tedavisinde de kullanılır.
- Bifosfonatlara benzer şekilde **çene osteonekrozu** ve atipik femur kırığı oluşturabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139.Asfiktik bebek, dirençli hipoksemi tedavisinde en az uygun olan?
-PG E1 infüzyonu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 139. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 031

- **Hipoksemi en belirgin bulgusudur. Hoca ile %100 O_2'e yanıt yoktur.** Maske ile PBV ve entübasyonla hiperoksik hiperventilasyona geçici cevap verebilir.
- **Preduktal-postduktal PaO2 farkı > %20 mmHg, saturasyon farkı > %5 olması sağdan sola şantı** düşündürür. EKO ile sağdan sola şant gösterilir.
- **Asfiksiye bağlı ve idiyopatik olanlarda PA-AC normaldir.**
- Ayırıcı tanıda **siyanotik KKH (TPVDA)** ve sekonder nedenler düşünülür.
- **Kesin tanı ekokardiyografi ile konulur.**

Klinik Bilimler 139. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 031

- Tedavinin hedefi, pulmoner vasküler direnci (PVD) düşürmek ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu iyileştirmek olmalıdır.
- **İlaç: İlk tercih inhale NO'dir. NO, selektif vazodilatatördür. Yan etki olarak methemoglobinemiye dikkat edilmelidir.** Yanıtsız vakalarda iv/inhale PGI_2 (prostosiklin) ve iv sildenafil denenebilir. **Analjezi ve sedasyonun** sağlanması önemlidir.
- PVD'yi düşürmek için **milrinon** (inotropiyi artırabilir) da verilebilir.
- Atriyal dolum basıncını iyileştirmek (ön yük) için **vazopressin** (PVD'yi düşürebilir) verilebilir.
- Miyokardın sistolik performansını artırmak için **dobutamin** verilebilir.
- Eğer sağ ventrikül disfonksiyonu varsa ve yapacak bir şey kalmamışsa duktus kapalı ya da daralmış ise **PGE1 infüzyonu** ile duktusun açılması düşünülmelidir.

- **Oksijen:** Oksijenlenme için **hiperventilasyon (HV)** uygulanır.
- **Asidoz tedavisi:** $NaHCO_3$ bazı vakalarda HV'ya eklenebilir.
  - Hiperventilasyon ve $NaHCO_3$ ile alkaloz aşırı olursa sağırlık ve CP'ye neden olabilir.

%90 vaka O_2, HV ve ilaçlara yanıt verir. Yanıt vermeyenlere ECMO uygulanır.

KONJENİTAL DİYAFRAM HERNİSİ

BOCHDALEK - POSTEROLATERAL

- Yenidoğanda diyafragma hernilerinin %90'ıdır. Kızlarda sıktır. Olguların çoğu **solda (%85)** ve **unilateral (%95)dir.** Sıklıkla sporadiktir. %30 diğer anomaliler (trizomiler, Turner) eşlik eder.
- Klinikte respiratuvar distres, skafoid abdomen, göğüs duvarı çapı (↑), göğüste bağırsak sesleri duyulması ve solunum sesleri sesleri (↓) saptanır.
- Tanı prenatal USG ve fetal MR, postnatal PA grafi ve BT ile konur.
- Tedavisi konvansiyonel mekanik ventilasyon, HFOV, iNO, ECMO ve cerrahidir. Cerrahi tedavi acil değildir.
- **Kötü prognoz kriterleri;** < 24 saat semptom olması, ciddi pulmoner hipoplazi, kontralateral AC'e herniasyon ve ECMO ihtiyacı olmasıdır.
- **Komplikasyonları:** GER, BPD, büyüme gelişme geriliği, nörokognitif bozukluk, pektus ekskavatum ve skolyoz gelişimidir.

EKSTRAPULMONER HAVA KAÇAKLARI (PNÖMOTORAKS)

- Unilateral, asemptomatik olan pnömotoraks yenidoğanların %1-2'sinde görülür.
- Erkek, term olmak, **RDS, MAS,** üriner anomali ve oligohidroamniyos **riskini artırır.**

KLİNİK

- **Semptomatik pnömotoraks ANİDEN** oluşan dispne, takipne ve siyanozdan oluşan **solunum sıkıntısı** ile karakterizedir. Bazen de hastanın mevcut solunum sıkıntısının derinleşmesiyle prezente olur. Huzursuzluk, irritabilite veya apne en erken bulgular olabilir. Etkilenen tarafta **göğüs ön-arka çapı artar, solunum sesleri azalmış veya yoktur ve hiperrezonans** alınır. **Kalp diğer tarafa, diyafgram aşağı doğru** yer değiştirir. %10 vakada bilateral olabileceği için bulguların simetrisi pnömotoraksı ekarte ettirmez. Asemptomatik/hafif semptomatikler takip edilir. Ağır semptomatiklerde acil iğne aspirasyonu sonrası göğüs tüpü takılıp su altı drenajı uygulanır.
- **Pnömomediastinum** pnömotoraklı hastaların %25'inde görülür ve genellikle asemptomatiktir. Solunum sıkıntısının derecesi tutulan havanın miktarına bağlıdır. Fazla ise midtorasik bölgede şişlik, boyun venlerinde dolgunluk, kan basıncında düşme olur. Nadir görülmesine rağmen subkütan amfizem hemen hemen patognomoniktir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139.Asfiktik bebek, dirençli hipoksemi tedavisinde en az uygun olan?
-PG E1 infüzyonu

AMBRİSENTAN

ET_A reseptörlerini **selektif** inhibe eder. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisinde oral yoldan kullanılır. ET_A reseptörlerini selektif inhibe eden **sitaksentan** dozdan bağımsız şiddetli hepatit yaptığı için artık kullanılmamaktadır.

SPARSENTAN

Endotelin ET_A ve anjiotensin II AT_1 reseptörlerini birlikte bloke eden dual etkili bir ilaçtır. IgA nefropatisinde oral yoldan kullanılır.

APROSİTENTAN

Endotelin ET_A ve ET_B reseptörlerini nonselektif bloke eder. Hipertansiyon tedavisinde oral yoldan kullanılır.

ATRASENTAN

ETA reseptörlerini selektif bloke eder. IgA nefropatisinde oral yoldan kullanılır.

DAGLUTRİL

Hem endotelin konverting enzimi hem de neprilisini inhibe eden dual etkili ön ilaçtır. Kalp yetmezliği, hipertansiyon ve tip 2 diyabete bağlı nefropati endikasyonları için araştırılmaktadır.

Endotelin Antagonistleri

İlaç	Mekanizma	Endikasyon
• Bosentan / Masitentan	• ETA ve ETB reseptör blokajı	• Pulmoner hipertansiyon
• **Ambrisentan**	• ETA reseptör blokajı	• Pulmoner hipertansiyon
• Sparsentan	• ETA ve AT1 reseptör blokajı	• Ig A nefropatisi
• Aprositentan	• ETA ve ETB reseptör blokajı	• Hipertansiyon
• Atrasentan	• ETA reseptör blokajı	• Ig A nefropatisi

Klinik Bilimler 139. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 102

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

İlaç	Etki Mekanizması
• Bosentan ve masitentan	• ETA ve ETB reseptörlerini bloke ederler.
• Ambrisentan	• ETA reseptörlerini selektif bloke eder.
• Nitrik oksit	• Solubl guanilat siklazı aktive eder.
• Riosiguat	• Solubl guanilat siklazı aktive eder.
• Sildenafil, vardanafil ve tadalafil	• Fosfodiesteraz-5 enzimini inhibe ederler.
• İlioprost, epoprostenol, treprostinil ve beraprost	• Prostaglandin I2 analoglarıdır.
• Seleksipag	• PGI2 reseptörlerine agonist etki yapar.
• Nifedipin, amlodipin ve diltiazem	• Kalsiyum kanallarını inhibe ederler.
• Sotatersept	• Aktivin sinyalini inhibe eden füzyon proteinidir.
• Magnezyum sülfat	• Kalsiyum kanallarını inhibe eder.
• Terbutalin ve salbutamol	• β2 reseptörlere selektif agonist etki yaparlar.
• Fasudil	• Rho-kinazı inhibe eder.
• İmatinib	• Bcr-abl tirozin kinazı inhibe ederek dirençli olgularda tercih edilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139.Asfiktik bebek, dirençli hipoksemi tedavisinde en az uygun olan?
-PG E1 infüzyonu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 139. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 014

- Eğer sağ ventrikül disfonksiyonu varsa duktus kapalı ya da daralmış ise **PGE1 infüzyonu** düşünülmelidir.
- **Oksijen:** Oksijenlenme için **hiperventilasyon (HV)** uygulanır.
- **Asidoz tedavisi**
  - Hiperventilasyon ve NaHCO3 ile alkaloz aşın olursa sağırlık ve CP'ye neden olabilir.

Tedavi

- **Rutin entübasyon ve trakeal aspirasyon yapılmaz.** Sadece deprese doğan bebeklerde trakeada mekonyum olduğu düşünülüyorsa aspirasyon faydalıdır.
- O_2 ile destek temel tedavisidir. Mekanik ventilasyon gerekebilir. Konvansiyonel mekanik ventilasyona yanıt alınamazsa HFO'ya geçilir. Elzojen sürfaktan ve iNO kullanımı ECMO ihtiyacını azaltır.

PERSİSTAN PULMONER HİPERTANSİYON

Klinik Bilimler 139. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 014

Klinik

- **Siyanozu olan tüm bebeklerde şüphelenilir.** İnleme, retraksiyon, burun kanadı solunumu, taşikardi ve şok görülebilir. Triküspit ve mitral yetmezliği üfürümü, **S2 sertleşmesi** duyulabilir.

Tanı

- **Hipoksemi en belirgin bulgusudur. Hood ile %100 O_2'e yanıt yoktur.**
- **Asfiksiye bağlı ve idiyopatik olanlarda PA-AC normaldir.**

+ **Preduktal-postduktal PaO2 farkı> %20 mmHg, saturasyon farkı> %5 olması sağdan sola şant, pulmoner hipertansiyonu düşündürür.**

Klinik Bilimler 139. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 014

Tedavi

- **İlaç: İlk tercih inhale NO'dir.** iv/inhale PGI_2 ve iv sildenafil denenebilir. **Analjezi ve sedasyonun** sağlanmalıdır.
- PVD'yi düşürmek için **milrinon** (inotropiyi artırabilir) da verilebilir.
- Atriyal dolum basıncını iyileştirmek (ön yük) için **vazopressin** (PVD'yi düşürebilir) verilebilir.
- Miyokardın sistolik performansını artırmak için **dobutamin** verilebilir.

YENİDOĞAN SARILIĞI

>35 Hafta Doğum Haftası Olan Bebeklerde Ağır Hiperbilirubinemi İçin Risk Faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
• Taburculuk öncesi bilirubin değerinin yüksek riskli alanda olması • İlk 24 saatte ortaya çıkan sarılık • Direkt coombs (+)'liği ile kan grubu uyuşmazlığı, bilinen hemolitik hastalık varlığı ETCO2 artışı • Doğum haftası 35-36 hafta • Annenin önceki bebeğinde fototerapi öyküsü • Sefal hematom veya anlamlı çürüme • Anne sütü ile optimal beslenememe, kilo kaybının fazla olması • Annenin Doğu Asya kökenli olması	• Taburculuk öncesi bilirubin değerinin yükse - orta riskli alanda olması • Doğum haftası 37-38 hafta • Taburculuk öncesi sarılık saptanması • Annenin önceki bebeğinde sarılık öyküsü • Diyabetik annenin makrozomik bebeği • Maternal yaş ≥25 • Erkek cinsiyet

UZAMIŞ SARILIK (2 HAFTADAN UZUN SÜREN SARILIK)

Yenidoğanda Uzamış Sarılık Nedenleri

• Anne sütü sarılığı • Hipotiroidizm • Crigler-Najjar sendromu • Gilbert sendromu • Enfeksiyon (İYE)	• Hemolitik hastalıklar • Eritroblastozis fetalis, konjenital hemolitik anemiler • Pilor stenozu, ince bğırsak atrezileri, Down sendromu • Sefal hematom ve diğer kanamalar • Kolestatik sarılıklar • Koyulaşmış safra sendromu (YD'nın hemolitik hastalığı)

FİZYOLOJİK SARILIK

Fizyolojik Sarılığın Özellikleri

	Term	Preterm	Fizyolojik Sarılığı Artıran Durumlar
Başlama zamanı	2-3. gün	3-4. gün	• Irk ve genetik nedenler: Asya-Uzakdoğu • Maternal: Diyabet, ileri yaş, sigara • Doğum: Oksitosin indüksiyonu, Göbeğin geç klemplenmesi (polistemi) • Bebek: Düşük doğum ağırlığı, prematürite, erkek cinsiyet, Down sendromu, sefal hematom, kutanöz kanama, aile öyküsü, kilo kaybı (dehidratasyon, düşük kalori), geç bağırsak areketi, Vitamin K3, Novobiosin
Pik zamanı	3-4 gün	5-7 gün	
Kaybolma zamanı	5-7 gün	8-12 gün	
Maksimum düzeyi (mg/dl)	12-13	15	

Patolojik Sarılık Kriterleri (YD sarılığının araştırılma endikasyonları)

1. İlk 24 saatte ortaya çıkması
2. Total bilirubin düzeyinin 5mg/dl/gün'den fazla artması
3. Bilirubin düzeyinin >95p olması
4. Kolestaz olması (Direkt bilirubinin total bilirubinin %20'sinden fazla olması)
5. Termde 2 haftadan; pretermde 3 haftadan uzun süren sarılık

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139.Asfiktik bebek, dirençli hipoksemi tedavisinde en az uygun olan?
-PG E1 infüzyonu

Klinik Bilimler 139. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 038

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

İlaç	Etki Mekanizması
• Bosentan ve masitentan	• ET_A ve ET_B reseptörlerini bloke ederler.
• Ambrisentan	• ET_A reseptörlerini seleltif bloke eder.
• Nitrik oksit	• Solubl guanilat siklazı aktive eder.
• Riosiguat	• Solubl guanilat siklazı aktive eder.
• Sildenafil, vardanafil ve tadalafil	• Fosfodiesteraz-5 enzimini inhibe ederler.
• İlioprost, epoprostenol, treprostinil ve beraprost	• Prostaglandin I_2 analoglarıdır.
• Seleksipag	• PGI_2 reseptörlerine agonist etki yapar.
• Nifedipin, amlodipin ve diltiazem	• Kalsiyum kanallarını inhibe ederler.
• Sotatersept	• Aktivin sinyalini inhibe eden füzyon proteinidir.
• Magnezyum sülfat	• Kalsiyum kanallarını inhibe eder.

BRADİKİNİN ANTAGONİSTLERİ

IKATİBANT

- **Bradikinin B_2 reseptörlerini bloke eder.** Yetişkin hastalarda herediter anjioödemin akut ataklarında subkutan kullanılır. ACE inhibitörlerine bağlı anjioödemde etkisizdir.

EKALLANTİD

- Rekombinant plazma **kallikrein inhibitörüdür.** Herediter anjioödem ataklarında ve kardiyotorasik cerrahilerde kanamaları azaltmak için parenteral kullanılır.
- Plazma kallikrein inhibitörü **berotralstat** herediter anjioödem ataklarını önlemek için oral yoldan kullanılan yeni bir ilaçtır.

LANADELUMAB

- Plazma kallikrein antikorudur. Herediter anjioödemde akut anjioödem ataklarının önlenmesinde parenteral kullanılır.

ANJİOTENSİN II

- Anjiotensinojen renin ile anjiotensin I'e dönüşür. Anjiotensin I'den anjiotensin konverting enzim ile anjiotensin II sentezlenir. Anjiotensin I'in bir kısmından neprilisin enzimi ile anjiotensin 1-7 sentezlenir. **Beta blokörler, alfa$_2$ agonistler ve NSAI ilaçlar renin salgısını azaltır.**
- Anjiotensin II'nin AT_1 ve AT_2 olmak üzere 2 reseptörü vardır. Anjiotensin 1-7'nin **mas reseptörleri** AT_2 reseptörlerine benzer etki oluşturur.

AT1, AT2 ve Mas Reseptörlerinin Etkileri

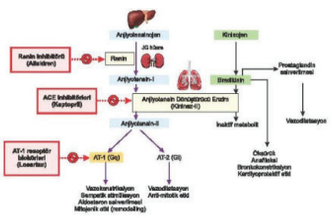
AT1 Reseptörü	AT2 Reseptörü	Mas Reseptörü
• Vazokonstriksiyon	• Vazodilatasyon	• Vazodilatasyon
• Mitoz artışı	• Antimitotik etki	• Antimitotik etki
• Kalpte büyüme	• Natriüretik etki	
• Hipernatremi	• Antiinflamatuvar etki	

RENİN-ANJİOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİNİN (RAAS) İNHİBİSYONU

- Renin-anjiotensin-aldosteron sistemini inhibe eden ilaçlar böbreklerden **renin salgısını ve potasyum düzeyini artırırlar. Spironolakton, triamteren veya amilorid** gibi potasyum tutan diüretiklerle alındıklarında **hiperkalemi riskleri daha da artar.**
- **Doğrudan renin inhibitörü aliskiren dışında** plazma renin aktivitesini de artırırlar. **Aliskiren;** ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve aldosteron antagonistlerinden farklı olarak **plazma renin aktivitesini azaltır.**

Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sisteminin İnhibisyonu

Basamak	Örnek İlaçlar
• Plazma renin aktivitesinin inhibisyonu	• Aliskiren
• Anjiotensin konverting enzimin inhibisyonu	• Kaptopril, enalapril ve priller
• Anjiotensin AT_1 reseptörlerinin inhibisyonu	• Losartan, valsartan ve sartanlar
• Aldosteron reseptörlerinin inhibisyonu	• Spironolakton, eplerenon ve finerenon



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 140

140.Diyabetik anne bebeğinde görülmesi en az olası olan?
-Caudal regresyon

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

DİYABETİK ANNE BEBEĞİ

Diyabetik annelerde polihidroamnioz, preeklampsi, piyelonefrit, preterm doğum ve kronik hipertansiyon normalden sık görülüp, özellikle 32 haftadan sonra fetal mortalite oranları yüksektir.

- **Konjenital anomali**, kötü kan şekeri kontrolü **(hemoglobin A_1C)** ile ilişkilidir.
- Amniyotik sıvı **eritropoetin** düzeyi fetal-neonatal **morbiditeyi** gösterir.
  - **Diyabetik annelerin bebekleri gestasyonel yaşlarına göre büyük (LGA) olurlar. Ancak vasküler komplikasyonlarla komplike ise SGA bebekler doğar.**

Patofizyoloji

- **Fetal hiperglisemi:** Konjenital anomalilere, erken büyümede azalmaya (IU 0-20 hafta) ve hiperinsülinizme (> 20 hafta) yol açar.
- **Fetal hiperinsülinemi:** Neonatal hipoglisemi (postnatal 0-7 gün), sürfaktan eksikliği ve immatür karaciğer metabolizması sonucu sarılığa neden olur.
- **Fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi:** Fetal makrozomi (> 20 hafta, beyin hariç) sonucu doğum asfiksisi, kardiyomiyopati ve yenidoğanın geçici takipnesine; fetal hipoksi (> 30 hafta) sonucu polistemi, inme, sarılık, renal ven trombozu ve demir bozukluklarına yol açar.
- Kötü nörogelişimsel sonlanım, hipoglisemi, doğum asfiksisi ve polistemiye sekonder inme sonucudur.

KLİNİK BULGULAR

- **Hipoglisemi (%25-50)** en çok 1-3.saatlerde görülür. Spontan düzelme 4-6 saatte başlar.
- **Hipokalsemi (%50)** En düşük düzeylere 24-72 saatte ulaşılır.
- Kardiyomegali (%30) ve kalp yetmezliği (%5-10) olur. Asimetrik septal hipertrofi görülebilir **(En sık EKO bulgusu)**
- Makrozomiye bağlı **doğum travmaları sıktır.**
- **Nörolojik gelişim geri** olabilir. Vücuda göre beyin boyutu artmamıştır.
- **Sarılık, polisitemi** ve **renal ven trombozu** riski artmıştır.

Klinik Bilimler 140. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 044

Diyabetik Anne Bebeklerindeki Problemler

Metabolik	Kardiyorespiratuar	Hematolojik
Hipoglisemi Hipokalsemi Hipomagnezemi Hipokalemi	Perinatal asfiksi RDS Yenidoğanın geçici takipnesi Kardiyomiyopati	Polisitemi Hiperviskosite Hiperbilirubinemi Renal ven trombozu
Morfolojik		
Doğum travmaları	**Konjenital malformasyonlar**	
Klavikula kırıkları Humerus kırıkları Brakiyal pleksus paralizileri Frenik sinir paralizisi MSS hasarı	**Kardiyak** BAT **(en sık siyonotik hastalık)** VSD **(en sık asiyonotik hastalık)** ASD, koarktasyon **Renal** Agenezi, displazi, çift üreter, hidronefroz **İskelet sistemine ait** Hemivertebra **Lumbosakral agenezi**	**GİS** **Küçük sol kolon** Situs inversus Duodenal atrezi Anorektal atrezi **Nörolojik** Anensefali Meningosel **Holoprosensefali**

TEDAVİ

- Asemptomatik bebeklerin 1 saat içinde kan şekerleri ölçümleri yapılmalı ve sonraki 6-8 saat süresince saat başı tekrarlanmalıdır.
- Klinik iyi ve normoglisemik ise anne sütü veya formüla mama ile hemen beslenmeli ve her 3 saatte bir bu oral beslenme sürdürülmelidir.
- Oral beslenmeyi tolere edemez ise 4-8 mg/kg/dk. hızında iv glukoz başlanmalıdır.
- Asemptomatik bebeklerde dahi hipoglisemi, kan şekerlerini normal düzeylerde tutacak şekilde oral beslenme veya iv glukoz ile tedavi edilmelidir
- Bolus hipertonik glukoz vermek, insülin sekresyonunda artışa ve 'rebound' hipoglisemiye neden olabileceğinden kaçınılmalıdır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 140

140.Diyabetik anne bebeğinde görülmesi en az olası olan?
-Caudal regresyon

Klinik Bilimler 140. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı
Sayfa 153

EL DİABET

- Ne aşikar diabette (preGDM) ne de gestasyonel diabette (GDM) **kromozomal** anomali riski **artmaz**ken aşikar diabette (**preGDM**) fetal **anomali** riski **artar**; ancak gestasyonel diabette (**GDM**) fetal anomali riski de **artmaz.**
- GDM'de en önemli komplikasyon **makrozomidir.** Hipertansiyon, artmış intrauterin ölüm (özellikle son trimester), artmış sezaryen komplikasyonları izlenir. Regüle GDM'de **preeklampsi**, makrozomi ve komplikasyonları azalabilir. İntrauterin ölüm glukoz regülasyonu ile normal popülasyona benzer tutulabilir; artmaz. **Yüksek AKŞ** varlığında **açıklanamayan** ölü doğum izlenebilir.
- **Diyetle** hedef kan şekerinin sağlanıp sağlanamamasına göre ikiye ayrılır;
  - Sınıf **A1**: sağlanıyor
  - Sınıf **A2** sağlanamıyor; insülin, gliburid ve metformin planlanır
  - GDM'de 30-35 kcal/kg/gün ve diyet %40 karbonhidrat, %40 yağ, %20 protein kompozisyonu ile planlanmalıdır.
  - İnsülin kullanmayan gestasyonel diabetikte 39. haftadan önce doğum indüksiyonu önerilmemektedir. İnsülin kullanan gebede Kan şekeri regüle ve fetomaternal patoloji izlenmezse doğum 39. haftada (indüksiyon = 38 ⅔). önerilir. Makrozomik fetusta C/S önerilmelidir (brakial pleksusu hasarı önler)
  - Gestasyonel DM'li kadında sonraki gebelik ve geri kalan hayatında DM gelişme riski %50'dir.

GDM'de Gebelik Sonrası Takip

Zaman		Önerilen Test	
1 Doğum sonrası (1-3. Gün)	4 Yılda bir	1 Açlık veya anlık plazma glukoz ölçümü	4 Açlık plazma glukoz ölçümü
2 Erken postpartum (6-12 hafta)	5 Üç yılda bir	2 75 g OGTT	5 75 g OGTT
3 Postpartum 1. yıl	6 Gebelik öncesi	3 75 g OGTT	6 75 g OGTT

Normal.....→ AKŞ <100, ...2.saat<140, ...HbA1c<%5.7
- Bozulmuş glukoz toleransı .....→ AKŞ 100–125, ... 2.saat 140–199,.....HbA1c 5.7-6.4%
- Aşikar DM.....→ AKŞ ≥126, ...2.saat ≥200, ...HbA1c ≥ %6.5

PREGESTASYONEL DİABET

Gebelikte **aşikar DM tanısı;**
- AKŞ ≥ **126** mg/dl
- Random KŞ ≥ **200** mg/dl
- HbA1c ≥ **%6.5**

Dm'de Maternal-Fetal Komplikasyonları ve Özellikleri

Maternal	
Preeklampsi (özellikle F grubu)	En sık komplikasyon. KŞ regüle olsa bile izlenebilir. White sınıf artıkça risk artar. DM'de prof aspirin ver. KŞ regüle olsa bile olabilir.
Preterm doğum - eylem	En sık nedeni preeklampsidir Beta mimetik uygun değil
Makrozomi	Organomegali (fetal insülin) (KC ve kalp (VSD), beyin hariç. OKŞ >130
Konjenital malformasyon	En sık anomalisi (KVS; AVSD) 1.Kaudal regresyon 2.Situs inversus
Nedeni bilinemeyen intrauterin ölüm	Hiperglisemi, LGA, > 35.h. KŞ regüle olsa da izlenebilir
Gelişme geriliği	Preeklampsi - vaskülopati
LGA > % 90	
Spontan-habitüel abort	HbA1c >%12 PP >120 mg/dl
Polihidroamnios	Fetal hiperglisemi poliürisi
Artmış perinatal mortalite	En sık neden konjenital anomali
Nöropati-Gastropati	Simetrik periferik noropati yaygın değil.
Retinopati	AKŞ > 126 çok artar / maküлopati
Nefropati	Gebelik diyabetik nefropatiyi kötüleştirmez !, hedef KB <135/85 Preeklampsi riski çok artar
Enfeksiyonlar	Kandida, üriner, solunum, Postpartum yara yeri
Fetal	
Fetal RDS / AC maturasyon eksik; regüle DM'de risk yok Fetal hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnenezemi Fetal Polisitemi; fetal hiperbillirübinemi Tip 2 diyabet kalıtım: %40 Tip 1 diyabet kalıtımı: %3-5	

153

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 140

140.Diyabetik anne bebeğinde görülmesi en az olası olan?
-Caudal regresyon

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Yenidoğanlarda Hipokalsemi Nedenleri

Erken Neonatal Hipokalsemi	Geç Neonatal Hipokalsemi	
• Prematürite • Diyabetik anne çocuğu • Perinatal asfiksi, Sepsis • IUGR • Preeklamtik anne çocuğu • İyatrojenik (alkaloz, furosemid, kan transfüzyonu fototerapi, lipid infüzyonu	• Aşırı fosfor yükü - İnek sütü - Renal yetmezlik • Hipomagnezemi • D vitamini yetersizliği - Renal yetmezlik - Annede D vit eksikliği	• Psödohipoparatiroidi • Hipoparatiroidi - Primer (DiGeorge sendromu) - Sekonder (Maternal hiperparatiroidi)

HİPERMAGNEZEMİ

- **Eklampsi için $MgSO_4$ ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde** görülebilir.
- **Hipo**ventilasyon, **hipo**tansiyon, letarji, flaksite ve **hipo**refleksi, **mekonyum tıkacı** görülebilir.
- **$MgSO_4$ nöroprotektiftir.**

FETAL ALKOL SENDROMU

- **Simetrik intrauterin büyüme kısıtlılığı**
- **Yüz anomalileri: Kısa palpebral fissürler,** epikantus, **maksiller hipoplazi,** mikrognati ve **ince üst dudak**
- **Kalp defektleri:** Özellikle ASD, VSD
- **Minör eklem ve ekstremite anomalileri:** Hareket kısıtlılığı, avuç içi çizgilerinde değişiklik
- **Gelişme geriliği ve mental retardasyon**

DİYABETİK ANNE BEBEĞİ

+ **Konjenital anomali, kötü kan şekeri kontrolü (hemoglobin A1C) ile ilişkilidir.**
+ **Amniyotik sıvı eritropoetin düzeyi fetal-neonatal morbiditeyi gösterir.**

Klinik Bulgular

- **Hipoglisemi** en çok 1-3.saatlerde görülür.
- **Hipokalsemi**
- Kardiyomegali ve kalp yetmezliği olur. Asimetrik septal hipertrofi görülebilir **(En sık EKO bulgusu)**
- Makrozomiye bağlı **doğum travmaları sıktır.**

Klinik Bilimler 140. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 018

Diyabetik Anne Bebeklerindeki Problemler

Metabolik	Kardiyorespiratuar	Hematolojik
• Hipoglisemi • Hipokalsemi • Hipomagnezemi • Hipokalemi	• Perinatal asfiksi • RDS • Yenidoğanın geçici takipnesi • Kardiyomiyopati	• Polisitemi • Hiperviskosite • Hiperbilirubinemi • Renal ven trombozu

Morfolojik		
Doğum Travmaları	**Konjenital Malformasyonlar**	
• Klavikula kırıkları • Humerus kırıkları • Brakiyal pleksus paralizileri • Frenik sinir paralizisi • SSS hasarı	**Kardiyak** • BAT **(en sık siyonotik hastalık)** • VSD **(en sık asiyonotik hastalık)** • ASD • Koarktasyon **Renal** • Agenezi, displazi, çift üreter • Hidronefroz **İskelet sistemine ait** • Hemivertebra • **Lumbosakral agenezi**	**GİS** • **Küçük sol kolon** • Situs inversus • Duodenal atrezi • Anorektal atrezi **Nörolojik** • Anensefali • Meningosel • **Holoprosensefali**

Tedavi

- Asemptomatik bebeklerin 1 saat içinde kan şekerleri ölçümleri yapılmalı ve 6-8 saat süresince saat başı tekrarlanmalıdır.
- Klinik iyi ve normoglisemik ise hemen beslenmeli ve her 3 saatte bir beslenme sürdürülmelidir.
- Bolus hipertonik glukoz vermek, insülin sekresyonunda artışa ve 'rebound' hipoglisemiye neden olabileceğinden kaçınılmalıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 140

140.Diyabetik anne bebeğinde görülmesi en az olası olan?
-Caudal regresyon

Klinik Bilimler 140. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 072

GESTASYONEL DİABET

- Ne aşikar diabette (preGDM) ne de gestasyonel diabette (GDM) **kromozomal** anomali riski **artmaz**ken aşikar diabette (**preGDM**) fetal **anomali** riski **artar**; ancak gestasyonel diabette (**GDM**) fetal anomali riski de art**maz**.
- GDM'de **Makrozomi,** HT, artmış IU ölüm (özellikle son trimester), artmış C/S izlenir.
- GDM'linin sonraki gebeliği ve geri kalan hayatında DM riski %50'dir.
- İnsülin kullan**mayan** regüle GDM **39**. hafta önce doğum öneril**mez**. İnsülin kullanan GDM kan şekeri regüle ve fetomaternal patoloji yoksa 39. hafta öncesinde (indüksiyon = 38 ?) önerilir.

Diyetle regüle KŞ'ne göre;

- Sınıf **A1**: sağlanıyor
- Sınıf **A2** sağlanamıyor; insülin, gliburid ve metformin (fetusa geçiş?)

GDM'li gebede PP öneri;

- **75 gr OGTT** (Erken PP (6-12 hafta), PP 1. yıl, 3 yılda bir, gebelik öncesi)
- **Açlık** veya **anlık** plazma glukoz ölçümü (PP 1-3.gün)
- **Açlık** plazma glukoz ölçümü (yılda bir)

HBa1C öneril**mez**.

PREGESTASYONEL DİABET

Gebelikte **aşikar DM tanısı;**

- AKŞ ≥ **126** mg/dl • Random KŞ ≥ **200** mg/dl
- HbA1c ≥ **%6.5**

DDm'de Maternal-Fetal Komplikasyonları ve Özellikleri

	Düşük riskli
Preeklampsi (özellikle F grubu)	En sık komplikasyon. KŞ regüle olsa bile izlenebilir.White sınıf artıkça risk artar.DM'de prof aspirin ver. KŞ regüle olsa bile olabilir.
Preterm doğum - eylem	En sık nedeni preeklampsidir Beta mimetik uygun değil
Makrozomi	Organomegali (fetal insülin)(KC ve kalp (VSD), beyin hariç. OKŞ > 130
Konjenital malformasyon	En sık anomalisi (KVS; AVSD) 1.Kaudal regresyon 2.Situs inversus
Nedeni bilinemeyen intrauterin ölüm	Hiperglisemi, LGA, > 35 .h . KŞ regüle olsa da izlenebilir
Gelişme geriliği	Preeklampsi - vaskülopati
LGA > % 90	
Spontan-habitüel abort	HbA1c >%12 PP > 120 mg/dl
Polihidroamnios	Fetal hiperglisemi poliürisi
Artmış perinatal mortalite	En sık neden konjenital anomali
Nöropati-Gastropati	Simetrik periferik noropati yaygın değil.
Retinopati	AKŞ > 126 çok artar / makülopati
Nefropati	Gebelik diyabetik nefropatiyi kötüleştirmez ! , hedef KB <135/85 Preeklampsi riski çok artar
Enfeksiyonlar	Kandida, üriner, solunum, Postpartum yara yeri
Fetal	
Fetal RDS / AC matürasyon eksik; regüle DM'de risk yok Fetal hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi Fetal Polisitemi; fetal hiperbilirübinemi Tip 2 diyabet kalıtım: % 40 Tip 1 diyabet kalıtımı: %3-5	

- 2. tr MSAFP PreGDM'de düşüktür. PreGDM NTD'si için > 1.5 MoM cut-off 'u kullanılabilir. PreGDM'de **E3** ve **inhibin** düzeyleri de **azalır. Free cell** DNA etkilen**mez.** 20-22. hafta fetal EKO planlanmalıdır.Fetal BPP ve NST 32- 34. haftada önerilir.
- PreGDM'de **oral** ajanlar öneril**mez**. İnsülin planlanmalıdır.
- PreGDM'de **hipoglisemi** en sık **10-15. hafta**da, 1.tr unstabil eğilimde. 24. haftadan sonra insülin ihtiyacı artar.

Glukoz Hedefleri; (mg/dl)

	Gebelikte	Prekonsepsiyonel
Açlık kan şekeri	**≤ 95 (> 60)**	70-100
Postprandial 1. sa	**≤ 140**	-
Postprandial 2. sa	**≤ 120**	100-120 (<120)
02:00- 06:00	**> 60**	-
HbA1c	≤ % 6	<% 7

Ketoasidoz gebede artar; ketoasidoz eşiği düşer. Diabetik gebede **% 1** beklenir. Sıklıkla **tip 1 DM**'de izlenir. Maternal mortalite % 1'den azdır. **Fetal** kayıp oranı **%35**'tir. Acil doğum endikasyonu yoktur. İlk iş maternal stabilizasyondur.

Ketoasidoz

Riskini arttıran	Tedavi
• **HEG** • **Beta ago** (tokoliz) • **Beta**metazon • **Enfeksiyon (en sık)**	• İnsülin • Yoğun hidrasyon (**en önemli**) • Glukoz < **250 ise;** %5 dekstroz • Potasyum (kan serviyesine göre) • **Bikarbonat (ph < 7.1** olduğunda)

ÇOĞUL GEBELİK

İkiz Gebelikler

Bölünme günü	İkiz tipi	%
yok	Dizigotik	%80 (en sık)
	Monozigotik	%20
<3 (morula)	• **Diamniotik dikoryonik**	6-7
4-8 (blastokist)	• **Diamniotik monokoryonik**	**13-14 (en sık)**
8-12 (embriyonik disk)	• **Monoamniotik monokoryonik**	<1
>12 (embriyo)	**Yapışık ikizlik**	

- **Dizigotik** ikizlikte iki ayrı ovum, 2 ayrı sperm tarafından fertilize edilir. Her zaman iki ayrı plasenta = koryon (füzyonda olabilir) ve iki ayrı amnion zarı izlenir. **Farklı** iki **gen**etik haritaya sahiptir. Cinsiyetler **aynı** ya da **farklı** olabilir. Irk (nijerya), **ileri anne yaşı**, **multipar**ite, A kan grubu, anne tarafında ikizlik, gebelik öncesi folik asit alımı, KOK'lerin bırakılması sonrasındaki ilk siklus (gonadotropin), IVF ve infertilite tedavisi, **obez, uzun** boylu anne risk faktörleridir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 141

141.KİBAS'ta hangi tedavi ile basıncın düşmesi daha az olası?
-Hipoventilasyon

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

KÜÇÜK STAJLAR / NÖROLOJİ VE NÖROŞİRURJİ — TUSEM

Hidrosefali Türleri

Tip	Patofizyoloji	Klinik Özellikler	Teşhis
Komünike (Non-obstrüktif) 	↑ **BOS üretimi** (koroid pleksus papillomu) ↓ **BOS emilimi** (MSS inflamatuar hastalıkları) (SAK, İntraventriküler kanama)	KİBAS bulguları • Baş ağrısı - kusma - papil ödem • Abducens (6) ve 3. sinir felci • Spastik yürüyüş, DTR ↑, 1. MN • Cushing triadı (düzensiz solunum, bradikardi, geniş Pnabız) • D. insipitus, Puberte prekoks, Nöbetler, nistagmus	USG, MR/BT
Obstrüktif (Non-komünike) 	BOS'un ventriküllerden subaraknoidal boşluğa geçişinin engellenmesi	• Sylvius kanalı stenozu, Magendi ve Luschka atrezisi • Monro foramenini tıkayan kolloid kist, tümör • Arnold Chiari, Dandy Walker • Medulloblastom, ependimom, astrositom	USG, MR/BT
Normal basınçlı hidrosefali 	↓ BOS emilimi	Ventriküllerin genişlemesi **korona radiata** liflerini bozar → yürüyüş apraksisi (**manyetik** yürüyüş) Subaraknoid boşluk hacminde artış olmaz (papil ödem XX) Klasik TRİADİ idrar kaçırma (inkontinans) unutkanlık (demans) geniş tabanlı yürüş (yürüş apraksisi), manyetik yürüyüş Tedavi: **LP** veya **VP-şant** yerleştirme ile BOS drenajı.	MRI (ilk test) Lomber musluk
Hidrosefali ex vacuo 	Beyin dokusu kaybı	Altta yatan durumun belirtileri (**Alzheimer**, Pick hastalığı (**FTD**), **HIV**, **Huntington**) KİB normaldir; NBH triadı görülmez.	Kortikal atrofi belirgin

- Baş ağrısı + **Laterale** bakış kısıtlılığı (**6**.CN paralizisi) + 1.MN (**ÜMN**) bulguları (**Spastisite**, **DTR** ↑, **patolojik** refleksler, papil ödem, bulantı-kusma)
- **Tanı**: **MRG** // **Tedavi**: **Şant** tedavisi // Şant tıkanmasının en sık nedeni → **Koroid pleksusun şantın içine** girmesi

KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞ SENDROMU (KİBAS)

- KİBAS'ta **en sık belirti** → **baş ağrısı** iken **papil ödem** tedavi edilmezse **sekonder optik atrofi** sonucu **körlük** oluşabilir **ve kusma** (**SABAH** kötü)
- **3., 4.** ve **6.CN (lateral** bakış **kısıtlılığı)** basısı ile **DİPLOPİ // HİPER**tansiyon, **bradikardi**, solunum **yavaşlaması** ile **CUSHİNG**

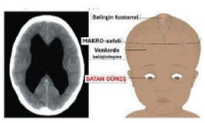
Klinik Bilimler 141. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 037

KİBAS TEDAVİSİ

- **NORMAL** tansiyon, **NORMO**ventilasyon, **NORMO**termi, **ÖVOLEMİ** olmalı // **Terapötik HİPERventilasyon**: pCO2 ↓, kan akışı ↓, ICP de ↓ ama **VK** !!
- Başı 15-30° **yükseltme** (**Semi-Fowler**): ICP'de hafif ↓ // **MANNİTOL** (Akut tübüler nekroz) // **STEROİDLER** (deksametazon) // **SEDASYON**: Barbitürat

ÇOCUKLUK ÇAĞI HİDROSEFALİSİ

- **Makrosefali** → Gergin, geniş **fontanel**, baş, yüz **venlerinde** belirginleşme // **Batan güneş manzarası**: artan ICP ile gözlerin aşağı sapması
- Gelişimsel (**psikomotor** gecikmeler), **Davranış** (sinirlilik), uyuklama, **apne**
- **MAC EWEN belirtisi** (**kırık testi** işareti): kafatası perküsyonu alışılmadık rezonans ses (Geç hidrosefali)



37

İLGİLİ NOTLAR

Çok dikkat gerektiren bir sorumuz. KİBAS tedavi ederken en ideali **NORMOventilasyon** diyoruz. Terapotik **hiperventilasyon** denenebilir basınç düşer ama VK riski vardır diyoruz fakat ASLA HİPOVENTİLASYON uygulamıyoruz. Sıcaklık için de en ideali **NORMOtermi** fakat hasta kaybedilecek düzeye geldiyse **denenebilir hipotermi** diyoruz. Bu noktada doğru cevap B şıkkı olacaktır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142.Aşısız çocuk, döküntü, konjunktuvit ne düşünürsün?
-Kızamık

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Orofarengeal tularemi, tonsillitli veya tonsillitsiz akut farenjit ve servikal lenf adeniti ile karakterizedir. Enfekte bademcikler büyüyebilir ve difteri ile ilişkili zarlara benzeyebilen sarımsı beyaz bir zar geliştirebilir.

Okuloglandüler hastalık nadirdir, ancak meydana geldiğinde, giriş kapısı konjonktivadır. Kirlenmiş parmaklar veya döküntülerle temas, bu tularemi formunun en yaygın mekanizmasıdır. Hastalık genellikle tek taraflıdır. Konjonktiva ağrılıdır ve sarımsı nodüller ve noktasal ülserasyonlarla iltihaplıdır.

TANI

Kesin tanı kültürde F. tularensis üremesiyle yapılır.

Tularemi tanısı çoğunlukla seroloji yoluyla konulur. Standart tüp aglütinasyon (TA) testinde, uyumlu öyküsü ve fiziksel bulguları olan bir hastada ≥1:160'lık tek bir titre tanıyı belirleyebilir.

TEDAVİ

Klinik Bilimler 142. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 439

VİRAL ENFEKSİYONLAR

KIZAMIK

KLİNİK

- 8-12 günlük inkübasyon döneminden sonra 2-3 gün süren prodrom dönemi olur.
- Prodrom döneminde **hafif ateş, kuru öksürük,** burun akıntısı, kojunktivit ve **fotofobi** görülür.
- **Koplik lekeleri** döküntüden 1-4 gün önce görülen, premolar diş hizasında yanağın içinde mavimsi- beyaz noktacıklarla birlikte ayrık kırmızı lezyonlar olarak görülür. **Kızamık için patognomonik bir enantemdir.**
- **Döküntü baş (kulak arkası, alında saç çizgisi) ve boyunda başlar. Ateş 40 0C'a kadar yükselir,** gövdeye ve ekstremitelere doğru yayılır. Üstlerde birleşme eğilimindedir, 7.günde solar.
- **Döküntünün 4. Günü** ateş düşer. Kızamığın en uzun semptomu olan öksürük 10 günde biter.
- **Döküntü öncesi 3 gün, maruz kalma öncesi 7 gün, döküntü sonrası sonrası 4-6 gün** bulaştırıcıdır.
- Döküntüden sonra 3 gün içinde ateş düşmezse komplikasyon oluşur.
- Ömür boyu bağışıklık bırakır.
- En sık sekonder bakteriyel enfeksiyon pnömokok'tur.
- Aşıya bağlı döküntü ekstremiteden gövdeye yayılır, petesiyal purpurik hale gelir.

TANI

- **Lenfopeni karakteristiktir.** Akut faz reaktanları CRP ve ESH normaldir.
- Tanı serolojik olarak kızamık IgM'in 2. günden sonra pozitifleşmesi veya kızamık IgG'nin 1. Gün-1. Ay arasında > 4 kat titre artışı ile konur.
- Döküntüden 2 gün sonra, serum kızamık IgM antikorunun tespiti ve takiplerde antikor titresindeki artış ile kesin tanı konabilir.
- Akut dönemden konvalesan döneme geçildiğinde ise (2-4 hafta sonra) IgG düzeyleri yaklaşık 4 kat artar.
- Tüm hastalardan hem solunum yollarından PCR için sürüntü örneği hem de serum IgM düzeyleri bakılması önerilir.

KOMPLİKASYONLAR

Solunum sistemi

1. Respiratuar komplikasyonlar;
- Otitis media
- Sinüzit
- Mastoidit
- Pnömoni (En sık bakteriyal etkenler: Pnömokok, Hib, S.aureus)

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142.Aşısız çocuk, döküntü, konjunktuvit ne düşünürsün?
-Kızamık

Ortomiksovirüs ve Paramiksovirüslerin Özellikleri

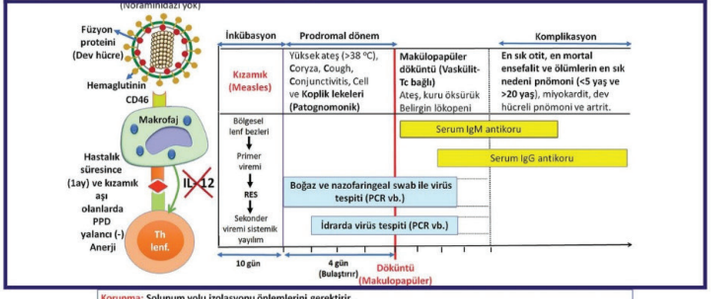
Virüs	Genom	Serotip	F (Füzyon) proteini	Hemaglütinin	Nöraminidaz	G proteini
Ortomiksovirüs - İnfluenza	**Sementer RNA**	Çok	Yok	Var	Var	Yok
Paramiksovirüs	Segmentsiz					
- Parainfluenza	RNA	4	**Var**	Var	Var	Yok
- Kızamık	RNA	1	**Var**	Var	**Yok**	Yok
- Kabakulak	RNA	1	**Var**	Var	Var	Yok
- RSV	RNA	2	**Var**	**Yok**	**Yok**	**Var**
- Human metapneumovirüs	RNA		**Var**	**Yok**	**Yok**	**Var**

KIZAMIK VİRUSU (MEASLES, RUBEOLA)

Kızamık virüsünun tek serotipi vardır. Bu nedenle hastalığı geçirenlerde ömür boyu bağışıklık bırakır. F proteini dev hücre oluşumunu ve virüsün hedef hücreye füzyonunu sağlar. **Kızamık virüsü hemaglütinin aktivitesine sahip olmasına rağmen nöraminidaz aktivitesi göstermez.**

Hemaglutinin aracılığıyla monosit-makrofajlarda bulunan CD46 reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer. Kızamık temel olarak lenfositlerde replike olur.

Klinik Bilimler 142. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 189



Korunma: Solunum yolu izolasyonu önlemlerini gerektirir.
Canlı aşısı rutin aşı takviminde ve **MMR şeklinde 1. ve 4. yaşında uygulanır.**
Temastan sonra **3 gün içinde aşı 6 gün içinde immünglobülin** yapılabilir. **İmmünglobülin hamilelerden ve immünyetmezliklilerde tercih edilir.**
A vitamini verilmesi semptomları hafifletir (Bronkopulmoner displazi ve AML M3'te olduğu gibi)
Aşının kontrendike olduğu durumlar:
- Aşının önceki dozlarına veya komponentlerine karşı **anaflaksi gibi şiddetli alerjik reaksiyon gelişmişse**. Yumurta alerjisi kontrendikasyon değildir.
- **Hamilelik**
- **Şiddetli immün yetmezlik** (hematolojik veya solit tümör ve uzun süreli immünsüpresif tedavi (**2 hafta veya daha uzun süre 20mg/gün veya 2 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri ve CD4 T lenfosit <200/ml HIV hastası**)
- **Birinci derece yakınlarında konjenital veya herediter immün yetmezlik bulunması**

Şekil: Kızamıkta viremi ve klinik

Klinik

Kızamık hastalığının inkübasyon dönemi 9-11 gün arasında değişir. Prodromal dönemde solunum sistemi bulguları, ateş ve üç c bulgusu (coryza 'burun akıntısı', cough 'öksürük', conjunctivitis) vardır. Prodromal dönemin 2. gününden itibaren genellikle 2. molar dişin karşısında bulunan **bukkal mukozada iğne başı büyüklüğünde (1-3 mm), irregüler, eritemli zemin üzerinde beyazımsı ufak noktalar şeklinde patognomonik Koplik lekeleri görülür.**

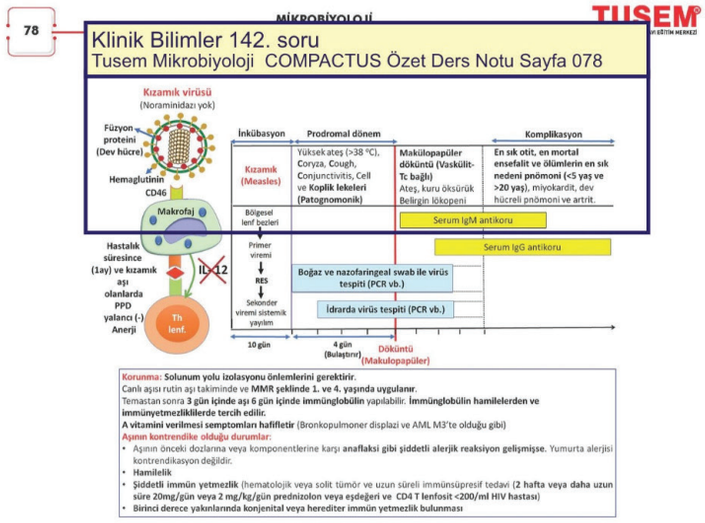
www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142.Aşısız çocuk, döküntü, konjunktuvit ne düşünürsün?
-Kızamık

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



Korunma: Solunum yolu izolasyonu önlemlerini gerektirir.
Canlı aşısı rutin aşı takiminde ve **MMR şeklinde 1. ve 4. yaşında uygulanır.**
Temastan sonra **3 gün içinde aşı 6 gün içinde immünglobülin** yapılabilir. **İmmünglobülin hamilelerden ve immünyetmezliklilerde tercih edilir.**
A vitamini verilmesi semptomları hafifletir (Bronkopulmoner displazi ve AML M3'te olduğu gibi)
Aşının kontrendike olduğu durumlar:
- Aşının önceki dozlarına veya komponentlerine karşı **anaflaksi gibi şiddetli alerjik reaksiyon gelişmişse.** Yumurta alerjisi kontrendikasyon değildir.
- **Hamilelik**
- **Şiddetli immün yetmezlik** (hematolojik veya solit tümör ve uzun süreli immünsüpresif tedavi (**2 hafta veya daha uzun süre 20mg/gün veya 2 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri ve CD4 T lenfosit <200/ml HIV hastası**)
- **Birinci derece yakınlarında konjenital veya herediter immün yetmezlik bulunması**

Şekil: Kızamıkta viremi ve klinik

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE): Hastalığın gelişebilmesi için kızamık virüsünün M proteininde defekt olması gerekir. Bu durumda kızamık virüsü konak hücreden tomurcuklanamaz ve sinir hücrelerinde demiyelinizasyon meydana gelir. SSPE'li hastaların büyük bir kısmında 0-2 yaşında geçirilmiş kızamık enfeksiyonuna rastlanır. Hastalığın inkübasyon dönemi ortalama 6-7 yıldır.

- **Birinci dönemde nörolojik semptomlar** (letarji, okul başarısında azalma, unutkanlık vb.). **İkinci dönemde yalaşık 5- 10 saniye süren myoklonik kasılmalar karakteristiktir.** Üçüncü ve dördüncü dönemde nörolojik semptomlarda kötüleşme görülür. Serum ve BOS'ta kızamık antikorları yükselir. **Elektroensefalogramda periyodik yavaş dalgalar ve her dalgayı takiben bir yatay paternin görülmesi patognomoniktir.** BOS ve serumunda eş zamanlı bakılan kızamık IgG titresinde artış önemlidir (IgM tespit edilemez). BOS immünelektroforezinde kızamık spesifik oligoklonal IgG bandı, MR görüntülemede mutipl fokal lezyonlar ve beyin biyopsisinde özellikle oligodendroglial hücrelerde intranükleer ve intrastoplazmik inklüzyonlara rastlanır.

Tedavide intraventriküler interferon alfa ve **interferon üretimini arttırarak immünstimülan etki gösteren inosipleks (izopirinozin)** kullanılabilir.

KABAKULAK (MUMPS)

Tek konak insandır. İnsandan insana damlacık enfeksiyonuyla bulaşmasına rağmen idrar veya tükrükle bulaşmış her türlü materyal bulaşıcılıkta rol alır. Virüs, semtomlar gelişmeden 3 gün öncesinden 6 gün sonrasına kadar tükrükte bulunur. Hastalığın kontrolü oldukça güçtür. Çünkü asemptomatik enfeksion oranı yüksektir (1/3'ünden fazlası) ve inkübasyon periyodu oldukça değişkendir. Coxsackie ve Epstain Barr virüsü parotit yapabilir.
Parotis bezinde tek veya çift taraflı nonsüpüratif büyüme görülür.

Kabakulağın Komplikasyonları

Kabakulağın Komplikasyonları

Komplikasyonlar	Yorum
Parotit	Virüs tükrükte semptomlar gelişmeden 3 gün önce ve 6 gün sonrasına kadar bulunur
Menenjit ve ensefalit	Puberteden önce en sık komplikasyon menenjittir (%10) ve kabakulağın en sık rastlanan nörolojik komplikasyonudur.
Orşit ve epididimit	Tunika albuginea'nın ağrılı iltihabı. Erkeklerde puberteden sonra en sık rastlanan komplikasyondur. (%20). Sıklıkla tek taraflıdır (2/3). Çift taraflı olursa sterilliteye neden olabilir.
Pankreatit (%2-5)	Çocuklarda pankreatitin sık rastlanan nedenlerinden biridir. Nadiren juvenil diyabetes mellitusa neden olur. Coxackie B4 virüsüde diyabet yapar.
Endokardiyal fibroelastoz	Gebelikte kabakulak geçiren annelerin bebeklerinde görülür (restriktif kardiomiyopati).

Tanı

Kabakulağın tanısı kliniktir.

Tedavi

Pasif bağışıklığın kabakulaktan korunmada etkisi yoktur çünkü immünglobulinlerin etkisi zayıftır.

PARAİNFLUENZA

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu yapar **fakat viremi yapmaz.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 143

143.Kistik fibroziste enfeksiyonda az olası etken?
-Klebsiyella pnömonia

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PEDİATRİ / SOLUNUM HASTALIKLARI

KİSTİK FİBROZİS

- Beyaz ırkta yaşamı en çok sınırlayan, resesif geçişli bir bozukluktur. Çocuklardaki kronik akciğer hastalığının ve pankreatik ekzokrin yetmezliğin majör nedenidir.

GENETİK

- Otozomal resesif geçer. KF sendromuna neden olan mutasyonların tümü 7. kromozomun uzun kolunda tek bir lokusta toplanmıştır.
- KF geni, KF transmembran regülatör (KFTR) adı verilen bir protein kodlar. KFTR hava yolu epiteli, GİS (pankreas ve safra sistemi dahil), ter bezleri ve GÜS'de eksprese olur.
- KFTR'nin değişik mutasyonlarla bozukluğa uğrayan, iyon kanalı ve düzenleyici fonksiyonları vardır.
- En sık görülen mutasyonu **ΔF508**'dir.
- Kültüre edilmiş KF barsak epitel hücreleri, kolera toksininin sekretuvar etkilerine dirençlidir.
- Kistik Fibrozisli hastalarda akciğer tutulumunun şiddetini **modifiye edici genler** belirler.

PATOGENEZ

Patofizyolojik olarak önemli 4 bulgu vardır.

- Müköz sekresyonların temizlenmesindeki yetersizlik,
- Müköz sekresyonlarda su oranının azalması,
- Terde ve diğer vücut sıvılarında tuz oranında artış,
- Solunum sistemine sınırlı kronik enfeksiyon varlığı.
- KF epitel hücre zarları, cAMP uyarısıyla klor sekrete edemezler ve fazla miktarda Na reabsorbe ederler. Bu defektler KFTR ile ilişkilendirilmektedir.
  - ✓ Hava yolundaki epitelyal patofizyoloji tuz ve buna sekonder olması beklenen su sekresyonundaki bozukluk sonucu, aşırı su ve tuz emilimidir. Böylece hava yolundaki sekresyonlar daha visköz ve elastik (lastik gibi) hale gelmekte, vücuttan uzaklaştırılmaları zorlaşmaktadır. Bu sekresyonlar küçük hava yollarından başlayarak obstrüksiyona neden olmaktadır.

Klinik Bilimler 143. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 340

KLİNİK

- **Solunum sistemi** tutulumunda ilk lezyon akut bronşiolittir. Öksürük ve balgam çıkarma en sık KF semptomlarıdır ki çoğu zaman tekrarlayan pnömoniye bağlı ortaya çıkarlar.
- H. influenza ve S. aureus küçük çocuklarda en sık görülen organizmalardır. P. aeruginosa, B. Cepacia ve Stenotrophomonas maltophilia kistik fibrozisli hastalarda pnömoni etkenlerindendir.
- Çocuklarda **ekzokrin pankreas yetmezliğinin** en sık nedeni KF'dur. KF'lu hastaların %80'inde pankreas yetmezliğine bağlı malabsorbsiyon ve onun yarattığı sekonder patolojiler gözlenir. Her ne kadar KF ekzokrin yetmezlik yapsada nadiren endokrin yetmezlik yani diyabete neden olabilir. Tekrarlayan pankreatit atakları da görülebilir.
- Yenidoğanlarda görülen mekonyum ileusunun %90 nedeni KF'dur. Ayrıca daha büyük çocuklarda buna benzer klinik tabloya distal intestinal obstrüksiyon sendromu denir. 1 yas-3 yas arasında hastaların %15-25'inde rektal prolapsus gözlenir.
- Yenidoğanda kolestatik sarılığa neden olarak uzamış sarılık etiyolojisinde yer alır.
- Kolelitiyazis, biliyer siroz, splenomegali ve portal hipertansiyona yol açabilir.
- Hastaların derileri tuzludur. Isı artışı ve egzersizle hipokloremik alkaloz tablosu ortaya çıkabilir. Oral tuz replasmanı ile tedavi edilir.
- Erkek hastaların çok büyük bir kısmında azospermiye bağlı olarak, kadınların ise bir kısmında fertilite azalmıştır.

340

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 143

143.Kistik fibroziste enfeksiyonda az olası etken?
-Klebsiyella pnömonia

b. Hot tube follikülit: Diffüz bir follikülit tablosudur. **Sıcak banyo küveti veya su sıcaklığı 37-40 °C'de yeterli klorizasyon yapılmamış kontamine yüzme havuzundan bulaşarak apokrin ter bezlerini iltihaplandırır.**
Diğer diffüz follikülit tablosu ise schistosoma'ya bağlı gelişen ve yüzücü kaşıntısı (swimmer's itch) denen tablodur. Tedavide antipüriritik ajanlar ve kortikosteroidler kullanılır.

- **Pulmoner enfeksiyon**

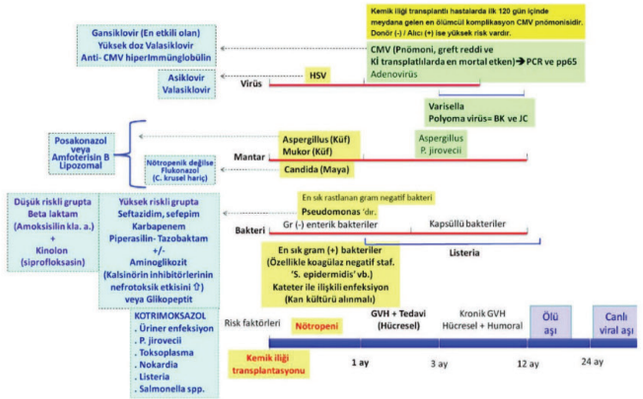
a. Kistik fibrozis: P. aerugionosa (en sık), S. aureus (2. sıklıkta), H. influenzae, Burcholderia, M. avium intracellulare pnömoniye neden olur. Beş yaşın altındaki çocuklarda en sık rastlanan pnömoni etkeni S. aureus'tur. **Kistik fibrozislilerde P. aeurigonosa büyük miktarda alginat (ekzopolisakkarit) salgılayarak etrafını biyofilm gibi sardığı için**

Klinik Bilimler 143. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 128



Şekil: Bazı hastalıklarda en sık rastlanan pnömoni etkenleri

b. Nötropenik (< 500 PNL/mm³) ve immünyetmezlikli hastalarda diffüz bilateral bronkopnömoni veya nekrotizan bronkopnömoniye neden olur. Kontamine solunum ekipmanları önemli bir bulaş kaynağı olduğundan gram negatif nazokomial pnömonilerin sık rastlanan etkenidir. Tipik olarak diffüz bilateral bronkopnömoni ve mikroapselere neden olur.



Şekil: Nötropenik hastada sık rastlanan etkenler

Febril nötropeni, nötrofil sayısının < 500 hücre/mm³ ve ateşin >38,3°C olmasıdır. Şiddetli enfeksiyonların gelişimi için kritik seviye 100 hücre/mm³ tür. Nötrofil maturasyonunu hızlandırmak için post transplant erken dönemde G-CSF/GM-CSF kullanılabilir.

Kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda diğer solit organ transplantasyonlarının aksine nötropeniye sık rastlanır. Nötropenik hastalarda en sık rastlanan bakteriyel etkenler kuagülaz negatif gram pozitif bakterilerdir. Mantarlar genellikle 21. günden sonra görülür ve en sık rastlanan etkenler aspergillus ve mukordur. Nötropenik ateşi olan bir hasta nötropeniden çıkarken aniden ateşi yükselirse karaciğer ve dalakta çoklu apseler görülürse hepatosplenik kandidiyazis düşünülür. İmmünsüpresyon durumunda en sık rastlanan viral pnömoni ve greft reddi etkeni sitomegalovirüstür. CMV enfeksiyonları genellikle 1 ay sonra ortaya çıkar. Nötropenik hastada anüs hassasiyeti varsa metranidazol verilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 143

143.Kistik fibroziste enfeksiyonda az olası etken?
-Klebsiyella pnömonia

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

b. Malign eksternal otit: Özellikle **diyabetiklerde** ortaya çıkan ağrı, şişlik ve pürülan akıntıyla karakterizedir. Antibiyotik tedavisinin yanı sıra cerrahi drenajda uygulanır.

- **Deri enfeksiyonu:** Vezikül, püstül, sellülit, apse ve subkutan enfeksiyonlara neden olur.

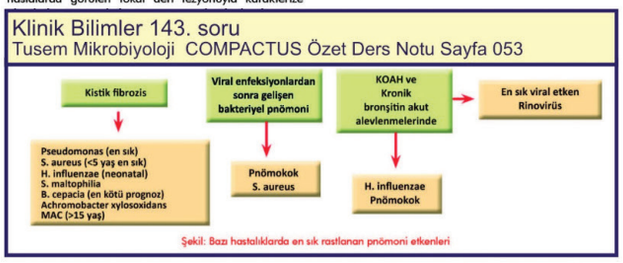
a. Ektima gangrenosum: Bakterinin salgıladığı elastaz enzimine bağlı olarak gelişir. Genellikle nötropenik hastalarda görülen fokal deri lezyonuyla karakterize

b. Hot tube folliküli: Diffüz bir follikülit tablosudur.

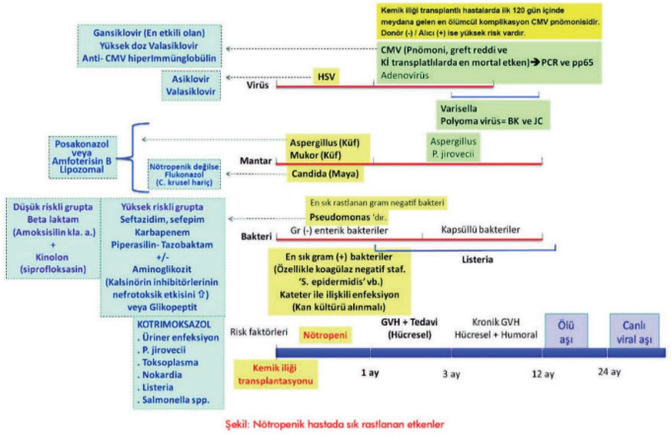
Kistik fibrozislilerde P. aeurigonosa büyük miktarda alginat (ekzopolisakkarit) salgılayarak etrafını biyofilm gibi sardığı için eradikasyonu zordur. Bu kökenler besiyerinde mukoid koloni oluşturur.

Kistik fibrozisli hastalarda pseudomonasa bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde inhaler formda kullanılabilen antibiyotikler aztreonam, tobramisin ve kolistin'dir.

Klinik Bilimler 143. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 053



Şekil: Bazı hastalıklarda en sık rastlanan pnömoni etkenleri



Şekil: Nötropenik hastada sık rastlanan etkenler

Nötropenik ateşi olan bir hasta nötropeniden çıkarken aniden ateşi yükselirse karaciğer ve dalakta çoklu apseler görülürse hepatosplenik kandidiyazis düşünülür. İmmünsüpresyon durumunda en sık rastlanan viral pnömoni ve greft reddi etkeni sitomegalovirüstür.

- Keratit

Kontak lensle ilişkili keratite neden olur ve korneada fulminan ülserasyonla karakterizedir. Kısa süre içinde tedaviye başlanmazsa panoftalmite neden olur.

- **Osteokondritin** en sık rastlanan etkenidir.

Tanı

Oksidaz pozitiftir (sitokrom-c oksidaz). Bu sayede Enterobacteriaceae ailesinden ayrılır.

Nonfermenter (zorunlu aerob) olduğundan TSI agarda dip kısım alkali (kırmızı), yatık kısım alkali (kırmızı) reaksiyon verir.

42 °C'de üriyebilmesi P. aeruginosa'yı diğer pseudomonaslardan ayırmak için kullanılır.

Mueller-Hinton agar besiyerlerinde mavi-yeşil pigment oluşumu ve kültürlerinde meyve kokusu tipiktir. Kistik fibrozisli olgularda mukoid koloni oluşturan türler pigment oluşturmaz.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Stridora yol açması en az olası olan?
-Hipersensitivite pnömonisi

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

- Konjenital santral lezyonlarla (Arnold-Chiari malformasyonu, meningomyelosel, hidrosefali) birlikte bilateral vokal kord paralizisi görülür. İnspiratuvar stridorla karakterize hava yolu obstrüksiyonuna neden olur.
- Tek taraflı paralizi aspirasyon, öksürük ve boğulma hissi (tıkanma) yaratır. Genellikle KKH ve TÖF operasyonlarına

Klinik Bilimler 144. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 330

VOKAL KORD PARALİZİSİ

- **Stridora neden olan en sık 3. konjenital laringeal anomalidir.**

Konjenital santral lezyonlarla (Arnold-Chiari malformasyonu, meningomiyelosel, hidrosefali) birlikte bilateral vokal kord paralizisi görülür. İnspiratuvar stridorla karakterize hava yolu obstrüksiyonuna neden olur.

- Vokal kord paralizisinde en sensisitif ve spesifik test intraoperatif laringeal elektromiyografidir.
- Tek taraflı paralizi aspirasyon, öksürük ve boğulma hissi (tıkanma) yaratır. Genellikle KKH ve TÖF operasyonlarına sekonder ortaya çıkar.
- 6-12. ayda spontan iyileşir. Bilateral paralizide geçici trakeotomi gerekebilir.

TRAKEOMALAZİ VE BRONKOMALAZİ

Bebeklerde hışıltılı solunuma neden olan, trakea ve ana bronşlardaki kıkırdakların gelişmemesi sonucu ortaya çıkan anomalilerdir. Primer trakeomalazi ve bronkomalazi erkeklerde daha sıktır. Şikayetler doğumdan sonra başlar ve viral enfeksiyon olmasa da devam eder. Sekonder nedenler ise özefagial atrezi, trakeaözefagal fistül, vasküler anomaliler, mediyastinal kitlelerdir. Tanı bronkoskopi ile konulur, MR inceleme ve BT'de kullanılabilir.

LARENGEAL PAPİLLMOMA

Çocuklardaki kronik ses kısıklığının en sık nedenidir.

REKURRENT RESPİRATUVAR PAPİLOMATOSİS

Çocuklarda solunum yolunda en sık görülen neoplazmlardır. HPV etkendir. Laringeal hastalıktan HPV 6 ve 11 sorumludur. %67 oranında maternal condyloma vardır. Hastalarda ses kısıklığı olabilir. Pek çoğu soliterdir ve larenkste bulunur. Tedavi cerrahi eksizyondur.

HAVA YOLUNDA YABANCI CİSİM

4 yaşın altındaki çocuklarda çok sıktır. Erkeklerde daha sıktır. En önemli komplikasyonu havayolunun tamamen tıkanmasıdır. Bilinci açık çocukta bu durum ani solunum sıkıntısının ardından konuşamama ve öksürük başlamasıyla fark edilir.

KLİNİK

1. **Başlangıç evresi:** Şiddetli öksürük nöbeti, öğürme, boğulma, olasılıkla yabancı cisim aspire edildiğinde tıkanma ani olarak gelişmiştir.
2. **Asemptomatik interval:** Yabancı cisim yerine oturur, refleksler zayıflar, ani oluşan irrite edici semptomlar yatışır. Bu dönem en tehlikeli dönemdir ve tanıda geç kalmaya ve tanının gözden kaçmasına neden olur.
3. **Komplikasyonlar:** Obstrüksiyon, erozyon ve enfeksiyon gelişir, bu dönem yabancı cisim olasılığını yeniden akla getirir. Hava yolunda yabancı cisim saptananların %15'inde akut veya kronik komplikasyon bildirilmiştir. Komplikasyonlar ateş, öksürük, hemoptizi, pnömoni ve atelektazidir.
   - Pozitif öykü her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Vizingle birlikte olan boğulma ve öksürük nöbetleri hava yolunda yabancı cisimi kuvvetle düşündürmelidir. En sık aspire edilen materyal kuruyemişler olduğu için öykü bu yönde derinleştirilmeli ve bronkoskopi için acele edilmelidir.
   - Yabancı cisimlerin pek çoğu bronşa (sağ bronş olguların %58'i) yerleşirken az oranda laringeal veya trakeal lokalizasyon saptanır.
   - Özellikle ana bronşların etkilendiği olgularda posteroanterior ekspirasyon grafilerinde etkilenen alanda klasik olarak obstrüktif amfizem (çek-valf sistemi ile hava hapsi nedeniyle) gelişir, ekspirasyonla sağlam taraftaki hava rahatça boşalabileceğinden mediyastinum (kalp ve trakea) sağlam tarafa yer değiştirir.
   - Tedavide acilen yapılacak bir bronkoskopi ve yabancı cismin alınması en etkili yöntemdir.

330

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Stridora yol açması en az olası olan?
-Hipersensitivite pnömonisi

EPİGLOTTİT

- Medikal acil durumdur ve yapay solunum yolunun hemen açılmasını gerektirir.
- Epinefrin ve steroidler etkili değildir.
- Seftriakson, sefotaksim, sulbaktam-ampisilin (ampisilin rezistan H.İnf nedeniyle) hemen başlanmalıdır.
- İnvazif H. inf ile hastalanmış kişilerle karşılaşan ev, kreş veya çocuk bakımevlerindeki çocuklara kemoprofilaksi başlamak rutin olarak önerilmemektedir ancak vücut ısısının çok yakından izlenmesi gerekmektedir.
- **Rifampisin ile kemoprofilaksi endikasyonları** (20 mg/kg/gün tek doz, 4 gün süreyle):
  (1) Aşıları tamamlanmamış 48 aydan küçük tüm temaslılar;
  (2) Primer aşı şemasını almamış 12 aydan küçük bebekler;
  (3) Evdeki immünkompromize çocuklar.
  Alerjik nedenli akut larengeal şişlik subkutan epinefrin (0.01 ml/kg 1/1000 adrenalin Max:0.5 ml) veya rasemik adrenalin inhalasyonuna yanıt verir. Kortikosteroidler sıklıkla gerekir.

2. BAKTERİYEL TRAKEİT

- Üst hava yollarının akut bakteriyel enfeksiyonudur, glottisi tutmaz fakat krup ve epiglottit gibi yaşamı tehdit eden havayolu tıkanıklığına neden olabilir.
- **Staf. aeureus** en sık saptanan ajandır. Moraxella catarrhalis, tiplendirilemeyen H. İnf, anaerobik organizmalar da etken olabilir.
- Hastalar genellikle 5-7 yaş arasındadır. Sıklıkla viral respiratuvar hastalıkları (laringotrakeit) izler bu yüzden primer bakteriyel enfeksiyondan çok viral enfeksiyonların bakteriyel komplikasyonu olarak düşünülür.

Klinik

- Tipik olarak hastalarda viral laringotrakeobronşitin bir parçası olarak kaba bir öksürük vardır. Hemen veya birkaç günlük iyilik halini izleyerek yüksek ateş ve respiratuvar distresle birlikte toksik görünüm ortaya çıkar.
- Hastada epiglottitdeki gibi salya ve disfaji yoktur, sırt üstü yatabilir.
- Krup için kullanılan olağan tedaviler (epinefrin) etkisizdir. Major patolojik özelliği olan krikoid kıkırdak düzeyindeki koyu yapışkan sekresyonların aspirasyonu yararlı olabilir. Entübasyon gerekebilir.

Tanı

- Yüksek ateş, pürülan hava yolu sekresyonları gibi bakteriyel hava yolu enfeksiyonu kanıtları ile epiglottit bulgularının olmamasıyla konur. X ray gerekli değildir fakat yan grafi çekilirse trakeada pseudomembran kopması görülebilir.

Tedavi

Klinik Bilimler 144. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 329

LARENKS, TRAKEA VE BRONŞ KONJENİTAL ANOMALİLERİ

LARİNGOMALAZİ

- **Stridor saptanan çocuklardaki en sık saptanan konjenital laringeal anomalidir.** İnspiratuvar stridor sırtüstü yatma ve uyarıyla (ağlama, ajitasyon, beslenme) artar. Kesin tanı fleksible laringoskopide insprium sırasında yumuşak kısmın öne doğru gelip havayolunu daraltığının görülmesi ile konur.
- Genellikle postnatal 2. haftada görülmeye başlar ve 6. aya kadar şiddetini arttırır ve herhangi bir yaşta gerilemeye başlar. 18-24 ay civarında kaybolur. Larengofarengeal reflü tabloya sıkça eşlik eder.

KONJENİTAL SUBGLOTTİK STENOZ

- Stridorun 2. sık nedenidir.
- Konjenital olabileceği gibi uzun süre entübe kalan bebeklerde de stridorun olması durumunda öncelikle düşünülmelidir. Stridor bifaziktir. Rekürren veya persisten krup tipiktir.

329

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Stridora yol açması en az olası olan?
-Hipersensitivite pnömonisi

- Kruplu hastaların büyük çoğunluğu **3 ay-5 yaş** arasındaki çocuklardır. Erkeklerde ve sonbahar sonu kış aylarında daha sık görülür. %15 hastada güçlü aile öyküsü vardır.
- H. İnfluenza tip B akut epiglottitin en sık sebebiydi fakat HiB aşısının yaygın kullanıma girmesinden sonra, invazif enfeksiyon %80-90 oranında azaldı. Aşılı çocuklarda epiglottitin nedeni olarak S. pyogenes, S. pneumoniae ve Staf. aereus daha fazla yer tutmaktadır.

KLİNİK

KRUP (LARİNGOTRAKEOBRONŞİT)

- ÜSY obstrüksiyonlarının en sık nedenidir. En sık etken virüslerdir . Obstrüksiyondan birkaç gün önce burun akıntısı, farenjit, hafif öksürük ve hafif ateş gibi prodromal belirtiler vardır. Hasta sonra karakteristik **havlar tarzda öksürük, ses kısıklığı** ve **stridor** geliştirir. Ateş değişkendir. Semptomlar karakterisitik olarak gece kötüleşir, değişik ağırlıkta birkaç gün içinde yineler ve genellikle 1 hafta içinde tamamen geçer. Ajitasyon ve ağlama semptomları agreve eder. Respitauvar distress değişik derecelerde olabilir. Hipoksi ve düşük oksijen saturasyonu tam obstrüksiyonda karşımıza çıkar ve acil havayolu

Klinik Bilimler 144. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 328

AKUT EPİGLOTTİT

- Daha önce sağlıklı olan bir çocukta birden ateş ve boğaz ağrısı başlar. Saatler içinde hasta toksik görünür, yutma güçleşir ve solunum zorlaşır. Ağızdan salya akar ve solunum yolunu açık tutmak için boyun hiperekstansiyondadır. Hasta tripod pozisyonunu alabilir. Tablo siyanoz ve komaya ilerleyebilir. Stridor geç bulgudur ve hava yolunun neredeyse kapanmak üzere olduğunu gösterir. Havlar tarzda öksürük çok nadirdir.
- Tanı çilek kırmızısı, şiş epiglotun laringoskop ile görülmesiyle konur. Yan boyun grafisinde **"baş parmak (thumb)"** işareti vardır.
- **Hava yolu garanti altınır ve kültürlerin alınmasının ardından seftiakson ve vankomisin tedavisi başlanır**

AKUT LARENJİT

- Virusler en sık etkendir. ÜSYE olarak başlar, çok küçük çocuklar dışında hafif seyirlidir. Ses kısıklığı ve havlar tarzda öksürük görülebilir. Obstrüksiyon subglottik bölgededir.

SPAZMODİK KRUP

- 1-3 yaş arasında **gece aniden** dispne, öksürük ve inspiratuvar stridorla uyanan çocukta ateş yoktur ve nemli hava uygulanması semptomları geriletebilir.
- Öncesinde hafif burun akıntısı ve ses kısıklığı olabilir. Çocuk karakteristik havlar tarzda, metalik öksürük, gürültülü inspirasyonla uyanır ancak ateş yoktur.

Komplikasyon

En sık komplikasyon enfeksiyonun çevre dokulara ve diğer solunum yollarına (otit, pulmoner parankim, terminal bronşiol) yayılımıdır.

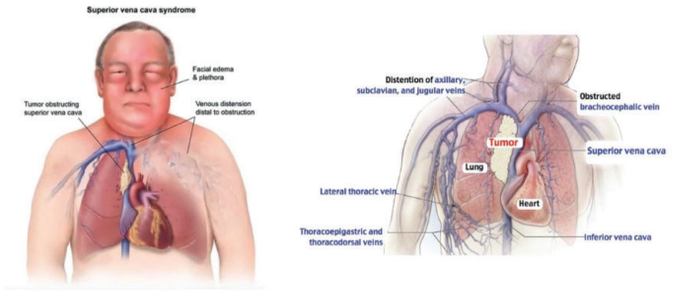
Tedavi

Krupta

- Soğuk buhar (Acile serviste etkili değil)
- Nebulize rasemik epinefrin (0.25-0.75 ml rasemik veya 5 ml, 1/1000'lik rasemik olmayan epinefrin). Nebulize adrenalin endikasyonları: Dinlenme sırasında (sakinken) stridor; olası entübasyon gereksinimi; respiratuvar distres ve hipoksidir. Taşikardi, Fallot tetralojisi ve ventriküler çıkım obstrüksiyonu olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.
- Kortikosteroidler (**Deksametazon** (0.15- 0.6 mg/kg oral yol im yol kadar etkilidir, **ilk tercihtir**)
- İnhale budesonid oral deksametazon kadar etkilidir.
- Antibiyotiklerin yeri yok (epiglottit dışında) tur.
- Heliox (ağır olgularda) kullanılabilir.
- Trakeostomi, endotrakeal entübasyon gerekebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Stridora yol açması en az olası olan?
-Hipersensitivite pnömonisi



Resim: Superior vena cava syndrome

PALPASYON

- **Vibrasyon torasik (vokal fremitus)** → hastanın sırt bölgesine el ayaları konulur. Hastaya 'kırk-kırk bir' veya 'araba' gibi zengin titreşim taşıyan kelimeler söyletilir. Bu titreşimlerle vokal fremitus belirlenir. Alveol içinde sıvı veya konsolidasyon var ise **vokal fremitus artar**. Alveol içerisinde hava hapsi veya plevrada sıvı-hava var ise **vokal fremitus azalır.**

Vibrasyon Torasik (Vokal Fremitus)

Vibrasyon torasik artışı yapan durumlar	Vibrasyon toraksikte azalmaya yol açan durumlar
Pulmoner konsolidasyon (alveollerin inflamatuvar materyal ile dolup katılaşması) **yapan durumlar:** • ARDS • Pnömoni • Akciğer kanseri • Kompresyon atelektazisi	Parankim dışı lezyonlar: • Plevral effüzyon • Pnömotoraks Hava hapsi yapan durumlar: • Amfizem • Astım atağı

PERKÜSYON

- Göğüs duvarına vurularak oluşturulan sestir. Normalde akciğerde **sonor ses (rezonans)** algılanır. Katı veya sıvı doku var ise **matite** alınır. Hava hapsi veya pnömotoraks durumlarında ise **hiperrezonans ses** işitilir.

Perküsyon

Hiperrezonans yapan durumlar	Matite yapan durumlar
• Amfizem • Astım • Pnömotoraks (Timpanizm)	• Plevral sıvı • Pulmoner konsolidasyon • Atelektazi

OSKÜLTASYON

- Normal şartlarda duyulan ses **bronko-veziküler seslerdir.**
- Fizyolojik olarak ekspiryum uzun olmasına rağmen, inspiryum daha uzun duyulur. Eğer ekspiryum 4 saniyeden uzun duyulursa **ekspiryum uzamasından** bahsedilir.
- **İnce ral** → Alveollerin sıvı ile dolması sonucu ortaya çıkan inspiryumda işitilen çıtırtı sesidir. **Kalp yetmezliği, pnömoni**

Klinik Bilimler 144. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 069

seslerdir. **Kronik bronşit** ve **bronşiektazide** tipik olarak duyulur.
- **Stridor** → Larinks ve trakea darlıklarında ortaya çıkan inspiryumda duyulan sestir. Başta **krup, vokal kord paralizisi, uzamış entübasyon** gibi durumlarda görülebilir.
- **Wheezing** → Hışıltı sesi olarak geçmektedir. Küçük hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak meydana gelen ekspiryumda duyulan sestir. Astım veya kalp yetmezliğinde işitilebilir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Stridora yol açması en az olası olan?
-Hipersensitivite pnömonisi

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

İLGİLİ NOTLAR

44 Klinik Bilimler 144. soru
Tusem Fizyoloji Soru Kampı Notu Sayfa 044

120. Demirin vücuda alınmasından kana verilmesine dek fizyolojik bir süreç işlemektedir. Bu sürecin basamakları aşağıda verilmiştir;

I. Ferrik demirin ferrik redüktaz aracılığı ile ferröz forma dönüştürülmesi
II. DMT-1 aracılığı ile iki değerlikli demirin enterosite alınması
III. Ferroportin aracılığı ile ferröz demirin kana transferi
IV. Ferröz demirin ferrik forma dönüştürülerek transferrine bağlanması

Yukarıdaki süreçte izlenen basamaklar aşağıda seçeneklerin hangisinde sırası ile doğru olarak verilmiştir?

A) I-II-III-IV
B) II-III-IV-I
C) III-I-II-IV
D) IV-I-II-III
E) II-I-IV-III

121. Vitamin B12'nin oral yolla alınmasından enterositlere absorbsiyonuna kadar kadar bir fizyolojik süreç geçmektedir. Bu sürecin basamakları;

I. R faktör-B12 kompleksi duodenumda pankreatik tripsinojen ile ayrılması
II. B12, R faktör ile bağlanır.
III. B12 ile intrensek faktör (İF)'ün birleşmesi
IV. İF-B12 kompleksi, terminal ileumdan reseptör aracılı olarak pinositozla emilmesi

Yukarıdaki süreçte izlenen basamaklar aşağıda seçeneklerin hangisinde sırası ile doğru olarak verilmiştir?

A) I-II-III-IV
B) II-III-IV-I
C) III-I-II-IV
D) IV-I-II-III
E) II-I-III-IV

122. Kobalamin vitaminini mide asidinden koruyan protein aşağıdakilerden hangisidir?

A. İntrensek faktör
B. Transkobalamin
C. Haptokorrin
D. Haptoglobulin
E. Transferrin

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Stridora yol açması en az olası olan?
-Hipersensitivite pnömonisi

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Çomak Parmak

Çomak Parmak Yapan Durumlar	Çomak Parmak Yapmayan Durumlar
Supuratif akciğer hastalıkları (akciğer absesi, ampiyem, bronşiektazi) **İnterstisyel akciğer hastalıkları** **Akciğer kanseri** (küçük hücre dışı) **Sarkoidoz** **Tüberküloz**	**Kronik obstrüktif akciğer hastalığı** **Astım** **Küçük hücreli akciğer kanseri** **Pulmoner hipertansiyon**

Horner Sendromu
+ Akciğer apikal bölgesinde tümör (pankoast tümörü, süperior sulkus tümörü)
+ Sempatik gangliyona bası
+ Klinik
  - Miyozis, ptozis, anhidrozis
  - Brakial pleksus basısına bağlı parestezi

VENA KAVA SÜPERİOR SENDROMU

Vena Kava Süperior Sendromu Özeti

Vena Kava Sendromu

Etyoloji
- **Bronkojenik akciğer kanserleri** (küçük hücreli akciğer kanseri, skuamöz hücreli karsinom) (erişkinde en sık neden)
- **Lenfoma ve germ hücreli tümörler** (çocukta en sık neden)
- **Behçet**

Klinik
- Dispne, pleatore
- Baş ağrısı
- Pelerin tarzı ödem, kollateral dolaşım

Tanı;
- Klinik + görüntüleme (çift yönlü akciğer grafisi veya toraks BT)

Tedavi;
- Destek tedavisi (oksijen, diüretik)
- Steroid (özellikle lenfoproliferatif hastalığa bağlı ise)
- Kemoterapi (küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma, germ hücreli tümör)
- Radyoterapi (akciğer SCC)

PALPASYON

Vibrasyon Torasik (Vokal Fremitus)

Vibrasyon Torasik (Vokal Fremitus) Artışı	Vibrasyon Torasik Azalması	
Pulmoner konsolidasyon durumları • ARDS • Pulmoner ödem • Atelektazi • Pnömoni	**Hava hapsi durumları** • Amfizem • Astım	**Parankim dışı lezyonlar** • Plevral efüzyon • Pnömotoraks

PERKÜSYON

Perküsyon Bulguları

Hiperrezonans Durumları	Matite Durumları
Hava hapsi (astım, amfizem) Pnömotoraks	**Plevral efüzyon** **Pulmoner konsolidasyon** (ödem, pnömoni, atelektazi)

OSKÜLTASYON

Klinik Bilimler 144. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 027

Kaba ral	Kronik bronşit, bronşiektazi
Stridor	Krup, vokal kord paralizisi, uzamış entübasyon
Wheezing	Astım
Ronküs	Kronik bronşit, bronşiektazi
Tüber sülf	Lober pnömoni

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

AKCİĞER GRAFİSİ

- Pulmoner hilusu oluşturan yapılar;
  - Pulmoner arter (en önemlisi)
  - Pulmoner ven
  - Lenf nodları
  - Ana bronş
- Tek taraflı hiler büyüme → Tümör, lenfoma, tüberküloz
- Bilateral hiler büyüme → Sarkoidoz

Anatomik Lokalizasyona Göre Akciğer Hastalıkları

Üst Lob (Apeks) Akciğer Hastalıkları	Alt Lob Akciğer Hastalıkları
• Büllöz akciğer hastalıkları • Distal asiner amfizem (paraseptal amfizem) • Tüberküloz • Fungal hastalıklar • Sarkoidoz • Pnomokonyozlar • Kistik fibrozis • Ankilozan spondilit • Radyasyon pnomonisi	• Panlobuler amfizem • Aspirasyon • Bronşiektazi • Skleroderma • İlaç reaksiyonları • İdiyopatik akciğer fibrozisi • Asbestozis

GRAFİDE SAPTANAN PATOLOJİK LEZYONLAR

Soliter Pulmoner Nodül

- 3 cm'nin altındaki solid lezyonlara verilen isimdir. (>3 cm ise kitle denir ve direk biyopsi gerekir.)

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 145

145.Kanlı mukuslu gaita, anne sütü ile beslenmiş. Ne düşünürsün?
-Alerjik proktokolit

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ
PEDİATRİ / ALERJİK HASTALIKLAR

Klinik Bilimler 145. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 378

İNEK SÜTÜ ALERJİSİ

Çocukların % 6 kadarında yaşamın ilk 3 yılında besin alerjisi görülür. İnek sütü alerjisi (İSA) yaklaşık % 2.5, yumurta alerjisi % 2 ve fıstık alerjisi ise % 2-3 gibi gıda alerjik reaksiyonlarından sorumludur. Yer fıstığı alerjisi yaygınlığı son on yılda üç kat artmıştır. **Süt ve yumurta alerjisi olan çocukların yaklaşık % 50'sinin alerjileri genellikle okul çağına kadar geçer.** Buna karşılık, **fıstık, ağaç fıstığı veya deniz ürünleri alerjisi** olan çocukların % 80-90'ı alerjilerini **ömür boyu korur.**

IgE aracılı inek sütü alerjisinde bulgular: Besinle karşılaşmadan sonra görülebilen klinik bulgulae;

- Kutanöz- ürtiker, anjiyoödem, morbiliform **döküntüler ve kızarma**
- Gastrointestinal-oral alerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi
- Respiratuar-akut rinokonjunktivit, bronkospazm (hışıltı)
- Generalize-anafilaktik şok

Tanıda Kullanılan Testler

1. IgE aracılı reaksiyonlarda deri-prick test veya **kanda spesifik IgE ölçümü**
2. Hücre aracılı reaksiyonlarsa yama testi

Kesin tanı, IgE aracılı reaksiyonlarda 2 hafta, non-IgE aracılı reaksiyonlarda 8 haftalık eliminasyon diyeti ile hastanın düzelmesi sonrasında yapılan çift kör ve mümkünse plasebo kontrollü gıda provakasyon testinin (+) çıkması ile konur.

1. **IgE aracılı (ani tip) reaksiyonlar: İnek sütü alımından sonraki dakikalar ile saatler içinde semptomlar ortaya çıkar.** Alerjen alındıktan sonra mukozadaki mast ve bazofil hücrelerinin yüzeyinde bulunan özgün IgE molekülüne bağlanarak, çeşitli mediyatörlerin salgılanmasına neden olur. IgE aracılı reaksiyonlar **en sık deri bulguları** ile seyretse de **solunum, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlerde** de bulgulara neden olabilir; birden fazla sistem aynı anda etkilenebilir ki bu durumda klinik olarak anafilaksi tablosu gelişir. Süt spesifik IgE ve deri prick testi tanıda yardımcıdır.
2. **IgE aracılı olmayan (geç tip) reaksiyonlar:** İmmünoglobulin E aracılı olmayan, hücre aracılı, tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. **IgE aracılı reaksiyonların aksine semptomlar süt alımından 24 saat sonra, geç olarak ortaya çıkar.** Semptomlar IgE aracılı **reaksiyonlar gibi tüm sistemleri ilgilendirebilir,** fakat **sıklıkla gastrointestinal sistem veya deriyi** tutar. Tanısı için hiçbir güvenilir laboratuvar testi yoktur. **Süt spesifik IgE ve deri prick testi negatiftir.** Nadiren kronik demir eksikliği anemisi, süt çocukları ve büyük çocuklarda, İSA'nın tek bulgusu olabilir. Hücresel tip reaksiyonları olan olgularda inek sütü yama testi yapılabilir, ancak kesin tanı koydurucu değildir.
3. **Karma tip (tip 1 ve 4) reaksiyonlar:** İmmünolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. En sık atopik dermatit, özofajit, kolit ve enterokolit gibi gastrointestinal hastalıklar şeklinde ortaya çıkar. Semptomlar süt alımından bir saat sonrasından günler sonrasına kadar olan sürede ortaya çıkabilir.

İnek Sütü Alerjisinde Kullanılan Tanısal Testler

Deri prick testi:

Tanıda ilk yapılması gereken testtir. Tek başına tanı koydurucu olmamakla birlikte IgE aracılı reaksiyon düşünüldüğünde süt duyarlılığını tespit etmek için basit ve ucuz bir yöntemdir. Pozitif belirleyici özelliği %50 iken, negatif belirleyici özelliği %95-100 olarak bildirilmiştir. Deri prick testi öncesi antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi uygun zamanlarda kesilmelidir.

İnek sütü spesifik IgE ölçümü:

Pozitif değerler deri prick testinde olduğu gibi duyarlılığı gösterirken, kesin tanı koydurmaz. Negatif değerlerde IgE aracılı alerji olma olasılığı düşüktür, ancak tamamen dışlamaz. Özellikle anafilaksi, aşırı atopik dermatit, dermatografizm varlığı ve antihistaminik tedavinin kesilemediği durumlarda tercih edilir.

Tanısal eliminasyon:

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin İSA'yı desteklediği olgularda eliminasyon diyetine başlanır. IgE aracılı İSA'da bulgular dramatik olarak ilk hafta içinde düzelir.

Ancak, egzema ve gastrointestinal bulguları olan çocuklarda genellikle laboratuvar testleri negatiftir. Semptomlar ve fizik muayene bulguları İSA'yı düşündürüyorsa, laboratuvar sonuçları desteklemese dahi eliminasyon diyetine başlanmalıdır. Bu tipteki reaksiyonların düzelmesi yaklaşık 2-4 haftayı bulabilir. Bu süre içinde diyete uyulmasına rağmen semptomlarda düzelme olmaz ise büyük oranda İSA dışlanabilir.

Atopik yama testi:

Tanıda yardımcı laboratuvar testlerinden biridir. Özellikle geç tip reaksiyonlarda tercih edilir. Ancak negatif olması tanıyı dışlamaz. Değerlendirmenin subjektif olması dezavantajıdır.

378

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 145

145.Kanlı mukuslu gaita, anne sütü ile beslenmiş. Ne düşünürsün?
-Alerjik proktokolit

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- **Nonsteroidler (Kromolin, Nedokromil)**: Hafif persistan astımda alternatif ilaçtırlar.
- **Teofilin: Bronkodilatör** etkileri yanında antiinflamatuvar etkileri de vardır.
- **Anti-IgE (Omalizumab):** IgE'yi bağlayarak bu molekülün yüksek afiniteli reseptörüne bağlanmasını engelleyen, IgE üzerinden gelişen ilaçlara bağlı anafilaksiyi önleyen ilaçlardır. **12 yaş üzerinde inhale/oral kortikosteroidlerle kontrol altına alınamayan mevsimsel aeroalerjenlere hipersensitivite sonucu gelişen orta/ağır astımlı hastalarda kullanılırlar.**

Klinik Bilimler 145. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 125

İNEK SÜTÜ ALERJİSİ

+ **Süt ve yumurta alerjisi olan çocukların alerjileri genellikle okul çağına kadar geçer. Fıstık, ağaç fıstığı veya deniz ürünleri alerjisi olan çocukların çoğu alerjilerini ömür boyu korur.**

- IgE aracılı ineksütü alerjisinde bulgular: Besinle karşılaşmadan sonra görülebilen klinik bulgular;
  - Ürtiker, anjiyoödem, morbiliform döküntüler ve kızarma; gastrointestinal anafilaksi, akut rinokonjunktivit, bronkospazm, jeneralize-anafilaktik şok

Tanıda Kullanılan Testler

1. IgE aracılı reaksiyonlarda deri-prick test veya **kanda spesifik IgE ölçümü**
2. Hücre aracılı reaksiyonlarsa yama testi

- **Kesin tanı, eliminasyon diyeti ile hastanın düzelmesi sonrasında yapılan çift kör ve mümkünse plasebo kontrollü gıda provakasyon testinin (+) çıkması ile konur.**
  1. **IgE aracılı (ani tip) reaksiyonlar:** IgE aracılı reaksiyonlar **en sık deri bulguları** ile seyreder.
  2. **IgE aracılı olmayan (geç tip) reaksiyonlar:** Semptomlar tüm sistemleri ilgilendirebilir, **sıklıkla gastrointestinal sistem veya deriyi** tutar.
  3. **Karma tip (tip 1 ve 4) reaksiyonlar:** En sık gastrointestinal hastalıklar şeklinde ortaya çıkar.

İnek Sütü Alerjisinde Kullanılan Tanısal Testler

- **Deri prick testi:** Tanıda **ilk** yapılması gereken testtir. Tek başına tanı koydurucu değildir.
- **İnek sütü spesifik IgE ölçümü:** Kesin tanı koydurmaz.
- **Atopik yama testi:** Özellikle geç tip reaksiyonlarda tercih edilir. Ancak negatif olması tanıyı dışlamaz.
- **İntradermal test:** Besin alerjilerinde yeri yoktur. Anafilaksi gelişimine neden olabilir.
- **Oral besin yükleme testi: Besin alerjisinin tanısında altın ölçüttür.**

Tedavi

- **İnek sütü proteinleri bebeğin diyetinden çıkarılmalıdır.** Keçi ve koyun sütü konusunda aileler uyarılmalıdır. **Annelerin diyetlerinden de inek sütü ve ürünleri çıkarılmalıdır.** Anne sütü almayan bebekler için **tam hidrolize veya aminoasit mamaları** önerilmektedir. Bebekte oral tolerans gelişip gelişmediğini anlamak için 6-12 ay aralıklarla besin yükleme testi önerilmektedir.

13 ROMATOLOJİ

JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT (JİA)

- Juvenil idiyopatik artrit (JIA), çocuklarda en sık görülen romatizmal hastalıktır

JİA Tanı Kriterleri
1. On altı yaşından önce başlaması
2. Bir veya daha fazla eklemde artrit » şişlik veya efüzyon veya aşağıdakilerden 2 veya daha fazla a. Hareket kısıtlılığı b. Hareketle ağrı veya hassasiyet c. Isı artışı
3. Hastalık süresi ≥ 6 hafta

1. SİSTEMİK BAŞLANGIÇLI JİA (SBJİA)

- Tüm JIA vakalarının % 5-15'sini oluşturur. Kızlar ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. 2-4 yaş arasında pik yapar.

Tanı Kriterleri

- Artrit ≥1 eklem veya Ateş ≥ 15 gün + aşağıdakilerden en az bir tanesi olmalı
  1. Eritamatöz döküntü
  2. Generalize LAP
  3. HM ve/veya SM
  4. Serozit

+ JİA tanısıyla takip edilen hastada genel durum bozukluğundan bahsedilirse öncelikle düşünülmesi gereken **Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS)'dur.**

MAS Tanı Koymada Kullanılan Kriterler			
Laboratuvar Kriterler		**Klinik Kriterler**	
1. Sitopeni 2. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk 3. Hipofibrinojenemi 4. Sedimantasyon düşüklüğü	5. Hipertrigliseridemi 6. Hiperferritinemi 7. Hiponatremi 8. Hipoalbüminemi 9. Artmış sCD25 ve sCD163	1. Düşmeyen persistan ateş 2. Hepatomegali 3. Splenomegali 4. Lenfadenopati 5. Hemorajiler	6. SSS disfonksiyonu **Histopatalojik kriterler** 1. Kİ aspiratında hemofagositozun görülmesi 2. Kİ'de artmış CD163 boyanması

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 145

145.Kanlı mukuslu gaita, anne sütü ile beslenmiş. Ne düşünürsün?
-Alerjik proktokolit

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

47 ve 48 numaralı sorular aşağıda tanımlanan olguya göre cevaplanacaktır:

Astım tanısıyla izlenen 10 yaşındaki erkek çocuk wheezing ve solunum sıkıntısı nedeniyle başvuruyor. Olgunun fizik muayenesinde huzursuzluk, interkostal ve suprasternal çekilmeler saptanıyor. Sistolik basıncı inspiriyumda 15 mmHg düşüyor. Oksijen satürasyonu %92 olarak ölçülüyor.

47. Bu hastanın en olası tanısı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hafif astım atağı B) Orta astım atağı
C) Ağır astım atağı D) Nonatopik wheezing
E) Şiddetli persistan astım

Hastada orta astım atağı kliniği mevcuttur.

Tablo (Soru 47): Akut Astım Atağı Derecelendirmesi

Belirti ve Semptom	Hafif atak
Bilinç	Normal/huzursuz
Dispne	yok/hafif
Pulsus paradoksus	< 10 mmHg
Yardıma solunum kasları	Retraksiyon yok/İKR(+)
Renk	İyi
Dinleme	Eks. sonu wheezing
O2 saturasyonu	> %95
PCO2	< %42
FEV1/PEF	> beklenen %80
Orta atak	**Ağır atak**
Açık ve huzursuz	Aşırı huzursuz/konfü
Konuşurken	
10-20 mmHg	20-40 mmHg
İKR(+) ve suprasternal çekilme (+)	Burun kanadı solunumu
Soluk	Soluk/siyanotik
İns. ve eks. wheezing	İns. ve eks. wheezing/ sessiz akciğer
%91-95	< %91
< %42	? %42
%50-80	< %50

Doğru Cevap: B

48. Bu olguda inspiryumda sistolik kan basıncındaki düşme nasıl açıklanabilir?

A) Pulsus parvus et tardus B) Pulsus bigeminus
C) Pulsus bisferiens D) Pulsus alternans
E) Pulsus paradoksus

Astımda atak derecelendirmesini net olarak bilmeliyiz! Olgu orta astım atağındadır; önce astım atağı derecelendirilmeli sonra tedavi planlanmalıdır.
İnspirasyon sırasında sistolik kan basıncının 10 mmHg'den fazla düşmesine pulsus paradoksus denir.

Doğru Cevap: E

49. Aşağıdakilerden hangisi ile oluşan anafilakside serum ß-triptaz düzeyi tanıda kullanılamaz?

A) İlaç B) Lateks C) Polen
D) Arı sokması E) Gıda

Serum ß-triptaz (0-6 saat arasında) düzeyleri anafilaksi tanısında kullanılabilir, ß-triptaz gıda aracılı anafilakside yükselmez bu nedenle tanısal önemi yoktur. Doğru Cevap: E

50. Aşağıdaki klinik durumlardan hangisi çocukluk çağı astım kontrol durumunu değerlendirmeye yardımcı değildir?

A) Haftalık astım semptom sıklığı
B) Beta-2 mimetik kullanım ihtiyacı
C) Astıma bağlı gece öksürüğü/uyanma
D) Antihistaminik kullanım sıklığı
E) Astımın günlük aktivite üzerine etkisi

Çocukluk çağı astımında semptomların kontrol altında olup olmadığını değerlendirmede kullanılan yaş bağımlı belli ölçütler vardır, aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo (Soru 50): <5 yaş Astım Semptom Kontrol Düzeyi

Son 4 haftada, çocuk aşağıdakilere sahip mi?	İyi	Kısmi	Kontrolsüz
1. >1 gün / hafta şikayet 2. >1 gün / hafta kısa etkili beta2 agonist ihtiyacı 3. Astım nedeniyle aktivite kısıtlanması 4. Astım nedeniyle gece öksürüğü / uyanma	YOK	1-2	3-4

Tablo (Soru 50): >5 Yaş Astım Semptom Kontrol Düzeyi

Son 4 haftada, çocuk aşağıdakilere sahip mi?	İyi	Kısmi	Kontrolsüz
1. >1 gün / hafta şikayet 2. >1 gün / hafta kısa etkili beta2 agonist ihtiyacı 3. Astım nedeniyle aktivite	YOK	1-2	3-4

Klinik Bilimler 145. soru
Tusem Pediatri Q-book Soru Kitabı
Sayfa 190

51. Dört aylık kız bebek, döküntü ve kanlı dışklama şikâyetleriyle acil servise getiriliyor. Öyküsünden, sadece anne sütüyle beslenen bebeğe ilk defa yoğurt verildikten hemen sonra yüzünde döküntülerin ve kanlı dışklamanın olduğu öğreniliyor. Gelişimi ve kilo alımının normal sınırlarda seyrettiği saptanıyor.

Bu hastada tanı için aşağıdaki testlerden hangisinin öncellikle yapılması en uygundur?

A) Gaitada gizli kan B) Dışkıda kalprotektin
C) Gaitada parazit D) Süt spesifik IgE
E) Serum Beta-triptaz düzeyi

Süt çocuğu beslenmesinde ek gıdalara başlama sırasında en önemli problemlerden birisi inek sütü ilişki besin hipersensitivitesidir ve reaksiyon genellikle ciddidir.
IgE aracılı inek sütü alerjisinde bulgular:

- Kutanöz-ürtiker, anjiyoödem, morbiliform döküntüler ve kızarma
- Gastrointestinal-oral alerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi
- Respiratuar-akut rinokonjunktivit, bronkospazm (hışıltı)
- Generalize-anafilaktik şok

Tanıda süt spesifik Ig E bakılması en öncelikle yapılması gereken testtir. Doğru Cevap: D

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146.Enfeksiyon sonrası hemolitik anemi, coombs (+) ne düşünürsün?
-Sıcak antikorlu OHA

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

- Anemi genellikle normokrom ve normositerdir.

Klinik Bilimler 146. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 069

İmmün Aracılı Hemolize Karakterize Hastalıklar

Hastalık	1-Sıcak Antikor ilişkili OHA	2-Soğuk Antikor ilişkili OHA
Antikor özelliği	35-40 °C arası etkin **IgG** Aktivite için **kompleman gerekmez**	37 °C'ın altında etkin **IgM** Aktivite için **kompleman gerekir**
Antijen özelliği	Rh sistemine karşı (%70)	i sistemine karşı
Hemoliz tipi	Dalakta ekstravasküler Nadiren intravasküler	ntravasküler ve karaciğerde ekstravasküler
Etiyoloji	Primer (idiyopatik) Lenfoproliferatif bozukluklar Bağ dokusu hastalıkları (SLE) Diğer neoplaziler (over tümörleri) İnflamatuar hastalık (Ülseratif kolit) İmmün yetmezlikler	Primer (idiyopatik) soğuk aglütinin hastalığı • Sekonder soğuk aglütinin hastalığı • Lenfoproliferatif bozukluklar • Enfeksiyonlar (M. Pneumonia, EBV) • Paroksismal soğuk hemoglobinürisi • Konjenital veya tersiyer sifiliz • **Viral enfeksiyonlar (en sık)**
Klinik	Akut geçici (%70-80) • **2-12 yaş arasında**. 3-6 ay düzelen • ÜSYE'yi takiben **halsizlik**, solukluk, sarılık, ateş, hemoglobinüri • Steroide tutarlı yanıt tam düzelme Kronik (%20-30) • <2 ve > 12 yaş yıllarca süren • Steroide değişken yanıt • Mortalite %10, alttaki nedene bağlı	kut kendini sınırlayan hemoliz atağı **Paroksismal oğuk hemoglobinürisi** • İmmun hemolizlerin %30'udur • Non-spesifik viral enfeksiyonlara nadiren sifilize eşlik edebilir • **Anti-p spesifik IgG (Donald-landsteiner)** • Soğukta kompleman fiksasyonu ile intravasküler hemoliz • Tedavi soğuktan kaçmak
Laboratuvar	Anemi, lökositoz, normal trombosit PY'da sferositoz, polikromazi	
Direkt Coombs	Kuvvetli pozitif	Negatif
Tedavi	Glukokortikoid (ilk tercih) Steroide yanıt yoksa İVİG Rituksimab (2.seçenek) Splenektomi	oğuktan kaçınmak ltta yatan hastalığın tedavisi ğır hemoliz varsa; • İmmünsupresifler • Plazmaferez • Rituksimab

POLİSİTEMİ (ERİTROSİTOZ)

- Eritrosit kitlesinin veya hemoglobin değerinin normal değerlerinin üzerinde olmasıdır.
- Hemoglobin düzeyi erkeklerde > 18.5 g/dL veya kadınlarda > 16.5 g / dL'dir.

PRİMER POLİSİTEMİA VERA

Miyeloproliferatif bir bozukluk olup sadece birkaç çocukta bildirilmiştir.

WHO Polisitemia vera tanı kriterleri

Majör	Minör
1. Hb değeri erkeklerde > 18.5 g / dL veya kadınlarda > 16.5 g / dL veya eritrosit kitlesi >%25 normal değerden 2. JAK2 gen mutasyonları	1. Hipersellüler kemik iliği 2. EPO'nun normalin altında olması 3. Endojen eritroid koloni büyümesi
• 2 majör + 1 minör veya **birinci** major ve 2 minör bulunması	

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146.Enfeksiyon sonrası hemolitik anemi, coombs (+) ne düşünürsün?
-Sıcak antikorlu OHA

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLER (OİHA)

Klinik Bilimler 146. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 123

- **Sıcak tip OİHA:**
  - Antikor **IgG** yapısında ise antikorun **Fc** kısmı **makrofajlarca (sıklıkla dalak)** tanınır ve eritrosit fagosite edilir (ağırlıklı olarak **ekstravasküler hemoliz**).
- **Soğuk tip OİHA (Soğuk aglutinin hastalığı)**
- Antikor **IgM** yapısında ise eritrositleri **aglütine eder** ve **komplemanı** aktive eder. Sonuçta ağırlıklı olarak **intravasküler hemoliz** gelişir.

COOMBS TESTLERİ

- Hemolizi olan bir hastada bu durumun otoimmun olup olmadığı **direkt coombs (antiglobulin) testi** yapılarak değerlendirilir. **Direkt coombs pozitif hemolitik anemi = OİHA** demektir.
- **Direkt coombs:** Eritrosit membranına bağlı antikorları gösterir ve **tanıda kullanılır.**
- **İndirekt coombs:** Serumdaki antikorları gösterir ve **tanıda kullanılmaz.**

Klinik Bilimler 146. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 123

SICAK TİP OİHA

- Sıklıkla **eritrosit Rh** antijenine karşı gelişen **IgG yapısında** antikorlar vardır.
- Bu antikorlar en iyi **37 derecede aktive olduklarından** sıcak tip olarak adlandırılır.
- Antikor kaplı eritrositler ön planda **dalakta** yıkılır ve **ekstravasküler hemoliz** görülür.
- **Etiyoloji:**
  - İdiyopatik **(primer)**
  - **Sekonder**
    - Lenfoproliferatif hastalıklar **(en sık KLL)**,
    - **SLE,** İBH gibi inflamatuar hastalıklar,
    - **HIV,** EBV, HCV, parvovirüs, Babesia gibi **enfeksiyöz patojenler**
    - İlaçlar: penisilinler, sefalosporinler, alfa metil dopa

Klinik ve Tanı

- Klasik anemi bulguları görülür. özellikle **ani gelişen** anemi ve **ikter** sık saptanır.
- Soğuk tipten **en önemli farkı** sıcak tip OİHA'de yıkım dalakta olduğu için (ekstravasküler) **splenomegali** görülebilir.

Klinik Bilimler 146. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 123

Tedavi

- Öncelikle **steroid tedavisi** başlanır. Acil durumlarda **IVIG'de** (İV immunglobulin) hızlı etki eder.
- Steroid başarısızlığında **Rituksimab** (anti CD-20) kullanılabilir. Son yıllarda çok etkili olduğu gösterildiği için steroidle birlikte birinci basamakta tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.
- Medikal tedavi başarısızlığında **splenektomi** yapılır.
- Zorunlu kalmadıkça kan transfüzyonundan **kaçınılmalıdır.** Verilen eritrositler de hızla immünize olarak yıkılır.

EVANS SENDROMU

- **Otoimmun hemolitik anemisi** olan bir hastada eşlik eden otoimmun **trombositopeni** varlığında **Evans sendromu** düşünülmelidir.
- Bir vakada **hemolitik anemi + trombositopeni** dendiğinde akla ilk olarak **MAHA** getirilmelidir. Ancak MAHA'lar otoimmun değildir ve dolayısıla coombs negatiftir. Böyle bir vakada **coombs pozitifliğinden** bahsediyorsa tanı **Evans sendromudur.**

123

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146.Enfeksiyon sonrası hemolitik anemi, coombs (+) ne düşünürsün?
-Sıcak antikorlu OHA

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

G6PD Eksikliğinde Hemolizi Uyaran Ajanlar

İlaçlar			Kimyasallar	Hastalıklar
Antibakteriyel	**Antimalaryal**	**Diğer**		
• Sülfonamidler • Dapson • TMP+SMX • Nalidiksik asit • Kloramfenikol • Nitrofurantoin	• Primakin • Pamakin • Klorokin • Kinakrin	• Asetanilid • Fenazopridin • **Vitamin K3** • **Metilen mavisi** • Probenesid • Asetilsalisilik asit • Fenazopiridin	• Fenilhidrazin • Benzen • **Naftalin** • Trinitrotoluen • **Rasburikaz** • Dimerkaprol • Niridazol • Sitibophen	• Diyabetik ketoasidoz • Hepatit • Sepsis

Laboratuvar Bulguları ve Tanı

- **Hb ve Hct ani düşer. Retikülositoz** olur. **Plazma-idrarda serbest hemoglobin** saptanabilir.
- Periferik yaymada **Heinz cisimcikleri, polikromazi** ve **fragmente hücreler** görülür.
- Tanı KK'lerde **azalmış G6PD enzim aktivitesinin gösterilmesine** bağlıdır.

Tedavi ve Önleme

- **Hemoliz önlenmelidir.** Hemoliz meydana geldiğinde **kan transfüzyonları** gerekebilir.

Klinik Bilimler 146. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 026

HEMOLİTİK ANEMİLER

İmmün Aracılı Hemolizle Karakterize Hastalıklar

Hastalık	1. Sıcak Antikor ilişkili OHA	2. Soğuk Antikor ilişkili OHA
Antikor özelliği	• 35-40 °C arası etkin **IgG** • Aktivite için **kompleman gerekmez**	• 37 °C'ın altında etkin **IgM** • Aktivite için **kompleman gerekir**
Antijen özelliği	• Rh sistemine karşı (%70)	• I/i sistemine karşı
Hemoliz tipi	• Dalakta ekstravasküler • Nadiren intravasküler	• İntravasküler ve karaciğerde ekstravasküler
Klinik	**Akut geçici (%70-80)** • **2-12 yaş** arasında • **ÜSYE'yi takiben halsizlik, solukluk, sarılık**, ateş, hemoglobinüri	**Paroksismal soğuk hemoglobinürisi** • Non-spesifik viral enfeksiyonlara nadiren sifilize eşlik edebilir • **Anti-p spesifik IgG (Donald-landsteiner)** • Tedavi soğuktan kaçmak
Laboratuvar	• Anemi, lökositoz, normal trombosit • PY'de sferositoz, polikromazi	
Direkt Coombs	• Kuvvetli pozitif	• Negatif
Tedavi	• Glukokortikoid (ilk tercih) • Splenektomi • İVİG, Rituksimab (2.seçenek)	• Soğuktan kaçınmak • Rituksimab • İmmünsupresifler, plazmaferez,

PANSİTOPENİLER

Çocuklarda Pansitopeni Nedenleri

Herediter	Edinsel
• **Fankoni anemisi (en sık)** • Diskeratosis konjenita • Scwachman-Diamond sendromu • Konjenital amegakaryositik trombositopeni • Down sendromu • Dubowitz sendromu • Seckel sendromu • Retiküler disgenesis • Schimke immüno-ossöz displazi • Saç-kılcaldak hipoplazisi • Pearson sendromu • Noonan sendromu	• Radyasyon, ilaç ve kimyasallar • Kemoterapi, benzen • İdiosinkratik: Kloramfenikol, antiepileptikler, altın tuzları • Virüsler: EBV, CMV, HBV, HCV, hepatit non A-B-C, HIV • Eozinofilik fasiit • Hipoimmünglobulinemi • Timoma • Gebelik • Paroksismal noktürnal hemoglobinüri • Lösemi, miyelodisplazi, miyelofibrozis • Otoimmün • Telomeraz reverse transkriptaz haplo yetmezliği

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146.Enfeksiyon sonrası hemolitik anemi, coombs (+) ne düşünürsün?
-Sıcak antikorlu OHA

İntravasküler ve Ekstravasküler Hemoliz Nedenleri

İntravasküler hemoliz nedenleri	Ekstravasküler hemoliz nedenleri
• **Makroanjiyopatik hemolitik anemiler**: March hemoglobinüri, Protez kalp kapağı, aort stenozu vb. • **Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler**: HÜS, TTP, DİK, HELLP vb. • **Soğuk** tip otoimmün hemolitik anemi • **Paroksismal noktürnal hemoglobinüri** • **ABO uyumsuz kan transfüzyonu** • **G6PD enzim eksikliği** • Yanıklar, zehirler (yılan, örümcek vb) • Malaria, Babesia, Clostridium perfringens • Wilson hastalığı	• **Talasemiler** • **Orak hücreli anemi** • **Herediter sferositoz** • Sıcak tip otoimmün hemolitik anemi

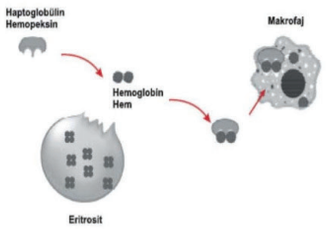
İntrakorpusküler ve Ekstrakorpusküler Hemolitik Anemi Nedenleri

	İntrakorpusküler	Ekstrakorpusküler
Kalıtsal	**Hemoglobinopatiler** - Talasemiler - Orak **hücreli anemi** **Enzimopatiler** - G6PD eksikliği - Purivat kinaz eksikliği - P5'nükleotidaz eksikliği **Membran-iskelet defektleri** - Herediter sferositoz - Herediter elipsositoz	**Ailesel (atipik) HÜS**
Kazanılmış	**Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH)**	**Otoimmün hemolitik anemiler** **MAHA (TTP, HÜS, DİK)** **Enfeksiyöz (malarya)** **Mekanik kapak patolojileri** **Toksik / ilaçlar**

+ **Konjenital** hemolitik anemi nedenlerinde sorun eritrositlerdedir (**intrakorpusküler**). Hasarlı eritrositler periferde dalak tarafından algılanır ve yıkılır (**ekstravasküler hemoliz**).
+ **Konjenital** olmasına rağmen **intravasküler** hemolitik anemi yapan durum **G6PD enzim eksikliğidir.**
+ **Kazanılmış** hemolitik anemilerde eritrosit dışında bir defekt vardır (**ekstrakorpusküler**).
+ **Kazanılmış** olmasına rağmen **intrakorpüsküler** hemoliz yapan durum **PNH'dır.**

KLİNİK VE LABORATUVAR

- **Laboratuvarda:**
  - **Retikülositoz** (MCV normal veya yüksektir),
  - Periferik yaymada **polikromazi,**
  - **LDH** ve **indirekt hakimiyetinde bilirubin** yüksekliği,
  - **Serbest haptoglobulin** ve **hemopeksin azalır** (intravasküler hemolizde daha belirgindir).
  - **Hemoglobinüri (intravasküler hemolizde)**



- Fizik muayenede **splenomegali** görülmesi ön planda **ekstravasküler hemoliz** düşündürür.
- Kronik hemolizlerde, **safra taşı sıklığı** artmıştır, folat tüketimine bağlı megaloblastik kriz, **parvovirus B19** enfeksiyonuna bağlı **aplastik kriz** olabilir. **Ayak bileği ülseri** gelişebilir.

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLER (OİHA)

COOMBS TESTLERİ

+ Hemolizi olan bir hastada bu durumun otoimmun olup olmadığı **direkt coombs (antiglobulin) testi** yapılarak değerlendirilir. **Direkt coombs pozitif hemolitik anemi** = OİHA dedirtir.
+ **Direkt coombs**: Eritrosit membranına bağlı

Klinik Bilimler 146. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 046

SICAK TİP OİHA

- Sıklıkla **eritrosit Rh** antijenine karşı gelişen **IgG yapısında** antikorlar vardır.
- Bu antikorlar en iyi **37 derecede aktive olduklarından** sıcak tip olarak adlandırılır.
- Antikor kaplı eritrositler ön planda **dalakta** yıkılır ve **ekstravasküler hemoliz** görülür.
- **Etiyoloji:**
  - İdiyopatik **(primer)**
  - **Sekonder**
    - Lenfoproliferatif hastalıklar (**en sık KLL**),
    - **SLE,** İBH gibi inflamatuar hastalıklar,
    - **HIV,** EBV, HCV, parvovirüs, Babesia gibi **enfeksiyöz patojenler**
    - İlaçlar: penisilinler, sefalosporinler, alfa metil dopa

Klinik ve Tanı

- Klasik anemi bulguları görülür. özellikle **ani gelişen** anemi ve **ikter** sık saptanır.
- Soğuk tipten **en önemli farkı** yıkım dalakta olduğu için (ekstravasküler) **splenomegali** görülebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146.Enfeksiyon sonrası hemolitik anemi, coombs (+) ne düşünürsün?
-Sıcak antikorlu OHA

Klinik Bilimler 146. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 047

Tedavi

- Öncelikle **steroid tedavisi** başlanır. Acil durumlarda **IVIG'de** (İV immunglobulin) hızlı etki eder.
- **Rituksimab** (anti CD-20) kullanılabilir, çok etkilidir.
- Medikal tedavi başarısızlığında **splenektomi** yapılır.
- Zorunlu kalmadıkça kan transfüzyonundan **kaçınılmalıdır.**

SOĞUK TİP OİHA (SOĞUK AGLÜTİNİN HASTALIĞI)

- Sıklıkla **eritrosit İ antijenine** karşı gelişen **IgM yapısında, 4-30 derecede aktive olan** antikorlar vardır.
- Antikorlarla kaplı eritrositler **komplemanlarla** yıkılır. Yıkım **dalakta değildir.** Dolayısıyla **intravasküler hemoliz** görülür (karaciğerde yıkıma bağlı ekstravasküler komponent de olabilir).
- **Etiyoloji:**
  - **Enfeksiyonlar: Mycoplasma pnömonisi,** EBV, CMV
  - **Waldenström makroglobulinemisi,** lenfoproliferatif hastlıklar
  - İlaçlar: **Lenalidomid**

Klinik ve Tanı

- **Raynaud fenomeni, livedo retikülaris, akrosiyanoz** görülebilir.
- Periferik yaymada **aglütine olmuş eritrositler** görülür.
- **Tanı direkt coombs testi** (sıklıkla **IgM** yapıda **anti C3b antikor ile)** pozitifliği ile konur.
- İntravasküler hemoliz olduğu için **splenomegali beklenmez.**

Tedavi

- **Steroid etkisizdir.** İntravasküler hemoliz olduğu için **splenektominin yeri yoktur.**
- **Rituksimab** tedavisi ve **plazmaferez** uygulanabilir.

Paroksismal soğuk hemoglobinürisi

- Çocuklarda **viral enfeksiyonlara** sekonder, **kendi kendini sınırlayan,** tedavi gerektirmeyen bir tablodur.
- Eritrositlerin **P antijenine karşı gelişen IgG tipi soğuk antikorlara (Donath-Landsteiner antikoru) bağlı,**
- **intravasküler hemoliz** yapar. **Komplemanlı coombs testi** pozitiftir.

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ (PNH)

- **Klasik triadı: intravasküler hemoliz + pansitopeni + tromboz** (herediter değil, edinsel bir hastalıktır).

PATOFİZYOLOJİ

- **PIG-A** geninde defekt sonrasında **GPI (glikozilfosfotidil-inazitol) kancaları üretilemez.**
- Buna bağlı olarak **CD55 ve CD59 membrana tutunamaz ve membran ekspresyonları azalır.**
- Bunun sonucu olarak **kompleman inhibe edilemez** ve **intravasküler hemoliz** olur.

KLİNİK VE TANI

- **İntravasküler hemoliz** nedeniyle hemoglobinüri olur. **Demir eksikliği** eşlik edebilir.
- NO azalmasına bağlı **karın ağrısı, disfaji, erektil disfonksiyon, vazospazm** ve **trombozlar** gelişebilir.
- **Mortalitenin** en önemli nedeni **venöz trombozlardır. Budd-chiari sendromu** sıktır.
- Hastalık ilerleyen dönemlerde **aplastik anemi** ve **AML'ye transforme olabilir.**
- **Tanıda altın standart** yöntem özellikle periferik kandan yapılan **flow (akım) sitometri** incelemesidir.

TEDAVİ

- **Eculizumab ve Ravulizumab:** C5 inhibisyonu yaparak MAK oluşumunu engeller. Tedavi başlanmadan önce mutlaka **N.meningitidis aşısı** yapılmalıdır.
- **Pegcetacoplan:** C3 inhibitörüdür. **Küratif tedavisi** kemik iliği transplantasyonudur.

HEREDİTER MEMBRAN DEFEKTLERİ VE ENZİM ANORMALLİKLERİ

HEREDİTER SFEROSİTOZ

- **En sık ankrin** defekti olmak üzere spectrin, band3, band4 ve RhAg defektleri bulunabilir.
- **Hücre membranının esnekliği** ve stabilitesi **bozulur.** Eritrositler **sferosit** halini alır.
- Sferositler **dalakta yıkılır** ve **ekstravasküler hemoliz** olur.
- Hastaların çoğunda geçiş otozomal dominanttır.

KLİNİK

- Temel bulgular **sarılık, splenomegali ve safra taşlarıdır.**

LABORATUVAR VE TANI

- **Ekstravasküler hemoliz** bulguları görülür.
- **Periferik yaymada** sferositler saptanır ve bunun kan sayımı karşılığı **MCHC artışıdır (>%36).**
- **Coombs testi negatiftir.**
- **Tanıda:**
  - **Osmotik frajilite testi (tarama), Eozin 5 maileimid testi** (osmotik frajiliteden daha iyi bir testtir),
  - **Membran elektroforezi---------> kesin tanı**

TEDAVİ

- **Küratif** tedavisi **splenektomidir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146.Enfeksiyon sonrası hemolitik anemi, coombs (+) ne düşünürsün?
-Sıcak antikorlu OHA

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

29. Altmış sekiz yaşında erkek hasta, son 2 aydır artan halsizlik, çabuk yorulma ve nefes darlığı şikayetleri ile başvuruyor. Fizik muayenede solukluk, hafif sarılık ve boyunda ve inguinal bölgelerde lenfadenopatiler saptanıyor. Laboratuvar bulguları şu şekilde:

- Hemoglobin: 8.2 g/dL, Retikülosit: %8
- Lökosit sayısı: 25.000/mm³, Serum LDH: 450 U/L
- Serum bilirubin (total): 2.5 mg/dL (normal: 0.2-1.2 mg/dL)
- Direkt Coombs testi: Pozitif (IgG ve C3 pozitifliği)
- Periferik yayma: Sferositler ve lenfositoz görülüyor.

Bu hastada altta yatan en olası neden aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sistemik lupus eritematozus (SLE)
B) Kronik lenfositik lösemi (KLL)
C) Non-Hodgkin lenfoma (NHL)
D) İdyopatik otoimmün hemolitik anemi
E) Enfeksiyöz mononükleoz

Hastada **hemolitik anemi bulguları** (yüksek LDH, yüksek bilirubin, retikülositoz) mevcuttur.
Hemolitik anemisi olan bir hastada **direkt coombs testi pozitif** ise bu **otoimmün heomlitik anemi (OİHA)** olduğunu gösterir. Periferik yaymada **sferositlerin varlığı da** OİHA tanısını destekler.
Verilen vakada OİHA olan hastada ek olarak lenfadenopatiler ve lenfositoz varlığı verilmiştir ve bu durum eşlik eden/altta yatan bir **lenfoproliferatif hastalık** varlığını akla getirmelidir.
Sıcak tip OİHA etiyolojisinde akla ilk gelmesi gereken hastalıklardan birisi **KLL'dir.** Lenfoproliferatif hastalıklar içerisinde OİHA'ye en sık eşlik eden hastalıktır.
Soruda verilen yaygın lenfadenopatilerin varlığı, lökositoz ve periferik yaymada lenfositoz varlığı da KLL tanısını destekler.
SLE'de de OİHA görülebilir, ancak bu hastada SLE'yi düşündüren klinik bulgular (örn. artrit, cilt bulguları, böbrek tutulumu) yoktur.
NHL de lenfoproliferatif bir hastalıktır, ancak KLL kadar sık OİHA ile ilişkili değildir.
Enfeksiyöz mononükleozda lenfositoz görülebilir, ancak genellikle akut bir tablo ile birliktedir ve OİHA daha nadirdir.

Doğru Cevap: B

30. **Otoimmun hemolitik anemilerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?**

A) Periferik yaymada sferosit görülmesi OİHA düşündürmelidir
B) MCV düzeyi normal ya da yüksek beklenir
C) KLL OİHA'lere en sık eşlik eden lenfoproliferatif hastalıktır
D) Soğuk tip otoimmun hemolitik anemin tedavisinde Steroidlere yanıt alınamazsa rituksimab tedavisine geçilir
E) Tanıda direkt coombs pozitifliği indirekt coombs pozitifliğinden daha değerlidir

OİHA'da, özellikle **sıcak tip OİHA**'da eritrositler **sferosit** haline gelir. Periferik yaymada sferositlerin görülmesi, OİHA için tipiktir.

Hemolitik anemilerde **retikülositoz** olur ve retikülositler, olgun eritrositlere göre daha büyüktür ve bu nedenle MCV normal veya yüksek beklenir.
KLL lenfoproliferatif hastalıklar içerisinde OİHA'ye en sık eşlik eden hastalıktır.
Direkt Coombs testi, eritrosit yüzeyine bağlanmış antikorları tespit eder ve OİHA tanısında **altın standart** kabul edilir.
İndirekt Coombs testi ise serumda serbest dolaşan antikorları tespit eder ve daha çok kan transfüzyonu öncesi uyum testlerinde kullanılır.
Soğuk tip OİHA'da birinci basamak tedavi **soğuktan korunma** ve **rituksimab** tedavisidir. **Steroidler ve splenektomi soğuk tip OİHA'da etkisizdir** ve soğuk tip

Klinik Bilimler 146. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 061

31. Yirmi dört yaşında erkek hasta, son 1 haftadır artan öksürük, ateş, halsizlik ve nefes darlığı şikayetleri ile başvuruyor. Son 2 gündür idrar renginin koyulaştığını ve soğuğa maruz kalınca el ve ayak parmaklarında morarma olduğunu fark ediyor. Fizik muayenede solunum seslerinde azalma ve sol alt lobda ral duyuluyor. Laboratuvar bulguları:

- Hemoglobin: 9.5 g/dl, Retikülosit sayısı: %6, Lökosit sayısı: 12.000/mm³,
- Serum LDH: 400 U/L, total bilirubin: 2.8 mg/dL
- Direkt Coombs testi: Pozitif (C3 pozitifliği, IgG negatif)
- Periferik yayma: Eritrosit agregasyonları ve soğuk aglütininler görülüyor.
- Akciğer grafisi: Sol alt lobda pnömonik infiltrasyon saptanıyor.

Bu hastada altta yatan en olası neden aşağıdakilerden hangisidir?

A) Mikoplazma pnömonisi
B) Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu
C) Kronik lenfositik lösemi (KLL)
D) Sistemik lupus eritematozus (SLE)
E) İdyopatik soğuk aglütinin hastalığı

Hastada önceki vakada olduğu gibi hemoliz bulguları + coombs testi pozitifliği OİHA tanısı koydurur. Şikayetlerin özellikle soğuğa maruziyetle artıyor olması ise öncelikle **soğuk tip OİHA** düşündürmelidir.
Soğuk tip OİHA'de **komplemanlı coombs pozitifliği** beklenir. Periferik yaymada **eritrosit agregasyonları ve soğuk aglütininler** de soğuk tip OİHA ile uyumludur.
Ek olarak hastada pnömoni ile uyumlu bulgular da mevcut olup Mikoplazma pnömonisi, **soğuk aglütinin hastalığına** neden olabilen en önemli enfeksiyöz etkendir.
EBV enfeksiyonu da soğuk aglütinin hastalığına neden olabilir, ancak bu hastada pnömoni bulguları daha çok Mikoplazma'yı düşündürmektedir.
Özetle soğuk tip OİHA olan bir hastada pnömoni varlığında ilk akla getirilmesi gereken tanı **mikoplazma pnömonisidir.**

Doğru Cevap: A

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146.Enfeksiyon sonrası hemolitik anemi, coombs (+) ne düşünürsün?
-Sıcak antikorlu OHA

Klinik Bilimler 146. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 062

32. Sıcak tip otoimmün hemolitik anemi (OİHA) tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin yeri yoktur?

A) Kortikosteroid
B) Intravenöz immünoglobulin (IVIG)
C) Splenektomi
D) Rituksimab
E) Eltrombopag

Sıcak tip OİHA tedavisinde öncelikle **steroid tedavisi** başlanır. Acil durumlarda **IVIG'de (İV immunglobulin)** hızlı etki eder.
Steroid başarısızlığında **Rituksimab** (anti CD-20) kullanılabilir. Son yıllarda çok etkili olduğu gösterildiği için steroidle birlikte birinci basamakta tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.
Medikal tedavi başarısızlığında **splenektomi** yapılır.
Zorunlu kalmadıkça kan transfüzyonundan **kaçınılmalıdır.** Verilen eritrositler de hızla immünize olarak yıkılır.
Eltrombopag: Trombopoetin reseptör agonisti, **immün trombositopenik purpura (ITP)** tedavisinde kullanılır.

Doğru Cevap: E

33 Kırk dokuz yaşında erkek hasta. Acil servise yeni gelişen ikter ve karın ağrısı şikayetleri ile başvuruyor. Hastanın öyküsünde kronik hastalık veya ilaç kullanımı bulunmuyor. Fizik muayenede hepatomegali ve batında asit tespit ediliyor. Laboratuvarda:

- **Hgb: 7.1 g/dL, WBC: 2.700/mm³, platelet: 55.000/mm³**
- **LDH ve D-dimer yüksek, Retikülosit sayısı: %7.5,**
- **Üre: 23 mg/dl, kreatinin: 0.78 mg/dl**
- **Protrombin zamanı ve APTT normal saptanıyor. Kontrastlı batın BT görüntülemesinde ise portal vende tromboz tespit ediliyor.**

Hastanın en olası tanısı ve bu tanı açısından istenmesi gereken en uygun tetkik eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

A) Behçet hastalığı----------Paterji testi
B) Otoimmün hemolitik anemi --------Direkt Coombs testi
C) Paroksismal noktürnal hemoglobinüri ---------- Periferik kandan akım sitometrik inceleme
D) Paroksismal noktürnal hemoglobinüri ---------- Kemik iliğinden akım sitometrik inceleme
E) Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)---------- Fibrinojen tayini

PNH'da **PIG-A** geninde defekte bağlı **GPI (glikozilfosfotidil-inazitol)** kancaları üretilemez. Bunun sonucunda ise **CD55-CD59 ekspresyonu azalır.** Bu da **kompleman sisteminde kontrolsüz aktivasyon** ile sonuçlanır.
Klinikte **Pansitopeni + hemolitik anemi + trombozu** olan bir hastada akla ilk olarak **PNH** getirilmelidir.
PNH'da **mortalitenin** en önemli nedeni **venöz trombozlardır**. Özellikle abdominal venlerde tromboz görülür. **Budd-chiari** sendromu sıktır.
Verilen vakada da hastanın pansitopeni + hemolitik anemi + batın içi tromboz varlığı en olası tanıyı PNH yapmaktadır.
Tanıda altın standart yöntem özellikle periferik kandan yapılan **flow (akım) sitometri** ile eritrosit membranındaki **CD55-CD59 yokluğunun** gösterilmesidir (FLAER testi).

Doğru Cevap: C

34 Bir önceki vaka sorusunda verilen hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisi daha uygun bir yaklaşımdır?

A) Prednisolon
B) Rituksimab
C) Eculizumab
D) Plazmaferez
E) IVIG

PNH yukarıda da açıklandığı gibi kontrolsüz **kompleman sistemi aktivasyonu** ile seyreden bir hastalıktır. Tedavisinde de kompleman sistemi baskılanmaya çalışılır.
Eculizumab ve Ravulizumab: C5 inhibisyonu yaparak MAK oluşumunu engeller.
Pegcetacoplan: C3 inhibitörüdür.
Küratif tedavisi kemik iliği transplantasyonudur.

Doğru Cevap: C

35 Bir hastaya Eculizumab tedavisi başlanmadan önce aşağıdaki aşılardan hangisi mutlaka yapılmalıdır?

A). H.influenza
B). N. Meningitidis
C). Pnömokok
D). Varicella zoster
E). Hepatit B

PNH tedavisinde:
Eculizumab ve Ravulizumab:
C5 inhibisyonu yaparak MAK oluşumunu engeller.
C5 inhibisyonu ile özellikle **meningokok enfeksiyonu** riski belirgin artar. Bu nedenle tedavi başlanmadan önce mutlaka **N.meningitidis aşısı** yapılmalıdır.

Doğru Cevap: B

36. Aşağıdakl tabloların hangisinde PNH taraması yapılması daha az endikedir?

A) Coombs pozitif hemolitik anemisi olan hasta
B) Hemoglobinürisi olan hasta
C) Batın içi trombozu olan hasta
D) İntravasküler hemolizle birlikte karın ağrısı olan hasta
E) Aplastik anemi tanılı hasta

PNH'de **intravasküler hemoliz** sonucu **hemoglobinüri** görülür. Bu nedenle, hemoglobinürisi olan hastalarda PNH taraması yapılmalıdır.
PNH'de, özellikle **portal ven trombozu** ve **hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu)** sık görülür.
PNH'de intravasküler hemoliz ve trombozu bağlı karın ağrısı görülebilir.
PNH ve aplastik anemi arasında güçlü bir ilişki vardır. Aplastik anemili hastaların %30-40'ında PNH klonları saptanır. Bu nedenle, aplastik anemili hastalarda PNH taraması yapılmalıdır.
Coombs pozitif hemolitik anemisi olan hastalarda, tanı genellikle **otoimmün hemolitik anemi** ile açıldanır ve PNH taramasına gerek yoktur. PNH'da **coombs negatif hemolitik anemi** beklenir.

Doğru Cevap: A

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147.Makrozomik makroglossik hipoglisemik bebek. Hangi tümör gelişebilir?
-Wilm's

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

- Radyoaktif iyot işaretli meta-iodobenzilguanidin **(I-123 MIBG) sintigrafisi hastalığın yayılımını belirlemek için kullanılır.**
- **Gangliosid GD2** olarak bilinen birçok sinir hücresinin yüzeyinde bulunan bir madde genellikle **nöroblastom** hastalarının kanında artar.

Uluslararası NÖROBLASTOM Risk Grubu Evreleme Sistemi

L1	Lokaliz tümör, göğüs, karın gibi hayati olmayan alanlarda lokalize tümör
L2	Lokalize yayılım
M	Kemik, kemik iliği, karaciğer, uzak lenf nodları veya diğer organlara yayılım
MS	18 ay altı, karaciğer, cilt veya kemik iliği tutulumu olan, **kemik tutulumu olmayan**, L1 veya L2 evre tümör

TEDAVİ

- 1 yaş altında Evre MS olup kötü prognostik faktörü olmayan, kliniği rahat çocuklar tedavisiz izlenebilir. Kendi kendine regrese olabilir.
- Tedavide risk grubuna göre cerrahi, radyoterapi, kemoterapi uygulanmaktadır. Düşük risk grubu hastalar: L1 ve L2 için sadece cerrahi yeterlidir.
- Yüksek riskli olgularda yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonunu takiben **13-cis retinoik asit (isotretinoin)** ile beraber **antigangliozid GD2 monoklonal antikor Dinutiksimab** uygulanır.
- Tedavide ^{131}**I- MIBG** de kullanılabilir.
- İmmünoterapi ve tümör aşıları gibi yeni tedaviler de uygulanmaktadır.

WİLM'S TÜMÖRÜ (NEFROBLASTOMA-WT)

- **En sık 2–5 yaş arası çocuklarda görülür,** %93 unilateraldir.
- Çocuklarda böbreğin en sık primer malign tümörüdür. Nöroblastomdan sonra en sık 2. malign abdomen tümörüdür. En sık metastaz akciğer, bölgesel lenf nodu ve karaciğerdir.
- Sıklıkla **sporadik** olmasına karşın, %1–2 hasta OD kalıtılan familyaldir. **Familyal olgular daha küçük yaşta ortaya çıkar ve daha sık bilateraldir.** 17q'da FWT1 ve 19q13'de FWT2 geni ile ilişkilidirler.
- **11p13'de Wilm's tümörü 1 (WT1) geni ve aniridi geni PAX6 bulunur.**

  11p13 delesyonu WT1 geni delesyon → WAGR sendromu (**W**ilm's tümörü, **A**niridi, **G**enitoüriner malformasyon, **M**ental retardasyon)

  WT1 missens mutasyonları → Denys-Drash sendromu (Wilm's tümörü, mezanşimal skleroz ile birlikte erken başlangıçlı renal yetmezlik ve erkek yalancı hermafroditizm

  WT1 germline mutasyonları → Genitoüriner anomalilere (böbrek hipoplazisi, füzyonu-at nalı böbrekler ve

Klinik Bilimler 147. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 098

WT2 delesyonu → Bechwith-Wiedemann sendromu (organomegali, makroglossi, omfalosel, hemihipertrofi. **Bu sendromda Wilms tümörü gelişme riski %3-5'dir.**

Wilm's tümörüyle ilişkili sendrom ve anomaliler

- WAGR sendromu
- Beckwith - Wiedemann sendromu
- Denys - Drash sendromu
- Fankoni anemisi
- Frasier sendromu
- Pearlman sendromu
- Trizomi 18

KLİNİK BULGULAR

- **Abdominal kitle en sık görülen bulgudur. Tesadüfen** banyo sırasında ya da giysi değiştirilirken **fark edilir.** Düzgün ve serttir, **kalsifiye olmaz, orta hattı geçebilir. Solunumla hareket etmez.**
- Karın ağrısı ve kusma
- **Hematüri** (%10-25), **Hipertansiyon** (%25; hiperreninemi, renal arter basısı ve renal iskemiye bağlı), hızlı abdominal büyüme-anemi (renal parankim veya pelvis içine kanama), **inferior vena cava ve sağ atrium trombüsü (%4-10)**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147.Makrozomik makroglossik hipoglisemik bebek. Hangi tümör gelişebilir?
-Wilm's

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Klinik Bulgular

- Tümör EN SIK **abdomenden (EN SIK adrenal bez)** çıkar. En sık metastaz yeri **kemik iliğidir.**
- **Abdominal NB**
  - **Kitle (orta hattı geçen,** sert, **kalsifiye**, hemorajik, **düzensiz, hassas olmayan)**
  - **Virchow nodülü:** Supraklavikular mavi- mor nodül
  - **PEPPER SENDROMU**: Karaciğere masif metastaz ile oluşur. Hepatomegali ve asit vardır
- **Torakal NB**
  - Solunum sıkıntısı ve **VCS sendromu**na neden olur. **Posteriyor mediyastenden** çıkar.
- **Servikal NB**
  - **HORNER SENDROMU:** Unilateral **pitozis, miyozis, anhidrozis ve enoftalmiye** neden olabilir.
  - **İris heterokromisi** eşlik edebilir.
- **Paravertebral NB**
  - **Spinal kord kompresyonuna** neden olur.
- **Rakun gözü görünümü:** Orbitaya metastaz ile proptozis ve periorbital ekimoz
- **Opsoklonus-miyoklonus-ataksi sendromu (Kinsbourne sendromu): Otoimmün,** paraneoplastik sendromdur. İlk başvuru bulgusu olabilir, **iyi prognostiktir.**
- **KERNER-MORRİSON SENDROMU: Diyare** ile karakterizedir. **VİP** salınımına bağlıdır.
- **Hipertansiyon (katekolamin salınımına bağlı)**
- **HUTCHİNSON SENDROMU: Topallama, kemik ağrısı ile karakterizedir.** Kemik ve kemik iliğine metastaz vardır.
- **Kemik iliği yetmezliği**-pansitopeni (kemik iliği tutulumu)
- **Tümör lizis sendromu ve DİC**

Tanı

- NB genellikle düz radyografi, BT **(kalsifiye, hemorajik)** veya MRG'de kitle olarak saptanır.
- **Tümör dokusunun biyopsisi** ile patolojik tanı konur.
- Kemik iliğinde **tipik rozet formasyonu ve idrarda yüksek VMA ve HVA** tanısaldır.
- **I-123 MIBG sintigrafisi hastalığın yayılımını belirlemek için kullanılır.**
- **Gangliosid GD2** genellikle **nöroblastom hastalarının kanında artar.**

Uluslararası NÖROBLASTOM Risk Grubu Evreleme Sistemi

L1	• Lokaliz tümör, göğüs, karın gibi hayati olmayan alanlarda lokalize tümör
L2	• Lokalize yayılım
M	• Kemik, kemik iliği, karaciğer, uzak lenf nodları veya diğer organlara yayılım
MS	• 18 ay altı, karaciğer, cilt veya kemik iliği tutulumu olan, kemik tutulumu olmayan, L1 veya L2 evre tümör

Tedavi

- L1 ve L2 için sadece cerrahi yeterlidir.
- Yüksek riskli olgularda yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonunu takiben **13-cis retinoik asit (isotretinoin)** ile beraber **antigangliozid GD2 monoklonal antikor Dinutiksimab** uygulanır.
- Tedavide ^{131}I- MIBG de kullanılabilir.

WİLM'S TÜMÖRÜ (NEFROBLASTOMA-WT)

- **En sık 2–5 yaş arası çocuklarda görülür,** sıklıkla unilateraldir.
- Çocuklarda böbreğin **en sık** primer malign tümörüdür. En sık metastaz yeri **akciğerlerdir.**
- Sıklıkla **sporadiktir.** Familyal olgular daha küçük yaşta ortaya çıkar ve sıklıkla bilateraldir.

11p13 delesyonu WT1 geni delesyon → WAGR (Wilm's, Aniridi, Genitoüriner malformasyon, MR)

Klinik Bilimler 147. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 036

WT2 delesyonu → Bechwith-Wiedemann (organomegali, makroglossi, omfalosel, hemihipertrofi)

Wilm's Tümörüyle İlişkili Sendrom ve Anomaliler

• WAGR sendromu • Beckwith-Wiedemann sendromu • Denys-Drash sendromu • Fankoni anemisi	• Frasier sendromu • Pearlman sendromu • Trizomi 18

Klinik Bulgular

- **Abdominal kitle en sık** bulgudur. Düzgündür, serttir, **kalsifiye olmaz, orta hattı geçebilir.**
- **Hematüri, Hipertansiyon, inferior vena cava ve sağ atrium trombüsü**
- **Polisitemi** (eritropoetin üretimi), **hiperkalsemi** (parathormon benzeri madde artışı)
- **Kronik hastalık anemisi, trombositoz, edinsel von Willebrand, Faktör VII eksikliği**

Tanı ve Ayırıcı Tanı

- **USG** tanı için yeterlidir. Tanı anında %10-15 **akciğerde coin lezyonları şeklinde metaztazı (en sık)** vardır.
- **Metakronoz:** Tümörün relapsını değil, **karşı böbrekte yeni bir tümör oluşumunu ifade eder.**

Willm's tümöründe kötü prognostik faktörler: Büyük tümör, büyük yaş, **1 p, 16 q delesyonu,** ileri evre (III-IV), rekürren hastalık, anaplastik histoloji

- **Mezoblastik nefroma yenidoğanda en sık solid renal tümördür.**
- **Renal hücreli karsinom, Von Hippel Lindau ile ilişkili olabilir.**

YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

RABDOMİYOSARKOMA

- **En sık görülen (>%50) yumuşak doku tümörüdür.**
- En sık tutulan yerler: **Baş ve boyundur.**
  - En sık görülen ve prognozun en iyi olduğu tip: Embriyonal tip
  - En kötü prognoz: Alveolar tip
  - En nadir görülen: Pleomorfik tip

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147.Makrozomik makroglossik hipoglisemik bebek. Hangi tümör gelişebilir?
-Wilm's

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

46. Aşağıdaki çocukluk çağı tümörlerinden hangisinin ön mediastende yerleşmesi en az olasıdır?

CTS FOCUS

A) Tiroid karsinomu
B) Nöroblastom
C) Teratom
D) T hücreli lenfoblastik lenfoma
E) Timoma

Mediasteni tutan malignitelerin yerleşim yeri ayırıcı tanı için çok önemlidir.

Nöroblastom, süt çocukluğu döneminde en sık görülen malignitedir. **Nöral krestten** köken alır. Sıklıkla 2 yaş altında görülür.

Vücutta nöral krestin bulunduğu herhangi bir bölgeden çıkabilir. %70 **abdomende** görülür (genellikle adrenal bezden), %20 **torakstan (posteriyor mediastenden)** geriye kalan %10'luk kısım ise vücudun herhangi bir bölgesinden gelişebilir.

Tümörün yerleşim yerine göre, abdominal kitle (En sık yerleşim), **torakal kitle (posteriyor kitle),** servikal kitle (en sık solda; Horner sendromu), orbital ekimoz (rakun/panda gözü), subkutan nodüller (blueberry muffin) ile klinik bulgu verebilir.

Timus tümörleri (**timoma**), germ hücreli tümörler (**teratom**), **lenfomalar** ve **tiroid** tümörleri ön mediastende yerleşirler.

Doğru Cevap: B

47. Wilm's tümörü ile ilgili olarak aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?

A) En sık kemik iliğine metastaz yapar.
B) En sık kalsifiye olmayan, düzgün ve sert abdominal kitle şeklinde prezente olur.
C) Ultrasonografi tanıda kullanılabilir.
D) Polisitemi ve hiperkalsemiye neden olabilir.
E) Çocuklarda böbreğin en sık primer malign tümörüdür.

Wilm's tümörü, en sık **2-5 yaşında unilateral kalsifiye olmayan, düzgün ve sert abdominal kitle** şeklinde prezente olur. Çocuklarda böbreğin en sık primer **malign** tümörüdür. **En sık akciğere metastaz yapar. Hematüri, hipertansiyon, polisitemi** (aşırı eritropoietin üretimine bağlı); **hiperkalsemi** (parathormon benzeri madde artışı), **trombositoz, edinsel von Willebrand hastalığına neden olabilir. Tanıda USG kullanılabilir.** Tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kullanılır.

Doğru Cevap: A

48. Aşağıdakilerden hangisi Wilm's tümöründe kötü prognostik faktörlerden birisi değildir?

A) Büyük tümör (>500 gram)
B) Küçük yaş
C) 1p, 16q delesyonu
D) Rekürren hastalık
E) Anaplastik histoloji

Wilms tümöründe büyük yaş kötü prognostik faktördür. Yukarıdakilere ilave olarak ileri evre (3,4) hastalıkta da prognoz kötüdür.

Willm's tümörü kötü prognoztik faktörler
- Büyük tümör (>500 gr)
- Büyük yaş
- 1p, 16q delesyonu

Klinik Bilimler 147. soru
Tusem Pediatri Q-book Soru Kitabı
Sayfa 055

49. Aşağıdaki böbrek hastalıklarından hangisine Wilm's tümörünün eşlik etmesi en olasıdır?

A) Nail patella sendromu
B) Denys-Drash sendromu
C) Alagille sendromu
D) Lowe sendromu
E) Fenilketonüri

Wilm's **tümörünün bilmemiz gereken pek çok özelliği var. Ama eşlik eden sendrom ve klinik durumlar, bunlar içerisinde en önemlileri!**

Wilm's tümörü (**nefroblastom),** çocuklarda böbreğin en sık görülen tümörüdür. En sık 2-5 yaşlar arası görülür. Bazı sendrom ve konjenital anomalilerle (genitoüriner anomali, aniridi, hemihipertrofi) birliktelik gösterir.

Wilm's tümörüyle ilişkili sendrom ve anomaliler
- WAGR sendromu
- Beckwith - Wiedemann sendromu
- Denys - Drash sendromu
- Fankoni anemisi
- Frasier sendromu
- Pearlman sendromu
- Trizomi 18

Doğru Cevap: B

50. Aşağıdakilerden hangisi Wilm's tümörü ile ilişkilidir?

A) Beckwith-Wiedemann sendromu
B) Medulloblastom
C) Opsoklonus-miyoklonus
D) Ataksi-telenjiektezi
E) Familyal polipozis koli

Willm's tümörü ve nöroblastoma tam hâkim olmadan sınava girmeyin....
Beckwith-Wiedemann, WAGR ve Denys-Drash sendromları Willm's tümörü ile ilişkili sendromlardır. **Doğru Cevap: A**

51. Aşağıdaki seçeneklerden hangisinde bir hastalık, beraberinde görülme riski artan yanlış kanser tipi ile verilmiştir?

A) Ataksi-telenjiektazi-lösemi
B) Nörofibromatozis-Santral sinir sistemi tümörü
C) Beckwith-Widemann sendromu-Hepatoblastom
D) Konjenital aniridi-Nöroblastom
E) Fankoni anemisi-Wilm's tümörü

Konjenital aniridi nöroblastomla DEĞİL Wilm's tümörü ile ilişkilidir!

Doğru Cevap: D

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Akut piyelonefritin en sık etkeni?
-E coli

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM — PEDİATRİ / NEFROLOJİ

RENAL TRANSPLANTASYON (RENAL TX)

- End stage böbrek hastalığında çocuklar için optimal tedavi canlı donörden erken renal transplantasyondur. Daha az başarılı olsa da kadavra transplantasyonu da kullanılmaktadır.
- **En sık son dönem böbrek hastalığına ilerleyen herediter-metabolik hastalıklar:**
  - ✓ Juvenil nefronoftizis/medüller kistik hastalık
  - ✓ Konj.nefrotik sendrom
  - ✓ Alport sendromu
  - ✓ Nefropatik ve juvenil sistinozis
  - ✓ Oksaluri ile primer oksalozis
  - ✓ Polikistik böbrek hastalığı (infantil ve adult)
  - ✓ Nail-patella sendromu

+ Pediyatrik Hastalarda Canlı Donör ya da Kadaverik Renal Tx Kriterleri:
  - ✓ Renal yetmezlik (Kronik veya herhangi bir etiyoloji ile oluşan son dönem böbrek hastalığı)
  - ✓ Adult böbreğin yerleşebilmesine uygun yaş ve kilo, iyi nutrisyonel durum
  - ✓ Şunların yokluğu:
    - ○ Aktif enfeksiyon, ağır mental retardasyon, obstrukte üriner yol
    - ○ Gastrointestinal ya da kardiovaskuler hastalık
    - ○ Ağır psikososyal bozukluk, tedaviye uyumsuzluk, sensitizasyon, masif obesite

Çocuklarda renal transplantasyon sonrasında tekrarlama olasılığı en yüksek primer böbrek hastalığı membranoproliferatif glomerülonefrit tip II'dir. Nakil sonrası **graft kaybına yol açma olasılığı en yüksek** primer böbrek hastalığı fokal segmental glomerüloskleroz dur. **Böbrek nakli sonrası tekrarlayabilen hastalıklar** FSGS, atipik hemolitik üremik sendrom, membranöz nefropati ve IgA nefropatisidir. **Alport sendromu tekrarlamaz.**

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

- **Hayatın ilk yılında erkeklerde, daha sonra ise kızlarda** sıktır. Kızlarda infansi döneminde ve tuvalet eğitiminde pik yapar.
- Kızlarda %75-90 neden **E.coli**'dir. Bunu Klebsiella ve Proteus izler.

Klinik Bilimler 148. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 318

+ Tip 2 mannoz rezistan fimbrialı E.Coli'ler (P-fimbrialı) üroepitelyal membrana ve eritrositler üzerindeki reseptöre bağlanabilir ve sık piyelonefrit yaparlar. Mannoz sensitif tip1 fimbrialı E.colilerin piyelonefritte rolü yoktur.

PİYELONEFRİT

- **Renal parankim tutulmuşsa piyelonefrit, tutulmamışsa piyelit** söz konusudur.
- **Sistemik semptomlar vardır: Ateş**, kusma, karın ağrısı, halsizlik, nadiren diyare vardır.
- Yenidoğanlar emmeme, irritabilite, ağırlık kaybıyla gelebilir. Tek bulgu ateş ve **uzamış sarılık** olabilir.
- Titreme, karın ağrısı, **kostovertebral** açı **hassasiyeti** sıktır.
- Renal hasar, piyelonefritik skara gidebilir. Kronik pyelonefrit asemptomatik olabilir. Renal skar gelişmiş ise arteriyel HT olabilir.

318

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Akut piyelonefritin en sık etkeni?
-E coli

ESCHERİCHİA COLİ

E. coli gastrointestinal sistem flora üyesidir. Koliform bakteriler arasında barsakta en fazla bulunan bakteridir.

Peritriş kirpikleri ile hareketlidir. Bazı suşlar kapsüllüdür. IMVIC (++--)'dir.

Laktoz pozitiftir ve EMB agarda metalik refle veren sarı yeşil koloniler oluşturur.

E. coli'ye bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyonlarından P pili sorumluyken, menenjitten K1 kapsül antijeni (siyalik asit yapıda) sorumludur. Özellikle nefropatojen E. coli suşları tipik olarak hemolizin salgılar.

Klinik Bilimler 148. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 115

Klinik

E. coli tüm yaş gruplarında üriner sistem (sistit, pyelonefrit vb) enfeksiyonlarının en sık rastlanan etkenidir. Sistitte hakim olan semptomlar sık idrara çıkma ve dizüridir.

Pyelonefritte ise ateş, titreme ve yan ağrısı vardır. Hematojen renal apselerin ise en sık rastlanan etkeni S. aureus'tur.

Asemptomatik bakteriüride tedavi endikasyonları

Asemptomatik bakteriüri diyebilmek için ardışık idrar kültürlerinde > 10^5 CFU/ml bakteri üremesi gerekir.

1. **İnvaziv genitoüriner işlem uygulanmasından önce**
2. **Gebelik**
3. **Renal transplantasyon ve immünsüpresyon durumunda,**

Kateterize hastaların asemptomatik bakteriürilerinin tedavi edilmesine gerek yoktur.

Kişi sıvı tüketimine zorlanmadan (çünkü idrarın en az 4 saat mesanede beklemesi gerekir) sabah ilk idrar (orta akım idrarı) steril kaba alınmalıdır. **İdeal olan 2 saat içerisinde örneğin laboratuvara iletilmesidir,** fakat mümkün değilse tercih edilmemesine rağmen 24 saate kadar buzdolabında bekletilebilir.

- Kateterde birikmiş idrardan
- İdrar torbasından ve
- 24 saatlik idrarlardan kültür yapılmaz.

Steril piyüriye (idrarda lökosit olmasına rağmen kültürde üreme olmaması durumu) neden olan etkenler: Anaerob bakteriler (lactobacillus, peptostreptococcus vb.), Chlamydia, ureaplasma, mycobacterium tuberculosis, leptospira ve funguslar'dır.

İdrar patojeni olmayan etkenler: Bacillus, Lactobacillus, viridans streptokok (A. urinae hariç), difteroidler (C. urealyticum hariç).

İdrarda panik değer bildirimi yapılacak etkenler:

- Hamile kadınların 35- 37. gestasyon haftalarında Streptococcus agalactiae izolasyonu
- İdrarda M. tuberculosis izolasyonu
- Dirençli bakterilerin örneğin; VRE, MRSA, ESBL ve karbapeneme dirençli enterik basillerin kültürde üremesi durumunda
- İdrarda schistosoma yumurtası veya onchocerca volvulus mikrofilaryasının saptanması

E. coli'nin en sık etken olduğu hastalıklar

- Doğurganlık çağındaki kadınlarda hastane dışında gelişen akut sistitin en sık etkenidir (2. sıklıkta S. saprophyticus).
- Benign nedenlere ikincil gelişen kolanjit varlığında safrada en sık saptanan patojendir.
- Hastanelerde katetere bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyonlarda en sık rastlanan etkendir.
- Kronik bakteriyel prostatite en sık neden olan etkendir.

Sepsis, genellikle yenidoğanlarda E. coli'ye bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyonu sonucunda meydana gelir. Çünkü yenidoğanlarda IgM antikorları yeterli seviyede değildir.

E. coli ve B gurubu streptokoklar yenidoğanda meydana gelen menenjitin en sık rastlanan etkenleridir. Menenjit oluşturan E. coli kökenlerinin % 75'i K1 kapsül antijenine sahiptir ve bu antijen N. meningitidis'in grup B kapsüler polisakkariti ile çapraz reaksiyon verir.

115

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Akut piyelonefritin en sık etkeni?
-E coli

TANIMLAR

Relaps: Tedaviye rağmen aynı mikroorganizma ile bakteriürinin **2 hafta** içerisinde tekrarlamasıdır.

Reinfeksiyon (yeniden infeksiyon): **Farklı bir mikroorganizma** ile infeksiyonun tekrarlamasıdır.

Papiller nekroz, pyelonefritin akut komplikasyonudur.

Pyelonefrit: Böbrek parankimi ve pelvikalisiyel sistemin semptomatik infeksiyonudur.

İntrarenal apse, bakteriyemi sırasında veya ciddi pyelonefritin komplikasyonudur.

Perinefritik apse: Renal parankim veya kan yoluyla gelen mikroorganizmanın böbreği çevreleyen yumuşak dokuda apseye neden olmasıdır.

Yenidoğan ve yaşlı popülasyon dışında üriner sistem infeksiyonları **kadınlarda** erkeklerden daha fazla görülür.

BAKTERİÜRİ VE ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ

- Erişkin erkeklerde bakteriüri en sık prostat hipertrofisine bağlı olarak gelişir.
- Kadınlarda, diabet asemptomatik bakteriüri ve üriner sistem infeksiyonu riskini 2-3 kat arttırır.
- Gebelerde üriner sistem infeksiyonları sıklıkla **asemptomatik** (dizüri, pollaküri olmadan) **bakteriüri** şeklindedir.
- Gebelik döneminde mutlaka taranmalı ve tedavi edilmelidir.
- Aksi halde preterm doğum, perinatal mortalite, annede pyelonefrit ve mortaliteye neden olabilir.

Klinik Bilimler 148. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 428

ETİYOLOJİ

- Üriner sistem infeksiyonlarının %95'inden tek bakteri sorumludur.
- **E. coli** hem **toplum kaynaklı** hem de **hastanede gelişen (nozokomiyal)** infeksiyonlardan **en sık** sorumlu etkendir.
- **Cinsel aktif genç bayanlarda Staphylococcus saprophyticus akut sistitin %5-15'inden sorumludur.**
- Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonlarında; özellikle yapısal anomaliler (tıkayıcı üropati, nörojenik mesane vb.) varsa etken Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, enterokok ve stafilokok gibi bakterilerdir.
- Yapısal anomaliler varlığında idrarda birden fazla mikroorganizma etken olabilir.
- E.coli sıklıkla toplum kaynaklı infeksiyonlarda etkenken, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter ve Proteus, enterokok ve stafilokoklar genellikle hastane kaynaklı infeksiyonlara neden olur.
- **S. aureus** hematojen yolla böbreğe ulaşarak **intrarenal** veya **perirenal apse** yapabilir.

PATOGENEZ

- Bakteriler üriner sisteme başlıca 3 yolla ulaşır ve yayılır; 1. Asenden yol, 2. Hematojen yol, 3.Lenfatik yol
- Kadınlarda en sık asenden yolla olur, üretra kısa olup, vajina ve periüretral alandan kolonizasyonu takiben gelişebilir.
- Hematojen yol; kan yoluyla etkenin böbrek parankimine ulaşmasıdır. S.aureus hematojen yolla böbreklere ulaşır.

Üriner sistem infeksiyonlarında konak savunma mekanizmaları
Mekanizmalar
1. İdrarın osmolaritesi, pH değeri, idrar akımı üriner sistem mukozası
2. Bakteriyel yapışmayı önleyen yapılar; mesane mukopolisakkaritleri, sekretuvar IgA
3. Enflamatuvar yanıt
   + Polimorfonükleer lökositler (nötrofiller)
   + Sitokin yanıtı
   + İmmun sistem (Humural ve hücresel immun sistem)
   + Erkeklerde prostat salgıları

- E.coli'nin bazı serotiplerinde (O1,O2,O4 vb.) ve Klebsiella 'nın bazı serotiplerinde üriner sistem infeksiyonu sıktır.
- **P. fimbrialar** üropatojen E. coli suşlarında daha fazla bulunur.
- Tip 1 fimbrialar mannoza duyarlıdır, sistite neden olan tüm E.coli'de tip 1 fimbria bulunur.
- S.aureus nadiren sistite ve pyelonefrite neden olur.
- S.saprophyticus sıklıkla sistit (alt üriner sistem infeksiyonu) etkenidir.
- Kadınlarda periüretral bölgede Enterobacterelas (eski adı Enterobactericea) ailesi üyelerinin kolonizasyonu üriner sistem infeksiyonları patogenezinde **en önemli** faktördür.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Akut piyelonefritin en sık etkeni?
-E coli

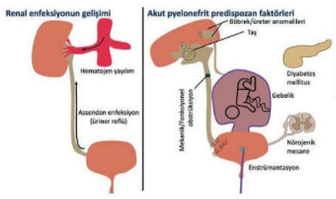
- Akut ya da kronik TİN olarak 2 gruba ayrılır:
  - **Akut TİN** hızlı bir klinik başlangıcı vardır ve interstisyel ödem, lökosit infiltrasyonu ve tübül hasarı ile karakterizedir.
  - **Kronik TİN** belirgin mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, interstisyel fibrozis ve yaygın tübüler atrofi ile karakterizedir.

TİN Nedenleri

İnfeksiyonlar	Toksinler
Akut bakteriyel pyelonefrit Kronik pyelonefrit Diğer infeksiyonlar (virüsler, parazitler)	Akut hipersensitiv interstisyel nefrit Analjezikler Ağır metaller, kurşun, kadminyum
Metabolik hastalıklar	**Fiziksel faktörler**
Ürat nefropatisi Nefrokalsinozis Oksalat nefropatisi	Kronik üriner trakt obstrüksiyonu Neoplazmlar Multiple myelom
İmmünolojik reaksiyonlar	**Vasküler hastalıklar**
Transplant rejeksiyonu Sjögren sendromu Sarkoidoz	**Diğer**
	Nefronofitizis İdiyopatik interstisyel nefrit

PYELONEFRİT VE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

- Pyelonefrit tübül, interstisyum ve renal pelvisin bakteriyel enfeksiyonu ile oluşan **yaygın pürülan inflamasyonudur.**
- Akut pyelonefrit üriner kanalın bakteriyel enfeksiyonu ile
- Kronik pyelonefrit ise daha kompleks bir hastalıktır; ba
  vezikoüreteral reflü (VUR) ve obstrüksiyon gibi faktörler r



Klinik Bilimler 148. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 204

Akut Pyelonefrit:

- Sıklıla **enterik gram negatif basiller** neden olur.
- En sık nedeni **E. coli'dir.** Diğer önemli nedenleri Proteus, Klebsiella, Enterobacter ve Pseudomanas türleridir.
- Bakteri böbreğe hematojen ya da asendan yolla gelebilir. En sık ve en önemli yol alt üriner traktan **asendan yolla** bakterinin böbreğe gelmesidir. Hematojen yayılım sepsis, enfektif endokardit sırasında bakterilerin böbreklere ekilimi ile oluşur.

Pelonefrit Gelişiminde Predispozan Durumlar:

- Cinsiyet ve yaş (1-40 yaş arası kadınlarda daha sık)
- **Üriner staz** (gebelik, BPH gibi)
- **VUR** (asendan enfeksiyonun en önemli nedeni)
- **Mesane kateterizasyonu**
- **Diabetes mellitus**
- İmmünsüpresyon ve immünyetmezlik durumları
- Kortekste sarı ışınsal çizgiler halinde medullaya uzanan süpürasyon odakları veya sarımsı renkte yüzeyden kabarık apse odakları izlenebilir.
- **Karakteristik histolojik özelliği polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu** ve hiperemi ile tübüllerden başlayan ve parankime ilerleyen **apse** oluşumu ve **likefaksiyon nekrozudur.** Tutulum karakteristik olarak yamalı tarzdadır. Glomerüller genellikle **etkilenmez.**
- **Komplikasyonları:**
  - Piyonefroz (renal pelvisin püy ile dolması)
  - Nekrotizan papillit (papilla nekrozu)
    - Perinefritik apse
    - Şok ile seyreden gram negatif sepsis

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Akut piyelonefritin en sık etkeni?
-E coli

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- **Glukoz intolerans, HT, perikardit/KMP, hiperlipidemi, kanamaya yatkınlık ve asidoz**

TEDAVİ

Asidoz

- HCO_3'ı 22mEq/lL üzerinde tutmak için **Bicitra ya da $NaHCO_3$** tabletleri kullanılır.

Büyüme

- Boyu -2SD olanlara rekombinant GH tedavisi gerekebilir. Tedavi hasta 50 persentile ulaşıncaya, final boya erişinceye ve renal tx'a dek sürdürülür.

Beslenme

- Diyetten fosfor, K ve Na çıkarılır. Protein alımı 2.5 g/kg/24 saat olarak kısıtlanır. Suda eriyen vitaminlerin replasmanı gerekir. Genellikle yağda eriyen vitaminlerin replasmanı gerekmez. Diyet orta zincirli yağ asitlerinden zengin olmalıdır.

Renal Osteodistrofi

- **En sık sekonder hiperparatiroidizme ikincil gelişir.**
- Kas zayıflığı, kemik ağrıları ve minör travmalarda kırıklar olabilir.
- **Raşitik değişiklikler, varus ve valgus deformitesi, femur epifiz başında düzleşme, serum Ca'da azalma, serum fosfor ve ALP'de artış** olarak kendini gösterir. Radyografik olarak **el, dirsek ve dizde genişlemiş metafizlerle** birlikte **subperiostal kemik rezorpsiyonu** görülür.
- Tedavide **diyette fosfor kısıtlaması, kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat gibi fosfor bağlayıcıları** kullanılır. **Esas tedavi vit D verilmesidir.**

Adinamik Kemik Hastalığı

- Osteomalazi bulguları ile karşımıza çıkar. PTH'nın aşırı supresyonu nedeni ile oluşmaktadır.

Anemi

- **Nedenleri:**
  - Yetersiz eritropoietin yapımı, Fe eksikliği, Folik asit ve vit B12 eksikliği, Eritrosit ömrünün kısalması, Gizli kan kayıpları, Kronik enfeksiyon/inflamasyon, Hiperparatiroidizme sekonder gelişmiş kemik iliği fibrozisi

Renal Transplantasyon (renal tx)

- **En sık son dönem böbrek hastalığına ilerleyen herediter-metabolik hastalıklar:**
  - Juvenil nefronoftizis/medüller kistik hastalık, konj.nefrotik sendrom, Alport sendromu, Nefropatik ve juvenil sistinozis, Oksaluri ile primer oksalozis, Polikistik böbrek hastalığı (infantil ve adult), Nail-patella sendromu
- Çocuklarda renal transplantasyon sonrasında **tekrarlama olasılığı en yüksek** primer böbrek hastalığı MPGN tip II'dir. Nakil sonrası **graft kaybına yol açma olasılığı en yüksek** primer böbrek hastalığı FSGS'dir.

+ **Böbrek nakli sonrası Alport sendromunun tekrarlaması beklenmez.**

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Klinik Bilimler 148. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 108

+ **Tip 2 mannoz rezistan fimbriali E.Coli'ler (P-fimbriali) üroepitelyal sık piyelonefrit yaparlar. Mannoz sensitif tip1 fimbriali E.colilerin piyelonefritte rolü yoktur.**

PİYELONEFRİT

- **Sistemik semptomlar vardır: Ateş**, kusma, karın ağrısı, halsizlik, nadiren diyare vardır.
- Yenidoğanlar emmeme, irritabilite, ağırlık kaybı, ateş ve **uzamış sarılık**
- Titreme, karın ağrısı, **kostovertebral açı hassasiyeti** sıktır.

Üriner Sistem Enfeksiyonu Risk Faktörleri

• Dişi cinsiyet • Sünnet olmama • VUR, Obstrüktif üropati • Yanlış tuvalet eğitimi • Voiding disfonksiyonu	• Arkadan öne perine temizliği • Enterobius vermicularis enf. • Kabızlık • P fimbriali bakteriler • Üretrayla ilgili aletli girişim	• Anatomik anomaliler (örn. labiyal adezyon) • Nörojenik mesane • Gebelik • Anne sütü almama

SİSTİT

- **Dizüri, ürgency, poliüri, suprapubik ağrı, inkontinans, pis kokulu idrarla** seyredebilir. **Ateş ve renal hasar olmaz.** E. Coli sistitinde hematüri sıktır.

ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ

- **İnfeksiyonun hiçbir manifestasyonu olmadan idrar kültürü pozitifliği** olmasıdır, sıklıkla kızlarda gözlenir. Benigndir. **Renal hasar yapmaz.**

İYE'de Tanı

- Kesin tanı için idrar kültürü gerekir.
- İnfantlarda kültür **steril torba ile alınırsa ancak negatifse sonuç anlamlıdır.** Pozitif kültür sıklıkla kontaminasyonu yansıtır. **İdrar analizi pozitif, hasta semptomatik ve >100000 aynı koloniden üreme varsa anlamlı kabul edilebilir.**

Steril Piyüri Nedenleri

• Dehidratasyon • Renal tbc ve abse • Nefrolitiyazis	• Üreter ve mesaneye komşu inflamasyon (akut apandisit, crohn) • İnterstisyel nefrit (eozinofililer) • Tedavisi tamamlanmamış İYE

- **Piyüri (idrarda lökosit) enfeksiyon** düşündürür. Ama **piyüri olmadan enfeksiyon, enfeksiyon olmadan piyüri** bulunabilir.
- **Nitrit** ve **lökosit esteraz idrar enfekte ise pozitiftir.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Akut piyelonefritin en sık etkeni?
-E coli

ENTEROBACTERALES (ENTEROBACTERİACEA)

Çoğu barsak florasında bulunmasına rağmen bazıları patojendir.

Enterobacteriacea Ailesi Bakterilerin Laktoza Etkisi

Laktozu fermente edenler	Yavaş laktoz fermentasyonu	Laktozu fermente etmeyenler
Escherichia coli (Mavi-yeşil refle veren koloniler)	Serratia (Kırmızı pigmentli koloni)	Salmonella (patojen) Shigella (hareketsiz, patojen)
Klebsiella spp (Geniş bir kapsülü var, mukoid koloni ve hareketsiz)	Citrobacter Providencia Arizona	Proteus (sıvanma, bugu, buhar hareketi ve üreaz pozitiftir, taş yapar)
Enterobacter aerogenes (E. agglomerans yeşil pigmentli koloni)	Edwardsiella Erwinia	Yersinea enterocolitica Morganella

Genel Özellikler

1. **Gram negatif basil**
2. Fakültatif anaerob (oksidasyon + fermentasyon)
3. **Katalaz pozitiftir.**
4. **Oksidaz negatif** yani sitokrom oksidaz enzimleri yoktur (Plesiomonas shigelloides hariç).
5. **Peritrikoz flagellayla hareketlidir (Shigella ve Klebsiella hareketsiz). Yersinea enterocolitica 22 °C hareketli, 37 °C'de harehetsizdir.**
6. Glikozdan asit ve gaz oluştururlar (S. typhi, Shigella ve Yersinea gaz oluşturmaz).
7. Nitratı nitrite indirgerler.
8. **MacConkey (MAC) ve eosin methylene blue (EMB) agarda iyi ürerler. Bu besiyerlerinde bakterinin laktoza etkisi araştırılır.**

Antijenleri

O Antijeni: Gram negatif bakterilerde lipopolisakkarit'in polisakkarit kısmını oluşturur. Isıya (110 °C'de 2 saat) ve alkole (%96'lık 4 saat) dirençlidir. O antijenine karşı meydana gelen antikorlar IgM sınıfındandır. Aglutinasyon oda ısısında en geç 18 saat içinde meydana gelir ve ince flakonludur (kum tanesi). Gram negatif bakteriler O antijenine göre tiplere ayrılır. Buna göre Salmonella'ların 1500 E. coli'nin 150 tipi tanımlanmıştır.

H Antijeni: Protein yapıda kirpik (flagella) antijenidir. Sadece hareketli kökenlerde bulunur. Alkole ve ısıya (60 °C'de) duyarlıdır. H antijenine karşı oluşan antikorlar genelde IgG sınıfındandır. Klebsiella, Shigella, Salmonella gallinarum ve S. pullorumda H antijeni bulunmaz.

Kapsül (K Antijeni): Polisakkarit yapıdadır. O antiserumu ile aglutinasyonu engelliyebilir. Isıya dirençlidir. Alternatif kompleman yolunu inhibe ederek opsonizasyonu engeller.

Vi Antijeni: Polisakkarit yapıda bir kapsül antijenidir. Salmonella taşıyıcılığını gösterir. Normalde bulunmadığından düşük titreleri dahi pozitiftir. Ticarette kullanılan suşlar Citrobacter freundi'den elde edilir. S. typhi dışında S. paratyphi C (hirtfeldi), S. dublin ve E. coli'de bulunabilir.

Üreaz pozitif mikroorganizmalar
- Helicobacter pylori (En önemli virülans faktörü üreaz)
- Proteus spp. (Taş yapan gram negatif bakteri)
- Corynebacterium urealyticum (Taş yapan gram pozitif bakteri)
- Ureoplasma urealyticum. (Taş yapar, gramla boyanmaz)
- Yersinea spp.
- Brucella spp.
- Cryptococcus neoformans (kapsüllü mantar)

IMVIC (İ: indol, M: Metil red, V: Voges proskauer, C: Sitrat) bakılabilir. E. coli (++ --), klebsiella ve enterobakter (--++)'dir.

Mikrobiyolojide gram negatif bakteri identifikasyonu için kullanılan yöntemlerden **indol testi bakterinin triptofandan indol oluşturma yeteneğini ölçer, metil red reaksiyonu bakterinin glikoz metabolizması sonucu pürivat'tan miks asit fermentasyonu yapabilmesini test eden bir yöntemdir. Vagos-Proskauer (VP) reaksiyonu ise butanediol fermentasyonu sonucu asetoin oluşumunu test eder.**

ESCHERİCHİA COLİ

E. coli gastrointestinal sistem flora üyesidir.

Peritriş kirpikleri ile hareketlidir. Bazı suşlar kapsüllüdür.

Laktoz pozitiftir ve EMB agarda metalik refle veren sarı yeşil koloniler oluşturur.

Klinik Bilimler 148. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 047

Klinik

E. coli tüm yaş gruplarında üriner sistem (sistit, pyelonefrit vb) enfeksiyonlarının en sık rastlanan etkenidir. Sistitte hakim olan semptomlar sık idrara çıkma ve dizüri'dir.

Pyelonefritte ise ateş, titreme ve yan ağrısı vardır. Hematojen renal apselerin ise en sık rastlanan etkeni S. aureus'tur.

İdrarda Panik Değer Bildirimi Yapılacak Etkenler:

- Hamile kadınların 35- 37. gestasyon haftalarında Streptococcus agalactiae izolasyonu
- İdrarda M. tuberculosis izolasyonu
- Dirençli bakterilerin örneğin; VRE, MRSA, ESBL ve karbapeneme dirençli enterik basillerin kültürde üremesi durumunda
- İdrarda schistosoma yumurtası veya onchocerca volvulus mikrofilaryasının saptanması

E. coli'nin En Sık Etken Olduğu Hastalıklar

- Doğurganlık çağındaki kadınlarda hastane dışında gelişen akut sistitin en sık etkenidir (2. sıklıkta S. saprophyticus).
- Benign nedenlere ikincil gelişen kolanjit varlığında safrada en sık saptanan patojendir.
- Hastanelerde katetere bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyonlarda en sık rastlanan etkendir.
- Kronik bakteriyel prostatite en sık neden olan etkendir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Akut piyelonefritin en sık etkeni?
-E coli

TEDAVİ

- Tedaviye karar verirken; hastanın önceki antibiyotik kullanım öyküsü, hastane veya YBÜ'lki bakteri florası, infeksiyon etkenleri ve direnç durumları, altta yatan hastalıklar, hastaya ait kültür sonuçları açısından değerlendirilmelidir.
- ÇİD ile infeksiyon riski taşıyan hastalarda ampirik tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler (A.baumannii, MRSA ve Legionella pneumophila'yı kapsayan) başlanmalıdır.
- Tedavi öncesi mutlaka kan, DTA, BAL kültürleri alınmalı, kültür sonuçlarına göre tedavi gözden geçirilmelidir.
- Gerekirse izole etkene göre spektrum daraltılmalı yada genişletilmelidir.
- Tedavi süresi 7 gün yeterlidir, ancak etken Paeruginosa, Acinetobacter baumannii veya MRSA ise ve multilob tutulum varsa 14-21 gün süreyle uygulanabilir.
- Sağlık bakımıyla ilişkili pnömonilerin ampirik tedavisinde sefepim veya meropenem+fluorokinolonlar ve vankomisin kombinasyonu verilebilir.

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI

- Üriner sistem infeksiyonları; asemptomatik bakteriüriden sistit, piyelonefrit ve sepsise kadar değişen geniş bir spektrum gösterir.
- Hastanede ve toplumda en sık görülen infeksiyonlardandır.
- **Bakteriüri:** İdrarda bakteri olmasıdır
- **Asemptomatik bakteriüri:** Hastada semptom olmaksızın belirgin bakteriüri olmasıdır.
- **Sistit:** Mesanenin semptomatik (dizüri, pollaküri) infeksiyonudur.
- **Pyelonefrit:** Böbregin ve pelvikalisiyel sistemin semptomatik infeksiyonudur.
- **2 gruba ayrılabilir;**
  1. **Komplike olmayan Üriner sistem infeksiyonu**: Yapısal ve nörolojik hastalığı olmayan, girişim uygulanmamış kişilerde görülen infeksiyondur.
  2. **Komplike Üriner Sistem infeksiyonu:** Fonksiyonel (nörojenik mesane vb.) ve yapısal anomalisi olan (taş veya sondası olan) kişilerde görülen infeksiyonlardır.
- **Erkeklerde, gebelerde, çocuklarda** ve **hastanede yatan hastalarda** gelişen infeksiyonlar **komplike üriner sistem infeksiyonu** olarak kabul edilir.

TANIMLAR

- **Relaps:** Tedaviye rağmen aynı mikroorganizma ile bakteriürinin 2 hafta içerisinde tekrarlamasıdır.
- **Reenfeksiyon (yeniden infeksiyon):** Farklı bir mikroorganizma ile infeksiyonun tekrarlamasıdır.
- **Pyelonefrit:** Böbrek parankimi ve pelvikalisiyel sistemin semptomatik infeksiyonudur .
- Papiller nekroz, pyelonefritin akut komplikasyonudur.
- İntrarenal apse, bakteriyemi sırasında veya ciddi pyelonefritin komplikasyonudur.
- **Perinefritik apse:** Renal parankim veya kan yoluyla gelen mikroorganizmanın böbreği çevreleyen yumuşak dokuda apseye neden olmasıdır. En sık etken S.aureus'dur.
- Yenidoğan ve yaşlı popülasyon dışında üriner sistem infeksiyonları kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür.

BAKTERİÜRİ VE ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ

- Erişkinlerde bakteriüri en sık prostat hipertrofisine bağlı olarak gelişir.
- Kadınlarda, diabet asemptomatik bakteriüri ve üriner sistem infeksiyonu riskini 2-3 kat arttırır.
- Gebelerde üriner sistem infeksiyonları sıklıkla asemptomatik (dizüri, pollaküri olmadan) bakteriüri şeklindedir.
- Gebelik döneminde mutlaka taranmalı ve tedavi edilmelidir.
- Aksi halde preterm doğum, perinatal mortalite, annede pyelonefrit ve mortaliteye neden olabilir.

Klinik Bilimler 148. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 188

ETİYOLOJİ

- Üriner sistem infeksiyonlarının %95'inden tek bakteri sorumludur.
- E.coli hem toplum kaynaklı hem de hastanede gelişen (nozokomiyal) infeksiyonlardan en sık sorumlu etkendir.
- Cinsel aktif genç bayanlarda Staphylococcus saprophyticus akut sistitin %5-15'inden sorumludur. Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonlarında; özellikle yapısal anomaliler (tıkayıcı üropati, nörojenik mesane vb.) varsa etken Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, enterokok ve stafilok gibi bakterilerdir.
- Yapısal anomaliler varlığında idrarda birden fazla mikroorganizma etken olabilir.
- E.coli sıklıkla toplum kaynaklı infeksiyonlarda etkenken, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter ve Proteus, enterokok ve stafilokoklar genellikle hastane kaynaklı infeksiyonlara neden olur.
- S.aureus hematojen yolla böbrege ulaşarak intrarenal veya perirenal apse yapabilir.

PATOGENEZ

- Bakteriler üriner sisteme başlıca 3 yolla ulaşır ve yayılır
  1. **Asenden yol**
  2. **Hematojen yol**
  3. Lenfatik yol
- Kadınlarda en sık asenden yolla olur, üretra kısa olup, vajina ve periüretral alandan kolonizasyonu takiben gelişebilir
- Hematojen yol; kan yoluyla etkenin böbrek parankimine ulaşması ile olur.
- S.aureus ve salmonella hematojen yolla böbreklere ulaşır.
- P fimbrialar üropatojen suşlarda daha fazla bulunur.
- Tip 1 fimbrialar mannoza duyarlıdır, sistite neden olan tüm E.coli'de tip 1 fimbria bulunur.
- Kadınlarda periüretral bölgede Enterobacterelas (eski adı Enterobacterica) ailesi üyelerinin kolonizasyonu üriner sistem infeksiyonları patogenezinde en önemli faktördür.

Üriner sistem infeksiyonlarında konak savunma mekanizmaları

Mekanizmalar

1. İdrarın osmolaritesi, pH değeri, idrar akımı üriner sistem mukozası
2. Bakteriyel yapışmayı önleyen yapılar; mesane mukopolisakkaritleri, sekretuvar IgA
3. Enflamatuvar yanıt
   + Polimorfonükleer lökositler (nötrofiller)
   + Sitokin yanıtı
   + İmmun sistem (Humural ve hücresel immun sistem)
   + Erkeklerde prostat salgıları

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

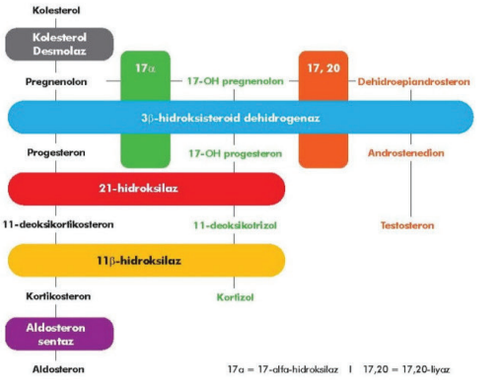
149.Feokromasitomada ne beklenir?
-Aşırı terleme

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

- En sık sebebi **21-hidroksilaz eksikliğidir:**
  - Glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezi defektlidir.
  - Androjenler artar ve neonatal olarak kazlarda ciddi dış genital virilizasyonu görülür.
  - Klasik formunda ciddi tuz kaybı olur ve hayatı tehdir eder.
  - Klasik olmayan formda klinik hafiftir.
  - 17-hidroksiprogesteron düzeyi artar.
- **11b-hidroksilaz ve 17a-hidroksilaz eksikliğinde** mineralokortikoid fazlalığı görülür:
  - Hipertansiyon tipiktir.
  - 11-deoksikortikosteron düzeyi artar.



Şekil: Adrenal bezde hormon üretimi

FEOKROMASİTOMA VE PARAGANGLİOMA

- Adrenal medullada **kromaffin hücrelerden** köken alan ve **ketakolamin** salgılayan tümörlerdir.
- Adrenal medulladan köken alırsa **feokromasitoma** (Feo), adrenal medulla dışındaki tümörlere **paraganglioma** denilir.
- Klasik **%10'lar kuralı** artık sadece **ekstraadrenal**, **bilateral** ve **malign** özellikleri için geçerlidir, çok daha **yüksek oranda** (%30-40) **kalıtsal** olduğu gösterilmiştir.

Kalıtsal Feokromasitoma Nedenleri

Sendrom	Gen	Özellik
MEN2A	RET	Medüller troid kanseri, Feo, hiperparatroidi
MEN2B	RET	Medüller troid kanseri, Feo, nöromalar, marfanoid görünüm
Von-Hippel Lindau	VHL	Feo, paraganglionoma, hemanjiyoblastom, **RCC (clear-cell),** paraneoplastik polistemi
Nörofibromatozis	NF1	Nörofibromlar, cafe au lait lekeleri, lisch nodülleri, gliomlar
Familyal paraganglionoma	SDH	Bölgesel paraganglionoma ve feo
		ları + Miksoma + endokrin tümörler

Klinik Bilimler 149. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 297

KLİNİK

- En sık görülen semptom başağrısıdır.
- Ataklar esnasında terleme, çarpıntı, baş ağrısı tipiktir.
- **Atakları provoke edebilen faktörler:** cerrahi, postür değişikliği, egzersiz, anksiyete ve bazı ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, opiatlar, metoklopromid, **anestezik ajanlar**, beta blokerler).
- Hipertansiyon devamlı ya da ataklar şeklinde olabilir (bazı kaynaklarda devamlı hipertansiyonun daha sık olduğu belirtilir).
- Diğer klinik bulgular arasında ortostatik hipotansiyon, angina, bulantı, kabızlık, hiperglisemi, diyabet, hiperkalsemi, solukluk, poliüri, güçsüzlük, eritositozis ve **dilate kardiyomiyopati** vardır.
- Koroner arter lezyonu olmadan **anjina pektoris** ve akut **miyokart infarktüsü** gelişebilir.
- Genellikle baş-boyun paragangliomları parasempatik sistemden köken alır ve ketakolamin sentezi görülmez.

TANI

- Feo şüphesi olan hastada yapılması gereken **ilk test** 24 saatlik **idrarda fraksiyone metanefrin** ölçümü olmalıdır (sensivite ve spesifitesi %98) (en spesifik test).

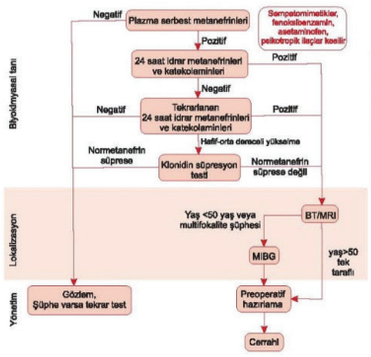
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

149.Feokromasitomada ne beklenir?
-Aşırı terleme

ADRENAL MEDULLA HASTALIKLARI

FEOKROMOSİTOMA

- Feokromositoma **kromaffin hücrelerden gelişir. Kadın ve erkeklerde eşit** oranda izlenir. **Paragangliomalar** ise **otonom ganglionlardaki embriyolojik** nöral krest hücrelerinin yolu boyunca kafa tabanından skrotuma kadar herhangi bir yerde ortaya çıkan benzer **ekstraadrenal tümörlerdir.** Kromaffin hücreler fetal yaşamda vücutta yaygın bulunur. **Sempatik ganglionlarla** ilişkilidir.
- **Doğumdan sonra kromaffin hücrelerin çoğu dejenere** olur, ancak adrenal medulladakiler kalır. Bu nedenle feokromositomaların %85-90'ı adrenal medulladan gelişir. Ancak **sempatik ganglionların bulunduğu her yerde görülebilir.**
- **Ekstraadrenal feokromositomalar karotiste, kalpte, aorta boyunca ve mesanede** yerleşebilir. En sık görülen ekstraadrenal lokalizasyon **aortik bifurkasyonun solunda, inferior mezenterik arterin aortadan çıktığı yerde** bulunan **Zuckerkandl organıdır.**
- **Bilateral feokromositomalar** genellikle **MEN tip 2A ve 2B** gibi ailesel sendromlarla ilişkili olarak görülür. Feokromositomanın birlikte görülebildiği diğer kalıtsal sendromlar **Von Hippel-Lindau hastalığı, nöroektodermal bozukluklar (Sturge-Weber ve tüberoskleroz), Carney sendromudur.**
- **10'lar kuralı tarihi bir sınıflamadır.** (%10 malign, bilateral, ekstraadrenal, ailevi, çocuklarda görülür).



Şekil: Feokromositoma algoritması

Klinik

- Feokromositoma, tümör tarafından salgılanan bioaktif bileşiklerin potansiyel

Klinik Bilimler 149. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı
Sayfa 146

- **Feokromositoma triadı baş ağrısı, çarpıntı ve terlemeden (diyaforez) oluşur.**
- **Kronik hipovolemi ve aşırı alfa-adrenerjik stimulasyon ve vazokonstriksiyon nedeni ile laktik asidoz bulguları gösterirler.** Çoğunda **kilo kaybı** vardır. Aşırı katekolamin salgısına bağlı **diyabet** gelişebilir. **Vücut ısısında yükselme** gözlenebilir. **Miyokard enfarktüsü** gibi kardiyovasküler komplikasyonlar veya serebrovasküler olaylar gelişebilir. Feokromositoma fark edilmeden ameliyat edilirse **ani ölüm** gelişebilir.

Tanı

- Feokromositoma tanısı **24 saatlik idrarda katekolamin ve metabolitlerinin** ölçülmesi ve gerektiğinde **plazma metanefrin düzeylerinin** belirlenmesi ile konur. **İdrar metanefrin düzeyi** %98 duyarlı ve %98 özgüldür. **Feokromositoma testleri içinde en güvenilir ve köşe taşıdır. Plazma epinefrin ve norepinefrin düzeyinin** ölçülmesi duyarlılık açısından daha düşük başarıya sahiptir, %85 ve altında duyarlıdır. **Kromogranin A** düzeyi bakılabilir ancak çok duyarlı değildir.
- **Plazma metanefrin düzeyi duyarlılık çok yüksek (yaklaşık %100);** ancak özgüllük düşüktür (%85). Her vakada uygun değildir. Plazma serbest metanefrin testi %99'a yaklaşan son derece yüksek bir hassasiyet taşır ve **tek seferlik bir kan testi olduğundan, 24 saatlik idrar testinden daha uygundur.** Bununla birlikte, plazma serbest metanefrin testinin özgüllüğü en iyi ihtimalle %89'dur.
- 0,3 mg **klonidinin oral uygulamasından sonra plazma serbest normetanefrin düzeylerinin ölçümü** olan **klonidin supresyon testi**, şüpheli test sonuçlarının netleştirilmesine yardımcı olabilir, ancak nadiren kullanılır. Feokromositomanın lokalizasyonu için yöntem **68Ga-DOTATATE'dir.**

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

149.Feokromasitomada ne beklenir?
-Aşırı terleme

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- **11b-hidroksilaz ve 17a-hidroksilaz eksikliğinde** mineralokortikoid fazlalığı görülür:
  - **Hipertansiyon tipiktir.**
  - 11-deoksikortikosteron düzeyi artar.

FEOKROMASİTOMA VE PARAGANGLİOMA

- Adrenal medullada **kromaffin hücrelerden** köken alan ve **ketakolamin** salgılayan tümörlerdir.
- **%10 ekstraadrenal, bilateral** ve **malign**; çok daha **yüksek oranda** (%30-40) **kalıtsal** olduğu gösterilmiştir.

Kalıtsal Feokromasitoma Nedenleri

Sendrom	Gen	Özellik
MEN2A **MEN2B**	RET RET	Medüller troid kanseri, Feo, hiperparatroidi Medüller troid kanseri, Feo, nöromalar, marfanoid görünüm
Von-Hippel Lindau	VHL	Feo, paraganglionoma, hemanjiyoblastom, **RCC (clear-cell),** paraneoplastik polistemi
Nörofibromatozis	NF1	Nörofibromlar, cafe au lait lekeleri, lisch nodülleri, gliomlar
		paraganglionoma ve feo
		onları + Miksoma + endokrin tümörler

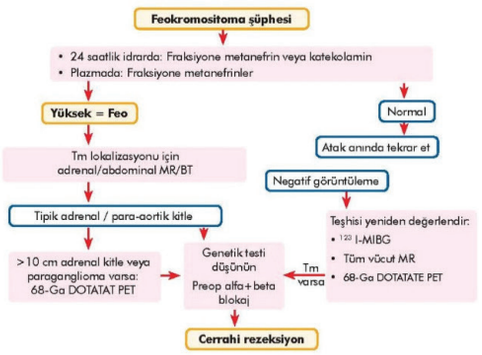
Klinik Bilimler 149. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 125

KLİNİK

- Baş ağrısı (en sık), terleme, çarpıntı tipiktir. Hipertansiyon devamlı veya ataklar şeklinde olabilir.
- **Atakları provoke edebilen faktörler:** cerrahi, postür değişikliği, egzersiz, anksiyete ve bazı ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, opiatlar, metoklopromid, **anestezik ajanlar**, beta blokerler).
- **Ortostatik hipotansiyon**, angina, bulantı, kabızlık, hiperglisemi, diyabet, **hiperkalsemi**, solukluk, poliüri, güçsüzlük, **eritositoz** ve **dilate kardiyomiyopati** vardır. **anjina pektoris** ve akut **MI** gelişebilir.

TANI

- **İlk test** 24 saatlik **idrarda fraksiyone metanefrin** ölçümü,
- **Plazma serbest metanefrin** ölçümü **en sensitif** tanı testi olarak kabul edilmektedir.
- **Klonidin supresyon testi** Feo tanısında kullanılabilir.
- **Abdominal BT ya da MR** ile lokalizasyon çalışması yapılmalıdır.
- BT/MR ile tespit edilemeyen bir kitle varsa **MIBG sintigrafi,** tüm vücut MR veya **Galyum-68 DOTA PET/BT** yapılır, spesifiteleri BT ve MR'dan daha iyidir.



Şekil: Feokromasitoma tanı algoritması

TEDAVİ

- Temel tedavi **cerrahidir.**
- Cerrahi öncesi medikal tedavide öncelikle **fenoksibenzamin** (non-spesifik alfa bloker) tercih edilir.
- Antihipertansif tedavide ACEİ veya kalsiyum kanal blokerleri de kullanılabilir. Ancak **tek başına beta bloker kullanılmaz.**
- Akut hipertansif kriz halinde **fentolamin,** sodyum nitroprusside veya nikardipin kullanılabilir.
- **Metirozin:** Tirozin hidroksilaz inhibisyonu ile katekolamin sentezini önler.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150.akut pankreatit gelişen çocukta hangisi morbidite ve mortalite ile daha fazla ilişkilidir?
SIRS

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

PEDİATRİ / NEONATOLOJİ TUSEM

2. BAKTERİYEL SEPSİS

A. Başlangıç bulguları

- **Genel:** Ateş, hipotermi, emmeme, iyi görünmeme, ödem
- **GİS:** Abdominal distansiyon, kusma, diyare, hepatomegali
- **Solunum:** Apne, dispne, takipne, retraksiyon, burun kanadı solunumu, inleme, siyanoz
- **KVS:** Bradikardi, hipotansiyon, taşikardi, solukluk, alacalı cilt ve soğuk-nemli cilt
- **Renal:** Oligüri
- **MSS:** İrritabilite, letarji, tremor, konvülsiyon, hiporefleksi, hipotoni, kabarık fontanel, tiz sesle ağlama, düzensiz göz hareketleri, anormal moro refleksi
- **Hematolojik:** Splenomegali, kanamalar, solukluk, sarılık, peteşi, purpura

B. Geç komplikasyonlar

- Solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, şok, böbrek yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu, serebral ödem ve tromboz, adrenal kanama ve/veya yetmezlik, kemik iliği disfonksiyonu (trombositopeni, nötropeni, anemi) ve DİK'i içerir.

Klinik Bilimler 150. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 047

- Enfeksiyon sürecini ve sonraki sistemik yanıtı tanımlamak için kullanılır. SİRS, enfeksiyon yanı sıra, travma, hemorajik şok, diğer iskemi nedenleri ve pankreatitten kaynaklanabilir.
- İlerleyici bir süreçtir. Vasküler permeabilitede artış periferal dokulara ve akciğerlere kapiller sızıntı (periferal ve pulmoner) ödem ile sonuçlanır. Daha ağır etkilenen olgularda DİK gelişir. Artan doku hasarı multisistem organ yetmezliği ve ölüme yol açabilir.

Pediatrik SİRS ve sepsis tanımlamaları

SİRS: Aşağıdakilerden ≥2 ile karakterize sistemik enflamatuvar yanıttır.

- Vücut ısısında değişiklik: < 35 °C veya > 38,5 °C
- Solunum disfonksiyonu
- Takipne > +2 SD yaş için (yenidoğan >60, bebek >50, çocuk > 40/dakika)
- Hipoksemi (PaO_2 < 70 mmHg, oda havasında)
- Kalp disfonksiyonu
- Taşikardi > +2 SD yaş için (yenidoğan >160/dakika)
- Gecikmiş kapiller dolum > 3 saniye
- Hipotansiyon < -2 SD yaş için
- Perfüzyon anormallikleri
- Oligüri (idrar çıkışı <0.5 ml/kg/saat)
- Laktik asidoz (yüksek laktat ve/veya arteriyal pH<7.25)

Mental durum değişiklikleri

Sepsis: Enfeksiyona karşı sistemik inflamatuar yanıt

4. ATEŞ

- Enfekte bebeklerin %50'sinde aksiller 37,8 °C'ten yüksektir.
- Sepsis, İYE, menenjit, osteomiyelit, gastroenterit veya pnömoni kaynaklı olabilir.

5. DÖKÜNTÜ

- İmpetigo, sellülit, mastit, omfalit, deri absesini **içerir.**
- **Ektima gangrenosum (psödomonas)**, somon pembesi kabarcıklar (L.monocytogenesis), **vezikküller (HSV)**, yaban mersinli kek görüntüsü (konjenital CMV, kazamıkçık ve parvo virüs)

6. OMFALİT

7. TETANOZ

3 – 10 gün arasında emmeme başlar. Disfaji, spazmlar, kasılma nöbetleri ve sıklıkla aspirasyon bronkopnömonisine bağlı ölüm olur.

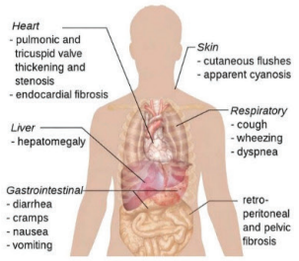
47

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150.akut pankreatit gelişen çocukta hangisi morbidite ve mortalite ile daha fazla ilişkilidir?

SIRS

- Görüntülemede **somatostatinli (oktreotid) sintigrafi / Ga-68 PET** kullanılır.
- Tedavisi **Cerrahidir.** Metastatik hastalıkta **oktreotid** kullanılır.
- **Karsinoid sendrom ve kriz:**
  - **Karaciğere** metastaz yapanlarda (ince bağırsak) sık iken, rektum tümörlerinde nadir görülür.
  - Salınan mediyatörlere bağlı en sık **flushing ve diyare,** kalp kapağında fibrozis **(en sık triküspit yetmezliği)**, wheezing (bronkokonstriksiyon), taşikardi gibi semptomların görüldüğü tablo **karsinoid sendrom**dur.
  - **Hipotansiyon** gibi hayatı tehdit eden ağır karsinoid sendrom tablosu ise **karsinoid krizdir.**
  - Tedavisinde **oktreotid, lanreotid** gibi somatostatin analogları kullanılır. Dirençli vakalarda **telotristat** (triptofan hidroksilaz inh.) kullanılabilir.



Şekil: Carcinoid syndrome

PANKREAS HASTALIKLARI

AKUT PANKREATİT

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

- **En sık** neden **safra taşları** ve sonrasında **alkol kullanımı**dır.
- **Tripsin** aktivasyonu başta olmak üzere pankreatik enzimlerin aktivasyonu sonucunda gelişen pankreas hasarı tablosudur.

Akut Pankreatit Nedenleri

SAFRA TAŞLARI (EN SIK)
ALKOL
TRAVMA (ERCP-POSTOP)
METABOLİK NEDENLER - Hipertrigliseridemi - Hiperkalsemi - Böbrek yetmezliği
ENFEKSİYONLAR - Kabakulak, Coxsackievirus, HIV
İLAÇLAR - **Azatiopurin**, 5-ASA, **GLP-1 analogları**, **DPP-4 inhibitörleri**, Sulfonamid, ANTİ-HIV tedaviler, Tetrasiklin, Valproik asit, östrojen
DİĞER (VASKÜLİT, Travma, Kanser, Pankreas divisum, Kistik fibrozis...)

- Genel olarak **interstisiyel** (ödematöz) ve **nekrotizan** pankreatit şeklinde ikiye ayrılır. Nekrotizan form daha şiddetli ve prognozu daha kötüdür.

KLİNİK

- **Kuşak tarzında** karın ağrısı en belirgin semptomdur. **Öne eğilmekle** ve açlıkla **azalır.** Bulantı ve kusma da sık olarak görülür.
- Muayenede batında yaygın hassasiyet vardır. Defans ve rebaund genellikle görülmez. Ateş, taşikardi, hipotansiyon ve takipne görülebilir.

Klinik Bilimler 150. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 374

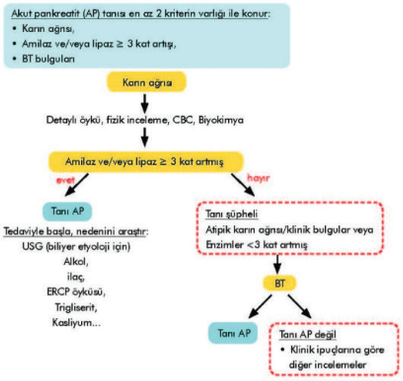
- Ciddi vakalarda **organ yetmezliği** gelişebilir. Organ yetmezliği ilk günlerde daha çok inflamasyon **(SIRS)** ilişkiliyken ilerleyen günlerde daha çok **enfeksiyon** kaynaklıdır.
- Akut pankreatitte mortalitenin en önemli nedeni de **enfeksiyonlardır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150.akut pankreatit gelişen çocukta hangisi morbidite ve mortalite ile daha fazla ilişkilidir?
SIRS

Tanı

- Akut Pankreatit tanısı, 3 kriterden 2'sinin varlığı ile konulur:
  - Tipik **karın ağrısı**
  - Serum **amilaz veya lipaz** yükselmesi (>3 kat)
  - **Görüntüleme yöntemleri**nde akut pankreatitin gösterilmesi (tercihen **BT**; MR ve USG daha zayıf)
- **Amilaz** ve **Lipaz** en değerli laboratuvar tetkikleridir.
  - Amilaz düzeyi ağrın 2. Saatinde yükselmeye başlar ve 5-6 gün sonra normale dönebilir.
  - Tükrük bezi patolojileri, iskemi, yanık, DKA, böbrek yetmezliği, asidoz gibi durumlarda da amilaz yüksekliği görülebilir. Bu nedenle **lipaz** akut pankreatitte **daha spesifiktir.**
  - Lipaz düzeyi daha uzun süre yüksek kalır.
  - **Hipertrigliseridemi**ye bağlı pankreatitte ve akut pankreatitin geç döneminde **amilaz** düzeyi **normal** saptanabilir.
  - **Amilaz veya lipazın yüksekliğinin prognozla bir ilişkisi yoktur !!!**



- Laboratuvarda bunlar dışında **lökositoz, CRP yüksekliği, hipokalsemi,** hemokonsantrasyon (BUN, Hct artışı), hipoalbuminemi, hiperglisemi görülebilir.
- **Görüntüleme yöntemleri** içerisinde en önemlisi **BT'dir.**
  - **BT** hem tanı da hem de nekroz gelişimi gibi komplikasyonların gösterilmesinde **çok değerlidir. Nekroz gelişiminin** görülebilmesi için en az **72 saat** geçmesi gerektiğinden erken dönemde gereksiz BT çekilmesi ve nekroz görülmemesi yanlış değerlendirmelere yol açabilir.
  - **Direkt grafide** sentinel lup (ince bağırsak obstruksiyonu), Cut-off işareti (kolon obstruksiyonu), sabun köpüğü görünümü, plevral sıvı görülebilir.

PROGNOZ

- Birçok prognostik skorlama sistemi kullanılmaktadır. **Ranson** bunlar içerisinde yaygın olarak kullanılır.

Ranson Kriterleri	
Tanı anında	**48. saatte**
Lökositoz >16000/mm³	Baz defisiti >40 mmol/L
Elderly, Yaş >55	Albümin <3.2 mg/dl
Glukoz >200 mg/dl	BUN >5 mg/dl (hidrasyona rağmen artış)
AST >250 IU/L	PaO2 <60 mmHg
LDH >400 IU/L	Ca <8 mg/dl
	Tahmini sıvı sekestrasyonu >6 litre

BISAP skorlama sistemi
B----------BUN
Inflamasyon----------SIRS
Status of mental--------Mental durum
Age----------Yaş

Klinik Bilimler 150. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 375

Akut Pankreatit Şiddetinin Belirlenmesinde Kullanılan Bazı Sistemler ve Kriterler

Modifiye Marshall sistemi	PaO2/FiO2, kreatinin, kan basıncı
SIRS (2 veya daha fazla kriter)	Ateş >38.3°C veya <36°C, Nabız >90, Solunum sayısı >20, WBC >12.000 veya <4000 veya >%10 band. Tedaviye rağmen SIRS sebat ederse mortalite artar.
BUN, Cre, Hct	Sıvıya rağmen normale inmeyen değerler kötü prognozu gösterir. Örneğin Cre >1.8, düşmüyorsa nekroz riski 35 kat artar.
Ranson kriterleri	Organ yetmezliğini 2. günde değerlendirmesi dezavantajdır.
CRP, prokalsitonin, İL-6, TAP (tripsinojen aktivasyon peptid)	CRP geç artar (2-3 günde), CRP ve prokalsitonin nekroz prediksiyonu
BT indeksi	Nekroz tanısında ve radyolojik evrelemesinde temel yöntem
Organ yetmezliğine yukarıdaki indekslerin birçoğu ile nekroza en iyi BT ile tanı konur. **"Persistan organ yetmezliği, nekroz ve enfeksiyon"** şiddeti ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir.	

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150.akut pankreatit gelişen çocukta hangisi morbidite ve mortalite ile daha fazla ilişkilidir?
SIRS

HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ

- **Akut pankreatitli hastaların yaklaşık %20'si**, geçici veya kalıcı organ yetmezliği ve abdominal komplikasyonlarla birlikte daha **şiddetli bir hastalık** formu geliştirecektir. **Şiddetli akut pankreatitin en ciddi komplikasyonu, pankreas ve peripankreatik nekroz** ile sonuçlanan glandüler ve retroperitoneal doku yıkımıdır. Şiddetli akut pankreatitli hastaların yaklaşık **%5-10'unda pankreas nekrozu** gelişir ve pankreas nekrozu olan hastaların **%30'unda enfekte pankreas nekrozu** gelişir.
- Hastalığın hafif veya şiddetli olduğunun bilinmesi tedavi planını belirlemesi açısından önemlidir. **Hastalığın şiddetinin belirlenmesi için genelde kullanılan parametreler; klinik bulgular, erken prognostik bulgular, serum belirleyicileri ve BT'dir.** BT'de nekroz görülmesi şiddetli pankreatitin bir göstergesidir. Çok merkezli çalışmalarla akut pankreatitte yakın dönemde 4 kategori tanımlanmıştır.

Organ yetmezliği ve lokal komplikasyonlara göre akut pankreatitin 4 ciddiyet sınıfı

Belirleyiciler	Lokal komplikasyon yok	Steril Lokal komplikasyon	Enfekte Lokal Komplikasyon
Organ yetmezliği yok	Hafif	Orta	Ciddi
Geçici organ yetmezliği	Orta	Orta	Ciddi
Kalıcı organ yetmezliği	Ciddi	Ciddi	Kritik

- **SABİSTON: Akut pankreatit şiddetine göre 3 dereceye ayrılır:**

Klinik Bilimler 150. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 304

- **Şiddetli: 48 saatten uzun süreli organ yetmezliği ile karakterizedir.**
- **Akut pankreatitli hastalarda mortalitenin sık nedeni ilk 2 hafta içinde çoklu organ disfonksiyon sendromu,** başlangıçta pankreatik inflamasyonla tetiklenen şiddetli bir inflamatuvar sürecin sonucudur. **Geç dönem olarak da bilinen 2 haftadan sonraki mortalite sıklıkla septik komplikasyonlardan** kaynaklanır.

Ranson Kriterleri

Ranson Kriterleri

	Non biliyer	Biliyer
İlk geldiğinde		
Yaş	> 55	> 70
Beyaz küre	> 16.000	> 18.000
Kan şekeri	> 200	> 220
LDH	> 350	> 400
SGOT (AST)	> 250	
İlk 48 saat sonunda		
Hematokritteki düşme	> 10	
Kalsiyum	< 8	
Baz açığı	> 4	> 5
BUN artışı	> 5	> 2
Yaklaşık sıvı açığı	> 6	> 4
Arteriyel pO_2	< 60	YOK

- İlk skorlama sistemidir. Toplam 11 kriterdir. **Başvuruda 5 ve 48 saatte 6 kritere bakılır.**
- **3 (+) Ranson kriteri → Ciddi (şiddetli) akut pankreatit tanısı koydurur.** Ciddi pankreatitte mortalite >%50'dir.
- Ranson'un pozitif prediktif değeri %50'dir. Negatif prediktif değeri %90'dır.
- Ciddi pankreatiti ekarte etmek için kullanmak daha uygundur. Ranson kriterleri biliyer ve non biliyer pankreatitler için ayrı değerlere sahiptir.

APACHE-2 SKORLAMA SİSTEMİ

- Buna göre **toplam skorun 8'in üzerinde olması şiddetli pankreatit** göstergesidir. **İlk 24 saatte sonuç verebilmesi Ranson krieterlerine göre bir avantaj** olarak düşünülebilir. Pozitif prediktif değeri %43'tür. Negatif prediktif değeri %89'dur.

BT Ciddiyet İndeksi (Balthazar-Ranson İndeksi)

- **BT bulguları ile hastalığın ciddiyeti değerlendirilir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150.akut pankreatit gelişen çocukta hangisi morbidite ve mortalite ile daha fazla ilişkilidir?

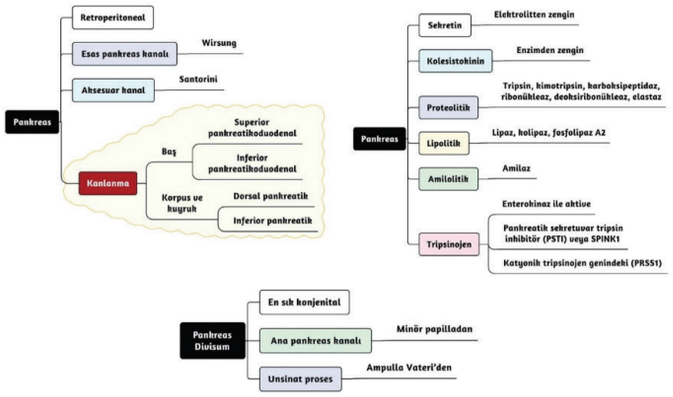
SIRS

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

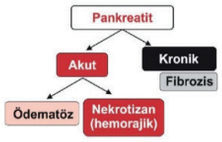
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

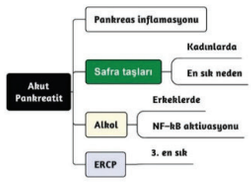
29 PANKREAS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ



AKUT PANKREATİT



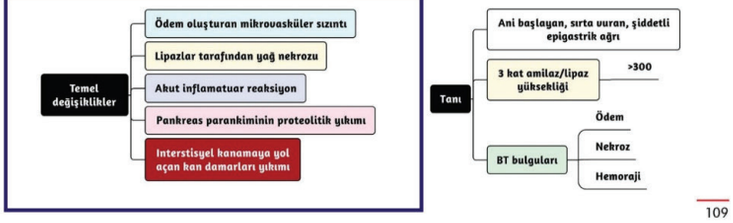
Şekil: Pankreatit



Pankreatit etiyolojisi

+ Safra taşları, Alkol, ERCP (birçok seriye göre 3. etiyolojik faktör)
+ Hiperkalsemi, Hiperlipidemi (tip 1,2 ve tip 5 hiperlipoproteinemi), Herediter, Eksternal travma, Cerrahi, İskemi, Hipoperfüzyon, Ateroembolik, Vaskülit, Neoplazm (%1-2), Pankreas divisum, Ampuller ve duodenal lezyonlar, ...e, Ascaris, Clonorchis), İlaçlar (Tiyazid, furosemid, ...trasiklin, pentamidin, nitrofurantoin, dideoksinosin, ...azol, eritromisin, 5-ASA, sulfasalazin, asetaminofen,

Klinik Bilimler 150. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 109



109

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151.Hangi viral hepatitin karaciğerde yağlanma yapması en olası?
-Hepatit C

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT (PSK)

Tanım ve Klinik

- **Hem intra hem de ekstrahepatik** safra yollarının **ilerleyici inflamasyon, fibrozis ve darlıkları** ile karakterize bir hastalıktır.
- **Orta yaş erkeklerde** sık görülür.
- **En sık** birlikte görüldüğü hastlık ülseratif kolittir.
- **Kaşıntı ve ikter** gibi **kolestaz** bulguları, tekrarlayan **kolanjit** atakları ve sekonder biliyer **siroza** bağlı bulgular görülebilir.

Tanı ve Tedavi

- **ALP, GGT ve bilirubin** artışı görülür.
- **Ekstrahepatik kolestaz yaptığı için** görüntüleme yöntemleri tanıda çok değerlidir.
  - **USG'de** safra yollarında **dilatasyonlar** görülebilir. Ancak PSK'da USG **normal** olabilir.
  - **Tanıda en değerli** yöntem **MRCP veya ERCP'dir.** Safra yollarında **darlık ve genişleme (tesbih tanesi)** görülmesi ile tanı koyulur.
  - **USG normal** olan bir hastada non-invaziv olması nedeniyle öncelikle **MRCP** tercih edilebilir.
- Serolojide **P-ANCA** pozitifliği görülebilir.
- **Biyopside** safra yollarında **fibrozis (soğan zarı görünümü)** saptanır.
- Etkin bir tedavisi **yoktur.** UDCA kullanılabilir ancak hastalığın gidişatını yavaşlatmaz. İmmunsupresif tedaviler etkili değildir.
- **Safra kesesi kanseri** ve **kolanjiokanser** sıklığı artmıştır.

+ **PBK** gibi **intrahepatik** kolestaz yapan durumlarda görüntülemeler normaldir.
+ **PSK** gibi **ekstrahepatik** kolestaz yapabilen durumlarda ise tanı görüntüleme yöntemleri **(MRCP / ERCP)** ile konur.

Otoimmün Karaciğer Hastalıklarının Özellikleri

	OİH	PBS	PSK
K / E	4:1	9:1	1:2
KCFT	ALT, AST	ALP, GGT	ALP, GGT
Serum Ig	IgG	IgM	Ig'ler artabilir.
Antikor	ANA; SMA, LKM-1, SLA	AMA, AMA-M2	p-ANCA
HLA	A3, B8, DR3, DR4	DR8	DR52
Histoloji	İnterface hepatit, plazma hücresi, rozet	Florid safra kanalı hasarı	Fibrosing safra kanalı hasarı (soğan zarı görünümü)
Tanı	OİH skorlama sistemi	AMA-M2, kolestaz, histoloji	İBH, kolestaz, MRCP/ERCP
Tedavi	İmmünsupresyon (Steroid +/- AZT)	UDKA immünsupresyon (+/-)	UDKA (?) immünsupresyon (?)

KARACİĞER YAĞLANMASI

- Mikroskobik olarak hepatositlerde yalnızca yağlanma var ve nekroz/inflamasyon yoksa bu duruma **hepatosteatoz;** eğer **nekroz/inflamasyon var** ise **steatohepatit** adı verilir (Non-alkolik yağlı karaciğer = **NAFL**; Non-alkolik steatohepatit = **NASH**).
- Yağlı karaciğer hastalığı hepatositlerde veziküllerin büyüklüğüne göre **mikrovezikülер** ve **makrovezikülер** olmak üzere

Klinik Bilimler 151. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 324

Karaciğer Yağlanması Nedenler

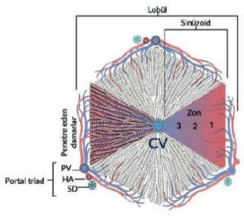
Makrovezikülер yağlanma nedenleri	Mikrovezikülер yağlanma nedenleri
İnsülin direnci (Obezite, DM, metabolik sendrom) Alkol TPN ile beslenme **HCV, Wilson hastalığı** İlaçlar (**metotreksat, steroid, amiodaron, östrojen**)	**Reye sendromu** (çocuklarda viral ÜSYE sonrası aspirin kullanımına bağlı) **Gebeliğin akut yağlı karaciğeri** **Tetrasiklin, Valproik asit, Antiretroviraller**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151.Hangi viral hepatitin karaciğerde yağlanma yapması en olası?
-Hepatit C

15 HEPATOBİLİYER SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

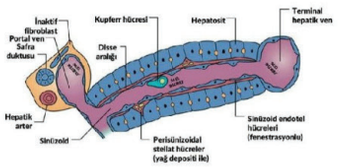
KARACİĞERİN NORMAL HİSTOLOJİSİ



Şekil: Karaciğer normal histolojisi

- Karaciğerin kanlanmasının %60-70'ini portal ven, kalanını hepatik arter sağlar. Hepatik arter ve portal ven, porto hepatisten karaciğere girer ve 10-12 kez dallara ayrılır. Dallara ayrılan portal ven, hepatik arter ve safra kanalları portal alanlar içerisinde birbirine paralel uzanır.
- Karaciğer 1-2 mm çapında altıgen şeklinde **lobüllerden** oluşur. Lobüllerin köşelerinde **portal triad** (hepatik arter, portal ven ve safra kanalı dalı) ve orta kısmında **santral ven** bulunur.
- Lobüllerin orta kısmında bulunan santral venden (terminal hepatik ven) iki köşede bulunan portal triadlara doğru uzanan üçgen şeklindeki yapılara **asinus** denir.
- Santral vene yakın hepatositler **sentrlobüler (Zon 3),** portal bölgeye yakın hepatositler ise **periportal hepatositler (Zon 1)** olarak isimlendirilir. Her bir zon metabolik aktivite ve belirli hasar tiplerine göre birbirinden farklılık gösterir.

- Hepatositler portal alandan terminal hepatik vene doğru uzanan ve birbiriyle anastamozlar yapan kordonlar şeklinde organize olmuşlardır. Bu kordonlar arasında vasküler sinüzoidler yer alır. Kan sinüzoidler içerisinden geçerek terminal hepatik vene dökülür. Sinüzoidler, perisinüzoidal boşluğu (Disse mesafesi) kaplayan **pencereli endotel hücreleri** ile döşelidir. Hepatositlerin mikrovillusları da bu boşluğa doğru uzanır.
- Sinüzoidlerde dağılmış halde doku makrofajları olan **Kupffer hücreleri** bulunur. **Hepatik stellat hücresi (ITO hücresi)** de Disse aralığında bulunur ve A vitamini depolanmasında rol oynar.



Şekil: Hepatik sinüzoidler

- Birbirine bitişik duran hepatositler arasında **safra kanalikülleri** vardır. Bu kanallar, intralobüler Hering kanallarına, periportal safra duktuslarına ve oradan da portal safra duktuslarına drene olurlar.

Klinik Bilimler 151. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 249

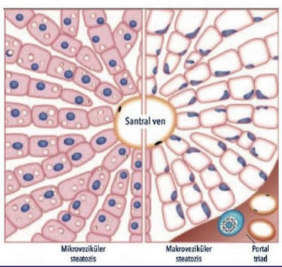
STEATOZ

- Hepatosit sitoplazmasında **yağ birikimidir.**
- Yağ birikimleri küçük damlacıklar **(mikrovezikül)** veya büyük damlacıklar **(makrovezikül)** halinde olabilir.

Mikrovezikül steatoz

Hepatosit disfonksiyonu ve **karaciğer yetmezliği** görülür. Prognoz **daha kötü** izlenir.

- Alkolik karaciğer hastalığı
- **Gebelikte oluşan akut karaciğer yağlanması**
- Reye sendromu
- Valporik asit toksisitesi
- **Tetrasiklin toksisitesi**



Makrovezikül steatoz

Kronik hastalıklarla ilişkilidir.

- **Alkolik karaciğer hastalığı**
- **Diabetes mellitus**
- Obezite
- Hepatit C enfeksiyonu (viral hepatitlerden sadece **hepatit C'de** yağlanma görülür)

249

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151.Hangi viral hepatitin karaciğerde yağlanma yapması en olası?
-Hepatit C

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Hepatit D

- **Çok etkin bir tedavisi yoktur. Klasik tedavi yüksek doz pegile interferon**dur.
- Güncel bir tedavi seçeneği HDV giriş inhibitörü olan **Bulevirtide'dir.**
- Hepatit B tedavilerinin hepatit D'nin seyrine olumlu bir **katkısı bulunmamaktadır.**
- Fulminant KC yetmezliği veya dekompanse sirozda tek tedavi seçeneği **karaciğer naklidir.**

İMMÜNOLOJİK, METABOLİK VE TOKSİK KARACİĞER HASTALIKLARI

İMMÜNOLOJİK KARACİĞER HASTALIKLARI

OTOİMMÜN HEPATİT

- **Genç kadın + AST/ALT ve IgG** yüksekliği **+ otoantikor pozitifliği**
  - **Tip 1: En sık, ANA** ve **ASMA** pozitif,
  - **Tip 2: Anti-LKM 1** pozitif,
  - **Tip 3: Anti SLA** pozitif

+ Anti-LKM 1----------> Tip2 OİH ve HCV
+ Anti-LKM 2----------> İlaç ilişkili hepatit
+ Anti-LKM 3----------> Hepatit D

- **Biyopside** lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, **interface hepatit** ve **rozet formasyonu** görülür.
- **Tedavide** ilk tercih **steroidlerdir.** Dirençli vakalarda **azatiopurin** kullanılır.

PRİMER BİLİYER KOLANJİT (SİROZ) (PBK)

- **Orta yaş kadın +** İntrahepatik **kolestaz + ALP/GGT artışı + IgM yüksekliği +** AMA pozitifliği
- İntrahepatik **kolestaz** yaptığı için--------> **USG, MRCP, ERCP normal beklenir.**
- **Biyopside** --------> **intrahepatik lenfosit infiltrasyonu** ve **granülomatoz hasar (florid duct lesion)**
- **En sık** eşlik ettiği hastalık **Sjögren sendromudur.**
- **Tedavide UDCA** (ursodeoksikolik asit) **ilk tercih**tir. Yanıt vermeyen hastalarda **obetikolik asit** kullanılabilir.
- **Steroid / immunsupresif** tedavilerin yeri **yoktur.** İlerlemiş vakalarda kesin tedavi **karaciğer nakli**dir.

PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT (PSK)

- **Orta yaş erkek + Hem intra hem de ekstrahepatik kolestaz, fibrozis ve darlıklar**
- **ALP/GGT/bilirubin artışı, P-ANCA pozitifliği**
- **MRCP ve/veya ERCP** tanıda çok değerlidir **(PBK ile temel fark!):**
  - PSK'da USG **normal** olabilir.
  - **MRCP/ERCP'de** safra yollarında **darlık ve genişleme (tesbih tanesi)** görülmesi ile tanı koyulur.
- **Biyopside** safra yollarında **fibrozis (soğan zarı görünümü)**
- Ülseratif kolit ile sık birliktelik gösterir.
- UDCA veya immunsupresif tedaviler **etkili değildir.**
- **Safra kesesi kanseri** ve **kolanjiokanser** sıklığı artmıştır.

Otoimmün Karaciğer Hastalıklarının Özellikleri

	OİH	PBS	PSK
K / E	4:1	9:1	1:2
KCFT	ALT, AST	ALP, GGT	ALP, GGT
Serum Ig	IgG	IgM	Ig'ler artabilir.
Antikor	ANA; SMA, LKM-1, SLA	AMA, AMA-M2	p-ANCA
HLA	A3, B8, DR3, DR4	DR8	DR52
Histoloji	İnterface hepatit, plazma hücresi, rozet	Florid safra kanalı hasarı	Fibrosing safra kanalı hasarı (soğan zarı görünümü)
Tanı	OİH skorlama sistemi	AM	
Tedavi	İmmünsupresyon (Steroid +/- AZT)	UD	

Klinik Bilimler 151. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 139

KARACİĞER YAĞLANMASI

- Nekroz/inflamasyon yoksa **hepatosteatoz;** eğer **nekroz/inflamasyon var** ise **steatohepatit** adı verilir.
- Daha sık görülen insülin direnci ve alkol ilişkili **makroveziküler** yağlanmadır.
- **Mikroveziküler** yağlanma nadirdir ve **akut karaciğer yetmezliği** ile seyreder.

Karaciğer Yağlanması Nedenler

Makroveziküler yağlanma nedenleri	Mikroveziküler yağlanma nedenleri
İnsülin direnci (Obezite, DM, metabolik sendrom) Alkol TPN ile beslenme HCV, Wilson hastalığı İlaçlar (metotreksat, steroid, amiodaron, östrojen)	Reye sendromu (çocuklarda viral ÜSYE sonrası aspirin kullanımına bağlı) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Tetrasiklin, Valproik asit, Antiretroviraller

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

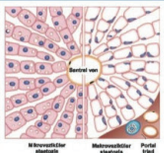
151.Hangi viral hepatitin karaciğerde yağlanma yapması en olası?
-Hepatit C

14 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Klinik Bilimler 151. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 071

STEATOZ

Mikro/Makroveziküler Steatoz Karşılaştırması

Mikroveziküler steatoz		Makroveziküler steatoz
Hepatosit disfonksiyonu ve karaciğer yetmezliği görülür. Prognoz daha kötü izlenir. • Alkolik karaciğer hastalığı • **Gebeliğin akut karaciğer yağlanması** • Reye sendromu • Valporik asit/**tetrasiklin toksisitesi**		**Kronik hastalıklarla** ilişkilidir. • **Alkolik karaciğer hastalığı** • **Diabetes mellitus** • Obezite • Hepatit C enfeksiyonu (viral hepatitlerden sadece **hepatit C'de** yağlanma görülür)

BALONLAŞMA DEJENERASYONU

- Hepatositlerin sitoplazmada yağ, protein ve su birikimine bağlı **büyük berrak boşluklar** halinde şişkin görünümüne denir. Genellikle sitoplazmada **Mallory Denk cismi** denen intermediate filamentlerin (**Sitokeratin 8 ve 18**) eozinofilik birikimi vardır.
- Mallory – Denk Görülebilen Durumlar



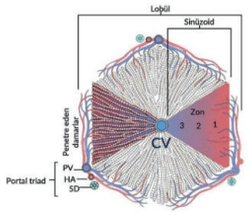
- Alkol ve diğer steatohepatitler (NAFLD)
- Wilson
- Primer biliyer siroz
- α1 AT eksikliği
- HCC
- Kronik kolestaz
  - **Viral hepatit** → balonlaşma dejenerasyonu + **(Mallory Denk ∅)**

HÜCRE ÖLÜMÜ

- **Zonal nekroz:**
  - **Sentrilobüler (Zon3) nekroz:** Sağ kalp yetmezliği, alkolik ve non alkolik steatohepatitte sıktır.
  - **Midzonal (Zon 2nd) nekroz:** Sarı humma enfeksiyonunda sıktır.
  - **Periportal (Zon 1) nekroz:** Kronik viral hepatitler, **eklampsi** ve **kolestazda** sıktır.

Periportal zon (1)
Hemoraji + atrofi + inflamasyon + fibrozis
- **Metabolik karaciğer hastalıkları**
- **Viral hepatitler**

Sentrilobüler zon (3)
Hemoraji + dilatasyon + atrofi + hemosiderin yüklü makrofaj
- **Sağ kalp yetmezliği**
- **İlaç toksisitesi**
- **Alkol**



SKAR FORMASYONU (FİBROZİS) VE REGRESYON

Esas hücre **hepatik stellat (İTO hücresi = perisinüzoidal hücre) hücresidir.**
- **Hepatik stellat aktivasyonu → TGF-β, PDGF → fibrojenik myofibroblastlara** diferansiyasyon (inflamasyon uzarsa → stellat hücreler → ECM sentezi → skar formasyonunu) **(siroz)**

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Akut Karaciğer Yetmezliği
- **Önceden** var olan bir karaciğer **hastalığının yokluğunda,** tanı konmasından itibaren **26 haftada ensefalopati** ve **koagülopati** gelişmesidir. En sık nedeni **asetaminofen toksisitesidir** (%50'si) **. Diğer nedenleri:** otoimmün hepatit, diğer ilaç ve toksinler**, akut hepatit A** ve B enfeksiyonudur.
- **Histoloji: masif karaciğer nekrozu. Klinik** → sarılık, bulantı, kusma.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151.Hangi viral hepatitin karaciğerde yağlanma yapması en olası?
-Hepatit C

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

59. Aşağıdakilerden hangisi alkole bağlı karaciğer hasarını artıran faktörlerden biri değildir?

A) PNPLA3 gen polimorfizmi
B) Kadın cinsiyet
C) Kahve tüketimi
D) Obezite
E) Hepatit C

Doğru Cevap: C

60. Aşağıdaki hematolojik bulgulardan hangisinin alkolik karaciğer hastalığı ile birlikte görülmesi beklenmez?

A) Anemi
B) INR'de uzama
C) Trombositoz
D) Lökositoz
E) MCV artışı

Doğru Cevap: C

61. Alkolik karaciğer sirozu öyküsü olan takipsiz hasta acil servise genel durum bozukluğu nedeniyle başvuruyor. Hastanın tetkiklerinde bilirubin yüksekliği ve INR'de uzama saptanıyor. Hasta aktif alkol kullanımına devam ettiği için karaciğer nakli planlaması yapılamıyor. Hastaya nakile gidiş sürecinde sağ kalımı uzatabilmek adına steroid tedavisi başlanması planlanıyor.

Hepatoloji hekimi hastaya steroid tedavisi başlama kararını aşağıdaki parametrelerden hangisini değerlendirerek almıştır?

A) Child-pugh skoru
B) MELD-Na skoru
C) Maddrey diskriminant faktör
D) ISTH skorlama sistemi
E) PESI skoru

Kronik alkolliklerin büyük kısmında **hepatosteatoz** gelişirken, %15-20 hastada **alkolik hepatit** ve **siroz** gelişir. Batılı ülkelerde **sirozun en sık** nedeni haline gelmiştir.
Gelişimi açısından en önemli risk faktörleri **alkol miktarı** ve süresidir (5-20 yıl).
Diğer önemli risk faktörleri: Kadın cinsiyet, genetik (PNPLA3 gen polimorfizmi), birlikte HCV, HBV, obezite, NASH, aralıksız hergün alma, sigara, kötü beslenme sayılabilir.
Kahve tüketimi alkole bağlı hasarı arttırmaz, tersine koruyucu özelliği olduğu düşünülmektedir.
Klinikte karaciğer yağlanmasından **(en sık),** akut-kronik hepatit, **siroz** ve **HCC'ye** kadar değişen spektrumda tablolar görülebilir.
Alkolik karaciğer hastalığında **siroz gelişmeden de** portal hipertansiyon bulguları **(asit, varis)** görülebilir.
Makrositoz sıktır. Şiddetli alkolik karaciğer hastalığında **hemolitik anemi** eşlik edebilir----------> **Zieve Sendromu**
AST ve ALT düzeyi genellikle <300-400 IU/L'dir.
AST ön planda yükselir (sıklıkla **AST/ALT > 2;** oranın **>3 olması** alkolik karaciğer hastalığına oldukça **spesifiktir**).
Alkol kullanımına bağlı **GGT yüksekliği** beklenir. Kolestaz yoksa ALP normal beklenir. **IgA yüksekliği** görülür.
Kemik iliğinde eritroid seri ve trombositler baskılanır. Bu nedenle **anemi ve trombositopeni** görülür.
Polimorfonükleer ağırlıklı **lökositoz** özellikle alkolik hepatit sırasında görülebilir.
Ayrıca portal hipertansiyon gelişirse trombositopeniyi artırabilir. **Trombositoz beklenmez.**
Karaciğerde faktör sentezinin azalması sonucu **PTZ uzayabilir.**
Kesin tanı **biyopsi** ile koyulur ancak tanı için şart değildir.
Biyopside sentrilobuler (**zone 3**) **yağlanma, nötrofil infiltrasyonu, mallory cisimcikleri, balonlaşma dejenerasyonu** ve **perisinüzoidal fibrozis** görülebilir.
Buzlu cam manzarası hepatit B'de endoplazmik retikulum içerisindeki HBsAg'lerine bağlı olarak hepatosit sitoplazmasındaki granüler görünümü tanımlar. **Alkolik hepatitte beklenmez.**
Tedavide en önemli basamak **alkolün bırakılması**dır.
Tedavi kararı ve prognoz değerlendirmesinde **Maddrey diskriminant faktör (MDF)** kullanılır (**bilirubin ve ptz** düzeyi ile hesaplanır).
MDF>32 olan hastalarda **steroid** başlanır. N-asetilsistein eklenebilir. Steroid alamayan hastalarda **pentoksifilin** kullanılabilir. Küratif olabilecek tedavisi **karaciğer naklidir.** Nakil için alkolü bırakması şarttır.

Doğru Cevap: C

62. Aşağıdaki durumlardan hangisinin mikrovezikül karaciğer yağlanmasına yol açması daha az olasıdır?

A) Reye sendromu
B) Wilson hastalığı
C) Tetrasiklin kullanımı
D) Valproik asit kullanımı
E) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri

Karaciğer yağlanması; nekroz/inflamasyon yoksa **hepatosteatoz;** eğer **nekroz/inflamasyon var** ise **steatohepatit** olarak adlandırılır.
Daha sık görülen insülin direnci ve alkol ilişkili **makroveziküler**

Klinik Bilimler 151. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 261

Tablo (Soru 62): Karaciğer Yağlanması Nedenler

Makroveziküler yağlanma nedenleri	Mikroveziküler yağlanma nedenleri
• İnsülin direnci (Obezite, DM, metabolik sendrom) • Alkol • TPN ile beslenme • **HCV, Wilson hastalığı** • İlaçlar (**metotreksat, steroid, amiodaron, östrojen**)	• **Reye sendromu** (çocuklarda viral ÜSYE sonrası aspirin kullanımına bağlı) • **Gebeliğin akut yağlı karaciğeri** • **Tetrasiklin, Valproik asit, Antiretroviraller**

Doğru Cevap: B

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151.Hangi viral hepatitin karaciğerde yağlanma yapması en olası?
-Hepatit C

VİRAL HEPATİTLER

8. Kronik hepatit B biyopsisinde buzlu cam hücresi görünüme hangi molekül neden olur?

A) HbcAg B) HbsAg
C) HbeAg D) HBV DNA
E) X protein

Hepatit B serolojisi ve sentezlediği antijen/genom ürünleri her sınavda sorgulanmaya adaydır.
Hepatit B seroloji:
HbsAg: İlk yükselen markırdır. Endoplazmik retikulumda birikip ve ödem yapmasına **buzlu cam** hücresi denilir. Buzlu cam hücresi **kronik hepatiti** gösterir.
HbeAg, HBV DNA ve DNA polimeraz: **Viral replikasyonu** gösterirler.
HbcAg (kor antijen): **Serumda saptanamayan** belirteçtir. Hepatosit nükleusunda görülmesine **kumlu nükleus** denilir. Kumlu nükleus **kronik hepatiti** gösterir.
X protein: **Hepatosellüler karsinom** riskini artırır.
Anti Hbc: HbsAg'yi takiben yükselir. Anti Hbc **IgM akut enfeksiyonda** yükselir ve takibinde serum düzeyi azalır. Anti hbc **IgG HBV ile karşılaşıldığını** gösterir. HbsAg'nin kaybolduğu

Klinik Bilimler 151. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 192

9. Damar içi ilaç bağımlılığı öyküsü bulunan 35 yaşında erkek hastaya kronik hepatit değerlendirmesi açısından karaciğer biyopsisi yapılıyor. Biyopside hepatositlerin sitoplazmalarında yüzey antijeni, nükleuslarında core antijeninin biriktiği saptanıyor.

Bu hastada en olası etyolojik faktör aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sitomegalovirüs B) Epstein-Barr virüsü
C) Hepatit A virüsü D) Hepatit B virüsü
E) Hepatit C virüsü

Hepatosit sitoplazmasında HBsAg birikimi ve nükleusda HBcAg pozitifliği, Hepatit B virüsüne özgü immünohistokimyasal bulgulardır ve kronik Hepatit B enfeksiyonunda karakteristiktir.
Hepatit B virüsü:
- **HBsAg (surface antigen)** → Sitoplazmada birikir.
- **HBcAg (core antigen)** → Nükleusta tespit edilir.

- Bu bulgular özellikle **kronik HBV enfeksiyonu** için tipiktir.
- Soruda verilen damar içi ilaç bağımlılığı öyküsü de parenteral bulaşı destekler.

Tablo (Soru 9): HBV/HCV İlişkili Karaciğer Mikroskopisi

HBV	HCV
• **Buzlu cam hücresi** (HBsAg'nin endoplazmik retikulumda birikmesi ve ödeme neden olmasıdır.	• **Yağlanma** (özellikle genotip 3) olabilir.
• **Kumlu nükleus** ise HBcAg'nin hepatosit nükleusunda görülmesidir.	• **Safra kanal** epitelinde aşırı **proliferasyon** (primer biliyer siroz ile karışır) .
	• **Portal bölgedeki lenfoid agregatlar**

Sitomegalovirüs, özellikle immünsüprese bireylerde görülür; tipik inklüzyon cisimcikleri (baykuş gözü) ile tanınır.
Epstein-Barr virüsü, akut enfeksiyöz mononükleozda görülür; hepatik tutulum hafiftir, spesifik yüzey/core antijen bulgusu yoktur.
Hepatit A virüsü, fekal-oral bulaşır, kronikleşmez. Yüzey/core antijen görülmez.
Hepatit C virüsü, kronikleşme oranı yüksektir ancak immünohistokimyasal olarak **yüzey ve core antijen birikimi gösterilmez.**
Doğru Cevap: D

10. Hepatit B virüsünün hepatosellüler karsinom yapıcı etkisine aracılık eden molekül aşağıdakilerden hangisidir?

A) TAX proteini
B) Latent membran proteini-1
C) E6 ve E7 proteini
D) HBx proteini
E) Cag A toksini

HBx proteini HBV ile ilişkili hepatosellüler karsinomun patogenezinde görev alır.
TAX: HTLV-1'e özgüdür.
LMP-1: EBV kaynaklı B hücreli lenfomada görülür.
E6-E7: HPV'ye özgü proteinlerdir.
Cag A: H. pylori ilişkili gastrik kanserle ilişkilidir.
Doğru Cevap: D

11. Hepatositlerde metabolik değişiklikler ve portal bölgede lenfoid agregatlar aşağıdaki hepatit tiplerinden hangisinin öncelikli bulgusudur?

A) HAV B) HBV C) HCV D) HDV E) HEV

Portal lenfoid agregatlar ve safra duktus hasarı hepatit C'ye özgüdür.
HAV: Akut viral hepatit yapar; kronikleşmez.
HBV: Sitoplazmada buzlu cam, çekirdekte kumlu nükleus bulguları tipiktir.
HDV: HBV üzerine süperenfeksiyon yapar.
HEV: Gebelerde ağır seyreder, agregat oluşturmaz.
Doğru Cevap: C

12. Karaciğerde perisantral hepatosit nekrozu, bu alanda nötrofilik infiltrasyon ve Mallory-Denk cisimcikleri izlenen bir biyopside aşağıdaki hastalıklardan hangisi öncelikle düşünülmelidir?

A) Hemakromatozis B) Viral hepatit
C) Sarı humma D) Alkolik hepatit
E) Hepatosellüler karsinom

Perisantral hepatosit nekrozu, nötrofilik infiltrasyon ve Mallory-Denk cisimcikleri; alkolik hepatitin karakteristik histolojik bulgularıdır.
- Alkolik hepatitte en tipik histolojik özellikler:
  - **Perisantral (zon 3) hepatosit nekrozu**
  - **Nötrofilik inflamatuar infiltrasyon**
  - **Mallory-Denk cisimcikleri**: Ubiquitin + keratin ara filamentlerinin birikimi ile oluşan eozinofilik, düzensiz sitoplazmik inklüzyonlardır.

Hemakromatozis:
- Demir birikimi ile karakterizedir.
- Sitoplazmada hemosiderin, Prusya mavisi ile boyanır.

Hepatit C'nin yağlanma ilişkili olduğundan ek bir detay ile soru açıklamasındaki teabloda bahsedilmiş. ÖSYM de bu bilgiyi sorgulamıştı.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 152

152.Böbrek nakli sonrası tekrar etmesi en olası olan?
-Atipik HÜS

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM — PEDİATRİ / NEFROLOJİ

RENAL TRANSPLANTASYON (RENAL TX)

- End stage böbrek hastalığında çocuklar için optimal tedavi canlı donörden erken renal transplantasyondur. Daha az başarılı olsa da kadavra transplantasyonu da kullanılmaktadır.
- **En sık son dönem böbrek hastalığına ilerleyen herediter-metabolik hastalıklar:**
  - ✓ Juvenil nefronoftizis/medüller kistik hastalık
  - ✓ Konj.nefrotik sendrom
  - ✓ Alport sendromu
  - ✓ Nefropatik ve juvenil sistinozis
  - ✓ Oksaluri ile primer oksalozis
  - ✓ Polikistik böbrek hastalığı (infantil ve adult)
  - ✓ Nail-patella sendromu

+ Pediyatrik Hastalarda Canlı Donör ya da Kadaverik Renal Tx Kriterleri:
  - ✓ Renal yetmezlik (Kronik veya herhangi bir etiyoloji ile oluşan son dönem böbrek hastalığı)
  - ✓ Adult böbreğin yerleşebilmesine uygun yaş ve kilo, iyi nutrisyonel durum
  - ✓ Şunların yokluğu:
    - ❍ Aktif enfeksiyon, ağır mental retardasyon, obstrukte üriner yol
    - ❍ Gastrointestinal ya da kardiovaskuler hastalık

Klinik Bilimler 152. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 318

Çocuklarda renal transplantasyon sonrasında tekrarlama olasılığı en yüksek primer böbrek hastalığı membranoproliferatif glomerülonefrit tip II'dir. Nakil sonrası **graft kaybına yol açma olasılığı en yüksek** primer böbrek hastalığı fokal segmental glomerülosklerozdur. **Böbrek nakli sonrası tekrarlayabilen hastalıklar** FSGS, atipik hemolitik üremik sendrom, membranöz nefropati ve IgA nefropatisidir. **Alport sendromu tekrarlamaz.**

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

- **Hayatın ilk yılında erkeklerde, daha sonra ise kızlarda** sıktır. Kızlarda infansi döneminde ve tuvalet eğitiminde pik yapar.
- Kızlarda %75-90 neden **E.coli**'dir. Bunu Klebsiella ve Proteus izler.
- 1 yaş üstü erkeklerde Proteus da E.coli kadar sıktır.
- S. saprofitikus iki cinste de etkendir.

+ Tip 2 mannoz rezistan fimbrialı E.Coli'ler (P-fimbrialı) üroepitelyal membrana ve eritrositler üzerindeki reseptöre bağlanabilir ve sık piyelonefrit yaparlar. Mannoz sensitif tip1 fimbrialı E.colilerin piyelonefritte rolü yoktur.

PİYELONEFRİT

- **Renal parankim tutulmuşsa piyelonefrit, tutulmamışsa piyelit** söz konusudur.
- **Sistemik semptomlar vardır: Ateş**, kusma, karın ağrısı, halsizlik, nadiren diyare vardır.
- Yenidoğanlar emmeme, irritabilite, ağırlık kaybıyla gelebilir. Tek bulgu ateş ve **uzamış sarılık** olabilir.
- Titreme, karın ağrısı, **kostovertebral** açı **hassasiyeti** sıktır.
- Renal hasar, piyelonefritik skara gidebilir. Kronik pyelonefrit asemptomatik olabilir. Renal skar gelişmiş ise arteriyel HT olabilir.

318

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153.Glomerüler proteinüri en az olası olan?
-Lowe sendromu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

- < 2 yaş çocuklarda >0.5; ≥2 yaş çocuklarda >0.2 proteinüriyi gösterir. **Prot/kre > 2** oranı **nefrotik düzeyde** proteinüri anlamına gelir.
- 24 saatlik idrar biriktirilerek kantitatif protein düzeyi ölçülebilir. **Normal aralık 100mg/m²/gündür.** 24 saatte sağlıklı bir çocuğun proteinüri **üst sınırı 150 mg'dır.** Daha spesifik olarak çocuklarda normal protein atılımı ≤ 4 mg/m²/saat; proteinüri 4-40 mg/m²/saat; **nefrotik proteinüri >40 mg/m²/saattir.**
- Mikroalbuminüri idrarda normalin üzerinde protein olması ancak dipstick ile tespit edilemeyecek düzeyde olması anlamına gelir. Obezite ile ilşkilidir ayrıca diyabetik nefropati gelişiminin habercisidir.
  - ✓ **Geçici Proteinüri:** Dipstickle çocukların %10'unda proteinüri saptanabilirken test 4 kez yinelense sadece %1'inde persiste eder. Dipstickte 2(+)'i aşmaz. Tanımlanmış katkıda bulunan faktörler; **ateş, egzersiz, dehidratasyon, soğuk, KKY, nöbet, stres ve epinefrin kullanımıdır.**
  - ✓ **Ortostatik (Postural) Proteinüri: Okul çağı ve adölesanların en sık persistan proteinüri nedenidir. Ayakta ve lordotik pozisyonda sol renal venin parsiyel obstrüksiyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Asemptomatiktir.** Benigndir. Hematüri, HT, ödem, hipoalbüminemi ve renal disfonksiyon yoktur. Rutin idrar tahlili ile yakalanır. Proteinüri ayağa kalkılınca 1000 mg/24 saa (arka arkaya üç **sabah spot idrarda protein/kreat kat artmıştır.** Ek tanısal girişime veya tedaviye gerek

Klinik Bilimler 153. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 308

Glomerüler proteinüri nedenleri	Tübüler proteinüri nedenleri
• APSGN, FSGS, MPGN, MN, HSP ve Lupus nefriti • Amiloidoz • Diyabetik nefropati • Orak hc nefropatisi • Alport sendromu • IgA nefropatisi	• Sistinozis • Wilson hastalığı • Lowe sendromu • Galaktozemi • Tübülointerstisyel nefrit • Akut tübüler nekroz • Reflü nefropatisi • Renal displazi • Polikistik böbrek hastalığı

- **Fixed Proteinüri:** Ardarda 3 gün sabah idrarında proteinüri saptanmasıdır. Renal hastalık düşündürür.
- **Glomerüler Proteinüri:**
  - ✓ **Kayıp genellikle >1g/gün, glomerül kapiller duvarının permabilitesinin artışı sonucu görülür.**
  - ✓ Sabah idrarında protein/kreatinin >1 ise veya düzeye bakılmaksızın HT, hematüri, ödem ve böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik ediyorsa glomerüler proteinüriden şüphelenilir.
  - ✓ **Genellikle albuminüri olur.**
- **Tubuler Proteinüri:**
  - ✓ Proksimal tübül hasarı sonucu reabsorbsiyonun azalması ile oluşur.
  - ✓ **Kayıp genellikle <1g/24 s protein/kreatinin < 1**
  - ✓ **Düşük molekül ağırlıklı proteinler (β-2 mikroglobulin, lizozim gibi) kaybedilir.**

NEFROTİK SENDROM

• KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ

- Masif (nefrotik düzeyde) proteinüri >3,5 g/gün veya >40 mg/m²/h veya pro/kre>2)
- Hipoalbuminemi(<2.5 g/dL)
- Hiperlipidemi (Kolesterol>200 mg/dL)
- Ödem

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153.Glomerüler proteinüri en az olası olan?
-Lowe sendromu

Nefritik Sendrom ve Nefrotik Sendrom Karşılaştırması

Nefritik Sendrom	Nefrotik Sendrom
• **Büyük** kompleks GBM'i delip geçemez → subendotelyal birikim: Glomerülü tıkar → Nefritik GMN kliniği. Dolaşımdaki inflamatuar hücrelerin bölgeye göçü tıkalı bölgede hc ↑ → glomerüler reaksiyon • Glomerüllerde yaygın inflamatuar hücre infiltrasyonu **(endokapiller hücre proliferasyonu)** ile karakterizedir.	• Küçük kompleks GBM'i delip geçer → subepitelyal birikim – Eritrosit geçecek kadar delemez → Hematüri ∅ – Filtrasyonda geçici ↑ → Nefrotik GMN kliniği – İnflamatuar hücreler GBM'in ardını göremez → inflamatuar hücre göçü ∅, hücre proliferasyonu ∅
Bu **büyük** komplekslerden biri **GBM'i delerse;** nefritik → nefrotik değişimi görülebilir	
Akut Nefritik Sendrom ↔ İnflamasyon • Oligüri → Azotemi • Hipertansiyon • Su, tuz tutulması → Periorbital ödem • Hematüri → Eritrosit silendirler • Hafif-orta proteinüri; < 3.5 gram • Sedimentte sıklıkla NEU ⊕	**Akut NefrOtik Sendrom ↔ PrOteinüri** • Proteinüri; > 3,5 g/gün. • Hipoalbüminemi • Anazarka ödem • Hiperlipidemi – Progresyon → hasarlı glomerüller ↑

Klinik Bilimler 153. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 195

Glomerül Hastalıkları

Primer Glomerül Hastalıkları:	
• Minimal değişiklik hastalığı	• IgA nefropatisi
• Membranöz nefropati	• Membranoproliferatif glomerülonefrit
• Fokal segmental glomerüloskleroz	• **Dens depozit hastalığı**
• Akut postenfeksiyöz GN	
Sistemik Hastalıklara Sekonder Glomerülopatiler:	
• Lupus nefriti	• Polianjinitis granülomatozis (Wegener granülomatozu)
• Diyabetik nefropati	• Henoch-Schönlein purpurası
• **Multiple myeloma** sekonder glomerülopati	• Bakteriyel endokarditle ilişkili glomerülonefrit
• Goodpasture sendromu	• Trombotik mikroanjiopati
• Mikroskopik PAN	
Herediter Bozukluklar:	
• Alport sendromu	• Benign familyal hematüri

NEFROTİK SENDROMLA SEYREDEN GLOMERÜLONEFRİTLER

Nefrotik Sendrom Nedenleri

Neden	Çocuklar (prevelansı-%)	Erişkinler (prevelansı-%)
Primer Glomerüler Hastalıkları	95	60
Minimal değişiklik hastalığı	75	8
Fokal segmental glomerüloskleroz	10	35
Membranöz nefropati	3	30
Membranoproliferatif GN	10	10
IgA nefropatisi ve diğerleri	2	17
Sekonder		
Amiloidoz		
SLE		
İlaç kullanımı (NSAİİ, penisilamin, eroin)		
Enfeksiyonlar (HBV, HCV, malarya, sifiliz, HIV)		
Maligniteler (lenfomalar, karsinomlar)		
Diğerleri (arı sokması allerjisi, herediter nefritler)		

Klinik Bilimler 153. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 195

195

Kitabımızda sorunun doğru cevabı olan ve tübüler proteinüriye yol Lowe sendromu yer almıyordu ancak diğer 4 seçenekte yer alan glomerüler proteinüri nedenlerinin tamamı kitabımızda mevcut. Bu soruya **dolaylı referans** verdiğimizi kabul etmek mümkün.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153.Glomerüler proteinüri en az olası olan?
-Lowe sendromu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- 24 saatlik idrarda **nefrotik proteinüri >40 mg/m²/saattir.**
- Mikroalbuminüri obezite ile ilişkilidir ayrıca diyabetik nefropati gelişiminin habercisidir.
  - **Geçici Proteinüri:** Ateş, egzersiz, dehidratasyon, soğuk, KKY, nöbet, stres ve epinefrin
  - **Ortostatik (Postural) Proteinüri:** **Okul çağı ve adölesanların en sık persistan proteinüri nedenidir. Ayakta ve lordotik pozisyonda sol renal venin parsiyel obstrüksiyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Asemptomatiktir.** Benigndir. Hematüri, HT, ödem, hipoalbüminemi ve renal disfonksiyon yoktur. Rutin idrar tahlili ile yakalanır. Proteinüri ayağa kalkılınca 1000

Klinik Bilimler 153. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 105

Glomerüler Proteinüri Nedenleri	Tübüler Proteinüri Nedenleri	
• APSGN, FSGS, MPGN, MN, HSP ve Lupus nefriti • Amiloidoz • Diyabetik nefropati • Orak hc nefropatisi • Alport sendromu • IgA nefropatisi	• Sistinozis • Wilson hastalığı • Lowe sendromu • Galaktozemi • Tübülointerstisyel nefrit	• Akut tübüler nekroz • Reflü nefropatisi • Renal displazi • Polikistik böbrek hastalığı

- **Fixed Proteinüri:** Ardarda 3 gün sabah idrarındaki proteinüridir. Renal hastalık düşündürür.
- **Glomerüler Proteinüri:** Kayıp **>1g/gün,** genellikle **albuminüri** olur.
- **Tubuler Proteinüri:** Kayıp **<1g/gün,** düşük molekül ağırlıklı proteinler **(β-2 mikroglobulin, lizozim gibi)** kaybedilir.

NEFROTİK SENDROM

Karakteristik özellikleri

- Masif (nefrotik düzeyde) proteinüri >3,5 g/gün veya >40 mg/m²/h veya pro/kre>2)
- Hipoalbuminemi(<2.5 g/dL)
- Hiperlipidemi (Kolesterol>200 mg/dL)
- Ödem

Etiyopatogenez

Çocuklarda Nefrotik Sendrom Nedenleri

İdiyopatik Nefrotik Sendrom (%90)	Sekonder Nefrotik Sendrom (%10)	
• Minimal değişiklik hastalığı (MCD) **(en sık)** • Fokal segmental glomerüloskleroz • Membranöz nefropati • MPGN • IgA nefropatisi	• Hepatit B, C • HIV-1 • Malarya • Sifiliz • Toksoplazmozis • Penisilamin • Altın • NSAİ • Pamidronat	• Hodgin Lenfoma • Lösemi • SLE, FMF, Amiloidoz • HSP, Alport sendromu • INF • Civa • Eroin • Lityum

MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI (MCD)

- En sık **2-6** yaşlarında ve **erkeklerde** görülür, çocuklardaki nefrotik sendromun **en sık nedenidir.**
- Işık mikroskopisi normaldir, EM'de **ayaksı çıkıntıların füzyonu (patognomonik) görülür.**
- **Klinik:** Nefrotik düzeyde proteüniri, hiperlipidemi, hipoalbuminemi görülür.
- **Prognozu çok iyidir,** %90 remisyon görülür. C_3 ve C_4 normaldir.
- **Tedavi:** Tuz kısıtlaması ve kortikosteroid

Komplikasyonlar

1. **Major komplikasyon enfeksiyonlardır.** En sık **spontan bakteriyel peritonittir (S.pnömonia, E.Coli).**
2. **Tromboemboli riski artmıştır.**

- **Nedenleri:** Hemokonsantrasyon, protrombotik faktörlerin (2, 5, 7, 8, 10) artması, fibrinolitik faktörlerinin azalması (antitrombin III, protein C ve S üriner kaybı), trombosit sayısı ve agregasyonunun artması

SEKONDER NEFROTİK SENDROM

Aşağıdaki durumların varlığında sekonder nefrotik sendrom araştırılmalıdır:

- <1 yaş ya da >12 yaş, hipokomplemanemi, aile öyküsü, ektrarenal bulgular (artrit, döküntü, anemi), hipertansiyon, gross hematüri, pulmoner ödem, akut veya kronik böbrek yetmezliği

KONJENİTAL NEFROTİK SENDROM

- **İlk 3 ayda** görülür. En sık sebep **Fin tipidir.** 19.kromozomda **"nefrin"** proteini bozukluktur.
- Etkilenen bebekler **masif proteinüriye** sekonder **yaygın ödemlidir, plasentaları büyüktür.**
- Maternal kan ve amniyotik sıvıda **alfa-fetoprotein yükselmesi** ile tanıdan şüphelenilir.
- **Tedavi:** Tek küratif tedavisi **renal transplantasyondur.**

+ **Denys-Drash sendromu: WT1** mutasyonu; **Erken başlangıçlı progresif renal yetmezlik+ kuşkulu genitalya+Wilm's tümörü**
+ **Pierson sendromu: LAMB2** mutasyonu; **Konjenital nefrotik sendrom+ bilateral mikrokori**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Nörolojik: Konvülsiyon, psikoz, serebrit, inme, transvers miyelit, depresyon, kognitif bozukluk, baş ağrısı, psödotümör serebri, periferik nöropati, kore, optik nörit, kraniyal sinir felci

Pulmoner: Plörit, intertisyel AC hastalığı, pulmoner kanama, pulmoner emboli, pulmoner HT

Hematolojik: İmmun- pansitopeni, kr inflamasyon, hiperkoagülopati, trombotik trombositopenik mikroanjiopati

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 386

İlaçla indüklenen Lupus:

- Kızlarla erkekleri eşit tutar. Genellikle anti-Histon ab (+) görülür.
- SLE'den farklı olarak hepatit sık, nefrit ve nörolojik tutulum nadirdir.
- İlaç kesilince klinik düzelmeye başlar.

İlaçların İndüklediği Lupusla İlişkili İlaçlar

Kesin ilişkili	Muhtemel ilişkili
Minosiklin, prokainamid, hidralazin, izoniazid, penisilamin, diltiazem, INF-α , metildopa, klorpromazin, etanercept, infliximab, adalimubab	Fenitoin, etsüksimid, karbamazepin, sulfasalazin, amiadaron, kinidin, rifampin, nitrofurantoin, beta blokerler, lityum, kaptopril, INF-γ , hidroklortiazid, gliburid, dosataksel, penisilin, tetrasiklin, statinler, altın, valproat, griseafulvin, gemfibrozil, propiltiyourasil

NEONATAL LUPUS

- Klinik bulguları yüz, boyun ve skalpta anüler veya maküler rash (en sık bulgu), sitopeni, hepatittir.
- En korkulan komplikasyon ise konjenital kalp bloğudur. İletim bozuklukları PR uzamasından tam kalp bloğuna kadar değişir. Nadiren progresif kardiyomiyopati gelişir. Non kardiak bulgular geçicidir ancak konjenital kalp bloğu kalıcıdır. Trombositopeni olabilir.
- Neonatal Lupus sendromunda renal tutulum olmaz.
- Temel olarak **neonatal lupus** anneden fetusa 16. haftadan itibaren geçen **anti-Ro (anti SSA), anti-La (anti SSB)** ve **anti- RNP (ribonükleoprotein)** ile ilişkilidir.

ANTİ-FOSFOLİPİD AB SENDROMU

- SLE'li çocuk ve adolesanların % 66'sında antifosfolipid ab (anti kardiyolipin, lupus antikoagülanı) bulunur.
  En az 3 ay arayla bakılan antifosfolipid antikorlarında en az 2 kez pozitiflik olması durumuna arteryal veya venöz tromboz veya tromboz ilişkili bulguların eşlik etmesidir. Trombositopeni, livedoid cilt döküntüsü, nörolojik bulgular ve gebelik komplikasyonları sıktır.
- **Miksingle düzelmeyen aPTT uzunluğuna rağmen arteriyel-venöz tromboz görülen olgularda tanı konur.**
- SLE ile ilişkili ya da bağımsız olabilir.

SLE LABORATUVAR BULGULARI

- **ANA:** Duyarlılığı %95 üzeri, özgüllüğü ise %50'dir. ANA pozitifliği hastalık aktivasyonu ile ilişkili değil.
- SLE'de akut faz reaktanları belirgin olarak yükselmiştir. Ancak **CRP salt SLE'ye bağlı olaylarda genellikle normal düzeydedir.** CRP yükselmesi ya enfeksiyöz bir süreci ya da seroziti gösterir. Eritrosit sedimentasyon hızı dolaysıyla düşük değil yüksektir.
- **Aktif hastalıkta** immun kompleks oluşumuna bağlı olarak CH50, C3 ve C4 düşüktür. Düşük C4 düzeyi aktif nefritin göstergesidir.
- Gamaglobulin (↑), α-2 globulin (↑) ve albümin (↓) olabilir.
- Anemi, lökopeni ve trombositopeni olabilir. **Lenfopeni en spesifiktir.**
- PT, aPTT uzayabilir.
- **Romatizmal faktör (+)** saptanabilir. **Anti Ribozomal P antikorları:** Lupus serebriti ile ilişkilidir.
- Tam idrar tahlilinde değişken bulgular saptanır.
- Yalancı (+) sfiliz testleri anti-kardiyolipin antikorların yüksek olmasından ötürüdür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 079

SLE	**En duyarlı yöntem: IFA ile Anti Nüklear Antikor (ANA)** **En özgül: Anti-Sm (Smith) > Anti-dsDNA**
İlaca bağlı lupus	**Anti-histon**
Konjenital kalp bloğu	**SSA** (Ro-60)
Skleroderma (diffüz)	Anti-Scl 70 (anti-DNA topoizomeraz I)
Sınırlı skleroderma (CREST sendromu)	**Anti-sentromer**
Miks Bağ Dokusu Hastalığı	**Anti-Ribonükleoprotein (Anti U1 - RNP)**
Primer Sjogren sendromu	SSA (Ro) ve SSB (La)
Pemfigus vulgaris	**Anti desmoglein**
Primer biliyer siroz	Anti mitokondrial antikor (AMA)
Otoimmün hepatit	Tip 1: ANA, AMA, ASMA ve Anti F-aktin **Tip 2: Anti LKM-1 (Anti liver-kidney microsomal-1)**
Delta hepatiti	**Anti-LKM3 (Liver kidney microsomal)**
Polimiyozit, dermatomiyozit	Anti-Jo-1
Çölyak hastalığı	**Altın standart ince barsak biyopsisi** **Duyarlılık ve özgüllük sıralaması** **HLA DQ2 ve DQ8 > Endomisyum IgA (IFA)> dTG IgA> deamine gliadin**
Romatoid artrit	Konağın IgG antikorlarının Fc kısmına karşı oluşan IgM antikorları
Wegener granülomatozu	**c-ANCA**
Mikroskobik polianjitis ve Churg strauss sendromu, siklerozan kolanjit	**p-ANCA**

Otoimmün Hastalıkların Gelişime Mekanizması

1. **Moleküler taklit:** Bunun için en iyi örnek S. pyogenes'in M proteinine karşı meydana gelen antikorların moleküler benzerlikten dolayı kalp kasında hasar oluşturması ve romatizmal ateşe neden olmasıdır. Ayrıca;
   Campylobacter jejuni-Gullain Barre sendromu
   HCV - Miks kriyoglobülinemi
   Coxsackievirüs B3 - Myokardit
   Coxsackievirüs B4 - Tip 1 diyabet
   HTLV 1 - Myelopati örnek gösterilebilir.
2. **Hapsedilmiş antijenlerin salınımı:** Anatomik olarak saklı bölgeler yani fetal hayatta immünsisteme tanıtılmamış bölgeler travma sonucunda T lenfositleriyle karşılaşırsa sterilite, ensefalit veya endoftalmit gelişebilir.
3. **Epitop yayılması:** Örneğin ensefalomyelit yapan viral enfeksiyonlarda T lenfositleri viral antijenlerin yanısıra hücresel antijenlere yönelerek beynin beyaz cevherinde demiyelinizasyona ve sonuçta mutipl sikleroza neden olur.
4. **Normal proteinlerde değişim:** Prokainamide bağlı gelişen sistemik lupus gibi.

DOKU REDDİ

Hiperakut Doku Reddi (0-3 Gün)

Antikorlara bağlı gelişen Tip-2 aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Transplantasyondan sonra dakikalar içinde meydana gelir. Damarlarda daralmaya bağlı olarak nekroz ve iskemi gelişir. Örneğin A kan grubuna sahip kişiye B kan grubu transfüzyonu yapılırsa bu kişilerde zaten var olan anti-B antikorlarına bağlı gelişen reaksiyondur. Damar endotelinde nötrofil, immünglobülin ve kompleman birikimi vardır.

Böbrek transplantı yapılan hastalarda humoral reddin en iyi göstergesi peritubuler C4d birikimidir.

Akut Doku Reddi (3 Gün-6 Ay)

T lenfositleri rol alır. Alıcının sitotoksik T lenfositleri vericide öncelikle MHC'ye saldırır. Greft damarlarında vaskülit ve yoğun interstisiyel lenfositik infiltrasyon vardır. İmmünsüpressif tedavi (siklosporin, OKT3) ile hasar geri döndürülebilir. Bu dönemde renal ven trombozu ve siklosporin nefrotoksisitesine bağlı olarak serum kratinini yükselebilir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

Gebelik - Romatolojik hastalık
+ SLE → alevlenir
+ Romatoid artrit → söner
+ Ankilozan spondilit → değişmez

LABORATUVAR

- **Sedimentasyon** yüksektir.
- **C-reaktif protein genelde normaldir.** SLE hastasında C-reaktif protein artışı görüldüğünde **enfeksiyon** veya **serözit** akla gelmelidir.
- Serum protein elektroforezinde **poliklonal gamapati** saptanması beklenir.
- Otoantikorlar tanı ve tedavi takibinde yeri vardır.

Sistemik Lupus Eritematozus Tanısında Kullanılan Antikorlar

Antikor	Prevelans	Klinik kullanım
• ANA	%98	En iyi tarama testi
• Anti-dsDNA	%70	SLE için yüksek titreleri spesifiktir. Hastalık aktivitesi, yüksek nefrit ile ilişkilidir. Hastalık takiplerinde kullanılır
		ve düşük nefrit riski ile ilişkilidir
• Anti-Ro (SS-B)	%10	Anti-Ro ile benzer
• Antihiston	%70	İlaç ilişkili SLE'de daha sık
• Antifosfolipid	%50	Tekrarlayan gebelik kayıpları ve tromboembolilerle karakterizedir.
• Antiribozomal P	%20	SSS lupusundaki depresyon ve psikozdan sorumludur.

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 227

TANI KRİTERLERİ

SLICC 2012 SLE Sınıflandırma Kriterleri

Klinik bulgular

- Akut, subakut kutanöz lupus
- Kronik kutanöz lupus
- Skar bırakmayan alopesi
- Oral / Nazal ülser
- Sinovit
- Serozit
- Renal tutulum
- Nörolojik tutulum
- Hemolitik anemi
- Lökopeni / Lenfopeni
- Trombositopeni

İmmünolojik bulgular

- ANA
- Anti ds DNA
- Anti Smith
- Düşük kompleman düzeyi
- Antifosfolipid antikorlar
  - Antikardiyolipin
  - Antiβ2 glikoprotein 1
  - Lupus antikoagülanı
- Hemolitik anemi yokken Coombs testi pozitifliği

SLICC (SLE International Collaborating Clinics) 2012 kriterlerine göre en az 1 klinik ve en az 1 immünolojik bulgu olmak üzere en az 4 bulgu SLE tanısı koydurur.
(Not: Böbrek biyopsisinde Lupus nefriti var iken SLE ilişkili otoantikor pozitifliği SLE tanısı için yeterlidir.)

2019 EULAR/ACR SLE Sınıflama Kriterleri

- ANA pozitifliği (titre ≥ 1:80) zorunlu giriş kriteridir.
- 7 klinik ve 3 immünolojik kriter tanımlanmıştır.
- ≥ 10 puan varlığı SLE olarak sınıflandırılır.

Klinik Kriterler

Bölge	Kriter	Puan
Konstitüsyonel	Ateş	2
Hematolojik	Lökopeni	3
	Trombositopeni	4
	Otoimmün hemolitik anemi	4
Nöropsikiyatrik	Deliryum	2
	Psikoz	3
	Nöbet	5
Mukokütanöz	Skar bırakmayan alopesi	2
	Oral ülser	2
	Subkutanöz veya diskoid lupus	4
	Akut kutanöz lupus	6
Serozal	Plevral veya perikardiyal efüzyon	5
	Akut perikardit	6
Kas-İskelet	Eklem tutulumu	6
Renal	Proteinüri > 0.5 gr/gün	4
	Sınıf 2 veya sınıf 5 lupus nefriti	8
	Sınıf 3 veya sınıf 4 lupus nefriti	10

İmmünolojik Kriterler

Bölge	Kriter	Puan
Antifosfolipid	Antikardiyopilin, β2 glikoprotein, Lupus antikoagülanı	2
Kompleman	Düşük C3 veya C4 düzeyi	3
	Düşük C3 ve C4 düzeyi	4
SLE-spesifik	Anti-dsDNA veya anti-Smith antikoru	6

227

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

- **Halkasal veya periferik boyanma paterni:** Sıklıkla çift sarmal DNA'ya bazen de nükleer zarf proteinlerine karşı antikorların varlığını gösterir.
- **Sentromerik patern:** Sentromere özgü antikorları gösterir. Sınırlı skleroderma ve primer biliyer kolanjitte pozitif olabilir.
- **Benekli (granüler) patern:** En sık görülen ve en az spesifik paterndir. Sm antijeni, SS-A, SS-B, RNP'lere (Scl-70) karşı gelişen antikorlardır. Sağlıklı bireylerde de görülebilir.
- **Nükleolar patern**: RNA'ya karşı antikorları temsil eder. En sık sistemik skleroziste pozitiftir.

- **Anti-dsDNA:** Çift sarmal DNA'ya karşı gelişen antikorlardır. SLE'li hastaların **%40-60'ında** bulunur ve SLE için **spesifiktir. Böbrek tutulumu sıktır.**
- **Anti-Sm:** Smith (RNP'lerin core proteini) antijenine karşı gelişir. SLE hastalarının **%20-30**'unda bulunur ve SLE için **en spesifik** antikordur.
- **Anti-histon:** Histon proteinlerine karşı gelişen antikorlardır. Özellikle ilaca bağlı lupus hastalarında sıklıkla görülür.
- **Anti Ro (SS-A), Anti-La (SS-B):** SLE hastaların **% 30-50'sinde** pozitiftir. Özellikle **neonatal lupus ve konjenital kalp bloğu** ile ilişkilidir.

ANA Boyanma Paternleri

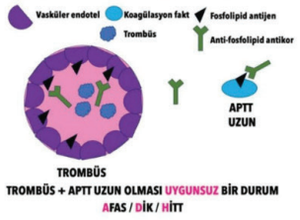
Periferik → ds-DNA	**Homojen** → Histon	**Sentromerik** → Sentromer
Granüler → Ro/La/U1-RNP/Sm/Scl → En kalabalık gruptur. Yol göstericiliği düşüktür, bu nedenle ENA (Extractable Nuclear		

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 063

Antinükleer Antikorlar ve İlişkili Olduğu Hastalıklar

Antinükleer Antikorlar	İlişkili Bağ Doku Hastalığı
Anti ds-DNA, Anti Smith	SLE
Anti Ro, Anti La	Sjögren sendromu, ANA (-) lupus, Neonatal lupus, Subakut kutanöz lupus
Anti histon, Anti ss-DNA	İlaca bağlı lupus
Anti U1-RNP	Mikst konnektif bağ doku hastalığı, SLE
Anti Scl-70 (Anti-topoizomeraz-1)	Diffüz skleroderma
Anti sentromer	Limitli skleroderma
Anti Jo-1	Anti-sentetaz sendromu (eskiden dermatomiyozitin alt grubuydu)

SLE'DE GÖRÜLEN DİĞER OTOANTİKORLAR



- Eritrositlere, trombositlere, lenfositlere karşı antikorlar gelişebilir sorumludur.
- **Anti fosfolipid antikorlar:** Bu antikor protrombin, annexin V, beta2 glikoprotein 1, protein S ve C ye karşı gelişir. SLE hastalarının %30-40'ında pozitiftir. Beta2 glikoproteine karşı gelişen antikor aynı zamanda kardiyolipin antijenini de bağlar bu nedenle yalancı sifiliz testi pozitifliği olur. SLE sekonder antifosfolipid sendromunun en sık sebebidir. Bu antikor pozitifliğinde fokal serebral ve veya oküler iskemiye neden olabilen tekrarlayan arteryal ve venöz trombozlar, tekrarlayan abortuslar ve trombositopeniler görülür.

SLE'DE KLİNİK VE MORFOLOJİK BULGULAR

- SLE'de sistemik lezyonların çoğundan immün kompleksler (Tip3 ADR) sorumludur.
- **Kan damarları:** Çoğu dokuda kapiller, arteriol ve küçük arterleri tutan akut nekrotizan vaskülit görülür. **Akut** dönemde arter duvarında **fibrinoid nekroz,** kronik dönemde lümende daralmalar yapar.
- **Böbrek:** İmmün komplekslerin glomerüllerde depolanması ile ilişkili farklı tiplerde glomerülonefritler görülür. Ayrıca tubüler ve interfisyel değişiklikler de görülebilir. Glomerül tutulumuna göre 6 hastalık paterni (Class I-VI) tanımlanmıştır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

SLE'de Glomerül Tutulum Paternleri

Class I (Minimal mezengial lupus nefriti)	En az görülen tip. Mezengiumda immün kompleks depolanması var. Işık mikroskopisi normal.
Class II (Mezengial proliferatif lupus nefriti)	Mezengiyal hücre proliferasyonu ile beraber immün kompleks ve kompleman depolanması var.
Class III (Fokal lupus nefriti)	Tüm glomerüllerin %50'sinden azında segmental veya globüler tutulum ile karakterize. Etkilenen glomerüllerde lökosit birikimi, kapiller nekroz ve endotelyal ve mezengiyal hücre proliferasyonu var.
Class IV (Diffüz lupus nefriti)	**En sık** ve **en şiddetli** şekli. Class III'e benzer ancak etkilenen glomerül sayısı %50'den fazladır. Subendotelyal immün komplekslerin birikimine bağlı kapiller duvar kalınlaşır ve ışık mikroskobunda tel halka **(wire loop)** görünümü oluşturur.
Class V (Membranöz lupus nefriti)	Subepitelyal immün kompleks depolanmasına bağlı kapiller duvarın diffüz kalınlaşması görülür.
Class VI (İleri sklerozan lupus nefriti)	Glomerüllerin %90'ından fazlasında skleroz vardır ve son dönem böbrek yetmezliği ile karakterizedir.

- **Deri:** Hastaların %50'sinde nazolabial kıvrımların korunduğu her iki yanağa yayılan **kelebek kanadı görüntüsü** şeklinde eritemli döküntüler **(malar rash)** görülür. Saçlı deri ve yüzde **diskoid deri döküntüleri,** tüm vücutta makülopapüler lezyonlar, bül ve ürtikeryal döküntüler görülebilir.
- **Eklemler:** Tutulum sıktır ancak deformite azdır. **(non eroziv sinovit)**
- **Seröz yüzey tutulumu: Plevral** veya **perikardiyal efüzyonlar** görülebilir.
- **Kardiyovasküler sistem:** Semptomatik veya asemptomatik **perikardit en sık** tutulum şeklidir. Myokardit nadirdir. Günümüzde steroid kullanımından dolayı az görülen ancak SLE'ye spesifik kapak hastalığı **Libman Sacks endokarditidir.** Herhangi bir kalp kapağının her iki yüzünde steril vejetasyonlarla karakterizedir.
- **Dalak: Splenomegali,** kapsüler kalınlaşma, **foliküler hiperplazi** sıktır. Ayrıca santral penisiler arterlerde konsantrik düz kas kalınlaşması sonucu **onion-skin (soğan zarı)** görüntüsü gelişir.

SLE'de Klinik ve Patolojik Bulgular

Klinik Bulgular	Hastalarda yaygınlık (%)
Hematolojik sistem	**100**
Artrit, artralji, myalji	**90**
Deri	85
Ateş	55-85
Halsizlik	80-100
Kilo kaybı	60
Renal	50-70
Nöropsikiyatrik	25-35
Seröz zarlar (perikardit, plevrit)	25-45
Periferik nöropati	15

DİĞER SLE TİPLERİ

- **Kronik diskoid lupus eritematozus:** Sistemik tutulum son derece nadirdir, cilt tutulumuyla gider. Eleve eritematöz

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 064

- **İlaca bağlı lupus: Hidralazin, izoniyazid, prokainamid, D-penisilamin ve anti-TNF ajan** kullananlarda görülür. Bu ilaçları kullanan kişilerde %80 ANA (+) olmasına rağmen 1/3 'ünde klinik bulgular vardır. Anti-histon antikorları yüksektir ama anti-dsDNA negatiftir. Böbrek ve santral sinir sistem tutulumu son derece nadirdir. **İlaç kesilince klinik geriler.**

SJÖGREN SENDROMU

- **Lakrimal** ve **tükürük** bezlerinin inflamasyonu ile karakterize **kuru göz (keratokonjonktivit sicca)** ve **kuru ağız** (kserostomi) ile giden kronik otoimmün bir hastalıktır.
- Lakrimal ve tükrük bezlerinde **başta CD4+ T lenfositler** olmak üzere **B lenfositler** ve **plazma** hücrelerinden oluşan **yoğun lenfositik infiltrasyon** görülür.

64

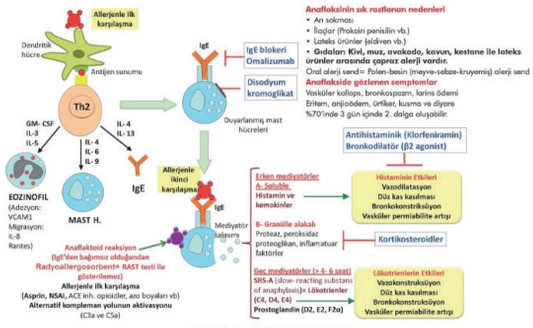
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

TİP I AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU (ANAFLAKTİK TİP AŞIRI DUYARLILIK)



Şekil: Yeni sentezlenen mediyatörler

Antijenle ilk karşılaşmada IgE antikorları oluşur. Bunlar mast hücre yüzeyinde bulunan Fc reseptörüne bağlanarak bu hücreleri duyarlı hale getirir. Eğer antijenle tekrar karşılaşılırsa bu durumda mast hücrelerinde meydana gelen degranülasyona bağlı olarak anaflaksi gelişir. Ayrıca anafilaksi dozdan bağımsızdır.

Anaflaktoid reaksiyon: Antijenle ilk karşılaşmada antijen direk mast hücre yüzeyine bağlanarak degranülasyona neden olabilir. Etkiler anaflaksiside olduğu gibidir.

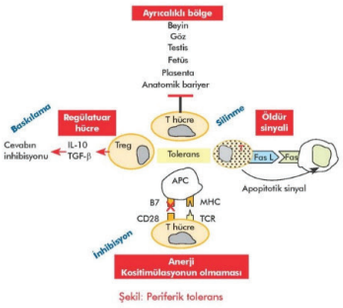
Mast hücrelerinin temel mediyatörlerinden olan triptazın serumdan ilk 4 saat içerisinde tespiti ağır alerjik reaksiyon riskinin değerlendirilmesinde önem taşır.

Tip 1 (anaflatik) aşırı duyarlılık tedavisinde kullanılan blokan antikor IgG'dir.

Anaflaksinin tedavisi

İlk yapılması gereken IM epinefrin (adrenalin 1/1000'likten 0,01 mg/kg/doz, Erişkinde maksimum 0,5 mg/doz, çocuklarda maksimum 0,3 mg/doz). Parenteral antihistaminikler (klorfeniramin), kortikosteroitler (hidrokortizon) verilebileceği gibi kronik dönemde kromolin sodyum hücre içerisine kalsiyum alımını inhibe ederek degranülasyonu engeller.

Geç başlangıçlı alerjik semptomlar, alerjik rinitte ve astım tedavisinde lökotrien reseptör blokeri montelukast kullanılabilir.



Şekil: Periferik tolerans

Bazı Otoimmün Hastalıklarda Tespit Edilen Otoantikorlar

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Mikrobiyoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 032

	dsDNA
İlaca bağlı lupus	**Anti-histon**
Konjenital kalp bloğu	**SSA** (Ro-60)
Sklerodema (diffüz)	Anti-Scl 70 (anti-DNA topoizomeraz I)
Sınırlı skleroderma (CREST sendromu)	**Anti-sentromer**
Miks Bağ Dokusu Hastalığı	**Anti-Ribonükleoprotein (Anti U1 - RNP)**
Primer Sjogren sendromu	SSA (Ro) ve SSB (La)
Pemfigus vulgaris	**Anti desmoglein**
Primer biliyer siroz	Anti mitokondrial antikor (AMA)
Otoimmün hepatit	Tip 1: ANA, AMA, ASMA ve Anti F-aktin **Tip 2: Anti LKM-1 (Anti liver-kidney microsomal-1)**
Delta hepatiti	**Anti-LKM3 (Liver kidney microsomal)**
Polimiyozit, dermatomiyozit	Anti-Jo-1
Çölyak hastalığı	**Altın standart ince barsak biyopsisi** **Duyarlılık ve özgüllük sıralaması HLA DQ2 ve DQ8 > Endomisyum IgA (IFA)> dTG IgA> deamine gliadin**
Romatoid artrit	Konağın IgG antikorlarının Fc kısmına karşı oluşan IgM antikorları
Wegener granülomatozu	**c-ANCA**
Mikroskobik polianjitis ve Churg strauss sendromu, siklerozan kolanjit	**p-ANCA**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

- Genç kadında ortaya çıkan ultraviole ışınlar ve östrojenle ilişkili olduğu düşünülen multisistemik hastalıktır.

KLİNİK

SLE Kliniği	
Konstitüsyonel Semptomlar	**En sık** semptom
Lökomotor semptomlar	**Artralji/miyalji (en sık bulgu)** Simetrik poliartrit (deformite beklenmez)(**Jaccoud artropatisi**)
Hematolojik tutulum (pansitopeni)	• Normokrom normositer anemi (en sık) • Trombositopeni (otoimmun) • Lökopeni (lenfopeni)
Cilt bulguları	**Akut kutanöz lupus** • **Malar raş** (nazolabial sulkus normal) • **Fotosensitivite** **Subakut kutanöz lupus** (anti-Ro antikoru ilişkili) **Kronik diskoid lupus** (skar bırakan döküntü)
Nöropsikiyatrik bulgular	Tüm nörolojik bulgular (en sık nörokognitif disfonksiyon) Anti-ribozomal P antikoru à Psikoz ilişkili
Kardiyovasküler sistem bulguları	**Perikardit** (en sık) Libman sacks endokarditi (**SLE** için en tipik) (**mitral kapakta** en sık)
Pulmoner bulgular	**Eksudalı plevral efüzyon/plevrit** (en sık) **Parankim** à lupus pnömonisi, alveolar hemoraji, İAH **Vasküler** à pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli
Sekonder AFAS	Tekrarlayan gebelik kayıpları + tromboemboli Anti-kardiyolipin, anti-Beta2glikoprotein, lupus antikoagülanı
Neonatal lupus	**Anti-Ro** ve **anti-La** pozitif olan hastaların çocuklarında AV blok ve trombositopeni ile karakterize
Renal bulgular	**Proteinüri** à en sık Anti **ds-DNA** (hastalık aktivitesi ve lupus nefriti ilişkili) **Hipokomplementemi** (lupus nefriti ilişkili) **Anti-Ro** ve **anti-La** à düşük nefrit riski ilişkili

Lupus Nefriti Sınıflaması	
Lupus Nefriti Sınıflandırılması	
Sınıf 1	Minimal mezengiyal lupus nefriti
Sınıf 2	Mezengiyoproliferatif lupus nefriti
Sınıf 3	Fokal proliferatif lupus nefriti
Sınıf 4	**Diffuz proliferatif lupus nefriti** (en sık)
Sınıf 5	**Membranöz glomerülonefrit** (nefrotik sendrom)
Sınıf 6	**İleri sklerozan lupus nefriti** (en kötü)

Gebelik – Romatolojik Hastalık
- SLE → alevlenir
- Romatoid artrit → söner
- Ankilozan spondilit → değişmez

LABORATUVAR

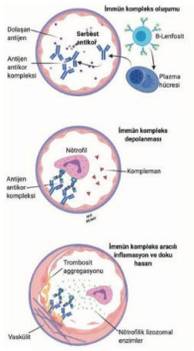
- **Sedimentasyon** yükselir ancak **CRP** normaldir. CRP yüksekliğinde **enfeksiyon** veya **serözit** akla gelmelidir.

SLE Laboratuvar		
Antikor	**Prevelans**	**Klinik Kullanım**
• **ANA**	%98	En iyi tarama testi
		ilişkilidir. Hastalık takiplerinde kullanılır
		pus, subakut kutanöz lupus ve düşük nefrit riski ile ilişkilidir
• **Anti-La (SS-B)**	%10	Anti-Ro ile benzer
• **Antihiston**	%70	İlaç ilişkili SLE'de daha sık
• **Antifosfolipid**	%50	**Tekrarlayan gebelik kayıpları ve tromboembolilerle** karakterizedir.
• **Antiribozomal P**	%20	SSS lupusundaki depresyon ve psikozdan sorumludur.

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 093

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

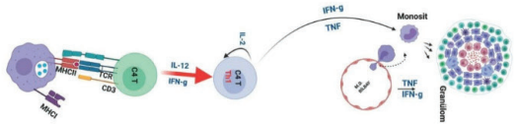


Tip 3 ADR Örnekleri

- **Serum hastalığı**, Arthus reaksiyonu (deneysel), **Sistemik lupus eritematozus**
- Reaktif artrit, **Poliarteritis nodoza, Poststreptokoksik glomerülonefrit**

TİP 4 ADR (T HÜCRE ARACILI HASTALIKLAR)

CD4+ T HÜCRE ARACILI İNFLAMASYON (GECİKMİŞ TİP HİPERSENSİTİVİTE)



- **Th1** lenfosit → **IFN γ** → **aktive makrofajlar** → **kronik inflamasyon** ve **doku hasarı.**
- Yine bu reaksiyonlarda ortamda
- **IL-23 varlığında**:
  - **Th17** lenfosit → **IL-17** → **nötrofil, monositleri** toplanır.
- Klasik örneği tüberkülin **PPD deri testidir.**

CD8+ T HÜCRE ARACILI İNFLAMASYON

- Tip 1 DM, greft rejeksiyonu ve viral hepatitlerde hücre hasarında rol oynar.

T Hücre Aracılı (Tip 4 ADR) Hastalıklar

- Romatoid artrit
- **Multiple skleroz**
- **Tip 1 diyabetes mellitus**
- İnflamatuar bağırsak hastalıkları
- **Psöriyazis**
- **Kontakt dermatit**
- **Tüberküloz**
- **Sarkoidoz**

OTOİMMÜN HASTALIKLAR

İMMÜNOLOJİK TOLERANS

SANTRAL TOLERANS

Timus: T lenfositler → otoantijenleri tanırsa → apoptoz ile yok edilir (**negatif seleksiyon** veya **delesyon**)

- **AIRE** proteinleri otoantijenleri T lenfositlere sunar. AIRE **mutasyonu** → otoimmün poliendokrinopati
- **Kemik iliği:** self antijenleri tanıyan immatür B lenfositlerde → **apoptoz**
- BL yok edilemeyzse → antijen reseptör genlerinde yeniden düzenleme (**reseptör düzenleme (reseptör editing)**

PERİFERİK TOLERANS

- **Anerji**: T lenfositlere antijen sunumu esnasında kostimülasyonun CTLA4 ve PD-1 ile inhibe edilmesi
- **T regülatör hücrelerle baskılama**
- **Apoptoz ile delesyon**

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (SLE)

- **İmmün kompleks** depolanması **(tip III ADR)** ilişkili otoimmün hastalıktır.

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 023

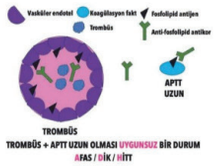
SLE'DE GÖRÜLEN OTOANTİKORLAR

- **Antinükleer antikor (ANA):** hematoksilen (LE) cisimleri oluşur. **%100 pozitif, ancak** non-**spesifik.**
- **Anti-dsDNA:** spesifiktir. Böbrek tutulumu (glomerülonefrit) sık
- **Anti-Sm:** en spesifik
- **Anti-histon:** ilaca bağlı lupus
- **Anti Ro (SS-A), Anti-La (SS-B):** neonatal lupus ve konjenital kalp bloğu ile ilişkili
- **Anti fosfolipid antikorlar:** protrombin, annexin V, beta2 glikoprotein 1, protein S ve C'ye karşı gelişir. Yalancı sifiliz testi pozitifliği olur.
- SLE, **sekonder antifosfolipid sendromu**nun en sık sebebidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

Bu antikor pozitifliğinde fokal, serebral, oküler iskemiye neden olabilen tekrarlayan arteriyel ve venöz trombozlar, tekrarlayan abortuslar ve trombositopeniler görülür.



Lupusta Renal Tutulum

SLE'de Böbrek Tutulumunun WHO Derecelendirmesi	
Class I	• Minimal mezangial glomerülonefrit (en az)
Class II	• Mezengioproliferatif glomerülonefrit
Class III	• Fokal proliferatif glomerülonefrit
Class IV	• Diffüz proliferatif glomerülonefrit (en sık olan tip: %35-60) Wire loop (tel halka görünümü) (en çok)
Class V	• Membranöz glomerülonefrit
Class VI	• İleri sklerozan glomerülonefrit

• Tüm antikor tipleri ve tüm komplemanları içeren yoğun

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 024

SLE'de Klinik ve Patolojik Bulgular

Lupusun Bazı Sık Klinik Tutulumları

Klinik bulgular	Hastalarda yaygınlık (%)
Hematolojik sistem	• 100
Artrit, artralji, miyalji	• 90

İlaca bağlı lupus: Hidralazin, izoniyazid, prokainamid, D-penisalimin ve anti-TNF ajan kullananlarda görülür. **%80 ANA (+)** olmasına rağmen **1/3 'ünde klinik** bulgular vardır. **Anti-histon** antikorları **yüksektir** ama anti-dsDNA negatiftir. Böbrek ve santral sinir sistem tutulumu son derece nadirdir. **İlaç kesilince klinik geriler.**

SJÖGREN SENDROMU

- **Lakrimal** ve **tükürük** bezlerinin inflamasyonu ile karakterize **kuru göz** (keratokonjonktivit sicca) ve **kuru ağız** (kserostomi) ile giden kronik otoimmün bir hastalıktır.
- **İzole** (primer) **formu → Sicca sendromu:** sadece tükrük bezi ve lakrimal bez tutulumu! Sıklıkla başka bir **otoimmün hastalık ile ilişkili (sekonder form)** olarak, **Sjögren sendromu** görülür.
- Sjögren sendromu **en sık romatoid artrit** ilişkili gelişir.
- **SS-A (Ro)** ve **SS-B (La)** saptanır. %75 **RF (+) (RA eşlik etsin etmesin)** ve %50-80 ANA pozitifliği vardır.
- **SS-A** yüksekliği **daha kötü prognoz** ile ilişkilidir.
- **HLA-DQA1** ve **HLA-DQB1** ile ilişkilidir.
- Tam net olmasada sitoskeleteal bir protein olan **alfa-fodrin** suçlanan temel antijendir.

KLİNİK

- En sık 50-60 yaş arası kadınlarda görülür.
- **SLE'nin aksine** glomerüler lezyonlar nadirdir, ancak **tübülointerstisyel nefrit** ve **renal tubüler asidoz** görülür.
- **Tanı** minör tükrük bezlerinden biyopsi (alt dudak biyopsisi) ile doğrulanır.

MORFOLOJİ

- Tükürük bezlerinde **en erken bulgu periduktal ve perivasküler lenfositik infiltrasyondur.** Bu infiltrat genişleyerek **germinal merkezi belirgin lenfoid foliküller** oluşturur.
- **Majör tükrük bezlerinde B hücreli lenfoma** (marjinal zon lenfoma-MALToma) artmıştır.
  - **Parotiste büyüme, C4 düşüldüğü** MALToma gelişeceğine işaret edebilir.

SİSTEMİK SKLEROZİS (SKLERODERMA)

- **Spesifik deri lezyonları** ve **yoğun fibrozis** görülür. Deri **(en sık)**, GİS, akciğer, böbrek, kalp tutulur.
- **Diffüz skleroderma: Başlangıçta yaygın deri** tutulumu, hızlı ilerleme, **erken visseral** tutulum görülür. **Anti-Scl 70 (DNA topoizomeraza karşı)** pozitif ve spesifiktir.
- **Sınırlı skleroderma: parmaklar** ve **yüzde sınırlı** hafif deri tutulumu vardır. **Visseral** tutulum **geç** dönemde görülür. **CREST** (kalsinozis, raynaud, özofagus dismotolitesi, sklerodaktili, telenjektazi) sendromu vardır. **Anti-sentromer** antikorları pozitiftir.

PATOGENEZ

- **Otoimmünite: CD4+** T lenfosit abartılı yanıtı vardır.
- **Mikrovasküler hasar: en erken** bulgudur. Parmaklarda **iskemik nekrozlar** görülür.
- **Fibrozis: Progresif fibrozis** hastalığın karakteristik özelliğidir. Aşırı **TGF-beta** ve **IL-13** salınımı ilişkilidir.

MORFOLOJİ

- **Deri: En sık tutulan bölgedir.** Üst ekstremitede fibrozis **distalden proksimale yayılır.**
- **Sindirim: En sık özofagus (alt 2/3) tutulur.** GÖRH, **Barret metaplazi (adenoca)** ↑. Malabsorbsiyon gelişebilir.
- **Akciğer: Pulmoner hipertansiyon,** interstisyel fibrozis sıktır.
- **Böbrek: Malign HT benzeri değişiklikler** görülür fakat spesifik glomerül lezyonu yoktur.

KLİNİK

- **Kadınlarda sıktır, 50-60 yaş**larında pik yapar.**En sık, erken klinik Raynaud fenomenidir.**
- Visseral organlardan en sık **distal özofagus** tutulur ve fibrozise bağlı disfaji gelişir.
- **En korkulan** klinik bulgu **ileri renal hasarı** gösteren **malign hipertansiyondur.**
- **Renal krizlerin tedavi şansı yüksek** olduğu için hastalıkta en sık ölüm sebebi pulmoner ve kardiyak tutulumdur.
- Malign HT ve Renal Kriz Gelişimi İçin Risk Faktörleri
  - Diffüz skleroderma varlığı
  - Yüksek doz KS kullanımı
  - RNA polimeraz 3 antikor yüksekliği. Bu antikor pozitifse;
    - Akut başlangıç / Renal kriz / Kanser gelişimi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin kullanımı sırasında periyodik göz muayenesi gereklidir?

A) Hidroksiklorokin
B) Metotreksat
C) D-Penisilamin
D) Sulfasalazin
E) Altın tuzları

Hidroksiklorokin kontraendikasyonu olmayan tüm lupus hastalarında ilk tercih tedavidir. Diğer seçenekler lupus tablosuna neden olabilir.

Tablo (Soru 16): İlaca Bağlı Lupus ile İlişkili İlaçlar

- Antiaritmikler (prokainamid, dizopiramid, propafenon)
- Antihipertansifler (hidralazin, bazı b blokerler, bazı ACE inh.)
- Antitiroid ilaçlar (propiltiyourasil)
- Antipsikotikler (klorpromazin)
- Antikonvülzanlar (karbamezapin, fenitoin)
- Antibiyotikler (izoniazid, minosiklin, nitrofurantoin)
- Antihiperlipidemikler (lovastatin, simvastatin)
- Diüretik (hidroklorotiazid)
- Antiromatizmal (sülfasalazin)
- Interferonlar
- Anti TNF ilaçlar

Doğru Cevap: B

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 190

15. Otuz yaşında kadın hasta eklem ağrısı, kas ağrısı, saç dökülmesi, yüzde kızarıklık ve ağızda yara şikayetleriyle başvuruyor. Fizik muayenesinde malar raş izleniyor. Laboratuvarında normokrom normositer anemi, sedimentasyon yüksekliği, kreatinin yüksekliği, antinükleer antikor pozitifliği, serum kompleman düşüklüğü ve 24 saatlik idrarda 1300 mg/gün protein atılımı saptanıyor. Hastaya renal biyopsi yapılıyor.

Bu hastada aşağıdaki antikorlardan hangisi yüksek nefrit riski ile ilişkilidir?

A) Anti- çift sarmallı DNA(dsDNA) antikoru
B) Anti-Smith antikoru
C) Anti-Ro antikoru
D) Anti-La antikoru
E) Anti-histon antikoru

Tablo (Soru 15)

SLE'de görülen otoantikor	Klinik ilişkisi
Anti nükleer antikor	En iyi tarama testi
Anti-dsDNA antikoru	**Yüksek nefrit ilişkisi** ve hastalık aktivasyonu
Anti-Smith antikoru	SLE'de en spesifik test
Anti-Ro antikoru	Sjögren sendromu, **neonatal lupus,** subakut kutanöz lupus
Anti-histon antikoru	İlaca bağlı lupus
Antifosfolipid antikorları	Arteriyal-venöz trombüs, tekrarlayan gebelik kayıpları
Antiribozomal P antikoru	Depresyon, psikoz

Doğru Cevap: A

16. Aşağıdakilerden hangisi ilaca bağlı lupus yapan nedenlerden değildir?

A) Hidralazin
B) Hidroksiklorokin
C) İzoniazid
D) Prokainamid
E) Sülfasalazin

17. Aşağıdakilerden hangisi romatoid artritin sık görülen eklem tutulumu değildir?

A) Diz eklemi
B) Dirsek
C) Proksimal interfalengeal eklem
D) Distal interfalengeal eklem
E) Metakarpofalengeal eklem

Romatoid artrit genellikle **simetrik poliartrit** (erozyon ve deformitelerin olduğu) ile karekterizedir. **DİF** eklem- lerini **tutmaz**.
RA'da nadir tutulan eklemler;

- DİF
- İntervertebral eklemler (atlantoaksiyel eklem hariç)
- Sakroiliak eklem

DİF eklemini tutan 2 temel hastalık mevcuttur.

- **Psöriatik artrit**
- **Osteoartrit**

Doğru Cevap: D

18. Romatoid Artrit'te hangi eklem tutulumu ölümle sonuçlanabilir?

A) Ayak bilekleri
B) Metakarpofalangeal eklem
C) Sakroiliak eklem
D) Atlantoaksiyel eklem
E) Lumbar vertebral eklem

Romatoid artritin **servikal tutulumu (atlanto-aksiyel subluksasyon)** medulla spinalis basısına bağlı tetrapleji ve mortaliteye yol açabilir.

Doğru Cevap: D

19. Romatoid artritin en sık kalp tutulumu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Koroner Arter hastalığı B) Perikardit
C) Mitral yetmezlik D) Miyokardit
E) Pulmoner hipertansiyon

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

- **Artmış CK düzeyleri.**

☞ Bu soruda da hasta **kas güçsüzlüğü + Raynaud fenomeni + tamirci eli + yüksek CK** ile başvurduğu için en olası otoantikor **Anti-Jo-1**'dir.

Anti-NXP2 ⟹ Çocukluk çağı dermatomiyozitinde ve **malignite ile ilişkili dermatomiyozitte** görülebilir; mekanik el, Raynaud ve interstisyel akciğer hastalığı tipik değildir.
Anti-TIF-1-gama ⟹ Yine **malignite ile ilişkili dermatomiyozit** olgularında izlenir; burada tanımlanan tipik anti-sentetaz sendromu özellikleri ile uyumlu değildir.
Anti-Mi-2 ⟹ Klasik dermatomiyozit antikorudur. Cilt bulguları (Gottron papülleri, heliotrop döküntü) daha ön planda olur.
Anti-HMG-KoA redüktaz ⟹ Statin kullanımı ile ilişkili **nekrotizan otoimmün miyopatide** görülür; bu vakada statin öyküsü ve nekroz bulgusu belirtilmemiştir.

Tablo (Soru 29): Otoimmün Hastalıklarda Görülen Antikorlar ve Kanser İlişkisi

Antikor	İlişkili Hastalık	Kanser Riski	Not / Kaynak Bilgi
Anti-TIF1-γ (Anti-p155/140)	Dermatomyozit	↑ Yüksek ↑	Güçlü paraneoplastik ilişki, yaşlı DM'de.
Anti-NXP2	Dermatomyozit (juvenil ve erişkin)	↑ Yüksek ↑	Erişkinlerde belirgin kanser riski.
Anti-Mi-2	Dermatomyozit	↓ Düşük ↓	Genellikle iyi prognoz, kanser riski düşük.
Anti-sentetaz (Anti-Jo-1 vb.)	Polimyozit / Antisentetaz sendromu	↓ Düşük ↓	Malignite riski artış göstermez, bazı çalışmalarda düşük risk.
Anti-MDA5	Dermatomyozit (klinik amyopatik DM)	↑ Yüksek ↑	Özellikle Asya popülasyonunda ↑ kanser riski.
Anti-SRP	Polimyozit (nekrotizan miyozit)	Nötr / ↑ hafif ↑	Belirgin artış yok ama bazı seriler ↑ raporlamış.
Anti-SAE	Dermatomyozit	↑ Yüksek ↑	Paraneoplastik DM ile ilişki gösterilmiş.
Anti-HMGCR	Nekrotizan otoimmün miyozit	Nötr	Kanser riski belirgin artmış değil.

Anti-TIF1-γ: Anti-Transkripsiyon Ara Faktörü 1-gama; **Anti-NXP2:** Anti-Nükleer Matrik Protein 2; **Anti-Mi-2:** Anti-Nükleozom Yeniden Şekillendirme Kompleksi Mi-2; **Anti-sentetaz** (örn. Anti-Jo-1): Anti-aminoasil tRNA sentetaz (Anti-Jo-1 en sık olanı); **Anti-MDA5:** Anti-Melanooma Differansiyasyon İlişkili Antijen 5; **Anti-SRP:** Anti-Sinyal Tanıma Parçacığı (Signal Recognition Particle); **Anti-SAE:**Anti-Small Ubiquitin-Like Modifier Activating Enzyme (SAE); **Anti-HMGCR:** Anti-3-hidroksi-3-metilglutaril Koenzim A Redüktaz

Özetle:
- **Kanser riskini artıran markerlar:** Anti-TIF1-γ, Anti-NXP2, Anti-MDA5, Anti-SAE
- **Kanser riskini azaltan / düşük riskli markerlar:** Anti-Mi-2, Anti-sentetaz
- **Nötr veya hafif ↑ risk:** Anti-SRP, Anti-HMGCR

Doğru Cevap: C

30. Sjögren sendromu, sekonder olarak aşağıdaki hastalıklardan hangisine en sık eşlik eder?

A) Romatoid artrit
B) Sistemik lupus eritematozus
C) Polimiyozit
D) Skleroderma
E) Otoimmün tiroid hastalığı

Sjögren sendromu en sık olarak sekonder formda, özellikle romatoid artrit eşliğinde görülür!
Hastalığın **izole** (primer) formu olan **Sicca sendromunda** sadece tükrük bezi ve lakrimal bez tutulumu vardır. Daha sıklıkla başka bir **otoimmün hastalık ile ilişkili (sekonder form)** olarak ortaya çıkan **Sjögren sendromu** görülür.

☞ Sekonder Sjögren sendromunun **en sık eşlik ettiği hastalık**:
– **Romatoid artrit**tir (%**30-40 olguda** eşlik eder).

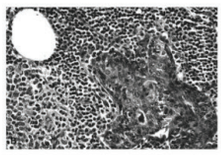
Diğer eşlik edebilen hastalıklar arasında **SLE**, **skleroderma**, **polimiyozit** ve **otoimmün tiroid hastalıkları** da vardır ancak bunların birlikteliği **romatoid artrite göre daha seyrektir**.

Tablo (Soru 30): Sekonder En Sık Eşlik Ettikleri Durumlar

Sjögren sendromu	Romatoid artrit
AFAS (Anti-fosfolipid antikor	SLE (Sistemik Lupus

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 055

31.



Elli yaşında kadın hasta gözde yanma, batma ve ağız kuruması şikayetleri ile hastaneye başvuruyor. Hastanın yapılan dudak biyopsisinde minör tükürük bezlerinde belirgin lenfosit, plazma hücresi infiltrasyonu ve duktal epitelyal hiperplazi saptanıyor (görsel).

Bu hastada aşağıdaki antikorlardan hangisinin pozitif olması beklenir?

A) Anti Jo-1
B) Anti Scl-70
C) Anti La
D) Anti sentromer
E) Anti histon

☞ **Sjögren sendromu**, ekzokrin bezleri (özellikle **lakrimal** ve **tükürük bezleri**) hedef alan bir **otoimmün hastalıktır**.

☞ Klinik olarak:
- **Kseroftalmi** (göz kuruluğu, yanma, batma),
- **Kserostomi** (ağız kuruluğu),
- Minör tükürük bezlerinde **lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu** ile karakterizedir.

☞ **Anti-La (SS-B)** ve **Anti-Ro (SS-A)** antikorları, **Sjögren sendromunun serolojik belirteçleri** arasında yer alır ve tanıda önemli rol oynar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 056

☞ Sorudaki biyopsi bulguları ve klinik tablo **Sjögren sendromu** ile uyumludur.Bu hastada **Anti-La** antikorunun pozitif olması beklenir.
Anti Jo-1 ⟹ Polimiyozit / dermatomiyozit ile ilişkilidir.
Anti Scl-70 ⟹ Sistemik skleroz (diffüz tip) ile ilişkilidir.
Anti sentromer ⟹ Sistemik skleroz (limitli tip / CREST sendromu) ile ilişkilidir.
Anti histon ⟹ İlaçla ilişkili lupus ile ilişkilidir.
Doğru Cevap: C

32. Elli beş yaşında kadın hasta, 6 ay önce başlayan parotis bezlerinin ağrısız büyümesi şikayeti ile hastaneye başvuruyor. Fizik muayenede göz kuruluğu ve servikal lenfadenopati saptanıyor. Laboratuvarında Anti-Ro antikorları pozitif bulunuyor.

Parotis bezinden yapılacak biyopside aşağıdakilerden hangisinin görülmesi en muhtemeldir?

A) Duktal epitelyal hiperplazi ile periduktal lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu
B) Gevşek miksoid doku içinde dağılmış epitelyal ve myoepitelyal hücrelerin bir karışımından oluşan iyi belirlenmiş tümör
C) Nötrofil baskınlığı ve tükürük kanallarının nekrozu ile iltihaplanma
D) Kanalların skuamöz metaplazisi ile pıhtılaşan asinik nekrozu
E) Dağınık sentroblast benzeri atipik hücrelerin infiltrasyonu

☞ Klinik tablo:
- **Göz kuruluğu,**
- **Parotis bezlerinde ağrısız büyüme,**
- **Anti-Ro antikor pozitifliği,**

→ **Sjögren sendromunu** düşündürmektedir.
☞ **Sjögren sendromunda** en tipik histopatolojik bulgu:
- **Minör veya majör tükürük bezlerinde** (örneğin parotis) **periduktal ve interstisyel**:
  - **Lenfositik** ve
  - **Plazma hücre** infiltrasyonu görülmesidir.
- Buna sıklıkla **duktal epitelyal hiperplazi** de eşlik eder.

☞ **Patoloji tanımlamasıyla tam uyumludur: "Duktal epitelyal hiperplazi + periduktal lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu."**
Gevşek miksoid doku içinde dağılmış epitelyal ve myoepitelyal hücrelerin bir karışımından oluşan iyi belirlenmiş tümör ⟹ Bu tanım **pleomorfik adenom** (en sık benign parotis tümörü) için tipiktir.
Nötrofil baskınlığı ve tükürük kanallarının nekrozu ile iltihaplanma ⟹ Bu tablo **bakteriyel sialadenit** ile uyumludur.
Kanalların skuamöz metaplazisi ile pıhtılaşan asinik nekrozu ⟹ Bu bulgu **travmatik sialadenit** veya **iskemik hasar** ile ilişkili olabilir.
Dağınık sentroblast benzeri atipik hücrelerin infiltrasyonu ⟹ Bu tablo **lenfoma** (örneğin MALT lenfomA) göstergesidir.
Not: Sjögren sendromunda ilerleyen dönemlerde lenfoma riski artar, ancak **ilk biyopsi tanısında bu bulgu beklenmez.**
Doğru Cevap: A

33. **Aşağıdakilerden hangisinin gözlenmesi Sjögren sendromunda beklenmez?**

A) Keratokonjunktivitis sicca
B) Periferal nöropati
C) Marjinal zon lenfoma
D) Diffüz proliferatif glomerülonefrit
E) Diffüz pulmoner fibrozis

☞ **Sjögren sendromu,** esas olarak **ekzokrin bezleri** tutan, **kuru göz** (keratokonjunktivitis sicca) ve **kuru ağız** (kserostomi) ile seyreden bir **otoimmün hastalıktır.**
☞ Sistemik tutulumlar da görülebilir:
- **Pulmoner**: İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis
- **Sinir sistemi**: Periferal nöropati
- **Lenfoproliferatif hastalıklar**: Marjinal zon B hücreli lenfoma gelişme riski artar.

☞ **Renal tutulum ise nadirdir ve**:
- Sıklıkla **tübüler asidoz** ve **interstisyel nefrit** şeklindedir.
- **Diffüz proliferatif glomerülonefrit** ise **Sjögren sendromunun karakteristik renal tutulum şekli değildir (SLE için daha karakteristiktir), beklenmez.**

Doğru Cevap: D

34. Kırk sekiz yaşındaki bir kadın hastada son 7 aydır gıdaların yutulmasında güçlük ve parmak uçlarında önce beyazlaşma sonra morarma şikayetleri ile başvuruyor. Muayenede yüzünde ve parmak uçlarında derinin sertleştiği ve parmaklarda solukluk olduğu görülüyor. Deriden yapılan biyopside kıl foliküllerinin olmadığı, inflamasyon odakları ve dermiste yaygın kollajen birikimi izleniyor.

Bu hastada kanda bulunması en olası antikor aşağıdakilerden hangisidir?

A) Anti-dsDNA
B) Anti Scl-70
C) Anti-La
D) Anti-Ro
E) Anti-Jo-1

☞ **Sistemik skleroz (sklerodermа),** deride ve iç organlarda **fibrozis** ve **vasküler anormalliklerle** seyreden **kronik otoimmün** bir hastalıktır.
☞ Bu hastada görülen **parmak uçlarında Raynaud fenomeni** (beyazlaşma, morarma), **deri sertleşmesi, yüz ve parmaklarda cilt tutulumu, kollajen birikimi** ve **deri biyopsisinde inflamasyon + kıl folikülü kaybı,** sistemik sklerozu düşündürmektedir.
☞ **Anti-Scl-70 antikoru (anti-topoizomeraz I)**:
- **Diffüz sistemik sklerozda** en sık saptanan antikorlardan biridir.
- **Fibrozis şiddeti ve iç organ tutulumu ile ilişkilidir.**

Anti-dsDNA → **Sistemik lupus eritematozus (SLE)** için spesifik bir otoantikordur.
Anti-La (SS-B) → **Sjögren sendromu** ve bazı lupus hastalarında görülür.
Anti-Ro (SS-A) → **Sjögren sendromu** ve **SLE** ile ilişkilidir.
Anti-Jo-1 → **Polimiyozit ve dermatomiyozitte** sık saptanır.
Doğru Cevap: B

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 155

155.ÜSYE sonrası ataksi arefleksi oftalmopleji?
-Miller Fisher sendromu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

C. HEREDİTER MOTOR-DUYUSAL NÖROPATİLER (HMSN)

CHARCOT-MARİE-TOOTH HASTALIĞI (PERONEAL MUSKULER ATROFİ – HMSN TİP I)

- En sık **genetik nöropatidir.** Genellikle OD kalıtılır.
- Geni periferik miyelin protein P22'dir **(PMP22).**
- **Geç çocukluk ve erken ergenlikte** (nadiren 2 yaş kadar erken) **yürüme bozukluğu** ile ortaya çıkar. Beceriksiz, kolay düşen ve kendi ayaklarına takılan çocuklardır.
- Bacak ön kasları atrofiye uğrar **Leylek bacak görüntüsü** tipiktir. **Düşük ayak eklenir, bilateraldir** ama hafif asimetrik olabilir.
- Ön kol ve el kaslarındaki atrofi alt ekstremiterdeki kadar şiddetli değildir. İleri evrelerde el bileği ve parmaklarda kontraktür gelişebilir.
- Proksimal kas güçsüzlüğü genellikle hafiftir ve geç belirtidir.
- Hafif bir **duyu kaybı** (proprioseptif ve vibrasyon duyusu) da eşlik edebilir. **Sinirler palpe edilecek kadar büyür.** Distalde DTR'ler alınamaz.
- **Kraniyal sinirler tutulmaz. Zeka normal**dir.
- **Tanı sural sinir biyopsisi ile konur.** Schwann hücre stoplazmasında **soğan zarı oluşumu (intersitisyel hipertrofik nöropati)** karakteristiktir.
- Çoğu hastalık hafiftir ve yaşam süresi normaldir. Bazı hastalar 40-50 yaşlarında yürüme engelli hale gelir.
- **Davidenkow sendromu** skapuloperoneal bir dağılımı olan HMSN tip 1 varyantıdır.

D. OTONOM NÖROPATİLER

Otonom Nöropatiler

Guillain-Barre Sendromu	**Enfeksiyöz**
Non- Guillain-Barre sendromu otoimmünitesi	HIV
Herediter tip 1, 2, 3, 4, 5	Chagas
Metabolik	Botulizm
Fabry	Lepra
Diyabetes mellitus	Difteri
Tangier hastalığı	**Diğer**
Porfiri	Triple A (Allgrove)
Toksinler	MEN tip IIb

GUİLLAİN - BARRE SENDROMU (GBS)

- Başlıca **motor, bazen duyusal ve otonomik sinirleri tutan postenfeksiyöz polinöropatidir.**
- **Tüm yaşları etkiler, herediter değildir.**

Klinik Bilimler 155. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 178

Klinik Bulguları

- Kas zayıflığı **alt ekstremitelerden başlar** ve gövdeye, üst ekstremitelere ve sonunda bulbar kaslara doğru çıkar **(Landry asendan paralizi). Paraliziler simetriktir.** Nadiren asimetriktir. **Poliyoda paralizi asimetriktir.**
- **Bulbar tutulum** solunum yetmezliği, disfaji ve fasiyal güçsüzlüğe yol açabilir. Tanınmaz ve tedavi edilmezse solunum kaslarının tutulumu ölüme neden olabilir. **Kraniyal sinirler tutulabilir.** En sık etkilenen 6. kraniyal sinirdir. Distal parestezi sıktır. Bickerstaff beyinsapı ensefaliti ile aynı klinik bulgulara neden olduğu için karışır.
- **Ekstraoküler kaslar nadiren tutulabilir.**
- **Miller-Fisher sendromu** (**eksternal oftalmopleji**, **ataksi** ve **arefleksi**) nadir bir varyanttır.
- **Duyu kusuru** vardır. **(en az olası nörolojik bulgu)**
- **DTR'ler alınamaz.**
- **Otonom sinir sistemi tutulumuna bağlı kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği** (hipotansiyon, bradikardi atakları ve asistoli) görülebilir.

178

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 155

155.ÜSYE sonrası ataksi arefleksi oftalmopleji?
-Miller Fisher sendromu

C. HEREDİTER MOTOR-DUYUSAL NÖROPATİLER (HMSN)

CHARCOT-MARİE-TOOTH HASTALIĞI (PERONEAL MUSKULER ATROFİ – HMSN TİP I)

- En sık **genetik nöropatidir.** Genellikle OD kalıtılır.
- Geni periferik miyelin protein P22'dir **(PMP22).**
- **Geç çocukluk ve erken ergenlikte** (nadiren 2 yaş kadar erken) **yürüme bozukluğu** ile ortaya çıkar. Beceriksiz, kolay düşen ve kendi ayaklarına takılan çocuklardır.
- Bacak ön kasları atrofiye uğrar **Leylek bacak görüntüsü** tipiktir. **Düşük ayak eklenir, bilateraldir** ama hafif asimetrik olabilir.
- Ön kol ve el kaslarındaki atrofi alt ekstremiterdeki kadar şiddetli değildir. İleri evrelerde el bileği ve parmaklarda kontraktür gelişebilir.
- Proksimal kas güçsüzlüğü genellikle hafiftir ve geç belirtidir.
- Hafif bir **duyu kaybı** (proprioseptif ve vibrasyon duyusu) da eşlik edebilir. **Sinirler palpe edilecek kadar büyür.** Distalde DTR'ler alınamaz.
- **Kraniyal sinirler tutulmaz. Zeka normal**dir.
- **Tanı sural sinir biyopsisi ile konur.** Schwann hücre stoplazmasında **soğan zarı oluşumu (intersitisyel hipertrofik nöropati)** karakteristiktir.
- Çoğu hastalık hafiftir ve yaşam süresi normaldir. Bazı hastalar 40-50 yaşlarında yürüme engelli hale gelir.
- **Davidenkow sendromu** skapuloperoneal bir dağılımı olan HMSN tip 1 varyantıdır.

D. OTONOM NÖROPATİLER

Otonom Nöropatiler

Guillain-Barre Sendromu	**Enfeksiyöz**
Non- Guillain-Barre sendromu otoimmünitesi	HIV
Herediter tip 1, 2, 3, 4, 5	Chagas
Metabolik	Botulizm
Fabry	Lepra
Diyabetes mellitus	Difteri
Tangier hastalığı	**Diğer**

Klinik Bilimler 155. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 178

GUİLLAİN - BARRE SENDROMU (GBS)

- Başlıca **motor, bazen duyusal ve otonomik sinirleri tutan postenfeksiyöz polinöropatidir.**
- **Tüm yaşları etkiler, herediter değildir.**
- Paraliziler genellikle **10 yaş civarında non-spesifik bir viral enfeksiyonu takip eder.**
- GİS (**Campylobacter jejuni,** H.pylori) ve solunum (**Mikoplazma pnömonia**) enfeksiyonları da sebep olabilir.

Klinik Bulgular

- Kas zayıflığı **alt ekstremitelerden başlar** ve gövdeye, üst ekstremitelere ve sonunda bulbar kaslara doğru çıkar **(Landry asendan paralizi). Paraliziler simetriktir.** Nadiren asimetriktir. **Poliyoda paralizi asimetriktir.**
- **Bulbar tutulum** solunum yetmezliği, disfaji ve fasiyal güçsüzlüğe yol açabilir. Tanınmaz ve tedavi edilmezse solunum kaslarının tutulumu ölüme neden olabilir. **Kraniyal sinirler tutulabilir.** En sık etkilenen 6. kraniyal sinirdir. Distal parestezi sıktır. Bickerstaff beyinsapı ensefaliti ile aynı klinik bulgulara neden olduğu için karışır.
- **Ekstraoküler kaslar nadiren tutulabilir.**
- **Miller-Fisher sendromu** (**eksternal oftalmopleji**, **ataksi** ve **arefleksi**) nadir bir varyanttır.
- **Duyu kusuru** vardır. **(en az olası nörolojik bulgu)**
- **DTR'ler alınamaz.**
- **Otonom sinir sistemi tutulumuna bağlı kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği** (hipotansiyon, bradikardi atakları ve asistoli) görülebilir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 155

155.ÜSYE sonrası ataksi arefleksi oftalmopleji?
-Miller Fisher sendromu

Klinik Bilimler 155. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 031

- **MİLLER FİSHER sendromu**: Bu varyant tipik olarak **arefleksi, oftalmopleji** ve **ataksi** triadı ile kendini gösterir. **3-4-6.CN** ile ilişkili anti**GQ1b**/**GT1a** (+).
- **BOS**'ta protein **ÇOK** ama hücre **YOK** (**ALBÜMİNO-SİTOLOJİK disosiasyon**) (normal WBC ile yüksek protein (45-1.000 mg/dL)). GBS öncelikle periferik sinirleri etkilediği için omuriliğin MR'ı normaldir. Fakat ciddi sinir kökü tutulumu varsa, anterior (motor) sinir köklerinin veya kauda equina'nın (lumbosakral) kontrast tutulumunu gösterebilir.
- **Ayırıcı tanı**: Myastenia gravis (oküler semptomlar (pitoz, diplopi) ve ilerleyen saatlerde kötüleşen dalgalı kas güçsüzlüğü ile kendini gösterir. Botulizm (aşağı doğru/desendan ilerleyen bir güçsüzlük paterni, simetrik CN felçleri (pitoz, diplopi) ve bulber güçsüzlük (disfaji, dizartri) ile kendini gösterir), Omurilik kompresyonu (tümör / apse kaynaklıdır ve duyusal / motor anormalliklere neden olabilir. Bununla birlikte, semptomlar genellikle yavaş ilerleyicidir ve hastalarda genellikle eşlik eden şiddetli sırt ağrısı vardır), Poliomyelit (akut gevşek felce neden olabilir, ancak GBS'nin aksine, ilişkili güçsüzlük genellikle asimetriktir ve tipik olarak aşısız hastada menenjit semptomları (ateş, baş ağrısı, yorgunluk) ile birlikte ortaya çıkar), B12 vitamini eksikliği (dorsal ve lateral omurilik kolonlarının (yani ÜMN) subakut dejenerasyonuna neden olabilir, bu da güçsüzlüğe ve paresteziye yol açar. Ancak, semptomlar yavaş ilerleyicidir (hızla ilerleyen GBS'nin aksine) ve spastisite, makrositer anemi ile ilişkilidir).
- GBS'li hastalar, hızlı solunum yetmezliği riski altındadır. Solunumu izlemek için zorlu vital kapasite (FVC), negatif inspiratuar kuvvet (NIF) ve maksimum ekspiratuar basınç (MEP)'in sık, seri ölçümleri (her 2-4 saatte bir) gereklidir. Bu ölçümler için 20/30/40 kuralı (örn., FVC <20 mL/kg, NIF <−30 cm H2O veya MEP <40 cm H2O), endotrakeal entübasyonu gerektiren hastaları tanımlamaya yardımcı olur. Seçmeli veya acil entübasyon için ek endikasyonlar arasında şiddetli disotonomi veya bulber disfonksiyon bulunur. Tıbbi tedaviye rağmen %20 engelli kalır ve %5 hayatını kaybeder.
- GBS inflamatuar bir bozukluk olmasına rağmen, steroidler genellikle önerilmez çünkü fayda sağlamazlar ve iyileşmeyi kötüleştirebilirler. **(Kronikte (CİDP) FAYDALI). Plazmaferez ilk tercihtir**. İntravenöz insan **Ig G (IVIG)** iyileşmeyi hızlandırır.

Guillain-Barré Sendromu Alt Tiplerinin Genel Görünümü

Alt Tip		Patofizyoloji	Epidemiyoloji	Karakteristik Özellikler
AİDP		• Miyeline yönelik ab. • **C. Jejuni** (%30) ve CMV (%4) • anti-GD1 monospesifik/LM1	• **En sık alt tip** (ABD, Kanada ve Avrupa'da %90'ı)	• Ağrı ve CN tutulumu daha sık • Sinir iletim çalışmaları; demyelinizasyon
Aksonal kayıp	AMAN	• **C. jejuni** ilişkili (%70) • anti-GD1a/GM1	• **En sık alt tip** (Çin, Japonya ve Meksika %30-65'i).	• Daha hızlı ilerleme, daha yavaş iyileşme • Sinir iletim çalışmaları; aksonopati
	AMSAN			
Not: AMAN ve AMSAN arasındaki temel fark, AMSAN'da hem motor hem de duyusal sinir tutulumu olmasıdır.				

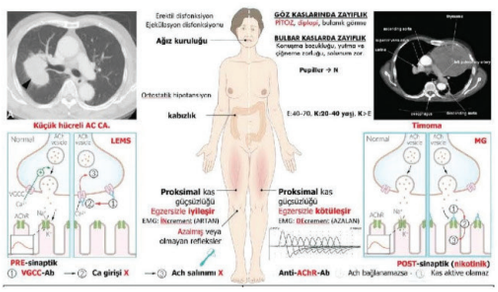
- **GBS**'de **inflamatuar infiltratların** biriktiği katman → **ENDO**nöryum // **her bir fasikülü saran** ve **KAN-SİNİR BARİYERİ'ni** yapan → **PERİ**nöryum

ANTERİOR INTEROSSEUS SİNİR (AIS) NÖROPATİSİ (SAF MOTOR !!!)

- Median sinir **PROKSİMAL** (**ÖN KOL**) nöropati
- **"O"** harfi, **OK** işareti, çimdikleme yapamama
- Başparmak (1.) ve işaret (2.) parmağının **distal** eklemlerinde **fleksiyon kaybı** oluşur. **Uçlarını** birbirine **değdiremez**. **Duyu kusuru yok.**



NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK HASTALIKLARI (NMJ)



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 155

155.ÜSYE sonrası ataksi arefleksi oftalmopleji?
-Miller Fisher sendromu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

3. Konjenital Miyasteni

- Erken bebeklikte hipotoni, oftalmopleji, pitozis, yutma güçlüğü ve solunum yetmezliği görülür.
- **Serumda anti-asetilkolin antikorları gösterilemez. Hayat boyu devam eder.**

Tanı

- **EMG** kas biyopsisinden daha özgündür.
- **Edrofonyum klorid** ile **pitozis ve oftalmopleji** birkaç dakika içinde **düzelir (2 yaş altı önerilmez).**
- **2 yaş altına im pridostigmin** uygulanır.

Tedavi

- **Neostigmin** ve **pridostigmin** gibi kolinesteraz inhibitörleri
- **Steroidler** ve **timektomi** (antikor düzeyi yüksek ve semptom süresi >2 yıl olanlarda)
- Steroide yanıt yoksa önce **İVİG** sonra **plazmaferez** denenebilir.
- **Rituksimab** özellikle **MuSK** ilişkili dirençli vakalarda faydalıdır.
- Serum anti-AChR ankorları yüksek olan ve semptomları <2 yıl çocuklarda en etkili tedavi **timektomidir.**

B. MOTOR NÖRON HASTALIKLARI

1. SPİNAL MUSKULER ATROFİLER (SMA)

- **OR. Kas zayıflığı** ve **hipotoni'**ye neden olurlar. **Proksimal kaslarları** tutarlar.
- **Fasikülasyonlar** spesifiktir. **Miyalji beklenmez. Kalbi tutmaz. Zekâ normal**dir.

Klinik Bulgular

1. Ağır infantil form (Tip I SMA): Werdnid-Hoffman Hastalığı

- **İntauterin fetal hareketler azalmıştır. Doğum zor** olur. **Makat geliş** sıktır.
- **Ağır hipotoni, yaygın güçsüzlük, ince kas kitlesi, DTR'nin alınamaması,** dil, yüz ve çene kaslarının tutulması ve **dilde fasikülasyon** görülür.
- Ekstraoküler kaslar ve sfinkterlerin korunur. Duyu kusuru yoktur.
- **Ağlaması alız**dır ve **emmesi zayıf**tır. **Konjenital kontraktürler** olabilir. Bebekler gevşek şekilde yatarlar. Baş kontrolü yoktur.
- Genellikle **solunum yetmezliği ve akciğer enfeksiyonlarıyla** ilk 2 yılda ölürler.

Laboratuvar ve Tanı

- **Kreatin kinaz normal veya 2-4 kat artmıştır** (binler seviyesinde olmaz).
- Göğüs grafisinde **kostalar incedir.**
- **EMG'de motor ileti normaldir.**
- **SMN geni için moleküler DNA problarıyla kesin tanı konur.**

Tedavi

- Valproat, gabapentin ve fenilbütirat ilerlemeyi geciktirebilir.
- Tedavide **Nusinersen (intratekal), Risdiplam (oral), Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)** kullanılabilmektedir. Zolgensma tedavisi ise adenovirüs ilişkili bir gen tedavisidir.

C. HEREDİTER MOTOR-DUYUSAL NÖROPATİLER (HMSN)

CHARCOT-MARİE-TOOTH HASTALIĞI (PERONEAL MUSKULER ATROFİ – HMSN TİP I)

- En sık **genetik nöropatidir.** Geni periferik miyelin protein P22'dir **(PMP22).**
- **Geç çocukluk ve erken ergenlikte yürüme bozukluğu**
- **Leylek bacak görüntüsü, bilateral düşük ayak**
- Hafif **duyu kaybı** olabilir, **sinirler palpe edilecek kadar büyür**. Distalde DTR'ler alınamaz.
- **Kraniyal sinirler tutulmaz. Zekâ normal**dir.
- **Tanı sural sinir biyopsisi ile konur. Soğan zarı oluşumu** karakteristiktir.

D. OTONOM NÖROPATİLER

GUİLLAİN - BARRE SENDROMU (GBS)

- Başlıca **motor, bazen duyusal ve otonomik sinirleri tutan postenfeksiyöz polinöropatidir.**
- **Tüm yaşları etkiler, herediter değildir.**
- **10 yaş civarında non-spesifik bir viral enfeksiyonu** takip eder.
- **Campylobacter jejuni,** H.pylori ve **Mikoplazma pnömonia** enfeksiyonları da sebep olabilir.

Klinik Bulgular

- Kas zayıflığı **alt ekstremitelerden başlar** ve ve sonunda bulbar kaslara doğru çıkar **(Landry asendan paralizi). Paraliziler simetriktir.** Nadiren asimetriktir. **Poliyoda**

Klinik Bilimler 155. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 062

+ **Miller-Fisher sendromu (eksternal oftalmopleji, ataksi ve arefleksi) nadir bir varyanttır.**

- **Duyu kusuru** vardır. **(En az olası nörolojik bulgu)**
- **DTR'ler alınamaz.**
- **Otonom tutuluma bağlı kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği**

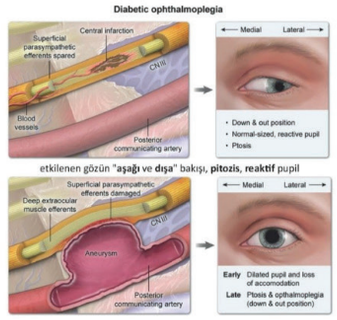
Tanı

- **BOS'ta** protein yüksek, glukoz normal ve pleositoz yoktur **(albüminositolojik disosiasyon).**
- **EMNG'de** sinir iletim hızları yavaştır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 155

155.ÜSYE sonrası ataksi arefleksi oftalmopleji?
-Miller Fisher sendromu



etkilenen gözün "aşağı ve dışa" bakışı, **pitozis**, **reaktif** pupil

periferik (**median**, ulnar, radial, **femoral**, peroneal), **Mononöritis Multiplex**

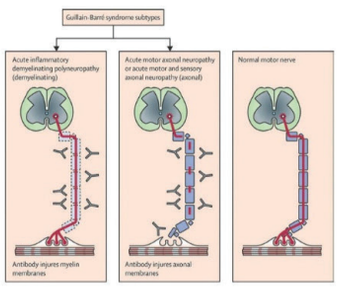
Tip 2, tanı anında başlayarak; Tip 1, tanıdan 5 yıl sonra yıllık taranmalıdır

DM RADİKÜLOPLEKSUS NÖROPATİSİ, DM AMYOTROFİ (BRUNS-GARLAND)

DM'de **akut, asimetrik/tek taraflı ağrı (uyluk/bacak/omuz), // PROKSimal kas zayıflığı, atrofi, hiporefleksi** sonradan zamanla bilateralite

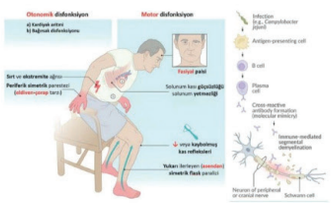


GUİLLAİN-BARRE SENDROMU (GBS)



GBS'de **inflamatuar infiltratların** biriktiği katman → **ENDO**nöryum

her bir fasikülü saran ve **KAN-SİNİR BARİYERİ** ni yapan → **PERİ**nöryum



GUİLLAİN-BARRE Özellikler

Bilateral, asendan, simetrik, gevşek paralizi ve **duyusal** tutulum (parestezi) ile ortaya çıkan **akut immün** polinöropati (**moleküler taklit**) **miyelin** kılıf, **Schwann** hücresi ve **akson** membranlarına antikor

Yetişkinler ve **Erkekler** daha çok etkilenir. **DTR**'ler tipik ↓ ya da yoktur.

1-6 hafta önce **ÜSYE/GİS** enfeksiyon, **aşılama öyküsü**

C. jejuni (EN SIK), CMV, (HIV, İnfluenza, Zika, EBV, SARS-CoV 2, Mikoplazma)

AMAN/AMSAN: %70 C.Jejuni (anti-GD1a/GM1). Hızlı progrese ve kötü
AİDP %30 C.Jejuni ve **%4 CMV(anti-GD1 monospesifik/LM1)**

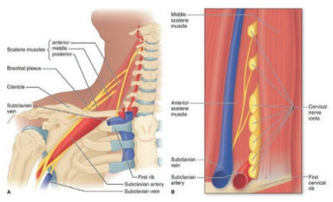
BOS'ta protein **ÇOK** ama hücre **YOK** (**ALBÜMİNO-SİTOLOJİK disosiasyon**)

Sırt-ekstremite **ağrısı, otonom** disfonksiyon, **kranyal** (en sık **bilateral 7.CN**), **bulber** disfonksiyon, **solunum** kası (entübasyon/mekanik ventilasyon)

Klinik Bilimler 155. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 028

MİLLER-FİSHER → oftalmopleji, arefleksi, ataksi (anti**GQ1b**/**GT1a**)

TORASİK OUTLET SENDROMU



Brakial Pleksus **alt** trunkusu (**nTOS**), **arteria** (<%1) ve **vena** (%3) subklavia

Kol **hiperabd**uksiyonda **radial nabzın** kaybolması (**ADSON** testi)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 156

156.Ataksi yapmayan?
-Fahr hastalığı

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

1. **Lineer eritematöz** çizgiler ve vezikül şeklindeki plaklar doğumdan itibaren görülür. 4 ay sürer. Kanda eozinofili tipiktir.
2. **Verrüköz plaklar** görülür. 6. ayda kaybolur. Atrofik ve **depigmente alanlar** vardır.
3. Karakteristik maküler halka, retiküler yama, benekler ve Blascko hattını takip eden çizgiler şeklinde **hiperpigmentasyon** görülür. 16 yaşında kaybolur.
4. Üzeri tüysüz ve **anhidrotik hipopigmente yamalar izlenir.**

Eşlik edebilen diğer defektler: Alopesi (%40), diş anomalileri (%80), SSS belirtileri (%33; nöbet, mikrosefali, spastisite, paraliziler), göz anomalileri (%30; strabismus, optik atrofi, katarakt, körlük), tırnak distrofileri ve iskelet deformiteleridir.



PHACE SENDROMU

Posterior Fossa malformasyonları, **H**emanjiyomlar, **A**rteriyel anomaliler, **C**oarctation of aorta ve diğer kardiyak defektler, **E**ye (göz) anomalileri

Diğer nörokutan hastalıklar:
- Ataksi-Telenjiektazi
- Hipomelanozis of İto

ATAKSİ

Klinik Bilimler 156. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 167

Ataksi Nedenleri

Akut veya Tekrarlayan Ataksi		Kronik veya İlerleyici Ataksi	
Beyin tümörü	Su çiçeği	Beyin tümörü	Freidreich ataksisi
Konversiyon	Miller-Fischer sendromu	Astrositom Medülloblastom	Hartnup hastalığı
İlaç (fenitoin, talyum)	Multiple skleroz	Hemanjioblastom Ependimom	MSUD
Beyin sapı ensefaliti	Psödoataksi (epileptik)	Joubert sendromu Dandy-Walker malformasyonu	Juvenil Tay Sachs hastalığı
Hartnup hastalığı	Kawasaki	Chiari malformasyonu	Metakromatik lökodistrofi
MSUD	Travma	Abetalipoproteinemi Ataksi-telenjiektazi	Piruvat dehidrogenaz eksikliği
Piruvat dehidrogenaz eksikliği	Serebellar kanama		Ramsey-Hunt sendromu
Migren			Refsum hastalığı
ADEM			Adrenolökodistrofi
			Leber'in optik nöropatisi

ATAKSİ-TELENJİEKTAZİ

- **En sık dejeneratif ataksi** nedenidir. 11. kr ATM gen mutasyonundan kaynaklanır. OR kalıtılır.
- **Ataksi 2 yaş civarında** başlar, giderek ilerler ve **adölesanda yürüme kaybı**na ilerler. Kore ataksi yerine ortaya çıkabilir.
- **Okülomotor apraksi** (bir nesneye sabit bakmakta zorluk çekmek) görülebilir. Kafanın aşırı lateral hareketleri ve sonrasında gözler sabitlenince şaşılık ve **nistagmus** ortaya çıkar.
- **Telenjiektazi**ler orta çocuklukta belirgin hale gelir ve **bulbar konjonktiva, burun sırtı, kulaklar ve ekstremitelerin korunmasız yüzeylerinde** görülür. **Cilte esneklik kaybolur**.
- **Sık sinopulmoner enfeksiyonlara** yol açan bir **kombine immün yetmezliktir.**
- **Lenfoma, lösemi, Hodgkin hastalığı** ve **beyin tümörleri** riski 100 kat **artmıştır.**
- **Kromozom kırıkları** (özellikle 14. kr) ve **alfa-fetoprotein düzeylerinde artış** görülür.
- Ölüm enfeksiyon veya tümörden olur.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Tümör süpressör olmayan?
-ABL

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 087

ALL'de Prognoz Göstergeleri

Faktör	İyi	Kötü
Tedaviye yanıt	**Hızlı (< 1ay remisyon)**	Yavaş (> 1ay remisyon)
Yaş	**1-10 yaş**	< 1yaş, > 10 yaş
Lökosit sayısı (tanı sırasında)	**< 50 bin/mm³** **T-ALL için <100000/mm³**	> 50 bin/mm³ **T-ALL için >100000/mm³**
İmmunfenotip	**Erken pre-B**	T hücreli
Kromozomal anomaliler	**Hiperdiploidi** **ETV6-RUNX1 geni** **TEL-AML1 =t(12;21)** **t(1;19)** **Trizomi 4, 10, 17**	Hipodiploidi MLL-AF4 = t(4;11) BCR-ABL= t(9;22) IKZF1 gen mut (ikaros geni)
MSS	**(-)**	(+)
Cinsiyet	**Kız**	Erkek
Organomegali	**(-)**	(+)
Mediyastinal kitle	**(-)**	(+)

Önemli Belirteçler

B-ALL Belirteçleri	T-ALL Belirteçleri	Miyeloid Seri Belirteçleri	Andiferansiye Lösemi
CD 19	**CD3**	**CD13**	**CD34**
CD20	**CD2**	**CD33**	**HLA-DR**
CD79a	**CD5**	**MPO (+)**	
CD10	**CD8**		

AKUT MİYELOİD LÖSEMİLER (AML)

- AML çocukluk çağı lösemilerinin %11'ini oluşturur. Adölesan dönemde fazladır.
- **En sık görülen tip M2'dir.**

Hücresel Klasifikasyon - Sitogenetik Anomaliler ve Prognoza Etkisi

AML FAB Sınıflaması ve Sitogenetik Anomaliler

İsim	Hücre tipi	Sitogenetik anomali	Klinik
Akut miyeloblastik lösemi diferansiyasyon (-)	**M0**	del 5 del 7	
Akut miyeloblastik lösemi maturasyon (-)	**M1**		
Akut miyeloblastik lösemi maturasyon (+)	**M2 (>2 yaş en sık)**	**t (8;21)**	**Miyeloblastoma, kloroma**
Akut promiyeloblastik lösemi	**M3**	**t (15;17)** t (11;17) t (5;17)	**DİK** **Prognozu en iyi** **ATRA tedavisi**
Akut miyelomonositik lösemi	**M4**	inv 16 (M4-Eo) 11q23 (MLL)	**Hiperlökositoz, SSS tutulumu, deri, gingiva ve renal tutulum**
Akut monositik lösemi	**M5 (<2 yaş ensık)**	11q23 (MLL)	**Hiperlökositoz, SSS tutulumu, deri, gingiva ve renal tutulum**
Eritrolösemi	**M6**		
Akut megakaryositik lösemi	**M7**	t(1:22) (Down sendromunda GATA1 mutasyonu)	**Down sendromu**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Tümör süpressör olmayan?
-ABL

KONDROBLASTOM

- Uzun kemiklerin epifizini tutan nadir lezyonlardır.

KONDROMİKSOİD FİBROM

- Metafize yerleşir. Ağrı ve lokal hassasiyet sık görülür.

OSTEOBLASTOM

- Ayıt edici özelliği olmayan, tüm kemikleri tutabilen ama vertebrayı tutmaya eğilimli lezyonlardır.

OSTEOİD OSTEOM

- Progresif artan **gece ağrısı ve aspirine dramatik yanıtı** ile karakterizedir. En çok **proksimal femur ve tibiayı** tutar. Vertebral lezyonlar nörolojik bulgu yapabilir.
- Radyolojide karakteristik **metafiz veya diyafize yerleşmiş, yuvarlak veya oval, 0.5-1 cm boyutunda, sklerotik kemikle çevrilmiş radyolusen kitledir.** Radyolusen nidus sintigrafide yoğun tutulum gösterir.

FİBROMLAR

- İki yaşından büyük çocukların %40'ında görülen, tümörden çok, ossifikasyon defektidir. Çoğu asemptomatiktir, tesadüfen çekilen grafilerde saptanır.

BASİT (UNİKAMARAL) KEMİK KİSTLERİ

- İçi sıvı dolu, çoğu asemptomatik, hafif zorlamayla oluşan kırık sonrası tanı alırlar.

ANEVRİZMAL KEMİK KİSTİ

- Hızla büyüyen reaktif kemik lezyonudur. Solid doku kümeleri ve kan içeren kavernöz boşluklarla karakterizedir. Tüm kemikleri tutabilir. Ağrı ve şişlik sıktır.

FİBRÖZ DİSPLAZİ

- Süngerimsi kemik yerine fibröz materyalin yerleştiği **gelişimsel bozukluktur.**

OSTEOFİBRÖZ DİSPLAZİ

- **Tibia ön yüzünde şişlik, genişleme ve eğrilme ile başvurur. Adamantinoma adlı malign çene tümörü ile radyolojik olarak benzerliğinden dolayı çok sık biyopsi yapılır.**

EOZİNOFİLİK GRANÜLOM

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 103

RETİNOBLASTOM

- Olguların %66-75'i **unilateral**, non-herediterdir.
- **Bilateral olanlar daha küçük çocuklarda özellikle 1 yaş altında görülür ve kalıtsaldır.**
- **En sık ailesel geçiş gösteren tümördür. Genellikle <5 yaş görülür. Ortalama tanı yaşı 2'dir.**
- İn vitro fertilizasyonda retinoblastoma riski artar.
- Herediter form kromozom **13q14'de** yer alan **retinoblastom genindeki (RB1) inaktivasyona** eşlik eder. Bu gen bir tümör supresör protein olan retinoblastom proteinini (pRB) kodlar.
- Retinoblastomun herediter formunda RB1 genindeki ilk mutasyon germ hücreleri yoluyla kalıtılır ve ikinci mutasyon sonradan somatik retina hücrelerinde meydana gelir.
- Herediter olmayan (sporadik) formda ise, her iki mutasyon somatik retinal hücrelerdedir.
- **Küçük, yuvarlak, mavi, rozet formasyonu (Flexner-Wintersteiner) gösteren hücrelerdir.**

103

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Tümör süpressör olmayan?
-ABL

Tüberoskleroz Hastalığının Bulguları

Major		Minör	
Kortikal tüber	Hipomelanotik makül (> 3)	Serebral beyaz madde migrasyon çizgileri	Retinal akromatik yama
Subependimal nodül	Shagreen yaması	Multiple diş çukurları	Konfeti cilt lezyonları
Subependimal dev hücre astrositomu	Multiple retinal hamartom	Diş eti fibromları	Renal olmayan hamartomlar
Fasiyal anjiofibrom veya alında plak	Kardiyak rabdomiyom	Kemik kistleri	Çoklu renal kistler
Ungal/periungal fibrom	Renal anjiomiyolipom		Hamartamatöz rektal polipler
	Pulmoner lenfanjio-leiyomiyomatozis		

STURGE WEBER SENDROMU

- **GNAQ** geninde sporadik mutasyonlar görülür, **kalıtsal geçişi olmayan tek nörokütan hastalıktır.**
- **Porto şarabı lekesi** doğumdan itibaren vardır, tek taraflı yüzün üst bölümünü ve göz kapağını tutar. Aynı tarafta **gözde buftalmos** ve **glokom** sıklıkla görülür.
- **Epilepsi** %90 vakada görülür ve hayatın ilk yılında ortaya çıkar. Tipik olarak yüz lekesinin kontralateralinde tonik-kloniktir. İlaca dirençli olunca **hemiparezi**ye ilerler.
- Geçici inme epizodları ve görme defektleri sıktır.
- **Mental retardasyon** ve öğrenme güçlüğü %50 vakada görülür.
- Kraniyal MRG'de leptomeningeal anjiyomalar, serebral atrofi, kronik hipoksi sonucu beyaz cevher anormallikleri ve **intrakraniyal kalsifikasyon** görülür **(demiryolu belirtisi).**

Beyin ve göz tutulumuna göre 3 tipi tanımlanmıştır (Roach skalası)
- **Tip 1:** Hem yüz hem de leptomeningeal anjiomlar vardır, glokom olabilir
- **Tip 2:** Sadece yüzde anjiom vardır (SSS tutulumu yok), glokom olabilir

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 166

VON HİPPEL LINDAU HASTALIĞI

- **Tümör supresör geni VHL'nin** OD mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Çok sayıda organ (serebellum, spinal kord, medulla spinalis, retina, böbrek, pankreas, epididim) etkilenebilir.
- **Serebellar hemanjioblastom** ve **retinal anjiom** majör özellikleridir. Semptomlar genellikle **erişkin dönemde** ortaya çıkar. Serebellar yerleşimde intrakraniyal basınç artması bulguları, spinal yerleşimde duyu ve yürüme bozuklukları ile mesane disfonksiyonu olabilir.
- **Böbrek, karaciğer, pankreas ve epididimin kistik lezyonları** ve **feokromasitoma** sık görülür. Hastaların en sık ölüm nedeni **renal karsinom**dur.
- Hastalarda görülen **polistemi,** serebellar tümörün çıkarılması ile ortadan kalkar.

LİNEER NEVUS SENDROMU

- Fasiyal nevus ve gelişimsel bozukluklar ile karakterize **HRAS geni ilişkili** sporadik bir durumdur.
- **Nevus alın ve buruna yerleşir ve orta hatta yayılmaya eğilimlidir.** Sarı-kahverengi görünüm bebeklikte belirsiz olup giderek artar.
- Hastaların yarısında miyoklonik veya fokal motor nöbetle birlikte mental retardasyon vardır.

İNCONTİNENTİA PİGMENTİ (BLOCH-SULZBERGER HASTALIĞI)

- **X'e bağlı dominant** geçer, **erkeklerde letaldir.** Cilt bulguları 4 evreye ayrılabilir:

166

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Tümör süpressör olmayan?
-ABL

ABLi tümör supressör değil, onkogendir!

Kansere Kalıtsal Yatkınlık

Gen	İlişkili sendrom
Otozomal Dominant Kanser Sendromları (sık görülenler)	
RB	Familyal retinoblastom sendromu **(retinoblastom, osteosarkom), pinealoblastom**
TP53	**Li-Fraumeni** sendromu
APC	**Familyal adenomatöz polipozis sendromları** (FAP, Gardner, Turcot sendromu)
NF-1 (nörofibromin)	Nörofibromatozis tip 1
NF-2 (merlin)	Nörofibromatozis tip 2
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	**Herediter nonpolipozis kolon kanser sendromu (Lynch sendromu)**
PTCH1	Nevoid bazal hücreli kanser sendromu **(Gorlin Gotz sendromu)**
PTEN	**Cowden** sendromu
BRCA1, BRCA2	Herediter meme ve over karsinomu
CDKN2A (p16/p14)	**Familyal atipik multiple melanom sendromu:** malign melanom + pankreas kanseri
MEN1	Multiple endokron neoplazi 1 (MEN1)
RET	Multiple endokrin neoplazi 2 ve 3 (MEN2, MEN3)
CDH1	Familyal gastrik karsinom
DNA Tamir Defekti İle Giden Otozomal Resesif Kanserler	
Nükleotid eksizyon tamir genleri	**Kseroderma pigmentozum** (deride SCC, BCC, malign melanomlar)
ATM	**Ataksi telenjektazi** (lösemi lenfomalar)
BLM	**Bloom sendromu** (lösemi lenfomalar)
DNA tamir genleri	**Fankoni anemisi** (lösemi lenfomalar)

KANSERİN MOLEKÜLER TEMELİ

- Kanser genleri 4 ana grupta incelenir.
  - **Protoonkogenler:** Hücrelerin çoğalmasını sağlayan proteinleri kodlayan genlere **protoonkogen;** bunların mutant hallerine **onkogen** denir. Bu genlerde **tek bir alel de dahi** fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar **malign transformasyona** neden olabilir.
  - **Tümör süpresör genler:** Kontrolsüz hücre çoğalmasını engelleyen genlerdir. Bu gen mutasyonlarında kanser

de rol oynar.

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 086

PROTOONKOJENLER

Growth faktör: FGF, HGF, TGF-α, PDGF-β
Growth faktör reseptör: ERBB1 (EGFR) / ERBB2 (HER2), RET, KİT, ALK, PDGFβR, FLT3
Sinyal ileti proteinleri: RAS; MAPK ve PI3K/AKT, BRAF, BCR-ABL, JAK-STAT, NOTCH1
Hücre Siklus Regülatörleri: Siklinler, Siklin bağımlı kinazlar
Nükleer Transkripsiyon Faktörleri: MYC, FOS, JUN , REL

BÜYÜME FAKTÖRLERİ (GF)

- Glioblastomlarda PDGF ve PDGF reseptör mutasyonları görülebilir.
- Ayrıca pek çok sarkomda TGF-alfa ve EGFR mutasyonları görülür.

BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİ (GFR)

- Bazı büyüme faktörleri GFR'ye bağlandığında **tirozin kinaz aktivitesine sahipken,** diğerleri downstream proteinlerin aktivitesini uyararak sinyal verir.
- **ERBB 1:** Epidermal growth faktör reseptör ailesidir. **ERBB1 (EGFR) nokta mutasyonu akciğer adenokarsinomunda** görülebilir. (bu adenokarsinomlar sigaradan bağımsız gelişir, kadınlarda daha sıktır ve prognozları daha iyidir) **ERBB1 overekspresyonu akciğerin skuamöz hücreli karsinomları,** baş boyun kanserleri ve glioblastomda sıktır.

86

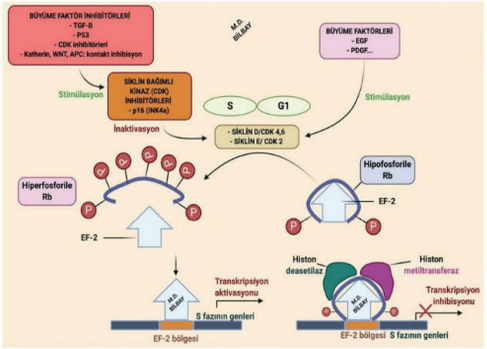
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Tümör süpressör olmayan?
-ABL

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 089

TÜMÖR SÜPRESÖR GENLER

RB GENİ



Hücre siklusu G1-S ve G2-M olmak üzere iki ana kontrol noktası içerir. Bunlardan en sıkı kontrol edilen G1-S geçişidir.

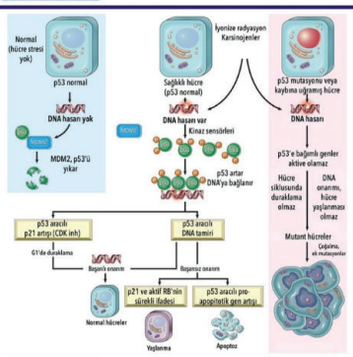
- **RB** proteinin **hipofosforile** hali **E2F'e bağlı** bulunarak siklusu **G1-S fazında durdurur.**
- **Siklin D-CDK 4/6, RB proteinine bağlanıp fosforile edilerek etkisizleştirilir. EF2 serbestleşir ve hücre siklusu S fazına girer.**
- **RB** proteininin **hipofosforile** hali **aktif; fosforile** hali **inaktiftir.**
- **Kalıtsal** Rb mutasyonlarında **retinoblastom** (her iki gözde) **osteosarkom** ve diğer sarkomların eşlik ettiği familyal retinoblastom sendromu görülür.

- **Sporadik** Rb mutasyonlarında **retinoblastom** (genellikle tek gözde) **osteosarkom, meme kanseri, kolon** ve **akciğer kanserleri** görülür.

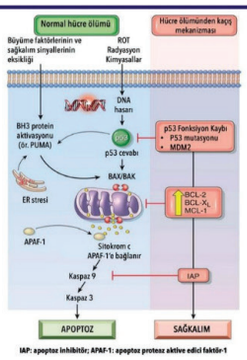
Rb'yi İnaktive Eden Mekanizmalar
Rb gen delesyonu
CDK4 ve siklin D gen **amplifikasyonları**

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 089

TP53 GENİ



Şekil: P53: Genom gardiyanı

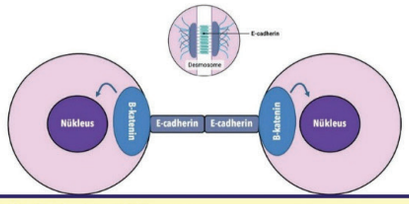


Şekil: P53 ve Apopitoz İlişkisi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Tümör süpressör olmayan?
-ABL

E-CADHERİN (CDH1)



E-cadherin proteini epitelyal hücrelerde interselüler bağlantılarda bulunurlar.

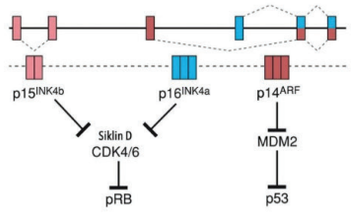
- **Kontakt inhibisyonu** sağlar. Bu fonksiyonunu nörofibromin 2 (merlin) proteini aracılığıyla ya da β-catenine bağlanarak gösterir.
- Ayrıca epitelyal hücrelerin bir arada durmasını **(kohezyon)** sağlar.
- E-cadherin kaybında malign tümör hücrelerinde **diskohezyon** gelişir ve bu durum tümör hücrelerinin **lokal invazyon** ve **metastazını kolaylaştırır.**

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 091

BRCA-1 VE BRCA-2

- Tümör süpresör gendir ancak **DNA onarımında** görev yapar.
- BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu ile giden kalıtsal kanser sendromu **herediter meme ve over karsinomudur.**
- **BRCA1:** kadınlarda meme (triple negatif) ca ve overde tip 1 yüksek grade seröz + tubal karsinomlar
- **BRCA2:** kadın ve erkeklerde meme ca, prostat, pankreas ca, KLL

CDKN2A (SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ İNHİBİTÖRÜ 2A)



Bu gen lokusunun p16/INK4a ve p14/ARF olmak üzere 2 elemanı vardır.

- **p16 CDK4 ve CDK6'yı inhibe** ederek **RB** proteinin **hipofosforile** kalmasını sağlar. Hücre siklusunu **G1-S fazında durdurur.**
- **p14** ise **MDM2 inhibisyonu** yaparak **p53 yıkımını engeller.**
- CDKN2A'nın **kalıtsal** mutasyonunda **familyal melanom sendromu** görülür. Somatik mutasyonları baş-boyun tümörleri, ALL ve kolanjiokarsinomda görülebilir.

PTEN

- PI3K/AKT yolunu inhibe eden kromozom 10q23 lokusunda lokalize bir tümör süpresör gendir.
- Kalıtsal mutasyonunda **Cowden sendromu** görülür. Bu sendromda **prostat, tiroid (foliküler), endometrium, meme** kanseri riski artar.

NF-1

- **Nörofibromin 1** proteinini kodlar. Bu proteinin görevi **RAS inhibisyonu** yapan **GTPaz aktivitesidir.** Yani mutasyonunda RAS yolu aşırı aktive olur.
- Kalıtsal kanser sendromu **nörofibromatozis tip 1**'dir. (multiple nörofibromlar, malign periferik sinir kılıfı tümörleri görülebilir)
- Sporadik mutasyonları nöroblastomda, jüvenil myeloid lösemilerde görülebilir.

NF-2

- **Merlin (nörofibromin 2)** proteinini kodlar.
- **Mutasyonunda** hücreler **kontakt inhibisyona duyarsız** hale gelir.

91

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Tümör süpressör olmayan?
-ABL

- NF-2 kalıtsal kanser sendromu **nörofibromatozis tip 2**'dir. (bilateral akustik schwannom, memengiomlar görülebilir)
- Somatik mutasyonu schwannom, menengiom ve ependimomlar da görülebilir.

TGF-β

- Çoğu normal **endotelyal, epitelyal ve hematopoetik hücre proliferasyonun** güçlü bir **inhibitörü**dür.
- TGF-β, reseptörüne bağlandığında CDK inhibitörlerinin aktivitesini arttırır.
- TGF-β sinyal yolağında görevli SMAD4'ün inaktivasyonu pankreas kanserlerinde sıktır.

PTCH (PATCHED)

- PTCH geni **hedgehog sinyal yolunu inhibe** eden **PATCHED1** proteinin kodlar.
- PTCH kalıtsal delesyonlarında **medülloblastom** ve **multiple bazal hücreli deri kanseriyle ilişkili Gorlin sendromu** (Nevoid bazal hücreli kanser sendromu) görülür.
- Somatik mutasyonlarında da yine BCC ve medülloblastom görülebilir.

WT-1

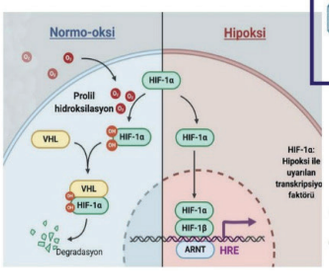
- Bu gen renal ve gonadal diferansiasyonda rol oynar.
- **11p13 (WT-1)** delesyonunda **Wilm's tümörü** gör
- WT-1 Wilm's tümöründe tümör süpresör olarak g
gösterir. Yani bu gen hem tümör süpresör hem de

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 092

VHL

Kromozom 3p lokusunda bulunan ve HIF1-alfayı inhibe eden bir tümör süpresör gendir.

- Kalıtsal delesyonunda **von Hippel-Lindau sendromu** gelişir.
- Mutasyonunda HİF-1 alfa artışına bağlı VEGF, PDGF, GLUT1 ve pek çok glikolitik enzim artar. Bu sendromda serebellar hemanjiyoblastom, retinal anjiom, berrak hücreli RCC ve feokromositoma sıklığı artar.
- VHL'nin sporadik mutasyonları berrak hücreli RCC'de sık görülür.



Von Hippel Lindau Sendromu (HARPP):
+ **H**emanjioblastom (retina, **serebellum**, spinal kord), retinal **A**njiomatozis, **RCC**, Polistemi, **P**heokromasitoma

STK11 (LKB1)

- Bu gen selüler metabolizma üzerine etkilidir. Glukoz alımı, glokoneogenez, protein sentezi, mitokondriyal biyogenez ve lipid metabolizması üzerine etkileri vardır.
- Kalıtsal delesyonunda **Peutz-Jeghers sendromu** (GİS'de hamartomatöz polipler, GİS ve pankreas kanserleri) görülür.

WARBURG ETKİSİ

- Tümör hücreleri ortamda oksijen olsa bile glukozu alarak **aerobik glikoliz** ile onu laktata çevirerek enerji elde eder. Buna Warburg etkisi denir.
- Yani tümör hücreleri **glukoza aç** hücrelerdir.
- Warburg etkisinin bu özelliği ile **PET tarama** yöntemi geliştirilmiştir (fluorodeoxglukoz verilir.)
- Warburg etkisinden sorumlu olanlar MYC, PI3K/AKT yolağı ve reseptör **tirozin kinaz** aktivasyonudur.
- PTEN, STK11 ve P53 Warburg etkisini inhibe ederler

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Tümör süpressör olmayan?
-ABL

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Otozomal dominant geçişli kanser predispozisyon sendromları:
Nörofibromatozis Tip 1 (NF1 gen mutasyonu) → **Otozomal dominant** geçer.
→ **Nöral tümörler** (nörofibroma, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, optik gliom vb.) gelişme riski artar.
Li-Fraumeni sendromu (TP53 mutasyonu) → **Otozomal dominant** geçer. → Farklı solid tümörlere eğilim: meme ca, osteosarkom, sarkom, beyin tümörü vb.
Cowden sendromu (PTEN mutasyonu) → **Otozomal dominant** geçer. → Meme ca, tiroid ca, endometrium ca riski ↑.
Kseroderma pigmentozum → **Otozomal resesif** geçer. →

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 074

31. Philadelphia kromozomundaki BCR-ABL translokasyonu (t(9;22)) aşağıdakilerden hangisine yol açarak onkojenik sinyal oluşturur?

A) Büyüme faktörü gibi davranarak
B) Tirozin kinaz aktivitesi göstererek
C) Transkripsiyon faktörü gibi davranarak
D) Büyüme faktörü reseptörü gibi davranarak
E) Apoptozu inhibe ederek

- **Philadelphia kromozomu** → **t(9;22)(q34;q11)** translokasyonu sonucu oluşur.
- Bu translokasyonla **BCR** ve **ABL** genleri birleşir → **BCR-ABL füzyon geni** oluşur.
- BCR-ABL proteini → **anormal tirozin kinaz aktivitesi** gösterir.
- Bu kinaz aktivitesi **proliferasyonu artırır**
- Özellikle **kronik miyeloid lösemi (KML)** ve bazı **ALL** olgularında Philadelphia kromozomu görülür.

Doğru Cevap: B

32. VHL geni hücre büyümesini-gelişmesini aşağıdakilerin hangisi üzerinden durdurur?

CTS FOCUS

A) RAS inhibisyonu
B) PI3K/AKT sinyal inhibisyonu
C) HIF-1 alfa inhibisyonu
D) Hedgehog sinyal inhibisyonu
E) Ras sinyal transdüksiyonu

VHL geni anjiyogenezde rol alan HIF-1 alfa blokajı yaparak büyümeyi durdurur. **NF-1** geni ras inhibisyonu yaparak, **PTEN** geni PI3K/AKT sinyal inhibisyonu yaparak, **PTCH** geni Hedgehog sinyal inhibisyonu yaparak büyümeyi durdudur. Bunlar tümör süpresör gendir.
Bir protoonkogen olan **BRAF** ise Ras sinyal transdüksiyonu yaparak mitozu sağlar.
HIF 1 -alfa inhibisyonu yaparak anjiyogenezi engelleyen gen...VHL

Doğru Cevap: C

33. Aşağıdakilerin hangisinde sendrom-bozuk olan gen doğru olarak eşleşmiştir?

CTS FOCUS

A) Ailevi mide kanseri-CDH
B) Ailevi paraganglioma sendromu-TP53
C) Cowden sendromu-BRCA 1/2
D) Li-Freumeni sendromu- SDHB
E) Ailevi meme-over kanser sendromu-PTEN

CDH geni E-kaderin proteinini kodlar. Bu gen mutasyonunda **ailevi mide kanseri** ve **memenin lobüler kanseri** ortaya çıkar.
Cowden sendromunda PTEN mutasyonu görülür.
Li-Freumeni sendromunda TP53 gen mutasyonu vardır.
Ailesel meme-over kanser sendromunda BRCA-1/2 mutasyonu görülür.
Ailevi paraganglioma sendromunda SDHB ve SDHD gen mutasyonları vardır.
E-kaderini kodlayan gende mutasyon olunca ortaya çıkan kalıtsal sendrom...Ailevi mide kanseri

Doğru Cevap: A

34. Von Hippel Lindau sendromunda aşağıdaki bulgulardan hangisinin görülmesi beklenmez?

CTS FOCUS

A) Serebellar hemanjiyoblastom
B) Retinal anjiyom
C) Renal hücreli karsinom
D) Feokromasitoma
E) Kardiyak rabdomiyom

VHL geni, Von-Hippel Lindau proteinini kodlar. Bu protein **hipoksi ile indüklenen faktör (HIF1 alfa) inhibitörüdür.** Otozomal dominant mutasyonu ile meydana gelen sendrom Von-Hippel Lindau (VHL) sendromudur. VHL sendromunun tipik bulguları, **serebellar hemanjiyoblastom, retinal anjiyom, renal hücreli karsinom, feokromasitoma ve visseral kistlerdir.**
Serebellar pilositik astrositom, çocuklarda, serebellumda yerleşen, grade 1 glial tümördür. En iyi prognozlu beyin tümörüdür. Rosenthal fibrillerinin varlığı ile karakterizedir. Nörofibromatozis tip 1'de görülebilir.
Optik sinir gliomu, edinsel ya da ailesel olarak nörofibromatozis tip 1'de görülebilir.
Tiroid papiller karsinomu, ailevi sendromlardan familyal adenomatöz polipozis (FAP) sendromuna eşlik edebilir.
Kolon adenokarsinomu, sıklıkla edinseldir olarak görülen malign tümördür. FAP, Gardner, Turcot, Lynch gibi otozomal dominant sendromlara eşlik eder.
Kardiyak rabdomiyom, renal anjiyomyolipom ve adenoma sebaseum **tuberoz skleroz** sendromunda görülür.
Von hippel lindau sendromunun bulguları nelerdir.... Serebellar hemanjiyoblastom, retinal anjiyom, renal hücreli karsinom, feokromasitoma ve visseral kistlerdir.

Doğru Cevap: E

35. Aşağıdaki tümör baskılayıcı genlerden hangisinin mutasyonu böbrek kanserleri, feokromositoma ve böbrek kistlerine eşlik eder?

A) VHL B) WT-1 C) NF-1 D) APC E) RB

VHL (von Hippel-Lindau) geni → kromozom **3p25-26** üzerinde yer alır. Bir **tümör süpresör** gendir. VHL proteini, **HIF-1α (Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1α)** yıkımından sorumludur → bu mekanizma bozulursa anjiyogenezi ve proliferasyonu teşvik eden genler aktifleşir. **VHL mutasyonları → von Hippel-Lindau hastalığına** neden olur.
Klinik tablo:
- **Böbrek hücreli karsinom (Renal hücreli karsinom - RCC)**
- **Feokromositoma**
- **Böbrek kistleri**
- **Hemanjiyoblastomlar** (özellikle SSS ve retina)

İLGİLİ NOTLAR

Sorunun kökünden ABL'nin onkogen olduğu anlaşılıyor. Sınavda da ABL'nin **tümör supresör genler olmadığı** bilgisi vurgulanmıştı.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158.Diyabet yapan konjenital enfeksiyon?
-Rubella

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

– **Koagülaz-negatif stafilokoklar** en sık nazokomiyal enfeksiyon ajanlarıdır.
RSV, varisella, influenza ve **enterovirüsler** nazokomiyal enfeksiyon yapan virüslerdir.

YD Sepsisi İçin Risk Faktörleri

Maternal ve Obstetrik Faktörler		Bebeğe Ait Faktörler	
Uzamış membran rüptürü (> 18 saat)	(GBS, N.gonorea, HSV)	Prematürite ve düşük doğum ağırlığı	İkiz (çoğul) doğum
Koriyoamniyonit	Maternal üriner sistem enfeksiyonu	Erkek cinsiyet	Galaktozemi (E. Coli)
Maternal ateş ve kolonizasyon	Komplike doğum	Konjenital immün defektler, aspleni	Doğumda resusitasyon yapılmış olması
	Fetal distress (taşikardi)	Malformasyonlar (obstrüktif üropati)	Yoğun bakım ünitesinde yatma, TPN ve cerrahi

KLİNİK BULGULAR

1. TRANSPLASENTAL GEÇEN IU ENFEKSİYONLAR

Klinik Bilimler 158. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 046

Konjenital Enfeksiyonlar

Patojen	Fetüs	Neonatal hastalık	Konjenital defekt	Geç sekel
Rubella	Abortus	SGA, anemi, HSM, peteşi, **osteit**, kardit, ensefalit, pnömoni, **"blue- berry muffin" lezyonları**	**Kalp defektleri (PDA)** katarakt, mikroftalmi mikrosefali	Sağırlık, MMR, **Endokrinopati (DM)** Otizm, Konvülziyon
CMV	---	Anemi, trombositopeni HSM, hepatit, ensefalit retinit, pnömoni, LAP, **"blueberry muffin" lezyonları**	Mikrosefali, hidrosefali Mikroftalmi, **periventriküler kalsifikasyon**	Sağırlık, MMR Konvülziyon
Varicella-zoster	---	SGA, korioretinit, kongenital su çiçeği	**Ekstremite hipoplazisi**, kortikal atrofi, **ciltte skar**	Sekonder enfeksiyona bağlı ölüm, MMR
Coxackie / Echovirus	Abortus ---	Rinit, döküntü, hepatit ensefalit, HSM, pnömoni	Miyokardit	Nörolojik defisit, konvülziyon
Poliovirus	Abortus	Konjenital poliomiyelit	---	Paralizi
Herpes simplex	Abortus	Vezikül, hepatit, HSM **hemorajik ensefalit**, retinopati	Mikrosefali, hidrosefali, ciltte skar, hidransefali	Nörolojik defisit
Hepatit B	---	Nadiren akut hepatit	---	Kronik hepatit
HIV	---	HSM, trombositopeni	Serebral kalsifikasyon	AIDS, MMR
Parvovirus B19	Ölü doğum Hidrops	Anemi	---	---
Toksoplazma	Abortus Hidrops	SGA, HSM, sarılık, anemi	**Hidrosefali**, mikrosefali, **yaygın serebral kalsifikasyon**	**Korioretinit**, MMR, **Santral diyabetes insipitus**, sağırlık
Sifiliz	Ölü doğum Hidrops	El ve ayaklarda soyulmalar, **mükopürülan kanlı rinit,** HSM, sarılık, osteit,	---	Nefrotik sendrom Keratit, diş değişiklikleri
Malarya	Abortus	HSM, sarılık, anemi	---	Nefrotik sendrom
Tryponosoma cruzi (Chagas)	Abortus	SGA, anemi, peteşi, kalp yetmezliği, ensefalit, HSM, megaözefagus	Katarakt	Miyokardit, akalazya MMR
Lenfositik koryomeneniitik virüs	---	Retinit	Hidrosefali	---

Konjenital Toksoplazmozis

Gebelik haftası ilerledikçe hastalığın fetüse bulaş riski artarken, fetüsün etkilenmesi, fetüste oluşabilecek sıkıntılar ise azalır. Hidrosefali, yaygın serebral kalsifikasyon, koriyoretinitin bilinmesi yeterli olacaktır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158.Diyabet yapan konjenital enfeksiyon?
-Rubella

MODY Genel Özellikleri	
OD	Otoantikor negatif
25 yaşından küçük	Sulfonilüre tedavide kullanılır
En az 2-3 kuşakta diyabet	Fazla kilolu ya da obez olmayan hasta

PREDİYABET

Prediyabet terimi, kan şekeri homeostazında anormallikler olan ve diyabet geliştirme riski artmış kişileri tanımlamak için kullanılır. Prediyabet, bozulmuş açlık glikozu (açlık glikozu 100-125 mg/dL) olarak tanımlanır. Prediyabet, gelecekteki diyabet ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür.

Disglisemi ve Diyabetes Mellitus için Tanı Kriterleri	
Disglisemi	**Diyabetes Mellitus**
BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU	Açlık (en az 8 saat) plazma glukozu ≥126 mg/dL*
Açlık (en az 8 saat) plazma glukozu 100-125 mg/dL	veya
BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu ≥200 mg/dL*
OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dL	veya
PREDİYABET	Hemoglobin A1c ≥ %6,5
	veya
Hemoglobin A1c %5,7–6,4	Diyabet semptomları ile birlikte plazma glukozu ≥200
*Eğer diyabet tanısı laboratuvar bulgularına dayanılarak konuyorsa mutlaka test tekrarlanmalıdır.	

Klinik Bilimler 158. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 219

TİP 1 DM (OTOİMMÜN)

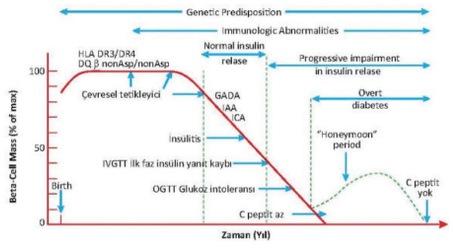
Epidemiyoloji

- Kızlar ve erkekler eşit derecede etkilenir.
- **En sık başvuru iki yaş grubunda görülür: 5-7 yaş ve puberte zamanı.** İlk pik okula başlamakla birlikte enfeksiyon sıklığının artması, ikinci pik ise pubertede insülin karşıtı hormonlar, gonadal steroidler ve büyüme hormonunun artışıyla ilgilidir.

Genetik

- **HLA-DR3 veya HLA-DR4** antijenlerinin kalıtımı **DM riskini 2-3 kat artırırken,** her ikisinin birlikte kalıtımında risk 7-10 kat artar.
- **HLA DQ B1-zincirinin 57. pozisyonunda homozigot aspartik asit yokluğu (nonAsp/nonAsp)** ise tip 1 DM gelişimi için **100 kat risk** yaratır.
- HLA-DR2 ise koruyucudur.

Tip 1 DM'nin Patogenezi ve Doğal Seyri için Önerilen Model



Çevre

- **Koksaki B3-B4, CMV, rubella ve kabakulak enfeksiyomları tip 1 DM etiyopatogenezinde rol alır.**
- Çocukluk çağı aşıları tip 1 DM'a yol açmaz. Kabakulak ve boğmaca aşıları koruyucudur. **Sonbahar ve kış** mevsimlerinde DM'nin görülme sıklığı artar.
- İnek sütü ile beslenme ile diyabet gelişimi arasında ilişki hayvanlarda bulunmuştur.
- Alloksan, vakor, streptozotosin ve pentamidin gibi kimyasallar ve ilaçlar doğrudan β hücresine toksiktir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158.Diyabet yapan konjenital enfeksiyon?
-Rubella

DM- TANI

- Tanı için plazma glukoz konsantrasyonu, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ya da glikolize hemoglobin kullanılabilir.
- Klasik DM semptomları **poliüri, polidipsi ve kilo kaybıdır.**
- **DM tanı kriterleri** (2 farklı zamanda yapılan testler kriterleri karşılamalı):
  - Random plazma glukozu ≥ 200mg/dl ve klasik DM semptomları,
  - Açlık plazma glukozu ≥ 126mg/dl,
  - Hemoglobin A1C ≥ %6.5,
  - OGTT sonucunda 2. Saat plazma glukozu ≥ 200mg/dl
- **Fruktozamin / Glikolize albümin:**
  - Son 2-3 haftalık glukoz konsantrasyonu hakkında bilgi verir.
  - Eritrosit yaşam süresinin kısaldığı durumlarda (**hemolitik anemi**) veya **hemoglobinopati** varlığında HbA1C ölçümü mevcut durumdan etkilenip hatalı değerlendirmeye yol açabilir. Bu gibi durumlarda fruktozamin kullanılabilir.
- Aşikar DM olmadan anormal glukoz hemostazı (prediyabet) tanımlamasında 3 kriter kullanılır
  - Açlık glukozu 100-125 mg/dl arasında ise **bozulmuş açlık glukozu,**
  - Tokluk glukozu 140-199 arasında ise **bozulmuş glukoz toleransı,**
  - HbA1C %5.7-6.4 arasında olması
- Anormal glukoz hemostazı bulunanlarda aşikar DM ve kardiyovasküler hastalık riskinde belirgin artış vardır.

Klinik Bilimler 158. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 300

TİP 1 DM

- Genetik, çevresel ve immünolojik faktörler gelişiminde rol alır.
- İmmünolojik yanıtın başlamasında genetik yatkınlığının yanı sıra bazı viral patojenler de suçlanmaktadır (rubella, kabakulak, coxsackievirüsler).
- Genellikle **20 yaşından önce** ortaya çıkar.
- Beta hücrelerine karşı otoimmünite altta yatan ve **otoantikorlar sıklıkla pozitif** saptanır:
  - Anti- Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorları,
  - Adacık hücre antikorları, Anti-insülin antikorları, ZnT8 (çinko transporter) antikorları
- T1DM olan bir çocuğun ikizinde DM gelişim riski %50 civarındadır.
  - **HLA-DR4**-DQ8 ve **HLA-DR3**-DQ2 haplotipleri T1DM ile çok yakın ilişkilidir.
  - **HLA-DR15**-DQ6 ise yüksek oranda **koruyucudur.**
- Düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde gelişim riski artar.
- Beta hücrelerinde T lenfosit infiltrasyonu vardır.

KLİNİK

- Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı,
- Semptomlar araya giren bir enfeksiyon veya stress durumu ile tetiklenebilir.
- **Ketoasidoz ilk prezentasyon** olabilir.
- İnsülin tedavisi başlandıktan sonra hastalarda bir süre hiperglisemi stabil seyreder ve kolay kontrol altında tutulur (**balayı periyodu**).
- Tip 2 DM'nin aksine tanı tanında komplikasyonların taranması gerekmez.
- Tip 1 DM hastalarında **c-peptit** seviyeleri **düşüktür.**
- Erişkinlerde ortaya çıkan T1DM altında yatan yavaş bir otoimmünite olabilir, bu durum **latent otoimmün erişkin diyabeti (LADA)** olarak isimlendirilir:
  - Erişkin yaşta ortaya çıkan otoimmün diyabettir (**genellikle >20 yaş**).
  - Hastalar yanlışlıkla tip 2 DM tanısı alabilir.
  - Başlangıçta insülin bağımlı olmamakla birlikte genelde **5 yıl içerisinde insülin ihtiyacı** gelişir.
  - **Adacık hücre antikorları** (ICA) genellikle pozitiftir.

TEDAVİ

- T1DM hastalarında temel **tedavi insülindir**, oral antidiyabetiklerin tedavide yeri yoktur.
- Uygun hastalarda **insülin pompa tedavisi** klasik tedaviden daha etkilidir ve ilk tercih olarak kullanılabilir.
- Öğünlerden önce günde **3 kez hızlı etkili** insülin ve günde **1 kez** (genellikle gece) **uzun etkili bazal insülin** verilir.
  - İnsülin total dozu başlangıçta 0.3-1.0 ünite/kg/gün olarak hesaplanır. Total dozun yarısı bazal insülin olarak, diğer yarısı 3 doza bölünerek öğünlerden önce hızlı etkili insülin olarak verilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158.Diyabet yapan konjenital enfeksiyon?
-Rubella

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

YENİDOĞAN ENFEKSİYONLARI

PATOGENEZ VE ETKENLER

İNTRAUTERİN ENFEKSİYONLAR

Epidemiyoloji

Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis	Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis
• **İlk 3 gün** • **GBS ve Escherichia coli** • Maternal obstetrik komplikasyonlar sıktır. • Pretermlerde sıktır. • **Multisistemiktir. Mortalitesi yüksektir**	• Postnatal 3. günden sonra • **Staphylococcus epidermidis** • Maternal obstetrik komplikasyonlar nadir • Multisistemik veya **fokal tutulum** olabilir. • **Menenjit, İYE eşlik edebilir.**

YD Sepsisi İçin Risk Faktörleri

Maternal ve Obstetrik Faktörler	Bebeğe Ait Faktörler
• Uzamış membran rüptürü (> 18 saat) • Korioamniyonit • Maternal ateş ve kolonizasyon • Maternal üriner sistem enfeksiyonu • Komplike doğum • Fetal distress (taşikardi)	• Prematürite ve düşük doğum ağırlığı • Erkek cinsiyet • Konjenital immün defektler, aspleni • Malformasyonlar (obstrüktif üropati) • İkiz (çoğul) doğum • Galaktozemi (E. Coli) • Doğumda resusitasyon yapılmış olması • Yoğun bakımda yatma, TPN ve cerrahi

KLİNİK BULGULAR

Klinik Bilimler 158. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 019

Konjenital Enfeksiyonlar

Patojen	Fetüs	Neonatal Hastalık	Konjenital Defekt	Geç Sekel
Rubella	Abortus	• SGA, anemi, HSM, peteşi, • osteit, kardit, • Ensefalit, pnömoni, **"blue- berry muffin" lezyonları**	• **Kalp defektleri (PDA)** katarakt, mikroftalmi mikrosefali	• Sağırlık, MMR, • **Endokrinopati (DM)** • Otizm, Konvülziyon
CMV	---	• Anemi, trombositopeni HSM, hepatit, ensefalit retinit, pnömoni, LAP, **"blueberry muffin"lezyonları**	• Mikrosefali, hidrosefali Mikroftalmi, **periventriküler kalsifikasyon**	• Sağırlık, MMR • Konvülziyon
Varicella-zoster	---	• SGA, korioretinit, kongenital su çiçeği	• **Ekstremite hipoplazisi,** kortikal atrofi, **ciltte skar**	• Sekonder enfeksiyona bağlı ölüm, MMR
Sifiliz	Ölü doğum Hidrops	• El ve ayaklarda soyulmalar, **mükopürülan kanlı rinit,** HSM, sarılık, osteit,	• ---	• Nefrotik sendrom • Keratit, diş değişiklikleri
Toksoplazma	Abortus Hidrops	• SGA, HSM, sarılık, anemi	• **Hidrosefali**, mikrosefali, **yaygın serebral kalsifikas- yon**	• **Korioretinit,** • MMR, **Santral diyabetes insipitus,** sağırlık
Herpes simplex	Abortus	• Vezikül, hepatit, HSM **hemorajik ensefalit,** retinopati	• Mikrosefali, hidrosefali, ciltte skar, hidransefali	• Nörolojik defisit
Parvovirus B19	Ölü doğum Hidrops	• Anemi	• ---	• ---
HIV	---	• HSM, trombositopeni	• Serebral kalsifikasyon	• AIDS, MMR

Tanı

- Belirti ve bulguları nedeniyle sepsis olasılığıyla değerlendirilen bir yenidoğanda, **tam kan sayımı, periferik yayma, CRP, PCT, kan kültürü istenmeli, geç sepsis söz konusuysa LP de yapılarak BOS örnekleri hücre sayımı, biyokimya incelemesi ve kültür** için gönderilmelidir.
- Geç başlangıçlı sepsis söz konusuysa **idrar kültürü** de alınmalıdır.
- Solunum sıkıntısı varsa akciğer filmi çekilmeli ve antibiyotik tedavisi gecikmeden başlatılmalıdır.
- **Lökopeni, nötropeni, İ/T nötrofil >0,2, CRP >1,0 mg/dl, PCT >2,5 ng/ml, trombosit sayısı <100.000/mm3** olması sepsis tanısı için anlamlıdır.

+ **Preterm, çoklu antibiyotik kullanımı, uzamış santral venöz katater, TPN kullanımında mantar enfeksiyonları özellikle de KANDİDA sepsisi akla gelmelidir.**

Tedavi

- Erken başlangıçlı sepsis → **Ampisilin + Aminoglikozid** (amikasin, gentamisin)

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158.Diyabet yapan konjenital enfeksiyon?
-Rubella

MODY (Maturity Onset Diabetes of Young)	
Alt tip	**Genetik defekt**
MODY 1	Hepatosit nükleer faktör (HNF) – 4 alfa
MODY 2	Glukokinaz
MODY 3 (**en sık**)	HNF- 1 alfa
MODY 4	İnsülin promoter faktör (IPF)-1
MODY 5	HNF- 1 Beta
MODY 6	Neuro-D1

DM- TANI

- Klasik DM semptomları **poliüri, polidipsi ve kilo kaybıdır.**
- **DM tanı kriterleri** (2 farklı zamanda yapılan testler kriterleri karşılamalı):
  - Random plazma glukozu ≥ 200mg/dl ve klasik DM semptomları,
  - Açlık plazma glukozu ≥ 126mg/dl,
  - Hemoglobin A1C ≥ %6.5,
  - OGTT sonucunda 2. Saat plazma glukozu ≥ 200mg/dl
- **Fruktozamin / Glikolize albümin:**
  - Son 2-3 haftalık glukoz konsantrasyonu hakkında bilgi verir.
  - **Hemolitik anemi**) veya **hemoglobinopati** varlığında tercih edilebilir.
- Aşikar DM olmadan anormal glukoz hemostazı (prediyabet) tanımlamasında 3 kriter kullanılır
  - Açlık glukozu 100-125 mg/dl arasında ise **bozulmuş açlık glukozu,**
  - Tokluk glukozu 140-199 arasında ise **bozulmuş glukoz toleransı,**
  - HbA1C %5.7-6.4 arasında olması

TİP 1 DM

- Genetik, çevresel, immünolojik ve viral (rubella, kabakulak, coxsackievirüsler) faktörler rol oynar.
- **20 yaşından önce** ortaya çıkan otoimmün bir tablodur ve **otoantikorlar sıklıkla pozitif** saptanır:
  - **Anti- Glutamik asit dekarboksilaz** (GAD) antikorları,
  - Adacık hücre antikorları, Anti-insülin antikorları, ZnT8 (çinko transporter) antikorları
- T1DM olan bir çocuğun ikizinde DM gelişim riski %50 civarındadır.
  - **HLA-DR4**-DQ8 ve **HLA-DR3**-DQ2 haplotipleri T1DM ile çok yakın ilişkilidir.
  - **HLA-DR15**-DQ6 ise yüksek oranda **koruyucudur.**

KLİNİK

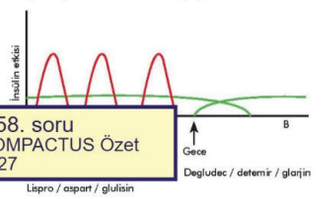
- Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı görülür. **Ketoasidoz ilk prezentasyon** olabilir.
- Tip 2 DM'nin aksine **tanı tanında komplikasyonların taranması gerekmez.**
- Tip 1 DM hastalarında **c-peptit** seviyeleri **düşüktür.**
- **Latent otoimmün erişkin diyabeti (LADA)**:
  - Erişkin yaşta ortaya çıkan otoimmün diyabettir (**genellikle >20 yaş**).
  - Hastalar yanlışlıkla tip 2 DM tanısı alabilir.
  - Başlangıçta insülin bağımlı olmamakla birlikte genelde **5 yıl içerisinde insülin ihtiyacı** gelişir.
  - **Adacık hücre antikorları** (ICA) genellikle pozitiftir.

TEDAVİ

- T1DM hastalarında temel **tedavi insülindir,** oral antidiyabetiklerin tedavide yeri yoktur.

İnsülin Çeşitleri			
İnsülin tipi	**Etki başlangıcı**	**Maksimum etki**	**Etki süresi**
Bazal insülinler			
Glarjine	2. saat		24 saat
Detemir	2. saat	6-8 saat	12-24 saat
Degludec	2. saat		**40 saat**
NPH	2. saat	4-10 saat	12-24 saat
Hızlı etkili insülinler			
Lispro, Aspart, Glulisine	**5-15 dk**	45-60 dk	2-4 saat
Regüler insülin	30 dk	2-4 saat	saat

- **İnsülin pompasının** içerisinde tek tip insülin bulunur ve bu **hızlı etkili insülinler** grubundan bir insülindir.
- Rutin kullanılmamakla birlikte **inhale insülin** tedavisi de onay almıştır ve etkisi **en hızlı** başlayandır.



- **Şafak fenomeni: insülin dozu az**-------> hasta **hem gece hem de sabah hiperglisemiktir.**
- **Somogy fenomeni: insülin dozu fazla**-------> **gece hipoglisemi, sabah hiperglisemiktir.**

TİP 2 DM

- Dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biridir (T1DM'den yaklaşık 10 kat daha sık).
- İnsülin direnci nedeniyle **ilk safhalarda kompanzatuar olarak insülin sekresyonunda artış** vardır.
- Monozigot ikizlerde görülme sıklığı %70-80 civarındadır (**T1DM'den daha yüksek genetik geçiş**).

KLİNİK

- Genellikle tanı öncesinde uzun bir **asemptomatik** hiperglisemi vardır.
- Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı görülebilir. Nadiren keto asidozla prezente olur.
- Hastalarda **tanı anında kronik komplikasyonlar mutlaka taranmalıdır:**
  - Mikrovasküler: Nefropati, retinopati, nöropati,
  - Makrovasküler: Aterosklerotik vasküler hastalıklar (MI, SVO, periferik damar hastalığı gibi)

Klinik Bilimler 158. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 127

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158.Diyabet yapan konjenital enfeksiyon?
-Rubella

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 158. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 241

Tablo (Soru 125):
MODY (Maturity Onset Diabetes of Young)

Alt tip	Genetik defekt
MODY 1	Hepatosit nükleer faktör (HNF) – 4 alfa
MODY 2	Glukokinaz
MODY 3 (en sık)	HNF- 1 alfa
MODY 4	İnsülin promoter faktör (IPF)-1
MODY 5	HNF- 1 Beta
MODY 6	Neuro-D1

Doğru Cevap: E

126. Açlık kan şekeri yüksek saptanan hastaya oral glikoz tolerans testi yapılıyor. 0.saat plazma gukozu 115 mg/dL ve 2. saat plazma glukozu 175 mg/dl. saptanıyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Diabetes mellitus
B) Bozulmuş açlık glukozu
C) Bozulmuş glukoz intoleransı
D) Reaktif hipoglisemi
E) Bozulmuş açlık glukozu + Bozulmuş glukoz intoleransı

DM tanı kriterleri (2 farklı zamanda yapılan testler kriterleri karşılamalı):

- Random plazma glukozu ≥ 200mg/dl ve klasik DM semptomları,
- Açlık plazma glukozu ≥ 126mg/dl,
- Hemoglobin A1C ≥ %6.5,
- OGTT sonucunda 2. Saat plazma glukozu ≥ 200mg/dl

Fruktozamin / Glikolize albümin:

- Son 2-3 haftalık glukoz konsantrasyonu hakkında bilgi verir.
- **Hemolitik anemi**) veya **hemoglobinopati** varlığında tercih edilebilir.

Aşikar DM olmadan anormal glukoz hemostazı (prediyabet) tanımlamasında 3 kriter kullanılır

- Açlık glukozu 100-125 mg/dl arasında ise **bozulmuş açlık glukozu,**
- Tokluk glukozu 140-199 arasında ise **bozulmuş glukoz toleransı,**
- HbA1C %5.7-6.4 arasında olması

Vakada hastanın açlık kan şekeri ve OGTT 2.saat sonuçları **bozulmuş açlık glukozu + bozulmuş glukoz toleransı** ile uyumludur.

Doğru Cevap: E

127. Tip1 ve Tip2 diyabet ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Aile öyküsü tip 2 DM'de daha yoğundur
B) Tip1 DM'de tanı anında mikrovasküler komplikasyonlar taranmalıdır
C) Tip 2 DM'de tanı anında insülin ve c-peptit düşük beklenmez
D) HLA-DR15-DQ6 varlığı Tip1 DM'den koruyucudur.
E) Tip2 DM'nin ketoasidozla prezente olma olasılığı Tip1 DM'e göre düşüktür

Tip 1 DM hastası tanıyı hastalık ortaya çıkar çıkmaz alır. Dolayısıyla da Tip 1 DM'de **tanı anında mikrovasküler komplikasyonları taramak gerekmez**.
Tip 1 DM'de genetik, çevresel, immünolojik ve viral (rubella, kabakulak, coxsackievirüsler) faktörler rol oynar. **HLA-DR4**-DQ8 ve **HLA-DR3**-DQ2 haplotipleri T1DM ile çok yakın ilişkilidir. **HLA-DR15**-DQ6 ise yüksek oranda **koruyucudur**.
Ancak lütfen karıştırma--------> **yoğun aile öyküsü tip 2 DM'de beklenir.**
İnsülin ve c-peptit düzeyi tanı anında **Tip 1 DM'de düşük beklenir.**
Tip 2 DM'de genellikle tanı öncesinde uzun bir **asemptomatik** hiperglisemi vardır. Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı görülebilir. **Nadiren keto asidozla** prezente olur. Hastalarda **tanı anında kronik komplikasyonlar mutlaka taranmalıdır.**

Doğru Cevap: B

128. İnsülinlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Glarjin insülinin etki süresi 24 saattir ve maksimum etki zamanı belirgin değildir
B) Detemir insülin uzun etkili olup bazal insülin olarak kullanılabilir
C) Hızlı etkili insülinler (lispro, aspart, glulisine) yemekten 30-60 dakika önce uygulanmalıdır
D) NPH insülinin etki başlangıcı 2 saattir ve maksimum etkisi 4-10 saatte görülür
E) Degludec insülinin etki süresi 40 saate kadar uzayabilir ve en uzun etkili insülindir

Hızlı etkili insülinler (lispro, aspart, glulisine) 5-15 dakika içinde etki başlangıcı gösterdiğinden, yemekten hemen önce uygulanır. 30-60 dk önce uygulamak gibi bir yaklaşım hızlı etkili insülinler için uygun değildir.

Tablo (Soru 128): İnsülin Çeşitleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Maksimum etki	Etki süresi
Bazal insülinler			
Glarjine	2. saat		24 saat
Detemir	2. saat	6-8 saat	12-24 saat
Degludec	2. saat		**40 saat**
NPH	2. saat	4-10 saat	12-24 saat
Hızlı etkili insülinler			
Lispro, Aspart, Glulisine	**5-15 dk**	45-60 dk	2-4 saat
Regüler insülin	30 dk	2-4 saat	saat

Doğru Cevap: C

129. I. Empagliflozin II. Exenatide III. Pioglitazon IV. Sülfanilüre V. Linagliptin

Tip 2 diyabet tanısı ile takip edilen ve aynı zamanda obezitesi de bulunan hastaya aşağıdaki ilaçlardan hangisi veya hangilerinin başlanması kilo kaybetmesine de olumlu katkı sağlayabilir?

A) I ve II B) I, II ve V C) II ve V
D) III ve IV E) III, IV ve V

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 159

159.Uyku bozukluğu
Uyku terörü/Açlık, stres ateş ile tetiklenme

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

NARKOLEPSİ

- Narkolepsi, genellikle uygunsuz zamanlarda aniden ortaya çıkan, karşı konulmaz uykuya dalma dürtülerinin eşlik ettiği aşırı gündüz uykululuğu ile karakterize kronik bir uyku bozukluğudur. Tipik kataplexi (%70 hastada), uyku felci ve hipnopompik, hipnagojik halüsinasyonlar eşlik eder.
- Narkolepsi tip 1: Hipokretin-1 ve hipokretin-2 (oreksin A ve oreksin B) üreten lateral hipotalamik nöron kaybı → ciddi eksikliği → REM latans periyodunu kısaltarak, uyanık bir bireyin beklenmedik bir şekilde, kas tonusunun kaybolduğu bir evre olan REM uykusuna hızla girmesine neden olur.
- Tip 1 Narkolepsi, HLA-DQB1*0602 ile ilişkilidir ama narkolepsiye tek başına neden olmak için yetersizdir.
- Narkolepsi tip 2: İdiopatiktir. Oreksin düzeylerinde değişiklik yoktur. Çoklu uyku latans testi (ÇULT): Gece boyu PSG'den sonraki sabah yapılır. Klinik şüphe yüksek kalırsa ancak PSG veya ÇULT negatif ise, BOS hipokretin-1 seviyelerini belirlemek için BOS çalışmaları (LP) yapılabilir.



- Aşırı gündüz uykululuğu (≥ 3 ay, haftada ≥3 defa): Karşı konulamaz uyku dürtüsü ve ani, kısa (< 30 dakika) uyku atakları yaşarlar; (araba kullanırken vs).
- Anormal REM uykusu: ***Kataplexi (bilinçli bir kişide, güçlü duygularla (*kahkaha, ağlama, *öfke) tetiklenen ani *kas atonisi), Uyku felci (Uykudan uyandıktan sonra veya uykuya dalmadan hemen önce 1-2 dakika süren tam felç durumu), Hastalar, 5-10 dk uyuduklarında tamamen dinlenmiş hissedebilirler.
- Uyku halüsinasyonları: Uykuya dalarken (hipnagojik) ve uyanırken (hipnopompik) canlı, korkutucu.
- Tip 1 narkolepside; ≥ 1 kataplexi atağı VEYA PSG'de (kısalmış REM latans periyodu ≤15 dakika) VEYA düşük BOS hipokretin-1 (orexin A) düzeyleri
- Metilfenidat dışındaki tüm 1. (Modafinil, Solriamfetol, Pitolisant, sodyum oksibat) ve 2. (Armodafinil, Dekstroamfetamin, Metilfenidat) basamak ilaçlar aşırı gündüz uykululuğu için etkili tedavidir. Sodyum oksibat ve pitolisant aynı zamanda kataplexiyi tedavi etmede de oldukça etkilidir. SSRI'lar (örn. sitalopram) ve SNRI'lar (örn. venlafaksin): tartışmalı rol; artık rutin olarak önerilmemektedir.

Uyku Bozuklukları

DİSSOMNİA	
Uykuya **dalamama, sürdürememe** veya **hipersomni** karakterize **Niceliksel** bozuklukları olup **miktar, kalite, zamanlamada** değişme.	
SİRKADYEN RİTM UYKU-UYANIKLIK HASTALIKLARI (Uyku fazı bozukluğu, Jet-Lag, Vardiyalı çalışma bozukluğu) **NARKOLEPSİ** Gündüz aşırı uykululuk, kataplexi, uyku paralizisi, hipnagojik-hipnopompik halüsinasyonlar, oreksin (-) **UYKU APNESİ (PSG)** Konfüzyonel uyanmalar olabilir (sadece apne sırasında) horlama, huzursuzluk, gündüz baş ağrısı ve uyku hali	**Non-REM parasomni** (anamnez) (uyku 1.yarısında, uyanması zor, hatırlamaz, **konfü** uyanır) (UyurGEZER, Uyku TERÖRÜ, konfüzyonel uyanma, uyku ilişkili yeme bozukluğu, uyku ilişkili anormal cinsel davranış/seksomnia) **A) UYURGEZERLİK** (uykuda yürüme/somnambulizm) %80 genetik. Uykunun ilk saatleri. 4-8 yaş sık, erişkinde nadir. Amnezi, olay hatırlanMAZ (oturma, yürüme, yemek yeme, dışarı çıkma) **B) UYKU TERÖRÜ** Uykunun ilk saatleri. Çocukta sık. N3'te oluşur. Amnezi, olay hatırlanMAZ (kabus bozukluğundan farkı). Ani uyanmayla başlayan yoğun panik ve korku ile çığlık, ağlama Otonom değişiklikler (taşikardi, takipne, terleme, midriyazis)
İNSOMNİA (%10 ile global EN SIK uyku-uyanıklık bozukluğu) Semptomlar haftada ≥ 3 kez (Epizodik: 1-3 ay, Kronik: ≥ 3 ay) Uykuya dalamama, sürdürememe, dinlendirici olmaması, erken uyanma Duygudurum, anksiyete bozuklukları eşlik edebilir. Yaşlı kadında sık. Yeteri süre ve zaman diliminde *uyuyamadığı için belirgin gündüz sıkıntısı **HİPERSOMNİA** (Akut: < 3 ay, Kronik: ≥ 3 ay, haftada ≥ 3 gün) gece yeterince uyusa da (≥ 7 saat) gündüzleri uykulu (şekerleme etkisiz) Aşırı uyku, zor uyanma. 15-25 yaş K=E **Tdv:** 1.basamak (modafinil, metilfenidat), 2.basamak (atomoksetin)	**REM** (Rapid Eye Movement) **parasomni** (uyku **2.** yarısında, uyanması kolay, hatırLAR, tam uyanık ve **oryante**dir) (KABUS boz., Tekrarlayan izole uyku paralizisi, REM uykusu davranış bozukluğu) **A) KABUS** (anamnez) **5-7 yaş. TSSB** risk. Rüyasını hatırLAR (uyku teröründen **farklı**) Uykunun **2.** yarısında. Korkutucu, rahatsız edici **rüyalar** (uyku terörünün tersi) Motor aktivite veya uyku sırasında yaralanma ile ilişkili değildir **B) *REM UYKUSU DAVRANIŞ BOZUKLUĞU** (video PSG) **REM**'de **kas atonisi kaybı.** > 50 yaş Erkek. Uykunun **2.** yarısında ***Parkinson**, Lewy demans ve **Multisistem atrofi**de sık. Rüyasını hatırLAR, *dinlendirici uyuyamaz, Narkolepsi risk faktörü. *kontrolsüz motor hareketler (tekme, yumruk, çırpınma), yüksek sesler uzun etkili BZD ***klonazepam kullanılır (%90 etkili), + melatonin

Klinik Bilimler 159. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı
Sayfa 064

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

160.Bu hastanın tanısı ve acil tedavisi için aşağıdaki inceleme yöntemlerinden hangisinin <u>öncelikle</u> yapılması <u>en uygundur</u>?

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

9 NEFROLOJİ

HEMATÜRİLİ ÇOCUĞA YAKLAŞIM

- Hematüri idrarın mikrolitresinde en az 5 eritrosit olmasıdır ve okul çağı çocuklarda %0,5-2 sıklıkta görülür.
- Kalitatif olarak kalorimetrik kimyasal indikatör emdirilmiş distick ile ile ölçülebilir.

+ **Dipstick ile yanlış negatif sonuçlar:** Yüksek üriner askorbik asit ya da formalin
+ **Distick ile yanlış pozitif sonuçlar:** Menstrüel period, alkali idrar (pH>9), oksidedici ajanlarla (Hidrojen peroksit) kontaminasyon

Klinik Bilimler 160. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 297

Hematüri dışında kırmızı idrar nedenleri

I.Hem Pozitif (DİPSTİCK pozitif)

Hemoglobinüri
- Hemoliz

Miyoglobinüri
- Rabdomiyoliz (viral miyozit, crush sendromu, hipernatremi, hipofosfatemi, hipotansiyon, DİK, toksinler, metabolik kas hastalıkları, uzamış konvülsiyon)

II. Hem Negatif (DİPSTİCK negatif)

İlaçlar		**Boyalar (sebze/meyve)**	**Metabolitler**
Deferoksamin	Fenotiyazin	Kırmızı pancar	Homojentisik asit
İbuprofen	Fenazopiridin	Böğürtlen	Melanin
Metronidazol	Rifampisin	Kuzukulağı	Methemoglobin
Nitrofurantoin	Salisilatlar	Gıda boyaları	Porfirin
Klorakin	Sülfasalazin		Tirozin
			Üratlar

- Hematüri etiyolojisi araştırılırken öykü, fizik muayene ve idrar analizi birlikte değerlendirilmelidir.
- Üst üriner sistem kaynaklı hematüri nefrondan (**glomerül, tubulus, intertisyum**) kaynaklanır.
- **Glomerüler** hematüride idrar sıklıkla **kahverengi çay renginde** görülür, **eritrositler deforme**-fragmentedir ve **proteinüri 100 mg/dl'yi aşar.**
- **Non-glomerüler**, alt üriner kaynaklı hematüri ise gross hematüriyle birliktedir, terminal hematüri mevcuttur, kan pıhtılıdır ve üriner **eritrosit morfolojisi normal, proteinüri azdır. Hematüriyle birlikte ağır proteinüri varsa (+++) genellikle glomerüler parenkimal hastalık söz konusudur** (hafif proteinüri non-glomerüler nedenlerde de olabilir).

+ **Gross hematürinin en sık nedeni üriner sistem enfeksiyonlarıdır.**
+ **Rekürren gross hematürinin en sık nedeni ise IgA nefropatisidir.**

GROSS Hematürinin sık nedenleri

+ Üriner sistem enfeksiyonları
+ Meatal stenoz
+ Perineal irritasyon
+ Travma
+ Ürolitiyazis
+ Hiperkalsiüri
+ Koagulopati
+ Tümör
+ Glomerüler nedenler
+ IgA nefropatisi
+ Alport sendromu
+ İnce glomerüler bazal membran hastalığı
+ APSGN
+ HSP nefriti
+ SLE nefriti

- **Asemptomatik izole mikroskopik hematüride 2 hafta arayla alınmış, en az 3 örnekte hematüri gösterilmedikçe ileri tetkik gerekmez.** 2 haftayı aşan persistan asemptomatik izole mikroskobik hematüride idrar kültürü alınır, kültürde üreme olmazsa spot idrarda Ca/kreatinin oranı bakılır. Üriner USG yararlı bilgiler verir. Serum kreatinin ve elektrolit düzeylerine bakılabilir.
- **Ağır egzersizte de gros/mikroskopik hematüri olabilir.** Pıhtılı olabilir. Benigndir. Genellikle 48 saatte **düzelir.**

297

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

160.Bu hastanın tanısı ve acil tedavisi için aşağıdaki inceleme yöntemlerinden hangisinin öncelikle yapılması en uygundur?

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

α-ve β-Adrenerjik Agonistler

a. **Dopamin** Dopaminerjik, beta1 ve yüksek dozlarda alfa reseptörleri uyarır. Hafif inotrop etki ve böbrek kan akımının arttırılması istendiğinde kullanılır.

b. **Fenoldopam** bir dopamin DA1 reseptörü agonistidir. Renal kan akışını ve idrar çıkışını arttırmak için düşük bir dozda (0.03 µg / kg / dak) kullanılır.

c. **Dobutamin** Dopamin derivesidir. Düşük kardiyak outputta faydalıdır. Periferik vasküler rezistansı orta derecede düşürürken direkt inotropik etki yapar.

d. **İzoproterenol** Pür beta adrenerjik ve kronotropiktir. Özellikle yavaş kalp atımlarında etkilidir. Genellikle kalp nakli sonrası kullanılır.

e. **Epinefrin** Mix α- ve β-adrenergic agonistdir. Kardiyojenik şok, düşük kan basıncında kullanılır. Proaritmiktir, miyokard nekrozu ve apoptozise neden olabilir.

Fosfodiesteraz İnhibitörleri (Milrinon)

- **Pozitif inotropik ve belirgin periferik vazodilatatör** etkileri vardır.
- Major yan etkisi **hipotansiyondur.** Amrinon diğer bir preparattır.
- **Levosimendan:** Kalp hızını arttırmayan, hücre içi kalsiyum duyarlılığını arttırarak inotrop etki yapan, ATP duyarlı K^+ kanalları üzerinden vazodilatasyon yaparak sistemik ve pulmoner damar direncini düşüren bir ajandır.

9 NEFROLOJİ

HEMATÜRİLİ ÇOCUĞA YAKLAŞIM

- **Dipstickle yanlış (-) sonuçlar:** Yüksek üriner askorbik asit ya da formalin
- **Distickle yanlış (+) sonuçlar:** Menstrüasyon, idrar pH>9, Hidrojen peroksit ile kontaminasyon
- **Üst üriner** sistem kaynaklı hematüri nefrondan **(glomerül, tubulus, intertisyum)** kaynaklanır.
- **Glomerüler** hematüri; idrar **çay renginde ve eritrositler deformedir, proteinüri >100mg/dl'dir.**
- **Non-glomerüler hematüri; eritrosit morfolojisi normal, proteinüri azdır.**

+ Gross hematürinin en sık nedeni üriner sistem

Klinik Bilimler 160. soru
Tusem Pediatri COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 100

Hematüri Dışında Kırmızı İdrar Nedenleri

I. HEM POZİTİF (DİPSTİCK pozitif)			
• Hemoglobinüri (Hemoliz) • Miyoglobinüri: Rabdomiyoliz (viral miyozit, crush sendromu, hipernatremi, hipofosfatemi, hipotansiyon, DİK, toksinler, metabolik kas hastalıkları, uzamış konvülsiyon)			
II. HEM NEGATİF (DİPSTİCK negatif)			
İlaçlar Deferoksamin İbuprofen Metronidazol Nitrofurantoin Klorakin	Fenotiyazin Fenazopiridin Rifampisin Salisilatlar Sülfasalazin	**Boyalar (sebze/meyve)** Kırmızı pancar Böğürtlen Kuzukulağı Gıda boyaları	**Metabolitler** Homojentisik asit Melanin Methemoglobin Porfirin Tirozin Üratlar

Gross Hematürinin Sık Nedenleri

• İYE • Meatal stenoz • Perineal irritasyon • Travma	• Ürolitiyazis • Hiperkalsiüri • Koagulopati • Tümör	• Glomerüler nedenler • IgA nefropatisi • Alport sendromu • İnce glomerüler BM hastalığı	• APSGN • HSP nefriti • SLE nefriti

- **Ağır egzersizte de gros/mikroskopik hematüri olabilir.** Benigndir. Genellikle 48 saatte **düzelir.**

Çocuklarda Hematüri Nedenleri

GLOMERÜLER HASTALIKLAR		NON-GLOMERÜLER HASTALIKLAR		
İzole renal hastalıklar	**Multisistemik hastalıklar**	**Üst üriner sistem hastalıkları**		**Alt üriner sistem hastalıkları**
• IgA nefropatisi (Berger hastalığı) • Alport sendromu • İnce glomerüler bazal membran hastalığı • APSGN • Membranöz nefropati • Membranoproliferatif GN • Rapidly progresif GN • Fokal segmental glomerüloskleroz • Antiglomerüler bazal membran hastalığı	• SLE • HSP • Wegener granülamatozisi • PAN • Goodpasture sendromu • HÜS • Orak hücre glomerülopatisi • HIV nefropatisi	• Tubulointertisyel nefrit • Piyelonefrit • İntertisyel nefrit • Papiller nekroz, akut tubuler nekroz • **Arteriyel /venöz tromboz** • Anevrizma, hemanjiom • Nutcracker sendromu • Orak hücreli anemi	• Kristalüri • Hidronefroz • Kistik böbrek hastalığı • Polikistik böbrek hastalığı • Multikistik displazi • Wilm's tümörü • Rabdomiyosarkom • Anjiyomiyolipom • Travma	• İnflamasyon • Sistit • Üretrit • Ürolitiyazis • Koagülopati • Ağır egzersiz • Mesane tümörü • Munchausen sendromu

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Uzun dönem total parenteral nütrisyon verilen hastalarda eksikliğine bağlı olarak glukoz toleransında bozulma görülmesi en olası eser element

Krom

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

17 MİNERALLER VE SIVI ELEKTROLİT

Mineraller

Mineral	Biyolojik etkileri	Eksiklik belirtileri	Fazlalık belirtileri
Çinko	Enzimlerin yapısına girer Karbonik anhidraz Pankreatik karboksipeptidaz Alkalen fosfataz	Boy kısalığı Demir eksikliği anemisi Hepatosplenomegali Hipogonadizm İmmun baskılanma Geç yara iyileşmesi Akrodermatitis enteropatika	Karın ağrısı Bulantı-kusma Bakır eksikliği HDL azalması
Bakır	Eritropoez Demir emilimi Enzimlerin yapısına girer Tirozinaz Katalaz Sitokrom C oksidaz Ürikaz Delta-levunilik asit dehidrataz Lizil oksidaz	Sideroblastik anemi Büyüme geriliği Osteoporoz Nötropeni Saç ve ciltte pigmentasyon azalması Menkes hastalığı	Akut Bulantı-kusma Karın ağrısı Koma Hepatik nekroz Kronik Wilson hastalığı
Krom	İnsülin etkisini artırır	Glukoz intoleransı Periferik nöropati	
Molibden	Enzimlerin kofaktörü Ksantin oksidaz Karaciğer aldehit oksidaz Sülfit oksidaz	Taşikardi Taşipne Gece körlüğü İrritabilite Koma (TPN)	Hiperürisemi-Gut
Selenyum	Enzimlerin kofaktörü Glutatyon peroksidaz	Keshan kastalığı Kardiyomiyopati Miyopati	Bulantı İshal Nörolojik bulgular Tırnak ve saç değişiklikleri Sarımsak kokusu
Flor	Diş ve kemiğin yapısına girer	Diş çürüklerine eğilim	Florozis Dişlerde beneklenme
İyot	T3 ve T4 yapısına girer	Guatr Hipotiroidizm	Guatr Hipotiroidizm
Manganez		Hiperkolestrolemi Kilo kaybı Pıhtılaşma proteinlerinde azalma	Nörolojik bulgular Kolestatik sarılık

Klinik Bilimler 161. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 471

HİPONATREMİ

Serum Na düzeyinin 135 mEq/L'nin altında olmasıdır. Böbrek fonksiyonları normal olan bir hastada koma, letarji ve baş ağrısı gibi klinik bulguların görüldüğü ve acil tedavi gereken **"ciddi hiponatremi"** için eşik sodyum değeri 120 mEq/L'dir.

KLİNİK BULGULAR

- **Beyin ödemi ve intrakranial basınç artışı** olur ayrıca akut ve ağır hiponatremi **beyin sapı herniyasyonu ve apne**ye neden olabilir.
- Hiponatreminin nörolojik semptomları anoreksi, bulantı, kusma, kırgınlık, letarji, konfüzyon, ajitasyon, başağrısı, nöbetler, koma ve azalmış refleksleri içerir. Hastalar hipotermi ve Cheyne-Stokes solunumu geliştirebilir.
- Hiponatremi **kas krampları ve güçsüzlüğe** neden olabilir.

471

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Uzun dönem total parenteral nütrisyon verilen hastalarda eksikliğine bağlı olarak glukoz toleransında bozulma görülmesi en olası eser element

Krom

Total parenteral nutrisyon endikasyon ve kontrendikasyonları

Endikasyonları = Gastrointestinal sistemin kullanılamaması

- Enteral beslenme desteği ile yeterli enerji sağlanamayan hastalar, Eşlik eden malnütrisyonun, tedavi etkinliğini riske sokacağı kanser hastaları, Kısa bağırsak sendromu (yetişkinlerde kolon veya ileoçekal valvin olmadığı <100 cm, ya da kolon veya ileoçekal valvin intakt olduğu <50 cm), Granülomatöz kolit, ülseratif kolit ve tüberküloz enteriti gibi absorbsiyon yapan mukozanın çoğunluğunun yetersiz olduğu hastalar, Enteroenterik, enterokolik, enterovezikal ve yüksek debili enterokütan fistüller (>500 mL/ gün), Ameliyat sonrası uzamış paralitik ileuslu hastalar (>7-10 gün), Bağırsak uzunluğu yeterli olduğu halde değişik hastalıklara bağlı (sprue, pankreas yetmezliği, Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi) malabsorbiyonu olan hastalar, Kritik hastalar (hipermetabolik durum 5 günden uzun sürüyorsa veya enteral beslenme mümkün olmuyorsa), Anoreksi, idiopatik diyare, serebrovasküler olay sonrası özofageal diskinezi gibi fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları olan hastalar, Gastrointestinal stenozlar

Kontrendikasyonları

- **Hemodinamik açıdan stabil olmayan veya ciddi metabolik bozuklukları olan hastalar** (ciddi hiperglisemi, azotemi, ensefalopati, hiperozmolalite ve sıvı elektrolit bozuklukları), 8 cm'den kısa ince bağırsağı olan infantlar (nekrotizan enterokolit sonucu), Gastrointestinal sistemden beslemenin mümkün olduğu hastalar (önce tıkalı GİS tedavi ile açılırsa), Beslenme durumu iyi olan, parenteral beslenmenin kısa süreceği hastalar, Deserebre hastalar, Hastanın tedavisi için spesifik bir hedefin olmadığı ya da ölümün geciktirilemediği yaşam beklentisi olmayan hastalar

- **Karbohidrat, aminoasit ve yağlardan oluşan üçlü karışım 24 saat süresince sabit bir hızda** infüze edilir. **A, B, C, D vitaminleri** günlük olarak verilir. **K vitamini ve folik asit** haftada bir verilir. **B12 ve demir** ayda bir verilir. Eser minerallerin eksikliğini önleyecek, günlük olarak kullanılan hazır ticari preparatlar da vardır.

Parenteral beslenme komplikasyonları

Teknik Komplikasyonlar	• Pnömotoraks, hemotoraks, hidrotoraks, Subklavian arter, yaralanması, Duktus torasikus yaralanması, Kardiyak aritmiler, Hava embolisi, Brakiyal pleksus yaralanması, Kalp perforasyonu, Tamponad, Kateter sepsisi, Venöz tromboz, Kateter embolisi
Elektrolit dengesizlikleri	• Hipopotasemi, Hipofosfatemi, Hipomagnezemi
Eser mineral ve vitamin eksiklikleri	• Çinko eksikliği, Krom eksikliği, Bakır eksikliği
Diğer komplikasyonlar	• Esansiyel yağ asitlerinin eksikliği, Glukoz metabolizması bozuklukları (hipo/hiperglisemi), Hiperozmolar non-ketotik koma, Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, Karbondioksit retansiyonu, hiperkarbi ve solunum yetmezliği, Metabolik kemik hastalığı, Septik komplikasyonlar

Parenteral beslenme komplikasyonları

Çinko eksikliği	• **En sık görülen** eser mineral eksikliğidir. **Egzematoid deri döküntüleri, saç dökülmesi ve yara iyileşmesinin bozulması** ile bulgu verir.
	• Enerji ihtiyacının **sadece karbohidrat ile karşılandığı** eski tip beslenme hastalarında …sonrasında ortaya çıkar. **…pul soyulma, saçlarda …alma** ile karakterizedir.
Krom eksikliği	• **Glukoz intoleransı, periferik nöropati** ve **ensefalopati.**
Bakır eksikliği	• **Hipokrom mikrositik** anemi.
Glukoz metabolizması bozuklukları	• **Hiperglisemi / Hipoglisemi** görülebilir. **Aşırı glukoz verilirse metabolik alkaloz ve respiratuvar alkaloz görülür.** Yoğun bakım ünitesindeki hastalar için **hedeflenen glukoz aralığı 140/150- 180 mg/dL'dir.**
Hiperozmolar non-ketotik koma	• Asidoz olmadan kan şekeri yüksekliğidir.
Hipertrigliseridemi	• **Aşırı dekstroz verilmesi** veya iv yağ emülsiyonunun hızlı verilmesi (>110 mg/kg/saat)
Azotemi	• **Fazla protein verilmesi**, dehidratasyon, karbohidrat kaynaklı kalorinin yetersiz kalması

Klinik Bilimler 161. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 027

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162.HCO3- miktarı diğerlerine göre daha fazla olan vücut sıvı örneği
Pankreas

Tusem Konu Kitabı

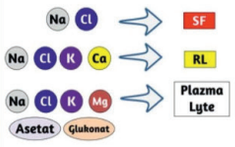
Tusem Konu Kitabı

Klinik Bilimler 162. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı
Sayfa 011

Vücut sıvıları ve içerikleri

	Tükürük	Mide	Safra	Pankreas	İnce bağırsak	Kolon
24 saatlik hacim	1000	1000-2000	300-800	600-800	2000-3000	100-200
Na	10	60-90	140	140	120-140	60
K	26	10-30	5-10	5-10	5-10	30
Cl	10	100-130	100	75	100	30-40
HCO_3	30	0	30-40	90-115	30-40	0

- Elektrolit kompozisyonu plazmaya en çok benzeyen ileum (ince bağırsak) ve safra içeriğidir.
- Sıvı sekresyonu en fazla olan organ ince bağırsaklardır.
- Potasyum girişte ve çıkışta yoğundur.



Şekil: Sıvılar ve içerikleri

SIVI RESÜSİTASYONUNUN YETERLİLİĞİNİN TAKİBİ

- **İdrar çıkışı → ≥ 0.5-1 ml/kg/saat** (en önemli kriter)
- **Baz açığının ve laktat düzeyinin normale getirilmesi** hedeflenir.
- **Santral ven basıncı** kalbin **sağ tarafını** gösterir veya **pulmoner arter kama basıncı (PAWP)** kalbin **sol tarafını** gösterir.
- **Sıvı tedavisi altındaki hipovolemili bir hastada sıvı verilme hızının yavaşlatılması gereken durumlar →** Sistolik kan basıncı > 90 mmHg, Kalp hızı normale inmiş,CVP > 5mmHg,PAWP > 10 mmHg, Deri rengi ve ısısı normale dönmüş

KOLLOİD SIVILAR (PLAZMA, ALBÜMİN SOLÜSYONLARI vb.)

- Kolloid sıvılar **interstisyel sıvıyı damar içine çekerler**. Ancak **kapiller geçirgenliğin arttığı durumlarda (yanık ve septik şok)** verilen **protein damar dışına** çıkar. **Hipovolemi**yi derinleştirir. Bu nedenle, kapiller bütünlükten emin olunmadıkça, **kolloid içeren sıvılardan kaçınılmalıdır.**

Kolloid sıvılar

Albümin	• Allerjik reaksiyon, hemorajik şokta kullanıldığında böbrek yetmezliği ve pulmoner fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilir. **Potansiyel pıhtılaşma bozukluklarına yol açmaz.**
Dekstranlar	• Glukoz polimeridir. Kan viskozitesini azaltır. Vasküler cerrahide kullanılmaktadır.
Hidroksietil nişasta (HES)	• Von Willebrand faktörü ve faktör 8c düzeyini azaltır → Kanama riski • Septik şok hastalarında → Böbrek yetmezliği • Kritik hastalarda → Böbrek yetmezliği ve artmış mortalite • Masif resüsitasyon → Hiperkloremik asidoz ve koagülopati
Hekstend (Laktat içindeki HES)	• Hidroksietil nişastanın laktat içindeki çözeltisi (Hekstend) • **Koagülopati yapmaz.** Hemodilüsyon yapabilir.
Jelatinler	• Koagülasyonu bozar.
Yapay hemoglobulin	• Miyokard enfarktüsüne neden olmuştur.

HİPERVOLEMİ

- Hipervolemi genellikle **iyatrojenik** ya da **böbrek yetmezliği, siroz ve konjestif kalp yetmezliklerine** sekonder gelişir.

Tedavi

- **Altta yatan hastalığın tedavisidir.** Oral ya da intravenöz yollarla **alım azaltılır ± diüretikler** kullanılır. Şiddetli hipervolemide veya acil durumlarda **ultrafiltrasyon** yapılır (**sadece su** çekilen hemodiyaliz yöntemidir).

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162.HCO3- miktarı diğerlerine göre daha fazla olan vücut sıvı örneği
Pankreas

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 162. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 002

DENGESİ VE ASİT - BAZ BOZUKLUKLARI

Vücut boşluklarındaki sıvılar ve özellikleri

	Tükürük	Mide	Safra	Pankreas	İnce bağırsak	Kolon
24 saatlik hacim	1000	1000-2000	300-800	600-800	2000-3000	100-200
Na	10	60-90	140	140	120-140	60
K	26	10-30	5-10	5-10	5-10	30
Cl	10	100-130	100	75	100	30-40
HCO_3	30	0	30-40	90-115	30-40	0

- Elektrolit kompozisyonu **plazmaya en çok benzeyen ileum (ince bağırsak) ve safra içeriğidir.**
- **Sıvı sekresyonu en fazla olan organ ince bağırsaklardır.**
- **Potasyum girişte ve çıkışta yoğundur.**

Kolloid sıvılar

Albümin	• **Allerjik reaksiyon, hemorajik şokta kullanıldığında böbrek yetmezliği ve pulmoner fonksiyonlarda bozulmaya** yol açabilir. **Potansiyel pıhtılaşma bozukluklarına yol açmaz.**
Dekstranlar	• Glukoz polimeridir. **Kan viskozitesini azaltır. Vasküler cerrahide** kullanılmaktadır.
Hidroksietil nişasta (HES)	• **Von Willebrand faktörü ve faktör 8c düzeyini azaltır →** Kanama riski • Septik şok hastalarında → Böbrek yetmezliği • Kritik hastalarda → Böbrek yetmezliği ve artmış mortalite • Masif resüsitasyon → **Hiperkloremik asidoz ve koagülopati**
Hekstend (Laktat içindeki HES)	• Hidroksietil nişastanın laktat içindeki çözeltisi (Hekstend) • **Koagülopati yapmaz. Hemodilüsyon** yapabilir.
Jelatinler	• **Koagülasyonu bozar.**
Yapay hemoglobulin	• Miyokard enfarktüsüne neden olmuştur.

Sıvı resüsitasyonunun yeterliliğinin takibi
+ **İdrar çıkışı** → ≥ 0.5-1 ml/kg/saat (**en önemli kriter**)
+ **Baz açığının ve laktat düzeyinin normale getirilmesi** hedeflenir.

Prerenal ve Renal azoteminin ayırımı

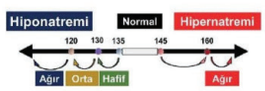
	Prerenal	Renal
İdrar ozmolalitesi (mOsm/kg-H2O)	> 500	< 350
İdrar / Plazma ozmolalitesi	>1.25	< 1.1
İdrar Na+ (mEq/L)	< 20	> 40
BUN / Serum kreatinin	> 15	< 10
İdrar / Plazma üresi	> 8	< 3
İdrar / Plazma kreatinin	> 40	< 20
BYİ (İdrarNa+ / İ / P kre)	< 1	> 1.5
FENa (İ Na+ x P kre / P Na+ x İ kre) X 100	< 1	> 3
BYİ: Böbrek yetmezliği endeksi FE Na: Fraksiyone Na ekskresyonu İNa: İdrar sodyumu		P Na: Plazma sodyumu P kre: Plazma kreatinin İ kre: İdrar kreatinin

- **Eşlik Eden Biyokimyasal Anormallikler → Metabolik asidoz, Hiperpotasemi, Hipermagnezemi, Hiperfosfatemi, Hiponatremi, Hipokalsemi**

HİPERVOLEMİ

- Hücre dışı volüm genişlemesiyle oluşur. Genellikle **iyatrojenik** gelişir. Diğer sebepleri **böbrek yetmezliği, siroz, konjestif kalp hastalıkları**dır.

HİPONATREMİ



Tipik vaka
+ Soruda **nörolojik bulgulardan** bahsediyorsa **sodyum, EKG'den bahsediyorsa potasyum** sorusudur.

- **Plazma glukozunda 100 mg/dL üzerinde her 100 mg/dL'lik artış, sodyum konsantrasyonunda 1,6 mEq/L'lik bir azalmaya** neden olur.

Volüm durumuna göre hiponatremi

Hipovolemi	• Düşük sodyum alımı, GİS kayıpları, Renal kayıplar, Diüretikler, Primer böbrek hastalığı
Övolemi	• Hiperglisemi, Artmış plazma lipid / proteinleri, **Uygunsuz ADH salınımı,** Su zehirlenmesi, Diüretikler
Hipervolemi	• Fazla Alım, **Postoperatif ADH salınımı,** İlaçlar



- Hiperglisemi, **uygunsuz ADH salınımı,** su zehirlenmesi **övolemi** ile seyreden **hiponatremi sebepleridir.**
- Fazla alım, **postoperatif ADH salınımı** ise **hipervolemik hiponatremi** sebepleridir.

2

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

- **CHRPE (pigmente retinal epitelin konjenital hipertrofisi)** fundoskopik taramada FAP hastalarının %60–85'inde görülen, **retinada iyi sınırlanmış grimsi-siyah veya kahverengi oval lekelerle karakterize benign** bir lezyondur. **Rektal kanama, ishal, karın ağrısı ve mukus çıkarılması** belli başlı bulgulardır. FAP'lı hastaların birinci derece akrabaları 10–15 yaşından itibaren fleksibl sigmoidoskopi ile taranmalıdır.
- Tedavide FAP'lı hastalar için en uygun tedavi **tüm kolon ve rektum mukozasının çıkarılmasıdır Restoratif proktokolektomi** yapılır. **Total prokto-kolektomi + rektal mukozektomi + ileal J poş + ileal poş-anal anastomoz**. Genellikle koruyucu **loop ileostomi** açılır. Bu girişimde dentate çizgi düzeyine kadar mukozektomi yapılarak risk altındaki tüm mukoza çıkarılır.
- **Uç ileostomili proktokolektomi** günümüzde nadiren uygulanmaktadır. Bununla birlikte, **sfinktere yakın kanser, sfinkterin korunmasının mümkün olmaması, ileal poş anal anastomoz veya ileal poş başarısızlığı (yetersiz mezenterik uzunluk), sfinkter fonksiyonunun zayıf olması durumunda** gündeme gelebilir.
- **COX-2 inhibitörleri (sulindac, celecoxib) poliplerin gelişimini yavaşlatır veya durdurur.**
- FAP'lı hastalarda muhtemelen **tek ciddi, ölümcül, bağırsak dışı patoloji, intraabdominal dezmoid tümördür**. Cerrahi girişimden sonra **ince bağırsak mezosunda sert fibrotik doku olarak** ortaya çıkar. İnce bağırsağı çeker; **iskemiye yol açar**. Dezmoid tümörlbazı hastalarda tamoksifen, **NSAİİ ve COX-2 inhibitörleri** faydalı olabilir.

GARDNER SENDROMU

- **FAP + osteom, epidermoid kist, desmoid tümör, diş anomalileri, deri lezyonları** bulunabilir. **Kolon ve rektum dışı adenomların görülme sıklığı FAP'dan daha fazladır.** Bu nedenle **duodenum ve periampuller kanser riski çok daha çarpıcıdır.** Tedavi **FAP gibidir.**

TURCOT SENDROMU

- **FAP + MSS tümörleri (glioma, medulloblastoma)**

ATENÜE (ZAYIFLAMIŞ) FAP

- **APC geninde 3' veya 5' uç mutasyonlar** vardır. Genellikle **MYH geninde defekt** vardır. APC gen mutasyonları AFAP'li hastaların sadece yaklaşık %30'unda mevcuttur. AFAP şüphesi olan kişilerde, **20 veya daha fazla kümülatif kolorektal adenom bulunursa gen testi** önerilir. FAP'ın daha hafif hali olarak tanımlanabilir. Polipler genellikle **sağ kolonda ve sayıları 100'den azdır.** Kolorektal kanser 10 yıl daha geç (**ortalama 50li yaşlarda**) ortaya çıkar.

MUTYH-İLİŞKİLİ POLİPOZİS (MAP)

- MAP, 1. kromozomda bulunan **MUTYH geninin** her iki allelinin germ hattı mutasyonunun neden olduğu, **otozomal resesif** kalıtılan bir sendromdur. **Otozomal resesif kalıtım** paterni olan **tek polipozis sendromudur.**
- **Kolorektal polipozis (yaşam boyu 20'den çok adenom) ile başvuran hastalarda MAP tanısı düşünülmelidir.** Sendrom esas olarak çoklu **kolorektal adenomlar ve daha genç yaşta (40–50 yaş) kolorektal kanser için artmış risk** ile karakterizedir. Kolorektal polip fenotipi oldukça değişkendir; genellikle **orta derecede polipozis (<100 adenom)** vardır.
- MAP'da **duodenal polipozis** görülür; ancak **mide fundus polipleri nadirdir. MAP'lı hastalara her 1-2 yılda bir**

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 226

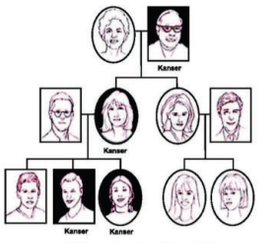
HEREDİTER NON-POLİPOZİS KOLOREKTAL KANSER

- **En sık görülen herediter kolorektal kanser sendromudur**. FAP'tan daha yaygındır. Kolon kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur.
- **DNA hatalı onarım genleri (Mismatch repair– MMR – PMS MLH MSH)** mutasyonları nedeniyle ortaya çıkar.
- 2p kromozomundaki **hMSH2** ve kromozom 3p üzerindeki **hMLH1** uyumsuz onarım genlerindeki germline mutasyonları HNPCC ailelerinden kolorektal kanserde gözlenen mikro satellite instabilite %90'ına neden olur ve kalıtsal mide kanserlerinde rol oynadığına inanılır.
- **PMS2 veya MSH6 attenue Lynch sendromuna** neden olur.
- **MSH6 inaktivasyonunda endometriyum kanseri** riski belirgin artar.
- Lynch sendromdan etkilenenlerin **%70'inde kolon kanseri** gelişir. Kolon kanserleri 40–45 yaş civarında çıkar. Kolon kanserleri daha çok taşlı yüzük hücreli tümör olmasına rağmen **prognozu sporadik taşlı yüzük tümörlere oranla daha iyidir.**
- Senkron ve metakron kolon kanseri riski %40'dır. **Lynch 1 sendromunda** sadece **proksimal kolon kanseri** vardır. **Lynch 2 sendromunda** yine **proksimal kolon kanseri en sık kanserdir.** Ama **başta endometrium kanseri** olmak üzere **over, pankreas, mide, ince bağırsak, safra yolu ve üriner trakt kanserleri** de görülür.
- Günümüzde, Lynch sendromu dendiğinde her iki patern de anlaşılır. Her iki varyant arasında örtüşmeler olduğu anlaşılmıştır. **20–25 yaşından itibaren yıllık kolonoskopi** ile tarama başlar.
- Tanı için **Amsterdam kriterleri** kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.



Şekil: Amsterdam kriterleri

Amsterdam kriterleri I
- En azından birisi diğerlerine göre birinci derece akraba, **en az üç akrabada** histolojik olarak doğrulanmış kolorektal kanser
- En az **iki ardışık kuşakta**
- Kolorektal kanserlerden **en az biri 50 yaşından önce**

Amsterdam kriterleri II
- En azından birisi diğerlerine göre birinci derece akraba, en az üç akrabada histolojik olarak doğrulanmış kolorektal kanser
- En az iki ardışık kuşakta
- Kolorektal kanserlerden en az biri 50 yaşından önce
- FAP dışlanmalı
- Tümör histolojik olarak doğrulanmalıdır

Modifiye Amsterdam kriterleri
- Kanserin özellikle kolon kanseri olması yerine HNPCC ile ilişkili kanser (kolon, endometriyum, ince bağırsak, üreter, renal pelvis) olması dışında Amsterdam kriterleri ile aynı
- En azından birisi diğerlerine göre birinci derece akraba, en az üç akrabada histolojik olarak doğrulanmış kolon

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 227

Kolorektal tümörler için mikrosatellit instabiliteyi (MSI) test etmek için Bethesa kriterleri
- Aşağıdaki durumlarda bireylerden alınan tümörler MSI için test edilmelidir:
- **50 yaşından önce** teşhis edilen kolorektal kanser.
- Senkron / metakron kolorektal veya diğer kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) ile ilişkili tümörler (endometriyum, mide, over, pankreas, üreter ve renal pelvis, safra yolları, beyin (genellikle glioblastom), sebase bez adenomları ve keratoakantomların varlığı ve ince bağırsak karsinomu), yaşa bakılmaksızın.
- 60 yaşından önce bir hastada teşhis edilen MSI histolojisine sahip kolorektal kanser (tümör infiltre eden lenfositler, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, müsinöz / taşlı yüzük farklılaşması veya medüller büyüme paterninin varlığı ile tanımlanır).
- En az bir birinci derece akrabada HNPCC ile ilişkili tümör teşhisi konan kolorektal kanser, 50 yaşından önce bir kanser teşhisi konmuştur.
- Yaşa bakılmaksızın HNPCC ile ilişkili tümörü olan en az iki birinci veya ikinci derece akrabada teşhis edilen kolorektal kanser

Modifiye Bethesda kriterleri
- Amsterdam kriterlerine uygunluk veya aşağıdakilerden biri
- Senkron ve metakron kolorektal kanserli veya ekstrakolonik kanserli 2 HNPCC'li hastanın bulunması
- 1. dereceden kolorektal kanserli akrabanın bulunması
- 45 yaş altında kolorektal kanserli veya endometriyum kanserli hastalar
- 45 yaşın altında sağ kolonda kanser ve andiferansiye patoloji bulunması
- 50 yaşın altında taşlı yüzük hücreli kanser gelişen hastalar
- 40 yaşın altında kolorektal adenom tespit edilen hastalar

Muir Torre varyantı
- Herediter non-polipozis kolorektal kanser varyantı
- Sebase adenom, Keratoakantom, Sebase epitelioma, Bazal hücreli epitelioma

- HNPCC'li bir hastada kolon kanseri saptandığı zaman **abdominal kolektomi ve ileorektal anastamoz** seçilecek prosedürdür. **Kalan rektum, kanser riski taşır ve abdominal kolektomi sonrası yıllık proktoskopik inceleme** zorunludur.
- Eğer **hasta kadın ise ve çocuk doğurma isteği yoksa proflaktik total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi** de önerilir.

227

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

- Bu hastalarda **kolon kanseri dışı** en sık **ölüm** nedeni intraabdominal **desmoid tümörlerdir.**
- FAP'ın kolonda **100'den az** adenomatöz **polip ile** karakterize olan ve **daha ileri yaşlarda** (50 yaş sonrası) kanser gelişimine yol açan alt tipi **"attenuated FAP"** olarak tanımlanır.
- FAP varyantı olarak bilinen, yine **APC** gen mutasyonu görülen 2 durum daha vardır:
  - **Gardner sendromu: Osteom, fibrosarkom, lipom**, desmoid tümör, retina pigment hipertrofisi ile seyreder.
  - **Turcot sendromu: SSS tümörleri +** kolonda multipl adenomatöz poliplerle seyreder.

Sendromu)

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 371

(FAP poliplerle seyreden en sık sendromdur ancak kanserin en

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 371

- **DNA tamir genler**inde mutasyon vardır (**MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2**)
- Bu **mismatch repair genlerinde (MMR)** defekt olması sonucunda **mikrosatellit instabilite** denir. Mikrosatellit instabilitesi yüksek (**MSI-High**) tümörler **immunoterapilere** iyi yanıt verir.

- Kolon dışı en sık **endometriyum ve over** kanserleri görülür. Mide, pankreas, ürogenital tümörler, safra kesesi tümörleri de görülebilir.
- **20-30 yaşlarında 1-2 yılda bir kolonoskopi** ile taramaya başlamak gerekir.

Peutz-Jeghers Sendromu

- **Hiperpigmentasyon** ve GİS'te multiple **hamartomatöz** polipler ile karakterizedir. **STK11 / LKB1** gen mutasyonu ile ilişkilidir. Polipler en çok ince bağırsakta yerleşir.
- En sık **meme**, ikinci sıklıkta **kolon** kanseri görülür. **Pankreas** kanseri **riskini en çok** arttıran hastalıktır.

Cowden Sendrom

- Kolonda multiple **hamartomöz** polipler, fasiyal trikilemmoma, el ve ayakta keratoz ile karakterizedir. **PTEN** gen mutasyonu ile ilişkilidir. Kolon kanseri gelişme riski vardır ancak düşüktür.
- **Meme, tiroid ve endometrium** kanser gelişme riski yüksektir.

Cronkhite-Canada Sendromu

- Kolonda **hamartomatoz** polipler, alopesi, tırnak distrofisi, deri hiperpigmentasyonu ile seyreder; nadiren malignleşir. **Ailesel geçiş göstermez.**

MUTHY İlişkili Polipozis

- **MUTHY** (DNA tamir geni) mutasyonu sonucu gelişir.
- Diğer sendromlardan farklı olarak **OR geçiş** gösterir.
- **< 100 adenomatöz** polip görülür ve kanser gelişme yaşı 5.dekattır.

Polipozis Sendromlarının Özellikleri

	Polip tipi	Kanser riski	İlişkili lezyonlar	Genetik bozukluk
FAP	Adenom	Sık (en yüksek risk)	Gardner ve Turcot sendromundakiler FAP'ta da görülür	APC, MYH
Gardner sendromu	Adenom	Sık	Osteom (mandibula), fibrom, lipom, epidermoid kist, periampüller kanser	APC
Turcot sendromu	Adenom	Sık	Beyin tümörleri (medullablastom...)	APC
HNPCC (Lynch sendromu)	Adenom	Sık	Sağ kolonda tümör oluşumu tipiktir Endometrium ve over tümörleri	DNA tamir genleri (MLH1, MSH2), mikrosatelit instabilite
Peutz-Jeghers sendromu	Hamartom	Nadir	Mukokutanöz pigmentasyon, over, meme, endometrium ve pankreas tümörleri	Serine treonin kinaz 11 geni
Juvenile polipozis	Hamartom	Nadir	Konjenital anomaliler	SMAD4
Cowden sendromu	Hamartom	Nadir (en düşük risk)	El ve ayakta hiperkeratoz, fasiyal trikilemmoma, meme ve tiroid tümörleri	PTEN
Cronkite-Kanada sendromu	Hamartom	Nadir	Alopesi, tırnak distrofisi, deride pigmentasyon	–

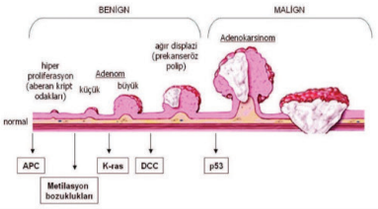
www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

KOLOREKTAL KANSERLER

- **En sık** görülen GİS kanseridir. **Erkeklerde** ve ileri yaşta daha sıktır.
- Çoğunlukla **adenomatöz polip** zemininden **sporadik** gelişir. Anlatılan sendromlar tüm kolon kanserlerinin yaklaşım %5'ini oluşturur.
- En sık (%85) görülen mutasyon **APC** (tümör supresor gen) mutasyonudur. APC mutasyonu ile başlayan yolakta Beta catenin, COX-2 ekspresyonu, KRAS, DCC ve p53 mutasyonları rol oynar.
- Daha az oranda ise DNA tamir gen mutasyonları (**MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2** proteinlerinde kayıp) zemininde g



Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 372

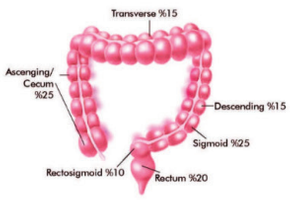
+ Lynch sendromunda ve sporadik kanserlerin bir kısmında DNA tamir genlerinde (**MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2**) kayıp vardır ve bu durum **mikrosatellit instabilite** olarak adlandırılır.
+ Serrated adenomlar ise **BRAF mutasyonu** ve mikrosatellit instabilite zemininde kanserleşir.

Kolon Kanseri Risk Faktörleri

Kolon kanseri risk faktörleri	Koruyucu faktörler
• Yaş (>50) ve aile öyküsü • Diyet (kırmızı et, işlenmiş gıdalar) • Meyve-sebzeden fakir beslenme • Obezite, DM • Herediter sendromlar • IBH (ÜK, Crohn) • S.bovis • Üreterosigmoidostomi • Sigara ve alkol	• **Aspirin ve NSAID** • **Postmenapozal hormon replasman tedavisi** • **Östrojen** • Kalsiyumdan zengin beslenme ve D vitamini • Fiziksel aktivite • Yüksek lifli, meyve-sebze içerikli beslenme • Folik asit

Klinik

- En sık **rektosigmoid** bölgede görülür.
- **Sağ kolon** tümörleri daha çok **gizli kanama, demir eksikliği anemisi** ile prezente olurken; **sol kolon** tümörleri **obstruksiyon**, kabızlık, rektal kanama ve **tenezm** ile başvurur.
- Genel olarak hastaların ilk şikayetleri **dışkılama alışkanlığında değişiklik**tir.
- En sık metastaz bölgeleri **lenf nodu** ve **karaciğerdir.**
- İleri yaş bir hastada demir eksikliği anemisi varlığında mutlaka **gastroskopi ve kolonoskopi** yapılarak GİS maligniteleri araştırılmalıdır.



Tarama ve Tanı

- Altın standart tanı yöntemi **kolonoskopi + biyopsi**dir.
- Kolon kanseri açısından genel **tarama önerileri (>45 yaş itibariyle):**
  - Yıllık GGK tayini
  - 5 yılda bir sigmoidoskopi
  - 10 yılda bir kolonoskopi
  - **FAP'lı** bireylerin yakınları **10-12 yaşından** itibaren **yıllık** sigmoidoskopi
  - **Lynch'li** bireylerin yakınları **20-30 yaş** arası **1-2 yılda** bir kolonoskopi
- **Tümör markeri** olarak karsinoembriyojenik antijen **(CEA)** kullanılır. Ancak **CEA** tanıda değil **takipte kullanılır.**

372

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

ADENOMATÖZ POLİPLERLE SEYREDEN SENDROMLAR

FAMİLYAL ADENOMATOZİS POLİPOZİS (FAP)

- **APC** gen mutasyonu **(5q21 delesyonu)** ile karakterize OD geçişli kalıtsal kanser sendromudur.
- Vakaların %75'i kalıtsal, geri kalanı ise de novo mutasyonlarla gelişir.
- Genç yaşlarda kolorektal bölgede çok sayıda adenomatöz polip ile karakterizedir. Kolon dışında ince bağırsakta adenomlar, midede adenomlar ve fundik gland polipleri de görülür.
- Klasik FAP tanısı için **en az 100 polip** bulunması gerekir.
- Tedavi edilmemiş vakalarda **50 yaşına kadar %100 kolon adenokarsinomu** gelişir. Kanserler en sık **rektosigmoid bölgede** görülür.
- Tedavide profilaktik kolektomi yapılmalıdır.
- Kolektomi, kolorektal kanser gelişimini önlese de diğer yerlerdeki malignite riski azalmaz (ampulla vateri, mide).
- FAP sendromunda **retinal pigment epitelinde konjenital hipertrofi** vardır. Erken tarama yöntemi olarak tanıda kullanılabilir.
- Spesifik APC gen mutasyonları FAP varyantları olan Gardner sendromu ve Turcot sendromunda bulunmaktadır.

ADENOMATÖZ POLİPOZİSLER

Sendrom	Kalıtım ve Gen	GİS Lezyonu	Ekstraintestinal Bulgular
Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP)			
Klasik FAP	**OD;** APC	• Multiple adenomlar	• Doğumda konjenital retinal epitel hipertrofisi için taranmalıl
Attenüe FAP	**OD;** APC	• Multiple adenomlar	
Gardner	**OD;** APC	• Multiple adenomlar • Duodenal **(ampulla vateri)** ca riski ↑	• Multiple **osteomlar** (mandibula, kafatası ve uzun kemiklerde), epidermal kistler, fibromatozis **(desmoid tümör), diş** anormallikleri, RPE hipertrofisi,**tiroid ca riski** ↑
Turcot	**OD;** APC	• Multiple adenomlar	Multipl kolon polipleri + **Beyin tümörleri** • %65 **APC** mutasyonu → **Medülloblastom** • %35 **DNA onarım** defekti → **Glioblastom**
MYH ilişkili	**OR;** MYH	• Multiple adenomlar • **İleri yaşta** attenüe FAP benzeri polip gelişimi	

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 241

HEREDİTER NON POLİPOZİS KOLON KANSER SENDROMU (HNPCC)

- En sık kolon kanseri gelişimine neden olan sendromdur ve tüm kolorektal kanserlerin %2-4'ünü meydana getirir.
- **Lynch sendromu** olarak da bilinir.
- **DNA** replikasyonu sırasında oluşan hataların tanınması, eksizyonu ve **onarımından sorumlu** proteinleri kodlayan **genlerin mutasyonundan** kaynaklanan **OD** kalıtsal kanser sendromudur.
- Kolon kanserleri sporadik kanserlerden daha **erken yaşlarda** gelişir ve sıklıkla **sağ kolon** ve **çekumda** lokalizedir.
- Polip vardır ancak **"polipozis" yoktur ! Kanser** gelişimi **polip dışı bölgeden** olur.
- En sık mismatch (uyuşmazlık) onarım genleri: **MSH2, MSH6, MLH1** ve **PMS1, PMS2**'dir.
- Lynch 1 sendromunda sadece **kolon kanserleri** varken; Lynch 2 sendromunda beraberinde **endometrium (endometroid karsinom)** ve **over kanserleri (endometrioid** ve şeffaf hücreli karsinom) görülebilir.

MUİR-TORRE SENDROMU

- **Lnych varyantıdır (MSH/MLH bozuk). Kolonda polip ve genitoüriner sistem hastalıkları görülür.**
- **Sebase deri tümörleri ve visseral maligniteler içeren OD herediter bir hastalıktır.**
- Hastaların yarısında **kolon kanseri,** kadın hastaların %15'inde **endometrial karsinom** vardır.
- Kolon kanserleri sıklıkla proksimal kolondadır.

241

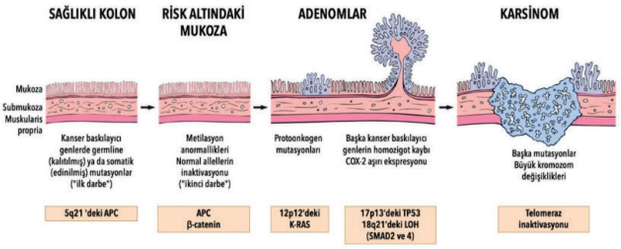
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 243

Kolorektal Karsinogenezde İki Önemli Yolak

APC/B-katenin yolağı	MSI (MikroSatellit İnstabilite) yolağı
• APC delesyonu ilişkili • Adenom ilişkili • Sol kolon tm	• MSI ilişkili • BRAF mutasyonu • Sağ kolon tm

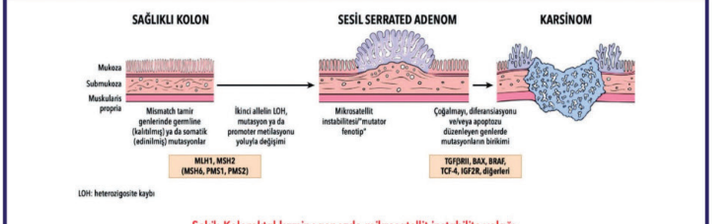


Şekil: Kolorektal karsinogenezde APC/β-katenin yolağı

APC/β-Katenin Yolağı

- **Sporadik** kolon tümörlerinin **%80'inde,** FAP'lı hastaların hepsinde **APC gen mutasyonu** vardır.
- Normal kolonik epitelin displastik epitele dönüşmesinde ilk mutasyon **APC (5q21 delesyonu)** geninde olur. APC tümör süpresör gen mutant olduğunda **β-katenin** birikerek nükleusa geçer ve burada MYC, Cyclin D1 genlerini aktive eder.
- Bunu bir takım ek mutasyonlar izler.
- İlerleyen süreçte apoptozu sonlandıran ve büyümeyi uyaran **KRAS mutasyonları** gelişir.
- Neoplastik progresyonda TGF-β sinyalizasyonda efektör olan **SMAD2** ve **SMAD4'ü** kodlayan tümör süpresör

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 243



Şekil: Kolorektal karsinogenezde mikrosatellit instabilite yolağı

Mikrosatellit İnstabilite Yolağı:

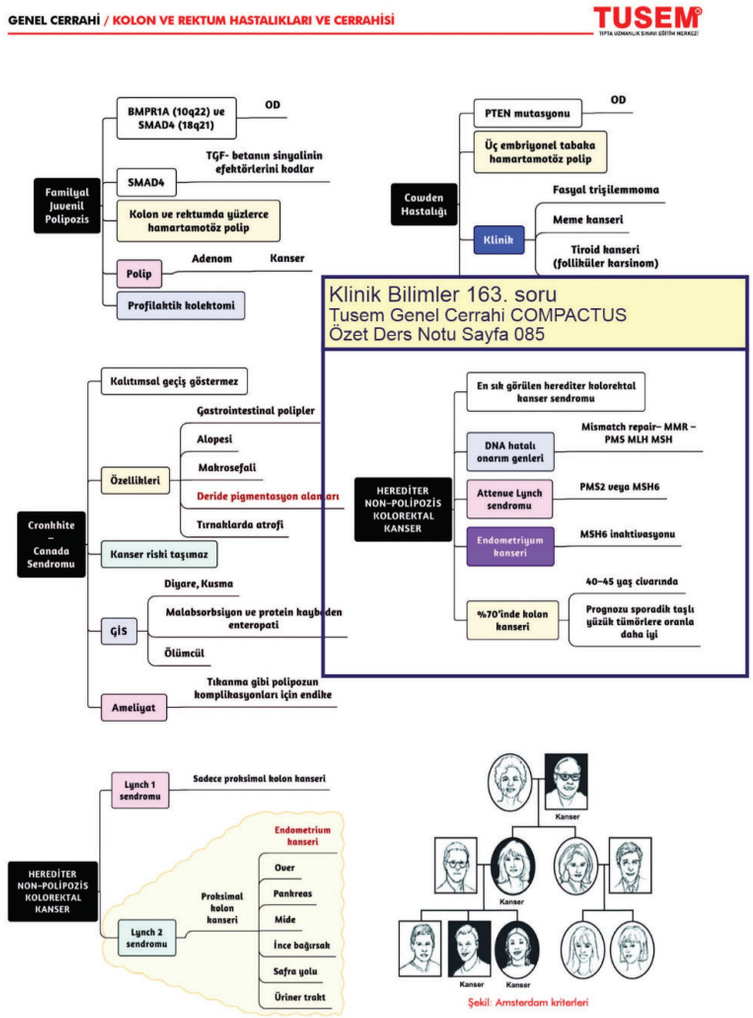
- DNA mismatch tamir kusuru olan hastalarda **mikrosatellit tekrarlarında mutasyonlar** (özellikle **MSH2** ve **MLH1**) birikir.
- Bu mutasyonlar genelde sessizdir ancak bazı mikrosatellit dizileri **TGF-β reseptörü** ya da **BAX proteinlerini** kodlayan genlere yakın lokalizasyondadır.
- TGF-P kolon epitel hücre proliferasyonunu inhibe ettiğinden, mutant TGF-P reseptörü kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur, BAX kaybı anormal klonların hayatta kalmasına neden olur.
- Bu yolakta **BRAF mutasyonları** da sıktır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

KRONİK MEZENTER İSKEMİ (İNTESTİNAL ANJİNA)

- **Ateroskleroz** zemininde ------> **yemek sonrasında** ortaya çıkan **karın ağrısı** varlığında düşünülmelidir.
- Öykü **ani başlamaz. Kilo kaybı** görülebilir.
- Tanıda **öncelikle doppler USG** kullanılır. Altın standart **anjiografi**dir.
- Tedavide perkutan transluminal anjiyoplasti ve stent uygulanabilir. Cerrahi revaskülarizasyon yapılabilir.

İSKEMİK KOLİT

- Yaşlı hastalarda **hipovolemi, dolaşım bozukluğu** gibi durumlara sekonder görülür.
- **Ani başlayan sol alt kadran** ağrısı ve gaita ile karışık hafif **kanlı dışkılama ve tenezm** görülür.
- Rektumun dolaşımı iyi olduğu için iskemi genelde **sigmoid kolon ve splenik fleksurada** görülür.
- **Tanıda kolonoskopi** ile iskemik alanın gözle görülmesi gerekir. **Anjiografi** yapılsa normaldir.
- Tedavide nekroz yoksa dolaşım yetmezliği tedavisi verilir. Nekroz varlığında **cerrahi** gerekir.

KOLOREKTAL POLİPLER, POLİPOZİS SENDROMLARI VE KANSER

KOLOREKTAL POLİPLER

- Kolonun **en sık** benign tümörleri olup malignite potansiyellerine göre sınıflandırılırlar.
- **Non-neoplastik polipler:**
  - **Hiperplastik, inflamatuar (psödopolip) ve hamartamatöz poliplerdir** ve malignleşmezler.
- **Neoplatsik polipler (Adenomlar, APC-Kras mutasyonu zemininde):**
  - **Tübüler, villöz ve tübülovillöz** olarak ayrılırlar.
  - **Villöz komponent, boyut, sayı ve displazi derecesi arttıkça** poliplerin malignleşme ihtimalleri artar.
  - **Boyut ve displazi** derecesi **en önemli** risk faktörleridir.
  - **Sesil** poliplerde de malignleşme ihtimali saplı poliplere göre daha **yüksektir.**
- **Serrated (tırtıklı) polipler:**
  - **Hiperplastik ve sesil serrated** olarak ayrılırlar.
  - Sesil serrated olanlar **malignleşebilir (BRAF / Mismatch repair** üzerinden).
- Poliplerin tanı ve tedavisi **polipektomi** ile yapılır.
- **Saplı poliplerde** submukozayı aşmayan bir kanser odağı görülürse genellikle **polipektomi yeterlidir.**
- **Sapsız polipte** invazif karsinom varsa **cerrahi rezeksiyon** (subtotal kolektomi) gerekir.

POLİPOZİS SENDROMLARI

- **Otozomal dominant geçiş + GİS'de polipler + ekstra intestinal tümörlerle** karakterize sendromlardır.

Familyal adenomatöz polipozis (FAP)

- **En sık** görülen ailevi polipozis sendromudur. OD geçer, **5. kromozomda APC** gen mutasyonu sonucu gelişir.
- 4-5. dekata kadar malignleşme riski **%100'e yakındır.**
- Erişkinde **tanı konulduğunda proktokolektomi** yapılmalıdır.
- **Taramaya 10-12 yaşlarında** başlanır ve **yıllık sigmoidoskopi** önerilir.
- **APC gen taraması** ve **retina pigment epiteli hipertrofisi** taramada tek başlarına yeterli değildir.
- Kolon dışında **en sık duodenumda (en sık periampüller) adenomlar** gelişir ve kanser riski taşır.
- Bu hastalarda **kolon kanseri dışı** en sık **ölüm** nedeni intraabdominal **desmoid tümörlerdir.**
- **Attenuated FAP: 100'den az polip + daha ileri yaşta kanser** görülür.
- FAP varyantı olarak bilinen, yine **APC** gen mutasyonu görülen 2 durum daha vardır:

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 161

Herediter Non-poliposiz kolorektal kanser (Lynch Sendromu)

- **En sık** görülen herediter **kolorektal kanser** sendromudur. OD geçiş gösterir.
- Daha çok **sağ kolon** tümörleri görülür ve sporadik kanserlere göre **daha iyi** prognozludur.
- **Amsterdam kriterler:** En az bir tanesi 1.derece akraba olmak üzere **en az 3** akrabada kanser olması, **en az 2** kuşaktır aktarılıyor olması ve **en az 1** vakanın 50 yaşının altında olması gerekir.
- **DNA tamir genleri**nde mutasyon vardır **(MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2)**
- **Mismatch repair genlerinde (MMR)** defekt ------> **mikrosatellit instabilite** denir. Mikrosatellit instabilitesi yüksek **(MSI-High)** tümörler **immunoterapilere iyi yanıt verir.**
- Kolon dışı en sık **endometriyum ve over** kanserleri görülür. Mide, pankreas, ürogenital tümörler, safra kesesi tümörleri de görülebilir.
- **20-30 yaşlarında 1-2 yılda bir kolonoskopi** ile taramaya başlamak gerekir.

Peutz-Jeghers sendromu

- **Hamartamatöz polip + hiperpigmentasyon + STK11 / LKB1** gen mutasyonu
- En sık **meme**, ikinci sıklıkta **kolon** kanseri görülür. **Pankreas** kanseri **riskini en çok** arttıran hastalıktır.

Cowden sendrom

- **Hamartomöz** polip + **PTEN** gen mutasyonu + **Meme, tiroid ve endometrium** kanser riski

Cronkhite-Canada sendromu

- **Hamartomatoz** polipler + alopesi, tırnak distrofisi, hiperpigmentasyon + **Ailesel geçiş göstermez.**

MUTHY ilişkili polipozis

- **MUTHY** (DNA tamir geni) mutasyonu sonucu gelişir. **OR geçiş** gösterir.
- **<100 adenomatöz** polip görülür ve kanser gelişme yaşı 5.dekattır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

- **En sık metastaz yapan tümör** → malign Melanom
- **Beyin tümörleri metastaz yapmaz ! İkisi hariç** (Medulloblastom ve ependimom)!
- **Paravertebral pleksus (Batson) ile met** → Tiroid foliküler karsinom, Meme karsinomu, Prostat karsinomu
- **Dört (Four) Karsinomda Metastaz Rotası Hematojen:** Foliküler tiroid karsinomu, Koryokarsinom, RCC, HCC
- **Tümöral trombüs ile met;** Organ ana veninde invazyon → venöz dolaşım yönünde trombüs boyut ↑ → R kalp
  - RCC, Wilms tm, adrenal kortex karsinomu, HCC → VCİ sendromu

KARSİNOJENİK AJANLAR

RADYASYON

- **UV maruziyeti** ile **deri kanserleri** gelişir (BCC, SCC ve malign melanom). En sorumlu olan ajan **UV-B'dir.** En ilişkili olan BCC'dir. (Derinin Merkel hücreli kanseri ise **UV ilişkisizdir !**)
  - UV-B'nin en önemli karsinojenik etkisi **pirimidin dimerleri** oluşturarak DNA hasarı yapmasıdır.
- **İyonize radyasyon, kromozom kırıklarına** (en önemlisi çift zincir DNA kırıkları) yol açar.

MİKROBİYAL ONKOGENEZ

- **EBV**: **Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma (lenfositten zengin/fakir, miksst tip), nazofarinks karsinomu, ekstranodal T/NK hücreli lenfoma,** diğer bazı B hücreli **Non Hodgkin lenfomalar (DBBHL)** ve **mide kanseri** etyolojisinde gösterilmiştir. **B lenfositleri ve orofarinksteki epitelyal hücreleri tutar.** B lenfositleri tutarken **CD21'e** tutunurlar.
- **HTLV-1**: Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma **yapar.** Neoplastik hücrelerde FOXP3 ekspresyonu izlenir. Onkogenezde rol oynayan esas gen **TAX** genidir (TAX'ın kendisi onkogen değildir).
- **HPV (16-18-31): Serviks, vulva, vajen, anüs** ve **orofarinks, larinks, özofagus kanserlerine** neden olurlar. **E6** ve **E7 proteinleri** onkojenik etkiden sorumludurlar. **E6,** p53 yıkımına ve TERT ekspresyonuna neden olur. **E7,** RB'yi bağlar ve E2F'yi serbest bırakarak G1-S geçişini kolaylaştırır.
- **Hepatit B: HBx** proteini ile **hepatoselüler karsinoma** neden olur.
- **Hepatit C: core proteini** ile **hepatoselüler karsinoma** neden olur.
- **HHV-8: Tat** onkojenik proteini ile **kaposi sarkomu** ve **primer efüzyon lenfomasına** neden olur.
- **Helikobakter pylori: Cag A** toksini ile **midede marjinal zon lenfoma (MALToma)** ve **adenokarsinom**

KANSERDE GENETİK PREDİSPOZİSYON

- HCV ve HTLV-1 onkojenik **RNA** virüsleridir.
- HPV, EBV, HBV, **Merkel hücreli polyomavirüs (Merkel hücreli deri tümörü)**, HHV-8 onkojenik DNA virüsüdür.
- HBV, HCV ve H.piloride malignite gelişimine neden olan esas faktör **kronik inflamasyondur**

- **Kalıtsal kanserler sporadik olanlarına göre daha erken yaşlarda başlar, bilateral/multisentrik olabilirler ve prognozları daha kötüdür.**
- **Normalde DNA onarım bozuklukları ile ilişkili kanserler OR kalıtılırken TSG bozukluğu ile ilişkili kanserler OD kalıtılırlar ! İstisna:**
  - RET, bir onkogen olup TSG gibi OD kalıtılır ve MEN2-3 ile ilişkilidir
  - BRCA 1 / 2 ve MSH, MLH bozukluğu (Lynch sendromu) DNA tamir bozuklukları olmasına rağmen OD kalıtılırlar.

Kansere Kalıtsal Yatkınlık

Kansere Kalıtsal Yatkınlık

Gen	İlişkili sendrom
Otozomal Dominant Kanser Sendromları (sık görülenler)	
RB	• Familyal retinoblastom sendromu **(retinoblastom, osteosarkom), pinealoblastom**
TP53	• **Li-Fraumeni** sendromu
APC	• **Familyal adenomatöz polipozis sendromları** (FAP, Gardner, Turcot
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	• Herediter nonpolipozis kolon kanser sendromu **(Lynch sendromu)**
PTCH1	• Nevoid bazal hücreli kanser sendromu **(Gorlin Gotz sendromu)**
PTEN	• **Cowden** sendromu
BRCA1, BRCA2	• Herediter meme ve over karsinomu
CDKN2A (p16/p14)	• **Familyal atipik multiple melanom sendromu:** malign melanom + pankras kanseri
MEN1	• Multiple endokron neoplazi 1 (MEN1)
RET	• Multiple endokrin neoplazi 2 ve 3 (MEN2, MEN3)
CDH1	• Familyal gastrik karsinom
DNA Tamir Defekti İle Giden Otozomal Resesif Kanserler	
Nükleotid eksizyon tamir genleri	• Xeroderma pigmentozum (deride SCC, BCC, malign melanomlar)
ATM	• Ataksi telenjektazi (lösemi lenfomalar)
BLM	• Bloom sendromu (lösemi lenfomalar)
DNA tamir genleri	• Fankoni anemisi (lösemi lenfomalar)

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 028

KANSERİN MOLEKÜLER TEMELİ

PROTOONKOJENLER

BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİ (GFR)

- **ERBB1: ERBB1 (EGFR) nokta mutasyonu akciğer adenokarsinomunda; ERBB1 overekspresyonu akciğerin skuamöz hücreli karsinomları,** baş boyun kanserleri ve glioblastomda sıktır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

HEREDİTER NON POLİPOZİS KOLON KANSER SENDROMU (HNPCC)

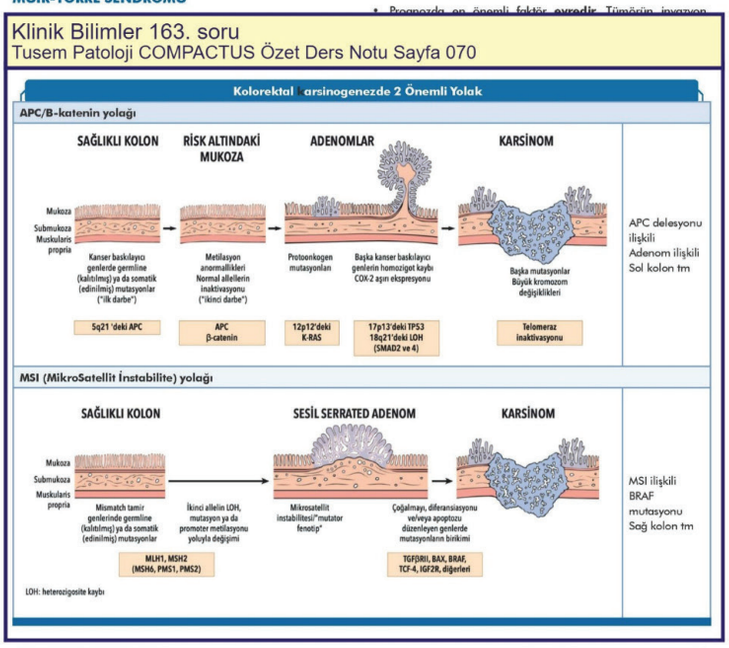
- En sık kolon kanseri gelişimine neden olan **(OD)** sendromdur.
- **Erken yaşlarda** gelişir ve sıklıkla **sağ kolonda** lokalizedir.
- Polip vardır ancak **"polipozis"** yoktur! **Kanser** gelişimi **polip dışı bölgeden** olur.
- En sık mismatch (uyuşmazlık) onarım genleri: **MSH2, MSH6, MLH1 PMS1** ve **PMS2**'dir.
- **Endometrium (endometroid karsinom)** ve **over kanserleri (endometroid** ve şeffaf hücreli karsinom) görülebilir.

MUİR-TORRE SENDROMU

KOLOREKTAL ADENOKARSİNOM

- Kolonun ve gastrointestinal sistemin en sık malign tümörüdür. En önemli risk faktörleri: hayvansal yağlı gıdalardan zengin/ liften fakir beslenme ve inflamasyondur.
- Aspirin ve diğer NSAİİ'ler → adenom → karsinom transformasyonu ve kolon kanseri nüksünü ↓ (inflamatuar hasara cevap → COX-2 → epitel proliferasyonu)
- **Proksimal kolon:** polipoid kitlelerdir. Çekum/sağ kolonda nadiren tıkanma olur. Demir eksikliği anemisi vardır.
- **Distal kolon:** anüler lezyonlar, tıkanıklıklara neden olurlar. Bağırsak alışkanlıklarında değişme görülür.
- Müsin salgısı %50'den fazla ise **müsinöz adenokarsinom** denir. Kötü prognozla beraberdir.
- Prognozda en önemli faktör **evredir**. Tümörün invazyon

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 070



APPENDİKS HASTALIKLARI

Appendiks Tümörleri

- En sık görüleni **nöroendokrin (karsinoid) tümördür.** Sıklıkla **benign** davranışlıdır. Appendiks **ucunda 2-3 cm çapında sert kitle** izlenir. **Uzak metastaz oldukça nadirdir. Müsin sentezleyen adenokarsinomlar ve** lümeni tıkayarak akut appendisite neden Her yaşta gelişebilir.
- **Pseudomiksoma peritonei** tablosuna neden olabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

130. Lynch sendromu nedeniyle kolon kanseri gelişimi nedeniyle takipteki hasta, takiplerini aksatıyor. Karın ağrısı ve dışkılama alışkanlığında değişiklik tespit edilen hastaya yapılan kolonoskopide transvers kolonda ülserovejetan kitle saptanıyor ve alınan biyopside adenokanser ile uyumlu saptanıyor. İmmunhistokimyasal incelemede ise MSH-2 ve MSH-6'da ekspresyon kaybı tespit ediliyor. Metastaz varlığı açısından yapılan PET-BT görüntülemede ise karaciğer ve akciğerde yaygın metastatik lezyonlar saptanıyor.

Bu hastanın sistemik tedavisinde aşağıdaki ajanlardan hangisinden fayda görme olasılığı daha yüksektir?

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 307

Lynch sendromunda **DNA tamir genleri**nde mutasyon vardır (**MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2**). Bu vakada da beklendiği üzere bu proteinlerde ekpresyon kaybı olduğu gösterilmiştir. Bu **mismatch repair genlerinde (MMR)** defekt olması durumuna **mikrosatellit instabilite yüksek** denir. Mikrosatellit instabilitesi yüksek (**MSI-High**) tümörler ise **immunoterapilere çok iyi yanıt** verir.

Seçeneklerde verilen **Bevacizumab (Anti-VEGF) ve Setuksimab/Panitumumab (Anti-EGFR)** gibi ajanlarda metastatik kolon kanserinin tedavisinde kullanılırlar ancak **MSI-H bir tümörün en iyi yanıt verebileceği tedavi, pembrolizumab gibi bir immunoterapi ajanıdır.**

Brentuximab ise **Anti-CD30** olup klasik tip Hodgkin lenfomanın tedavisinde kullanılabilir.

Doğru Cevap: D

(131 ve 132. soruların açıklamaları ortaktır.)

131. Peutz-Jeghers sendromu ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Hiperpigmentasyon görülmesi beklenir
B) PTEN ekspresyon kaybı ile ilişkilidir
C) Pankreas kanseri riskini en çok arttıran poliplerle karakterize sendromdur
D) Jinekolojik tümör sıklığı artmıştır
E) Meme kanseri sıklığı artmıştır

Doğru Cevap: B

132. Peutz-Jeghers Sendromunda en sık görülen kanser hangisidir?

A) Kolon kanseri
B) Meme kanseri
C) Pankreas kanseri
D) Mide kanseri
E) Over kanseri

Peutz-Jeghers sendromu, Hiperpigmentasyon ve GİS'te multiple **hamartomatöz** polipler ile karakterizedir.

STK11 / LKB1 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Polipler en çok ince bağırsakta yerleşir.

En sık **meme**, ikinci sıklıkta **kolon** kanseri görülür. **Pankreas** kanseri **riskini en çok** arttıran poliplerle karakterize hastalıktır.

İlk soruda seçenkte bahsedilen **PTEN ekspresyon kaybı Cowden sendromunda** beklenir.

Tablo (Soru 132): Polipozis Sendromlarının Özellikleri

	Polip tipi	Kanser riski	İlişkili lezyonlar	Genetik bozukluk
FAP	Adenom	Sık (en yüksek risk)	Gardner ve Turcot sendromundakiler FAP'ta da görülür	APC, MYH
Gardner sendromu	Adenom	Sık	Osteom (mandibula), fibrom, lipom, epidermoid kist, periampüller kanser	APC
Turcot sendromu	Adenom	Sık	Beyin tümörleri (medulloblastom...)	APC
HNPCC (Lynch sendromu)	Adenom	Sık	Sağ kolonda tümör oluşumu tipiktir Endometrium ve over tümörleri	DNA tamir genleri (MLH1, MSH2), mikrosatelit instabilite
Peutz-Jeghers sendromu	Hamartom	Nadir	Mukokutariöz pigmentasyon, over, meme, endometrium ve pankreas tümörleri	Serine treonin kinaz 11 geni
Juvenile polipozis	Hamartom	Nadir	Konjenital anomaliler	SMAD4
Cowden sendromu	Hamartom	Nadir (en düşük risk)	El ve ayakta hiperkeratoz, fasiyal trikilemmoma, meme ve tiroid tümörleri	PTEN
Cronkite-Kanada sendromu	Hamartom	Nadir	Alopesi, tırnak distrofisi, deride pigmentasyon	–

Doğru Cevap: B

(133 ve 134.soruların açıklamaları ortaktır.)

133. Aşağıdakilerden hangisi kolon kanseri için bir risk faktörü değildir?

A) Sigara
B) Diyet
C) Ülseratif kolit
D) Postmenapozal hormon replasman tedavisi
E) Üreterosigmoidostomi

Doğru Cevap: D

134. Aşağıdakilerden hangisi kolorektal kanser riskini artıran bir faktör değildir?

A) Asetilsalisilik asit kullanımı
B) Polipozis sendromları
C) Aşırı kalorili beslenme
D) Aşırı yağlı beslenme
E) Streptococus bovis

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Kanserlerin risk faktörleri her sınav için potansiyel soru adayıdır. Kolon kanserinde de risk faktörü olan çok fazla faktör tanımlanmıştır ancak akılcı çalışmak adına koruyucu faktörlerin bilinmeye çalışılması daha mantıklı olabilir. Keza hangisi risk faktörü değildir tarzında bir sorunun cevabı genellikle koruyucu faktörlerden birisi olmaktadır.

Tablo (Soru 134): Kolon Kanseri Risk Faktörleri

Kolon kanseri risk faktörleri	Koruyucu faktörler
• Yaş (>50) ve aile öyküsü • Diyet (kırmızı et, işlenmiş gıdalar) • Meyve-sebzeden fakir beslenme • Obezite, DM • Herediter sendromlar • İBH (ÜK, Crohn) • S.bovis • Üreterosigmoidostomi • Sigara ve alkol	• **Aspirin ve NSAID** • **Postmenapozal hormon replasman tedavisi** • **Östrojen** • Kalsiyumdan zengin beslenme ve D vitamini • Fiziksel aktivite • Yüksek lifli, meyve-sebze içerikli beslenme • Folik asit

Aspirin (asetilsalisilik asit) COX-2 ekspresyonunu azaltır. **Kolon ve mide kanserlerinde** COX-2 ekspresyon artışının risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle de aspirin bu iki kanser için de koruyucu birer faktördür. **Doğru Cevap: A**

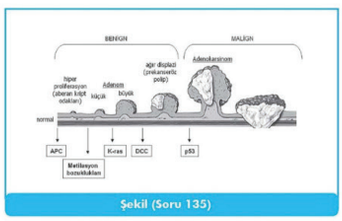
135. Sporadik kolon kanserlerinde en sık görülen moleküler değişikliğin hedefi olan gen aşağıdakilerden hangisidir?

A) MLH-1 B) MSH-2
C) BRAF D) MYH
E) APC

Kolon kanseri, en sık görülen GİS kanseridir. **Erkeklerde** ve ileri yaşta daha sıktır.

Çoğunlukla **adenomatöz polip** zemininden **sporadik** gelişir. Daha önceki sorularda bahsedilen sendromlar tüm kolon kanserlerinin yaklaşım %5'ini oluşturur, çoğunluğu sporadik zeminde gelişir.

En sık (%85) görülen mutasyon **APC** (tümör supresor gen) mutasyonudur. APC mutasyonu ile başlayan yolakta Beta catenin, COX-2 ekspresyonu, KRAS, DCC ve p53 mutasyonları rol oynar. Yani APC mutasyonu yalnızca FAP'da görülmez, sporadik kanserlerde de en sık karşılaşılan, olayı başlatan mutasyondur.



Şekil (Soru 135)

Daha az oranda ise DNA tamir gen mutasyonları **(MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2** proteinlerinde kayıp) zemininde gelişir.

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 308

- Sporadik kanserler ve FAP'ta en sık mutasyon **APC'dir**.
- Lynch sendromunda ve sporadik kanserlerin bir kısmında DNA tamir genlerinde **(MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2)** kayıp vardır ve bu durum **mikrosatellit instabilite** olarak adlandırılır.
- Serrated adenomlar ise **BRAF mutasyonu** ve mikrosatellit instabilite zemininde kanserleşir. **Doğru Cevap: E**

136. Kolon kanseri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) En sık rektosigmoid bölgede görülür
B) Sağ kolon tümörleri klinikte daha çok kanama ile prezente olurken sol kolon tümörleri obstrüksiyon ile başvururlar
C) En sık metastaz yaptığı viseral organ karaciğerdir
D) Kolon kanserinin tanısında CEA düzeyi çok değerlidir
E) Evrelemesinde DUKE sınıflandırması kullanılabilir

Kolon kanseri en sık **rektosigmoid** bölgede görülür.

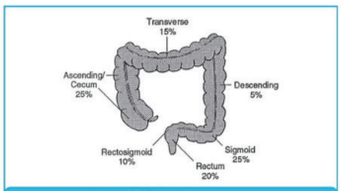
Sağ kolon tümörleri daha çok **gizli kanama, demir eksikliği anemisi** ile prezente olurken; **sol kolon** tümörleri **obstruksiyon**, kabızlık, rektal kanama ve **tenezm** ile başvurur.

Genel olarak hastaların ilk şikayetleri **dışkılama alışkanlığında değişiklik**tir.

En sık metastaz bölgeleri **lenf nodu** ve **karaciğerdir.**

Rektum tümörlerinde **lokal yayılımı** değerlendirmede **en değerli** yöntem **rektal EUS'dur.**

Uzak metastaz varlığı BT/MR veya PET-BT ile değerlendirilir. TNM veya Duke evrelendirmesi kullanılır:



Şekil (Soru 136)

Tablo (Soru 136): Kolorektal Kanser Evrelendirmesi

TNM	Duke	
1	A	Mukoza ve submukozaya sınırlı
2	B	Submukozayı aşmış, nod negatif
3	C	Nod pozitif
4	D	Metastaz

Tümör markeri olarak karsinoembriyojenik antijen **(CEA)** kullanılır. Ancak **CEA** tanıda değil **takipte kullanılır.** Yani kolon kanseri tanısı koyulan bir hastada tedavi sonrasında CEA düzeyi takip edilerek hastalık nüksü veya progresyonu hakkına bilgi sahibi olunur. **Kolon kanserinin tanısı kolonoskopi + biyopsi ile konur.** **Doğru Cevap: D**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili
Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha sıktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

69. Aşağıda verilen "polip - histopatolojik özellikler" ile ilgili eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

A) Hiperplastik polip – Matür goblet ve absorbtif hücreler içeren, tırtıklı yüzeye sahip polip
B) Adenomatöz polip – Epitelyal displazi içeren polip
C) Juvenil polip – Müsin ve inflamatuvar hücresel debris ile dolu kist içeren polip
D) Peutz-Jeghers polibi – Şiddetli hiperkromazi yanında bağ doku ve düz kas içeren polip
E) Fundik gland polibi – Esas ve paryetal hücreler içeren polip

Peutz-Jeghers polipleri hamartomatöz olup bağ doku ve düz kas içerir, ancak displazi veya hiperkromazi göstermez.
Hiperplastik polipler **non-neoplastiktir.** Tırtıklı yüzeyleri, matür absorbtif ve goblet hücreleriyle tipiktir.
Adenomatöz polipler **displazi** içerir.
Juvenil poliplerde **müsinli debris** ve **kistik yapılar** tipiktir.
Hiperkromazi **adenomatöz poliplerde** görülmesi gereken bir özelliktir.
Fundik gland polipleri **esas** ve **paryetal** hücreler içerir.
Doğru Cevap: D

70. Aşağıda verilen polipozis sendromları ve ilişkili gen mutasyonları ile ilgili eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

A) Juvenil polipozis sendromu – SMAD4
B) Familyal adenomatöz polipozis – APC
C) Peutz-Jeghers sendromu – STK11
D) Gardner sendromu – MSH2
E) Cowden sendromu – PTEN

Gardner sendromu APC mutasyonu ile ilişkilidir. MSH2 gen defekti Lynch sendromunda izlenir!
Juvenil polipozis sendromunda **SMAD4** mutasyonu izlenebilir.
FAP ve **varyantı Gardner** sendromu **APC** mutasyonu ile ilişkilidir.
Peutz-Jeghers sendromunda **STK11** mutasyonu görülür.
Cowden sendromunda **PTEN** mutasyonu izlenir.
Doğru Cevap: D

71. Polipozis sendromlarının özellikleri ile ilgili verilen "sendrom – polip tipi – genetik mutasyon" eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

A) Peutz-Jeghers – Hamartomatöz – STK-11
B) Cowden – Hamartomatöz – PTEN
C) Familyal adenomatoz polipozis – Adenomatöz – APC
D) Turcot – Adenomatöz – APC
E) Cronkhite-Canada – Hamartomatöz – SMAD4

Cronkhite–Canada sendromu hamartomatöz poliplerle seyreden, fakat kalıtsal olmayan; rastlantısal (sporadik) gelişen bir sendromdur ve SMAD4 ile ilişkili genetik mutasyon gösterilmez; bu nedenle verilen eşleştirme yanlıştır.
Cronkhite–Canada sendromu:
- **Hamartomatöz poliplerle** karakterizedir ancak **sporadik** (non-herediter) bir sendromdur. Genetik mutasyon saptanmaz.
- **SMAD4 mutasyonu, juvenil polipozis sendromu** ile ilişkilidir, Cronkhite–Canada ile değildir
- Ekstraintestinal bulgular (alopesi, tırnak distrofisi, hiperpigmentasyon) eşlik eder. **Doğru Cevap: E**

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 187

72. Aşağıdaki DNA tamir sendromlarından hangisinde MSH-2, MLH-1 genlerinde mikrosatellit instabilite vardır?

A) Herediter Nonpolipozis Kolon Karsinomu Sendromu
B) Kseroderma Pigmentozum
C) Bloom sendromu
D) Ataksi Telenjiektazi
E) Fankoni anemisi

Herediter Nonpolipozis Kolon Karsinomu (HNPCC, Lynch sendromu), mikrosatellit instabiliteye yol açan MSH2, MLH1 gibi mismatch repair (hatalı tamir) gen mutasyonlarıyla karakterizedir ve bu yönüyle DNA tamir bozuklukları içinde en tipik mikrosatellit instabilite sendromudur.
Herediter Nonpolipozis Kolon Karsinomu Sendromu (HNPCC):
- Lynch sendromu olarak da bilinir. **Mismatch repair (MMR) sistemi** gen mutasyonları mevcuttur:
  - **MSH2, MLH1, MSH6, PMS2**
- Bu genlerdeki mutasyon sonucu **mikrosatellit instabilite (MSI)** gelişir.
- En sık ilişkili kanser: **Sağ kolon (proksimal kolon) adenokarsinomu**
- **Ek** olarak: endometrium, over, mide, ürogenital sistem tümörleri de gelişebilir.

Kseroderma pigmentozum, nükleotid eksizyon onarım (NER) defekti → UV kaynaklı hasarı düzeltemez.
Bloom sendromu, helikaz enzim (BLM) mutasyonu → Kromozomal instabilite olur ama MSI yoktur.
Ataksi Telenjiektazi, ATM gen mutasyonu → DNA çift zincir kırıklarına karşı hassasiyet.
Fankoni anemisi, DNA çapraz bağ onarımı bozulmuştur; aplastik anemi ve lösemi riski artar.
- Dikkat !!! Fanconi sendromu ile karıştırmayalım! Fanconi sendromu böbrek ilişkili bir tablo olup proksimal (tip II) renal tübüler asidoza yol açar. **Doğru Cevap: A**

73. Demir eksikliği anemisinin etiyolojisi araştırılan 40 yaşındaki erkek hastanın çıkan kolonunda tespit edilen kitleye müsinöz karsinom tanısı konuluyor. Anamnezinden benzer yaşlarda kolon kanseri tanısı konulan aile bireylerinin olduğu öğreniliyor.

Bu tümörün gelişiminde aşağıdaki moleküler mekanizmalardan hangisinin rol oynama olasılığı en yüksektir?

A) Apoptoz inhibisyonu
B) WNT arayolunun aktivasyonu
C) Beta-katenin inaktivasyonu
D) DCC mutasyonu
E) Germline MSH-2 mutasyonu

Sağ kolon yerleşimli, müsinöz özellik gösteren ve erken yaşta ortaya çıkan kolorektal karsinomlarda germline MSH2 veya MLH1 mutasyonları ile karakterize Lynch sendromu (HNPCC) akla gelmelidir; bu durumda mikrosatellit instabilite belirgin rol oynar.
- Soruda verilen:
  - **40 yaş** gibi erken başlangıç
  - **Aile öyküsü (birkaç bireyde kolon kanseri)**
  - **Sağ kolon (çıkan kolon)** yerleşimi
  - **Müsinöz adenokarsinom** histolojisi
  - → Bunların tümü **Lynch sendromu (HNPCC)** ile uyumludur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164.Şok gelişimini takiben pitüiter bezden salgılanan
ACTH (Adrenokortikotropik hormon)

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 164. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı
Sayfa 032

Travmada hormonlar

Artan Hormonlar	Azalan Hormonlar	Bifazik Hormonlar
• Katekolaminler • Kortizol • Büyüme hormonu (GH) • ADH • Renin-anjiyotensin-Aldosteron • Prolaktin	• T3 • T4	• Glukagon • İnsülin

Endokrin cevabı oluşturan hormonlar

Hipotalamus	• CRH, TRH, GHRH, LHRH
Ön hipofiz	• ACTH, TSH, GH, FSH/LH, Prolaktin, Endorfinler, İnsülin Benzeri Büyüme faktörleri
Arka hipofiz	• **ADH, Oksitosin**
Otonom sistem	• Norepinefrin, Epinefrin, Aldosteron, Renin-Anjiyotensin Sistemi, Enkefalinler, Glukagon, İnsülin

KORTİKOTROPİN SALGILATICI HORMON (CRH), ACTH VE KORTİZOL

- **Hipotalamusun** paraventriküler nükleusundan **kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH)** salınması olur. CRH, **ön hipofizden ACTH** salgılatır. ACTH zona fasikülatadan **kortizol sekresyon** ve salgısını arttırır. Travmada kortizol düzeylerindeki artışın önemli **antiinflamatuvar etkileri** vardır. **Toll like reseptörleri ve nükleer faktör kappa B'nin hedef genlere ulaşmasını inhibe eder.**

MAKROFAJ İNHİBİTÖR FAKTÖR (MİF)

- Ön hipofizden ve inflamasyon bölgesindeki makrofaj ve T lenfositlerden salgılanır. **Glukokortikoid antagonistidir.** Proinflamatuvardır.

TİROTROPİN SALGILATAN HORMON (TRH) VE TİROİD UYARAN HORMON (TSH)

- Yaralanmayı takiben **genellikle T3 düzeyi azalsa bile komponse edici TSH salınımı olmaz.** Büyük yaralanmayı takiben T3 ve dolaşımdaki TSH düzeylerinde azalma gözlemlenir ve **periferik T4'ün T3'e dönüşümü bozulmuştur.** Bu bozulan dönüşüm kısmen kortizolün inhibitör etkisine ve **T4'ün biyolojik olarak inaktif olan ters T3 (rT3) molekülüne dönüşümünün artması ile açıklanabilir.** Proinflamatuvar sitokinler de bu etkide rol oynayabilirler. Artmış rT3 buna karşılık azalmış T4 ve T3 akut yaralanma veya travmanın karakteristik bulgusudur; **ötiroid hasta sendromu** olarak adlandırılır.

BÜYÜME HORMONU (GH) VE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF)-1

- Büyüme hormonu ön hipofizden salınır. **Metabolik ve immün modülatör etkileri vardır. Protein sentezini uyarır. İnsülin direncini uyarır. Yağ depolarını mobilize eder. İmmünositlerin fagositik fonksiyonunu uyarır. T-hücrelerinin proliferasyonunu uyarır.** Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (hipotalamik) büyüme hormonu salgısını artırır. **Somatostatin büyüme hormonu salgısını azaltır.** Büyüme hormonu etkilerini direkt olarak büyüme hormonu reseptörleri üzerinden ve karaciğerde sentezi artan **insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1** üzerinden yapar. **IGF-1** anabolik büyüme büyüme faktörüdür. **Metabolizmayı hızlandırır. Gastrointestinal mukozal fonksiyonu korur. Travmatik yaralanmadan sonra protein kaybını azaltır. Yanıklı çocuklarda** dışarıdan rekombinan büyüme hormonu verilmesinin **olumlu etkileri vardır.** Hipermetabolizma azalır. Büyüme olumlu etkilenir. **Kritik hastalarda** ekzojen rekombinan insan büyüme hormonu verilmesi ile mortalite artar, ventilatör bağımlılığı artar, enfeksiyonlara duyarlılık artarak **olumsuz etkileri vardır.**

RENİN-ANJİYOTENSİN

- **Jukstaglomerüler hücrelerin uyarılması, kan basıncında düşüş renin salgılanması uyarır. Anjiyotensin 2'nin etkileri;** vazokonstriksiyon, aldosteron ve vazopressin sentezi, kalp atımında hızlanma, miyokard kontraktilitesinde artış, adrenal medulladan salgının artması, CRH salgısının artması, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, glikojenoliz ve glikoneojenezde artış olarak sayılabilir.

ALDOSTERON

- **Görevi intravasküler volümü korumaktır.** Böbrek toplayıcı kanallardaki mineralokortikoid reseptörlerine bağlanır. **Sodyumun tutulup, potasyumun atılmasını sağlayan genler aktive olur.** Hücre dışı volüm ve kan basıncının düzenlenmesine yardımcı olur. **Aldosteronun metabolik etkisi; insülin direncine katkıda** bulunur. Makrofaj ve lenfositlerde aldosteronun bağlandığı mineralokortikoid reseptörleri vardır. **Nötrofillerde nükleer faktör kappa B aktivasyonunu inhibe eder.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164.Şok gelişimini takiben pitüiter bezden salgılanan
ACTH (Adrenokortikotropik hormon)

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

3 TRAVMAYA SİSTEMİK CEVAP VE METABOLİK DESTEK

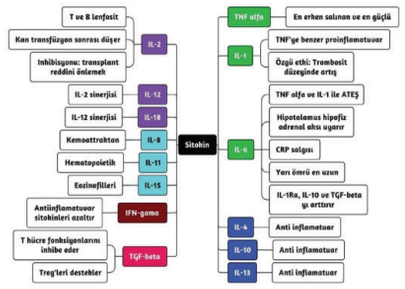
- **İnflamasyon olmazsa iyileşme olmaz.** Her tür travmatik yara, cerrahi insizyon ve anastomoz iyi kontrol edilen inflamasyon süreciyle iyileşir.
- **Hasarla ilişkili moleküller (DAMP)** → HMGB1, Isı şok proteinleri, S 100 protein, Hyalüronan, Formil peptitler (mitokondriyel), IL-1 alfa
- **HMGB1 uyarısına bağlı ortaya çıkan proinflamatuvar uyarılar** → Makrofaj, monosit ve dendritik hücrelerden sitokin ve kemokin salınımı, Nötrofil aktivasyon ve kemotaksisi, Artmış geçirgenliği de içeren epitelyal bariyer fonksiyonunu bozar, Platelet yüzeyinde artmış **prokoagülan aktivite**
- **Kalıp tanıma reseptörleri sinyalleşmesi** → **Toll benzeri reseptörlerin** hücre içindeki kısmı IL-1 reseptörü ile benzerdir. TLR3 ise miyeloid diferansiyasyon faktörü 88 **(MyD88)** ile birleşerek sinyal aktarımı yapar. Bu sinyaller sonuçta **nükleer faktör-kappa B** genlerini uyarırlar ve **inflamatuvar sitokin** üretimi artar.
- **Vücutta hücre harabiyeti ile oluşan değişiklikler** → Negatif nitrojen dengesi, Yeni protein sentezinin kısıtlanması, İntrasellüler

Klinik Bilimler 164. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 008

- **Arka Hipofiz** → ADH, Oksitosin
- **CRH, ACTH ve Kortizol** → Kortizol Toll like reseptörleri ve nükleer faktör kappa B'nin hedef genlere ulaşmasını inhibe eder. **Antiinflamatuvar**
- **Makrofaj İnhibitör Faktör (MİF)** → Glukokortikoid antagonisti
- **Ötiroid hasta sendromu** → Yaralanmayı takiben periferik T4'ün T3'e dönüşümü bozulmuştur. T3 düzeyi azalır, rT3 artar, TSH salınımı olmaz.
- **Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)-1** → Yanıklı çocuklarda olumlu, Kritik hastalarda olumsuz
- **Aldosteron** → Nükleer faktör kappa B aktivasyonunu inhibe eder. İnsülin direncine katkıda bulunur
- **Vazopressin (=ADH)** → **Splanknik alanda vazokonstriksiyon**
- **Katekolaminler** → TNF-alfa yapımını azaltır; IL-10 yapımını uyarır. IL-12 yapımını azaltır. Th1 sitokin yapımını azaltır.
- **Isı Şok Proteinleri (HSP)** → Steroidlerin hücre nükleusuna girmesini engeller. Hücre içinde proteinlerin uygun şekilde katlanmasını sağlar ve denetlerler. HSP70'in antiinflamatuvar etkileri vardır.
- **Büyük atıklar + membran** = Fagofor
- **Fagofor + organel** = Otofagozom
- **Otofagozom + lizozom** = Otolizozom
- **Apoptozis** → Kullanım süresi dolan hücrelerin ortadan kaldırılmasıdır. Programlıdır; enerji bağımlıdır
- **Nekroptozis** → programlı şekilde nekroz gelişmesi
- **Piropitozis** → Kaspaz enzimlerinin aktivitesine bağlı düzenli hücre ölümü

Proinflamatuvar ve Anti-İnflamatuvar sitokinler

Proinflamatuvar	Anti-İnflamatuvar
• TNF-α	• IL-4
• IL-1- α/β	• IL-10
• IL-2	• IL-13
• IL-6	• IL-1ra
• IL-8	• TNF alfa bağlayıcı faktör
• IFN-γ	• PGE2
• PAF	• TGFβ
• TNFR 1/TNFR 2	



- **Kısa süreli açlıkta** (<5 gün) temel enerji kaynağı kas proteinleri ve vücut yağıdır. **Yağlar vücutta en bol bulunan enerji kaynağıdır. Açlık durumunda hepatik glikojen** saatler içinde (<16 saat) tükenir.
- **Travma sonrası ve yoğun bakım hastalarında** temel enerji kaynağı **trigliseridlerdir**.

İLGİLİ NOTLAR

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 165

165.Araç içi trafik kazası sonrasında acil servise getirilen, spontan göz yanıtı olmayıp seslenildiğinde gözünü açan, konfüzyonu olan, motor yanıt açısından verilen komutları yerine getirebilen bir hastanın Glasgow koma skoru
13

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 165. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 068

Glasgow koma skoru

	Gözler	Sözel	Motor
1	Yanıtsız açmıyor	Ses yok	Hareket yok
2	Ağrı ile	Tanımlanamayan ses	**Deserebre** postür, **ekstensör** yanıt
3	Söz ile	Uygun olmayan kelimeler	**Dekortike** postür, **fleksör** yanıt
4	Spontan	Konfüze	Ağrılı uyaranla **çekme**
5		Hasta **oryante**	Ağrıyı **lokalize** eder
6			Komutlara **uyar**

- **Revize travma skoru** → Glasgow Koma Ölçeği, Sistolik kan basıncı (mm Hg), Solunum sayısı
- 13-15 arası puanlar **hafif kafa travmasını**, 9-12 arası puanlar orta **dereceli yaralanmayı** ve ≤ 8 puan ise **ağır yaralanmayı** gösterir.

HASAR KONTROL RESÜSİTASYONU

- Travmalı ve kanamalı hastalarda **koagülopati, asidoz ve hipotermi ölüm triadı ve kısır döngüsü** kırılmalıdır. Hasar kontrol resüsitasyon yaklaşımı stratejisi, ölüm triadını durdurmak veya önlemeyi hedefler.

Travmalı hastalarda hasar kontrol resüsitasyonunda 3 temel hamle

+ Hipotansiyona kontrollü şekilde izin verilir (**sistolik kan basıncı 90 mmHg'de** tutulur).
+ Kristalloidlerle resüsitasyon olabildiği kadar sınırlanır.
+ Çok hızlı şekilde tam kandaki oranlarına yakın olacak şekilde kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve trombositler) verilir. **(1:1:1 Kuralı)**

Koagülopati ortaya koyan hastada kan bileşeni replasmanı için geleneksel eşikler

+ **INR> 1.5, PTT> 1.5x normal, trombosit sayısı> 50.000 / pL ve fibrinojen> 100 mg / dl'dir.**

- INR ve trombosit sayısı için beklemek hemostaz sağlamayı geciktireceği için uygun değildir. Tedaviye hızlıca başlamak gerekir.

Hasar kontrol laparotomisi endikasyonları

+ **İlk aşama**; Kanama ve kirlenmenin önlenmesine yönelik eksploratif laparotomi, packing ve hızlı yara kapatılması
+ **İkinci aşama**; yoğun bakım şartlarında fizyolojik ve biyokimyasal parametrelerin düzeltilmesi
+ **Üçüncü aşama**; tekrar ameliyat ve mevcut yaralanmaların kalıcı onarımı

- Hipotermi, asidoz ve koagülopati üçlüsü, kanaması olan ya da çeşitli nedenlerden dolayı şok geçiren ve resüsite hastalarda yaygındır. **ATP ısı kaynağıdır.** ATP üretimi vücut sıcaklığını korumak için yetersizse, vücut ortam sıcaklığına doğru eğilim gösterecektir. Hasta insanların çoğu için, vücut sıcaklığı eğilimi, hastanelerin içindeki **tipik sıcaklık olan 22°C'ye doğrudur. Hipotermi enzim aktivitesini düşürerek, fibrinolitik aktiviteyi arttırarak ve trombosit fonksiyon bozukluğuna** yol açarak **koagülopatiye** neden olur. Aktif kanama kontrol altına alınana kadar **hipotansif resüsitasyon** yapılmasıdır. Bu strateji uygulanırken hemodilüsyonu artırmamak için **kristalloid kullanımı sınırlanır.** Koagülopatinin önlenmesi için hasta ısıtılır.
- **Eritrositle beraber 1:1:1 oranı korunarak TDP ve trombosit verilir.** Travma hastalarında düşük trombosit seviyeleri artmış mortalite ile ilişkilidir. **Trombosit sayısının 50.000'in üzerinde** tutulması önerilir. **Hemoglobin 7-9 gr/dL arasında** tutulmaya çalışılır. **Sistolik kan basıncı 80-90 mmHg civarında tutulmaya** çalışılır. Kan basıncı fazla yükseltilirse kanamanın durduğu yerden tekrar kanama başlayabilir. Kapalı **kafa travması hastalarında sistolik kan basıncının 110 mmHg civarında** tutulması uygundur.
- Ölüm kısır döngüsünü kırmak için en uygun yöntem, **kanama ve hipoterminin nedenlerini** durdurmaktır. Koagülopatiyi azaltmak için kanamayı durdurarak pıhtılaşma faktörlerinin tüketimini azaltmak ve ayrıca aşırı sıvı vermekten kaçınarak, pıhtılaşma faktörlerini dilüe etmemek uygun yaklaşımlardır. Son zamanlarda, **tromboelastografi ve rotasyonel tromboelastometri**, travma hastalarında görülen pıhtılaşma değişikliklerinin daha hassas ve doğru ölçümünü sağlayan pıhtılaşma için **dinamik testler** olarak ortaya çıkmıştır. Bu testler ayrıca tam kanda yapılır, bu nedenle **pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin fonksiyonel etkileşimini** de hesaba katar.
- **Rekombinan faktör VIIa (rFVIIa)** alan künt travmalı hastalarda kan transfüzyonu gereksiniminin önemli ölçüde azaldığı ve masif transfüzyon insidansının düşük olduğu belirlenmiştir. **Faktör 9 veya protrombin kompleks konsantresi** (faktör 2, 7, 9 ve 10), **taze donmuş plazmanın** (TDP) neden olabileceği, özellikle yaşlı insanlarda, kalp yetmezliğini şiddetlendirebilen volüm yüklenmesi sorununa yol açmazlar.

68

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 165

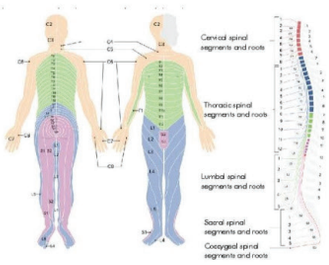
165.Araç içi trafik kazası sonrasında acil servise getirilen, spontan göz yanıtı olmayıp seslenildiğinde gözünü açan, konfüzyonu olan, motor yanıt açısından verilen komutları yerine getirebilen bir hastanın Glasgow koma skoru

13

- Gözlerin hemiparezinin karşı tarafına deviye olması (**Vulpian** bulgusu) **supratentoriyel** bir patolojiyi düşündürürken, hemiparezi tarafına deviasyon pontin bir patolojiyi akla getirir.
- Ense sertliği ve meninjeal iritasyon bulguları, altta yatan bir menenjit veya SAK tanısı açısından şüphe uyandırmalıdır.

Dermatom Özellikleri

Yürüme Tipi	Tanımlama
C2	Kafatasının arka yarısı
C3	Yüksek balıkçı yakası gömlek Diyafram ve safra kesesi ağrısının frenik sinir aracılığıyla sağ omuza yansıması
C4	Düşük yakalı gömlek
C6	Başparmakları içerir Sol el başparmak yukarı işareti 6
T4	Meme ucunda
T7	**Ksifoid** çıkıntıda (Ksifoid 7 harf)
T10	**Umblikus** (Erken apandisitte)
L1	**İnguinal** Ligamentte
L4	Diz kapaklarını içerir
S2-4	**Penil** ve **anal** bölgelerin duyusu



BİLİNÇ BOZUKLUKLARI

Bilinç Bozuklukları

KONFÜZYON	**Yer, zaman** ve **kişi** oryantasyonunda bozukluk
LETARJİ (somnolans)	Uykudadır; ancak **SESLİ** uyaranla uyandırılabilir
STUPOR (obduntasyon)	Uykudadır ve ancak **AĞRILI** uyaranla uyandırılabilir.
KOMA	Dış uyaranlarla hiçbir şekilde **UYANDIRILAMAZ.**

Uyanıklık belirtileri = spontan göz açma, uyku-uyanıklık döngüleri // **Farkındalık belirtileri** = görsel takip, sözlü komutlara yanıt

KALICI VEJETATİF DURUM (BİTKİSEL HAYAT)

Klinik Bilimler 165. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 004

GLASGOW KOMA SKALASI

Glasgow Koma Skalası

GÖZ Yanıtı (E)		MOTOR Yanıt (M)		VERBAL Yanıt (V)	
Spontan (açık)	4	Komutlara Uyuyor	6	Oryante	5
Sözel Uyaranla	3	Uyaranı Lokalize Ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı Uyaranla	2	**Uyarandan Kaçınma** (Normal Fleksiyon)	4	Uygunsuz kelimeler	3
Yok	1	**Global Fleksör Yanıt** (Anormal Fleksiyon) (dEkortike)	3	**Anlamsız sesler** (hrrg, grrr)	2
		Global Ekstensör Yanıt (dEsErebre)	2	Yok	1
		Yanıt Yok	1		

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 165

165.Araç içi trafik kazası sonrasında acil servise getirilen, spontan göz yanıtı olmayıp seslenildiğinde gözünü açan, konfüzyonu olan, motor yanıt açısından verilen komutları yerine getirebilen bir hastanın Glasgow koma skoru
13

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

KALICI VEJETATİF DURUM (BİTKİSEL HAYAT)

Solunum, dolaşım, beyin sapı: **N** (Beyin ölümü **X**),
Beyin sapı refleksleri genellikle sağlam, apne **yok**
Uyku-uyanıklık döngüsü **VAR** // otonom fonksiyonlar **KORUNMUŞ !!!**
Farkındalık **X X** // Sürekli görsel takip **X X** // Koordineli yutma-çiğneme **X X**

Pin Point Pupilla Nedenleri Pi-n P-Oİ-N-T

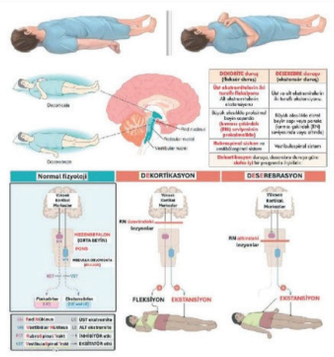
- Pi-lokarpin intoksikasyonu
- P-ons kanaması (reaktif pupil)
- O-piad İ-ntoksikasyonu
- **N-örosifiliz (Argyll-Robertson Pupil: miyotik** ve düzensiz, **ARP-PRA !!!)**
- T-alamus kanaması (unreaktif pupil)

ANİZOKORİ Nedenleri

Klinik Bilimler 165. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 010

GLASGOW KOMA SKALASI

Göz açma	Verbal cevap	Motor cevap
Kendiliğinden açık 4	5 Oryantasyon normal	6 Emirlere uyuyor
Sesli uyaranla 3	4 Konfüzyon, dezoryantasyon (uygunsuz konuşma) Kafasa karışmış	5 Ağrıyı lokalize ediyor (uyarıma ile geri çekilme)
Ağrılı uyaranla 2	3 Uygunsuz kelimeler Anlamsız cevaplar	4 Ağrıdan uzaklaşıyor (ağrı ile geri çekilme) Fleksör tepkilerde Normal fleksör yanıt
Göz açma yok 1	2 Anlaşılmaz(inlemsi) sesler Homurtu-inleme	3 Ağrı ile anormal fleksör postür (DEKORTİKE postür)
	1 Verbal cevap yok	2 Ağrı ile anormal ekstansör postür (DESEREBRE postür)
		1 Motor cevap yok



BEYİN ÖLÜMÜ

Biri Anestezi uzmanı olmak üzere, diğeri Nöroloji veya Beyin Cerrahisi uzmanı olacak şekilde, 2 uzman izni gereklidir.

Beyin Ölümü Kriterleri

Kriterler	Bilinen neden (örn. Travmatik beyin hasarı, inme) Yıkıcı MSS olayının (klinik, nörogörüntüleme vb.) kanıtı Karıştırıcı durumların dışlanması (elektrolit, intoks, paraliziler) **Vücut sıcaklığı >36°C, SBP >100 mm Hg** (Hipotermi olmamalı)
Muayene	**Koma** **Beyin sapı reflekslerinin yokluğu:** • Pupiller (2-3) • Korneal (V1-7) • **Okülosefalik, okülovestibüler (3-4-6-8)** • Çene refleksi • Öksürük, Öğürme (9-10) Beyin kaynaklı motor yanıtların yokluğu (deserebre ve dekortike dahil) Apne testi: PaCO2 >60 mm Hg'ye solunum yanıtı yok
*Omurilikten kaynaklanan hareketler (örn. DTR) halen mevcut olabilir.	

Derin koma **(GKS: 3), irreversible** SSS hasarı, tüm beyin ve beyin sapı **X X**

Beyin Ölümü Tanısını EKARTE ETTİRMEYEN Testler

DTR, yüzeyel refleks alınabilir/**Babinski** (+) olabilir
Beyin ölümü gerçekleşmiş hastada ağrılı uyaran sonrası kolların göğüs ön duvarında kavuşturulmasına LAZARUS **refleksi** adı verilir.
Solunum benzeri hareketler alınabilir.

Beyin Ölümü Tanısında KULLANILAN Testler

Işığa direkt ve **indirekt** yanıt **olmamalı (2-3. KS)**
Okülosefalik/vestibüler (KALORİK) refleks olmamalı **(3-6-8. KS)**
Kornea refleksi **olmamalı (5-7. KS)**
Öksürme, Öğürme refleksi **olmamalı (9-10. KS)**
PaCO2 >60 **mm Hg** iken apne sürüyorsa (apne **testi** +)
(En önemli tanı kriteri spontan solunumun olmaması)
Beyin ölümünü desteklemek için yapılan atropin **testi** +

Beyin Ölümü Değerlendirme

Beyin Sapı Refleksleri	Olası lezyon
Pupiller (2-3)	**Mezensefalon**
Okülo**sefalik**/Okülo**vestibüler (KALORİK) (8-3-4-6)**	Mezensefalon/**Pons**
Kornea (V1-7)	Mezensefalon/**Pons**
Öksürme refleksi (10) GAG (Öğürme) refleksi (9-10)	Medulla **oblongata (Bulbus)**



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 165

165.Araç içi trafik kazası sonrasında acil servise getirilen, spontan göz yanıtı olmayıp seslenildiğinde gözünü açan, konfüzyonu olan, motor yanıt açısından verilen komutları yerine getirebilen bir hastanın Glasgow koma skoru
13

8 TRAVMA VE TRAVMA HASTASINA YAKLAŞIM

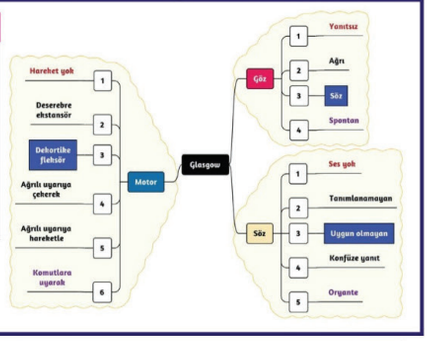
ABCDE	
A	Solunum yolu ve servikal omurganın korunması **(Airway)**
B	Solunum **(Breathing)**
C	Kan dolaşımı **(Circulation)**
D	Sakatlık veya nörolojik durum **(Disability)**
E	Elbiseleri çıkarma ve çevresel kontrol **(Exposure-Environment)**

- **Entübasyon için en sık endikasyonu** bilinç değişikliği oluşturur.
- **Basınçlı pnömotoraks** → Akciğerdeki **parankim yırtığı tek taraflı valv** olarak çalışır ve her nefes alışta plevral boşluktaki hava artar ve birikir. Tüm mediastinal yapılar karşı akciğere doğru itilir (mediastinal kayma, herniasyon). **Beck triadı** → **hipotansiyon, dolgun boyun venleri, derinden gelen kalp ve solunum sesleri**

Tipik vaka

Klinik Bilimler 165. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 017

Glasgow koma skoru			
	Gözler	Sözel	Motor
1	**Yanıtsız açmıyor**	**Ses yok**	**Hareket yok**
2	Ağrı ile	Tanımlanamayan ses	Deserebre postür, ekstensör yanıt
3	**Söz ile**	**Uygun olmayan kelimeler**	**Dekortike postür, fleksör yanıt**
4	Spontan	Konfüze	Ağrılı uyaranla çekme
5		Hasta oryante	Ağrıyı lokalize eder
6			Komutlara uyar



- **Revize travma skoru** → Glasgow Koma Ölçeği, Sistolik kan basıncı (mm Hg), Solunum sayısı

Travmalı hastalarda hasar kontrol resüsitasyonunda 3 temel hamle

+ Hipotansiyona kontrollü şekilde izin verilir **(sistolik kan basıncı 90 mmHg'de tutulur).**
+ **Kristalloidlerle** resüsitasyon olabildiği kadar **sınırlanır.**
+ Çok hızlı şekilde tam kandaki oranlarına yakın olacak şekilde kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve trombositler) verilir. **(1:1:1 Kuralı)**

- **Koagülopati, asidoz ve hipotermi ölüm triadı** ve kısır döngüsüdür.
- **Hedefler** → Trombosit sayısının 50.000'in üzerinde tutulması önerilir. Hemoglobin 7-9 gr/dL arasında tutulmaya çalışılır. Sistolik kan basıncı 80-90 mmHg civarında tutulmaya çalışılır.

KARIN TRAVMALARI

- **Eksploratif laparotominin gerekip gerekmediği sorusu önemli**
- **Künt Karın Travmaları** → En sık yaralanan organ **dalak** ve **karaciğer**
- Fizik muayenede karında rijidite, akut karın bulguları ve periton irritasyon bulgularının olması **laparotomi endikasyonudur.**
- **FAST (Focused abdominal sonography for trauma, travma için odaklanmış karın ultrasonografisi)** → Perikardiyal boşlukta, sağ üst kadranda, sol üst kadranda ve pelvik bölgede sıvı olup olmadığı

17

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166.Araç içi trafik kazası nedeniyle acil servise getirilen, hipotansif, taşikardik ve soluk görünen öncelikle dalak yaralanmasından şüphelenilen bir hastadaki karın ağrısının lokalize olduğu abdominal kadran

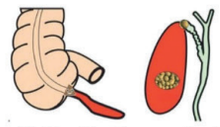
Sol subkostal

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

15 AKUT KARIN

- Akut karın **kısa sürede karar vermek ve sonrasında uygun tedavi gerektiren** bir karın hastalığı tablosudur. Kimi zaman ani başlar, hızlı ilerler. Bu durumda hızlı hareket etmek ve karar vermek gerekir. **En önemli karar ameliyat mı, yoksa medikal tedavi mi gerektirdiğidir**. Bu kesin tanıdan daha önceliklidir.
- **Apandisit ve mezenterik lenfadenit** gibi hastalıklar **gençlerde** daha yaygındır. **Elli yaş altında en sık akut karın ağrısı** nedeni **akut apandisittir.**
- **Safra yolu hastalıkları, ileus, divertikülit, intestinal iskemi ve enfarktlar yaşlılarda** daha sık görülür. **Elli yaş üstünde** en sık akut karın ağrısı nedeni **akut kolesistit ve intestinal obstrüksiyonlardır.**
- **Cerrahi gerektiren** en sık akut karın ağrısı nedeni **akut apandisittir.**
- **Cerrahi gerektirmeyen en sık akut karın ağrısı nedeni gastroenteritlerdir.**
- **Beş yaş altında** sık akut karın ağrısı nedeni **intussepsiyondur.**



Şekil: Tıkanıklık gerilemeye neden olur

- **Ağrı** en önemli semptomdur. **Visseral ve somatik fazlar** vardır. **Visseral fazda visseral periton ağrısı somatik fazda parietal periton ağrısı mevcuttur.**
- Başlangıçta **yaygındır**. Bu **visseral** fazdır. **Dorsal torakal 6–12 spinal sinirlerle** iletilen ağrıdır. Lokalizasyon vermez; yaygın olur. **Pelvisteki ağrı L1 ve altındaki spinal sinirlerle** iletilir.
- **Peritonda ağrı gerilme ve iskemi** olduğu zaman hissedilir. Obstrüksiyon, iskemi veya inflamasyon, organların duvarlarını veya kapsüllerini innerve eden miyelinsiz liflerin gerilmesine neden olarak visseral ağrıya neden olabilir.

- **Somatik fazdaki** ağrı **lokalize** edilebilir. Parietal peritonu innerve eden miyelinli liflerin uyarılması ile oluşur. Parietal afferent sinyaller peritonun belirli bir bö
Lokalize peritonit daha da geliştikçe **rijidi**
tercih ederler.
- Periton ağrısının duyusu **talamusta sinap**



Klinik Bilimler 166. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı
Sayfa 161

Ağrının organlara göre lokalizasyonu

Safra Kesesi Karaciğer	Mide Duodenum Pankreas	Dalak
Renal	İnce bağırsak Apendiks (erken)	Renal
Apendiks (Geç)	Mesane Kolon Jinekolojik	Sigmoid Kolon

Ağrının niteliği

- **Aniden ortaya çıkan ağrı → Perforasyon, volvulus veya dolaşım bozukluğu** düşünülür. **Üriner kolik, Biliyer kolik** gibi diğer durumlar da ani başlangıçlı olabilir.
- **Yavaş yavaş ortaya çıkan ağrı → İnflamatuvar, enfeksiyöz** olaylar lehinedir. Başladıktan birkaç saat içerisinde şiddetlenen ağrı, **kolesistit, kolit ve bağırsak obstrüksiyonu** gibi progressif **inflamasyon ve enfeksiyonlar** için tipiktir. Ağrının aralıklı ve progressif olması, zamanla progrese olan enfeksiyöz olayları, **bağırsak obstrüksiyonu, sistik kanal obstrüksiyonuna** bağlı **biliyer kolik ve genitoüriner obstrüksiyon** gibi spazmodik kolik ağrı durumlarında görülür.
- **Kolik ağrı →** Düz kas içeren organların lümeni tıkandığı zaman karşılaşılır; (üriner, biliyer veya intestinal kolik) artan ve azalan bir ağrı söz konusudur. **Kramp →** Kolik ağrının çok sık aralıklarla gelmesidir.

Ağrının zamanla değişmesi

- Özellikle **akut apandisit** için önemlidir. Akut apandisitte ağrı **başlangıçta viseral periton gerilmesine bağlı olarak periumbilikal bölgede** hissedilir. Sonrasında somatize olup, **parietal peritonu** etkilediğinde **dermatomlarla iletildiği için** lokalizasyon verdiği zaman ağrı **sağ alt kadrana** lokalize olur.

161

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166.Araç içi trafik kazası nedeniyle acil servise getirilen, hipotansif, taşikardik ve soluk görünen öncelikle dalak yaralanmasından şüphelenilen bir hastadaki karın ağrısının lokalize olduğu abdominal kadran

Sol subkostal

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

8 TRAVMA VE TRAVMA HASTASINA YAKLAŞIM

ABCDE	
A	Solunum yolu ve servikal omurganın korunması **(Airway)**
B	Solunum **(Breathing)**
C	Kan dolaşımı **(Circulation)**
D	Sakatlık veya nörolojik durum **(Disability)**
E	Elbiseleri çıkarma ve çevresel kontrol **(Exposure-Environment)**

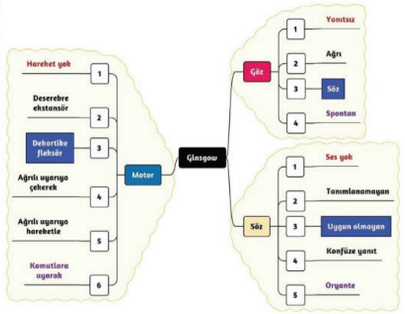
- **Entübasyon için en sık endikasyonu** bilinç değişikliği oluşturur.
- **Basınçlı pnömotoraks** → Akciğerdeki **parankim yırtığı tek taraflı valv** olarak çalışır ve her nefes alışta plevral boşluktaki hava artar ve birikir. Tüm mediastinal yapılar karşı akciğere doğru itilir (mediastinal kayma, herniasyon). **Beck triadı** → **hipotansiyon, dolgun boyun venleri, derinden gelen kalp ve solunum sesleri**

Tipik vaka

+ **Tansiyon pnömotoraks tablosu** → Travma hastasında solunum güçlüğü, Tek taraflı solunum seslerinde azalma, Mediastinal kayma, Ciltaltı amfizem görülür. Tedavide göğüs tüpü takılmalıdır

Glasgow koma skoru

	Gözler	Sözel	Motor
1	**Yanıtsız açmıyor**	**Ses yok**	**Hareket yok**
2	Ağrı ile	Tanımlanamayan ses	Deserebre postür, ekstensör yanıt
3	**Söz ile**	**Uygun olmayan kelimeler**	**Dekortike postür, fleksör yanıt**
4	Spontan	Konfüze	Ağrılı uyaranla çekme
5		Hasta oryante	Ağrıyı lokalize eder
6			Komutlara uyar



- **Revize travma skoru** → Glasgow Koma Ölçeği, Sistolik kan basıncı (mm Hg), Solunum sayısı

Travmalı hastalarda hasar kontrol resüsitasyonunda 3 temel hamle

+ Hipotansiyona kontrollü şekilde izin verilir **(sistolik kan basıncı 90 mmHg'de tutulur).**
+ **Kristalloidlerle** resüsitasyon olabildiği kadar **sınırlanır.**
+ Çok hızlı şekilde tam kandaki oranlarına yakın olacak şekilde kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve trombositler) verilir. **(1:1:1 Kuralı)**

Klinik Bilimler 166. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 017

kan basıncı 80-90 mmHg civarında tutulmaya çalışılır.

KARIN TRAVMALARI

- **Eksploratif laparotominin gerekip gerekmediği sorusu önemli**
- **Künt Karın Travmaları** → En sık yaralanan organ **dalak** ve **karaciğer**
- **FAST (Focused abdominal sonography for trauma, travma için odaklanmış karın ultrasonografisi)** → Perikardiyal boşlukta, sağ üst kadranda, sol üst kadranda ve pelvik bölgede sıvı olup olmadığı
- Fizik muayenede karında rijidite, akut karın bulguları ve periton irritasyon bulgularının olması **laparotomi endikasyonudur.**

17

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi...
Budd-Chiari sendromu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Portal ven trombozu nedenleri:

- Yenidoğanlarda umbilikal enfeksiyon (± umblikal ven kateterizasyonu)
- Neonatal dehidratasyon ve sistemik enfeksiyon
- Akut apandisit ve primer peritonoti içeren intraabdominal enfeksiyonlar, inflamatuar barsak hastalıkları
- Primer sklerozan kolanjit ve safra kanalı enfeksiyonları

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Pediatri Konu Kitabı Sayfa 148

- Portal hipertansiyonun **postsinüzoidal nedenleri** de çocukluk çağında gözlenebilir. **Budd-Chiari sendromu** efferent hepatik ven ile inferiyor vena cavanın sağ atriuma girişi arasında herhangi bir yerdeki tıkanıklık sonucu meydana gelir.
- **Veno-oklüziv hastalık çocuklukta hepatik ven tıkanıklığının en sık sebebidir.** Bu bozuklukta sentrlobüler venler veya sublobular hepatik venlerin tıkanıklığı meydana gelir. Bu bozukluk **kemik iliği transplantasyonu** öncesi yaygın olarak kullanılan sitotoksik ilaçların birlikteliği olsun ya da olmasın **tüm vücudun ışınlanması sonrasında meydana gelir.** Bu hastalık **pirrolizidin alkolidleri** içeren bitkisel ilaçların alınması sonrasında da oluşabilir.

Klinik Bulgular

- **Özefagus varis kanamaları en sık başvuru bulgusudur.**
- Karaciğer hastalığı olan olgularda, fizik muayenede **vasküler telenjiektazi (spider nevüs)** ve **palmar eritem** gibi sirozun stigmaları ve **sarılık saptanabilir.**
- İntrahepatik **nedenli portal hipertansiyonlu hastalarda asit belirgin** olabilir fakat portal ven trombozunda yaygın değildir. Periumbilikal bölgede portal kanı sistemik dolaşıma taşıyan genişlemiş cilt koleteral damarları **(caput medusa)** görülebilir.
- **Normal boyutta bir karaciğer ve karaciğer hastalığının klinik ve biyokimyasal bulgularının yokluğunda portal ven tıkanıklığı** çok **olasıdır. Splenomegali, bazen hipersplenizm ile beraber en sık ikinci başvuru bulgusudur** ve rutin fizik muayenede ilk saptanan bulgu olabilir.
- **Portal hipertansiyonlu çocuklar altta yatan sebep ne olursa olsun hayatı tehdit edici tekrarlayan kanama atakları** geçirebilir.

Tanı

- Kronik karaciğer hastalığı tespit edilmiş veya portal ven tıkanıklığı şüphesi olan hastalarda **USG ile portal ven açıklığı gösterilebilir.** Ek olarak **Doppler akım USG** ile portal sistem içindeki kan akımının yönü gösterilebilir. Akımın paterni ensefalopati ve sirozun şiddeti ile koreledir. USG özefagus varisinin varlığını saptamada da etkilidir.
- **Portal venin kavernöz transformasyonu ekstra hepatik portal ven obstriksüyonunun diğer önemli bulgusudur.**
- Diğer çeşitli görüntüleme yöntemleri de portal ven anotomisinin tespitinde yarar sağlar fakat daha az gereklidir. Splenik ven, Çöliak aks ve superiYor mesenterik arterin **selektif arteriyografi**si cerrahi tedavinin planlanmasında değerli bir tetkik olabilir.
- **Endoskopi GİS kanamasının kaynağını belirlemede ve özefagus varislerinin tespitinde en güvenilir yöntemdir.** Portal hipertansiyonlu çocuklarda özefageal ve gastrik varislerden kanama en sık olmasına karşın, hastaların yaklaşık 1/3'ü, özellikle sirozlu olanlar gastropati, gastrik veya duodenal ülser gibi diğer kaynaklardan da kanayabilir.

Tedavi

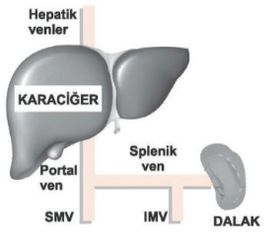
- Varis kanaması olan hastalara öncelikle kristaloid sıvı ve ardından eritrosit süspansiyonu verilir. Koagulopatinin düzeltilmesinde vitamin K, trombosit infüzyonu, TDP veya bunların tümü tercih edilir. Mide içinde kanamanın varlığı ve devam edip etmediğinin takibi açısında nazogastrik tüp yerleştirilir.
- Gastrik erozyonlardan kanama riskini azaltmak için ranitidin gibi bir H_2 reseptör blokeri iv olarak verilmelidir.
- **Portal basıncı azaltmak için farmakolojik tedavi, kanaması devam eden hastalarda düşünülebilir. Vasopressin** yaygın olarak kullanılır. Portal basıncı azaltmak için **nitrogliserin** de kullanılabilir. Somatostatin analoğu olan **oktreotid** splaknik kan akımını düşürür.
- Varis kanama atağından sonra veya kanaması kontrol edilememiş hastalarda özefagus varis kanamasına **endoskopi ile sklerozan madde yapılması da önemli bir tedavi seçeneğidir.**
- Endoskopik ve farmakolojik yöntemler ile kanaması durdurulamayan hastalarda **Sengstaken-Blakemore tüpünün** yerleştirilmesi gastrik ve özefageal varislere bası ile kanamanın durmasını mekanik olarak olanak sağlar.
- Portal kan akımının yönünün değiştirilmesi ve portal basıncın azalmasını sağlayan çeşitli cerrahi prosedürler geliştirilmiştir.
- **Ortotopik karaciğer transplantasyonları** intrahepatik hastalıktan kaynaklanan portal hipertansiyon tedavisi için iyi bir tedavi seçeneğidir.
- **Propranalol** gibi nonspesifik β-blokerler uzun dönem tedavide portal hipertansiyonlu erişkinlerde yoğun bir şekilde kullanılır. Fakat bu ilaçların çocuklarda kullanımına ait tecrübe kısıtlıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

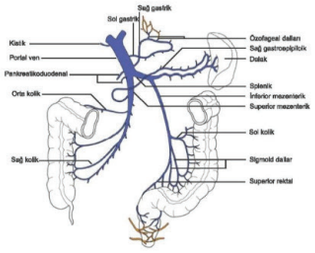
167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi…
Budd-Chiari sendromu

27 PORTAL HİPERTANSİYON VE CERRAHİSİ

- Portal sistem sindirim sisteminin ve dalağın venöz kapiller ağı ile başlar, **splenik ven ve superior mezenterik venin birleşmesiyle oluşan portal ven ile devam eder. İnferior mezenterik ven splenik vene katılır, splenik ven olarak devam eder.**



Şekil: Portal ven anatomisi



Şekil: Portal venöz sistem

- Portal akım sinüzoid denilen karaciğer içi kapiller sistemde sonlanır. Portal sistem karaciğer kanının %75'ini ve oksijenin de %72'sini sağlar. **Portal kan akımı 1000 – 1500 mL/dk.dır. Normal portal ven basıncı 3–5 mmHg'dir.**
- **Portal hipertansiyon portal ven basıncının 5 mmHg'nın üzerinde olması** şeklinde tanımlanır. Portal hipertansiyon için bir başka tanım da **portal ven ile hepatik venler arasındaki basınç farkının 5 mm Hg'den yüksek olmasıdır. Basınç >12 mmHg'nın üzerine çıktığında özofagus varisleri görülür.**
- **Portal ven kanı sinüzoidlerde kısmen arter kanıyla karışır, sonra santral venlere, oradan hepatik venlere, oradan da inferior vena kavaya gider.** Portal sistemde valv olmadığı için **basınç sistemin içinde her noktada** eşittir. Portal venöz sistemde basınç artışı karaciğer hastalığı veya ekstrahepatik vasküler sistemde anatomik anomali varlığı ile ilişkilidir.
- **Basınç artışı ve kollateral yolların da konjesyonu ile özofagogastrik varisler, asit, hipersplenizm veya ensefalopati görülebilir.**

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 276

Portal hipertansiyonun etiyolojik faktörlerinin sınıflandırılması

Prehepatik	Portal ven trombozu, Splenik ven trombozu, Hepatik arteriyel-portal venöz fistül, Splenik arteriyo-venöz fistül
İntrahepatik presinüzoidal	Şistozomiazis, Konjenital hepatik fibrozis İdiyopatik portal fibrozis, İnfiltratif lezyonlar (Sarkoidoz, Gaucher), Kronik aktif hepatit, Nodüler rejeneratif hiperplazi, Graft-versus-host hastalığı
İntrahepatik sinüzoidal	Siroz (en sık), Alkolik hepatit, Hemokromatozis, Wilson hastalığı
İntrahepatik postsinüzoidal	Veno-oklüzif hastalık, Siroz
Posthepatik	Budd-Chiari sendromu, Konstriktif perikardit, Sağ konjestif kalp yetmezliği, İnferior vena cava webi

- **Çocuklarda portal hipertansiyonun en sık nedeni portal ven trombozudur.** (neonatal omfalit, travma, intraabdominal enfeksiyon, enterokolit). **Yetişkinlerde en sık neden ise intrahepatik sirozdur.**
- **Prehepatik portal hipertansiyonun** en yaygın nedeni **portal ven trombozudur. İzole splenik ven trombozu** da prehepatik sebeptir.
- **İntrahepatik presinüzoidal hipertansiyonun** en yaygın nedeni **şistozomiyazdır**. Ek olarak, alkolsüz sirozun birçok nedeni presinüzoidal portal hipertansiyon ile sonuçlanır.

276

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi…
Budd-Chiari sendromu

TANI

- Siroz tanısı sıklıkla **klinik, laboratuvar ve görüntüleme** bulgularıyla konur.
- **AST ön planda** KCFT artışı, **albümin düşüklüğü**, **trombositopeni** ve koagülasyon faktörlerinin üretiminde azalmaya bağlı koagülopati (aPTT ve **PT(INR)'de uzama**).
- USG, BT veya MR'da **heterojen parankim, karaciğerde küçülme, nodüler görünüm, kaudat/sol lob hipertrofisi, kollateraller, asit** ve **splenomegali** görülmesi sirozla uyumlu bulgulardır.
- Kesin tanı **biyopsi** ile koyulur ancak şart değildir.
- Biyopsi yapılmadan da non-invaziv yöntemlerle **fibrozis** düzeyi değerlendirilebilir (**fibrotest**, **elastografi**).

TEDAVİ

- Siroz tanısı alan tüm hastalar **varis** ve **HCC** gelişimi açısından takip edilir.
- Küratif tedavisi **karaciğer transplantasyonu**dur.
- Sirotik hastada prognozu değerlendirmede **Child-Pugh** skorlama sistemi kullanılır.
- Child A **hafif**, Child B **orta**, Child C ise **ağır** sirozu tanımlar.
- **Mortalite** hakkında bilgi sahibi olmak ve nakil bekleyen hastalarda **kimde nakili önceliklemek** gerektiğini belirlemek içinse **MELD-Na** skoru kullanılır. MELD skorlama sisteminde hastanın **diyalize** giriyor olması ilave puan eklettirir.

Sirozda Kullanılan Önemli Skorlama Sistemleri

Child-Pugh skorlama sistemi	MELD-Na skoru
Bilirubin	**Bilirubin**
INR	**INR**
Albumin	Kreatinin
Asit	Sodyum
Ensefalopati	

SİROZUN KOMPLİKASYONLARI

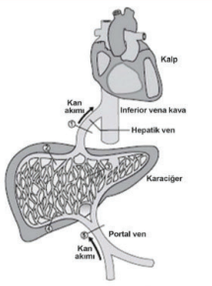
PORTAL HİPERTANSİYON (PHT)

- **Prehepatik**, **hepatik** veya **posthepatik** herhangi bir seviyede portal venöz sistemdeki basıncın artması veya sisteme giren kan akımının artması, portal hipertansiyonla sonuçlanır (**PHT**).
- **PHT'da** portal basınç >6 mmHg'dır. >10 mmHg basınçlarda ciddi portal hipertansiyondan bahsedilir.
- Klinikte **splenomegali (hipersplenizm), asit ve varisler** sıktır.

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 330

Portal Hipertansiyon Nedenleri ve Sınıflaması

Lokalizasyon	Lezyon yeri	Nedenleri
1. Sinüzoidal	Sinüzoid	Siroz (%90, en sık neden)
2. Presinüzoidal		
Prsinüzoidal intrahepatik	İntrahepatik portal venüller	Şiztozomiyazis, sarkoidoz, konjenital hepatik fibrozis
Presinüzoidal ekstrahepatik	Portal ven, splenik ven	Portal ven trombozu, splenik ven trombozu, masif splenomegali
3. Postsinüzoidal		
Postsinüzoidal intrahepatik	İntrahepatik hepatik venüller	Venooklüzif hastalık, Peliosis hepatis
Postsinüzoidal ekstrahepatik	Hepatik ven, VCI, kalp	Budd-Chiari sendromu, VCI trombozu, konstriktif perikardit, konjestif kalp yetmezliği



Şekil: Portal hipertansiyon sınıflandırması

+ **Presinüzoidal ekstrahepatik PHT** nedenlerinde **splenomegali ve varisler var**dır; fakat asit, sarılık, ensefalopati gibi **karaciğer parankim hasarına ait bulgular beklenmez** veya hafif/geçicidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi…
Budd-Chiari sendromu

KRONİK ZEMİNDE AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

- Uzun yıllar stabil kalan, kompanse seyreden kronik karaciğer hastalığı zemininde aniden akut karaciğer yetmezliğinin gelişmesidir.
- **Nedenleri:**
  - Kronik hepatit B hastalarında hepatit D süperenfeksiyonu,
  - Viral hepatiti olan kişilerde tedaviye direnç gelişmesi,
  - Primer sklerozan kolanjitli hastalarda asendan bakteriyal kolanjit gelişimi,
  - Primer veya metastatik karsinomun parankimin yerini alması,
  - Bazı durumlarda sepsis, akut kalp yetmezliği ya da tabloya eklenen bir toksik hasar iyi kompanse olmuş bir sirotik hastayı karaciğer yetmezliğine sokar.

PORTAL HİPERTANSİYON

- Portal kan akımına karşı direnç gelişmesine denir.
- Portal hipertansiyonun en sık nedeni **sirozdur.**

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 253

Portal Hipertansiyon Nedenleri

Prehepatik nedenler	Posthepatik nedenler	İntrahepatik nedenler
• Portal ven trombozu • Portal venin karaciğere girmeden daralması	• Sağ kalp yetmezliği (major neden) • Konstriktif perikardit • Hepatik ven tıkanıklığı	• **Siroz** (major etken-sinüzoidal) • **Şistozoma enfeksiyonu** (presinüzoidal) • Masif karaciğer yağlanması • Diffüz fibrozan granülomatöz nedenler (sarkoidoz vb.) • Nodüler rejeneratif hiperpliziler • İnfiltratif maligniteler • Amiloidoz • Venookluzif hastalık (postsinüzoidal)

Sonuç: Asit, portosistemik venöz şantlar (hemoroid özofagus varisleri, göbekte "meduza başı" görünümü) konjestif splenomegali (hipersplenizm gelişebilir, büyümüş dalakta özellikle kapsül altındaki fokal hemorajiler sonucu fibrozis ve demir yüklü siderotik nodüller **"Gamma-Gandy nodülleri"** gelişir) ve hepatik ensefalopati oluşur.

Portal Hipertansiyonun Komplikasyonları:

- Hepatik ensefalopati
- Asit (periton boşluğunda sıvı birikimine denir. %85 nedeni sirozdur. Portal hipertansiyonda genellikle seröz sıvı birikimi görülür, nötrofil ve eritrositler içermez.)
- Portosistemik şantlar (özofagogastrik varisler, hemoroidler, periumblikal kaput medusa)
- Konjesitif splenomegali (Hipersplenizime bağlı trombositopeni veya pansitopeni gelişebilir)
- Hepatopulmoner sendrom (Sirozlu ve portal hipertansiyonu olan hastaların %30'unda görülür. İntrapulmoner kapiller damarların dilatasyonuna bağlı sağdan sola şantlar gelişerek ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve hipoksiye neden olur. Dispne oturur pozisyonda artarken, yatar pozisyonda düzelir.)

VİRAL HEPATİTLER

HEPATİT A VİRÜSÜ (HAV)

- HAV en sık kontamine su ve yiyeceklerle **fekal-oral yolla** bulaşır.
- Viremi geçicidir bu yüzden **kronik hepatite** ve **taşıyıcılığa neden olmaz.**
- Genellikle benign seyirli ve kendiliğinden iyileşen **akut hepatite** neden olur. Dünyada klinik veren akut hepatitlerin %25'ni oluşturur. Nadiren **fulminan hepatite** neden olabilir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi…
Budd-Chiari sendromu

DOLAŞIM BOZUKLUKLARI

PORTAL VEN OBSTRÜKSİYONU VE TROMBOZU

- Ekstrahepatik ya da intrahepatik portal ven tıkanıklıkları görülebilir.
- **Ekstrahepatik portal ven tıkanıklığı nedenleri:**
  - İdiyopatik (1/3)
  - Neonatal umblikal sepsis ya da umblikal ven kateterizasyonu
  - İntraabdominal enfeksiyonlar (divertikülit ya da akut appendisit gibi)
  - Kalıtsal ya da edinsel hiperkoagülopatiler (Faktör V Leiden mutasyonu, polistemia vera, kalıtsal trombofililer, anti fosfolipit antikor sendromu)
  - Travma (cerrahi ya da diğer)
  - Pankreatit ve pankreas kanserleri (splenik ven trombozuna neden olabilir ve portal vene uzanabilir)
  - Hepatoselüler karsinom (portal ven invazyonu yaparak tıkanıklık yapabilir)
  - Siroz (Hastaların %25'inde portal ven trombozu görülebilir)
- Portal ven dallarının intrahepatik tıkanması **akut tromboz** nedeniyle olabilir.
- Küçük portal ven tıkanıklarının en sık nedeni **şistozomiyazisdir.**
- İntrahepatik kan akımının bozulmasının en sık nedeni **sirozdur.**

PELİOZİS HEPATİS

- Hepatik kan akımının bozukluğuna sekonder gelişen, kendine özgü bir **sinüzoidal dilatasyon** şeklidir. Karaciğerde içi

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 268

HEPATİK VEN TROMBOZU

Budd-Chiari Sendromu:

- **Hepatik ven akımındaki tıkanmaya bağlı gelişen bir sendromdur.**
- Venöz tıkanıklık sağ atriumun vena kava inferior'la birleşim yerinden küçük hepatik venlere kadar venöz yolun herhangi bir seviyesinde olabilir. Hepatik venooklüziv hastalık ve kardiak bozuklukların yol açtığı akım obstrüksiyonu bu tanının dışındadır.
- Hepatik ven obstrüksiyonun majör nedeni **trombozdur.** Tromboza eğilimi olan hastalarda gebelik ya da oral kontraseptif kullanımı, polistemia vera, hepatoselüler karsinom, antifosfolipit antikor sendromu, kalıtsal ya da edinsel hiperkoagülopatiler neden olabilir.
- Etkilenen karaciğer alanında **sentrilobüler konjesyon** ve **nekroz** görülür.
- Tedavi edilmemiş vakalarda mortalite yüksektir.

Sinüzodal Obstrüksiyon Sendromu:

- Tıkanıklık hepatik venin en küçük intrahepatik dallarında **(terminal hepatik venüller)** meydana gelirse sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (veno-oklüzif hastalık) olarak isimlendirilir.
- Bu sendromun en sık nedeni pirolizidin alkaloidi içeren Jamaika çalı çayı tüketimidir. Bunun dışında kemik iliği nakli sonrası ilk 3 haftada ya da kemoterapi alan kanser hastalarında görülebilmektedir.
- Akut tıkanıklıkta sentrilobüler konjesyon, nekroz ve hemosiderin yüklü makrofaj birikimi; kronik hastalıkta terminal hepatik venüllerde fibrozis ve obliterasyon görülür.

TÜMÖR VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLARI

- **Non neoplastik kitle lezyonları:** Fokal nodüler hiperplazi, rejeneratif nodüller, karaciğer abseleri
- **Neoplastik kitle lezyonları:**
  - **Benign tümörler** (hepatoselüler adenom, kavernöz hemanjiom, hemanjioendotelyoma)
  - **Primer malign epitelyal tümörler** (HCC, intrahepatik kolanjiokarsinom, hepatoblastom)
  - **Primer malign mezenkimal tümörler** (anjiosarkom)
  - **Metastatik tümörler**

268

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

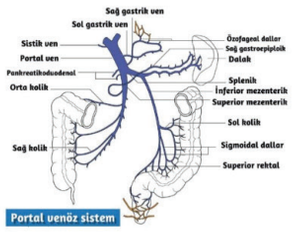
167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi…
Budd-Chiari sendromu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

27 PORTAL HİPE[illegible]

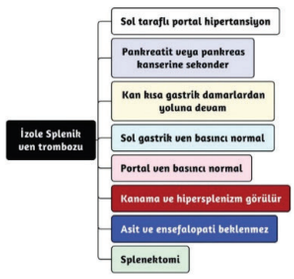
Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 104

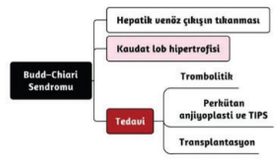


Portal hipertansiyonun etiyolojik faktörlerinin sınıflandırılması

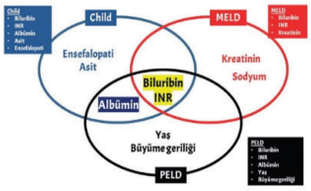
Prehepatik	• **Portal ven trombozu,** Splenik ven trombozu, Hepatik arteriyel-portal venöz fistül, Splenik arteriyo-venöz fistül
İntrahepatik presinüzoidal	• **Şistozomiazis,** Konjenital hepatik fibrozis İdiyopatik portal fibrozis, İnfiltratif lezyonlar (Sarkoidoz, Gaucher), Kronik aktif hepatit, Nodüler rejeneratif hiperplazi, Graft-versus-host hastalığı
İntrahepatik sinüzoidal	• **Siroz (en sık),** Alkolik hepatit, Hemokromatozis, Wilson hastalığı
İntrahepatik postsinüzoidal	• **Veno-oklüzif hastalık,** Siroz
Posthepatik	• **Budd-Chiari sendromu,** Konstriktif perikardit, **Sağ konjestif kalp yetmezliği,** İnferior vena cava webi

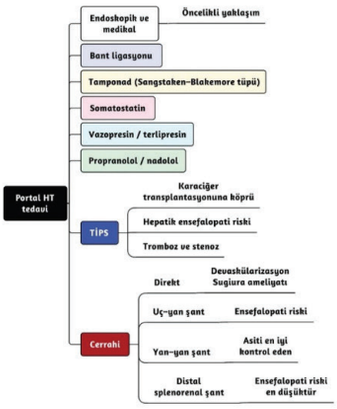
- Splenik ven ve superior mezenterik venin birleşmesiyle oluşan **portal ven** ile devam eder. İnferior mezenterik ven splenik vene katılır, splenik ven olarak devam eder.
- Portal kan akımı **1000 – 1500 mL/dk**'dır. **Normal portal ven basıncı 3–5 mmHg'dir.**





	Pre	Sinüzoidal	Post
Kanama	+	+	+
Asit	-	+	+++
Hipersplenizm	+	+	+
Ensefalopati	-	+	+





104

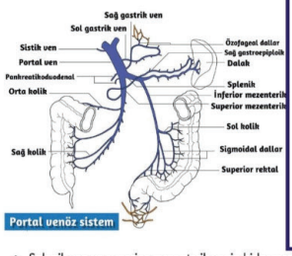
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi…
Budd-Chiari sendromu

27 PORTAL HİP

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 104

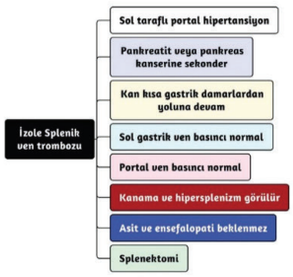


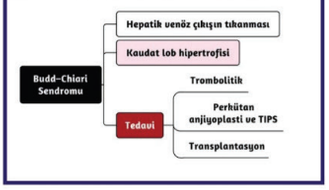
Portal hipertansiyonun etiyolojik faktörlerinin sınıflandırılması

Prehepatik	• **Portal ven trombozu,** Splenik ven trombozu, Hepatik arteriyel-portal venöz fistül, Splenik arteriyo-venöz fistül
İntrahepatik presinüzoidal	• **Şistozomiazis,** Konjenital hepatik fibrozis İdiyopatik portal fibrozis, İnfiltratif lezyonlar (Sarkoidoz, Gaucher), Kronik aktif hepatit, Nodüler rejeneratif hiperplazi, Graft-versus-host hastalığı
İntrahepatik sinüzoidal	• **Siroz (en sık),** Alkolik hepatit, Hemokromatozis, Wilson hastalığı
İntrahepatik postsinüzoidal	• **Veno-oklüzif hastalık,** Siroz
Posthepatik	• **Budd-Chiari sendromu,** Konstriktif perikardit, **Sağ konjestif kalp yetmezliği,** İnferior vena cava webi

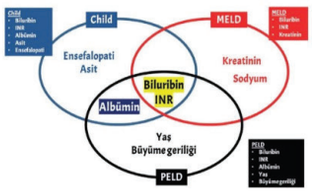
- Splenik ven ve superior mezenterik venin birleşmesiyle oluş… katılır, splenik ven olarak devam eder.
- Portal kan akımı **1000 – 1500 mL/dk**'dır. **Normal portal v…**

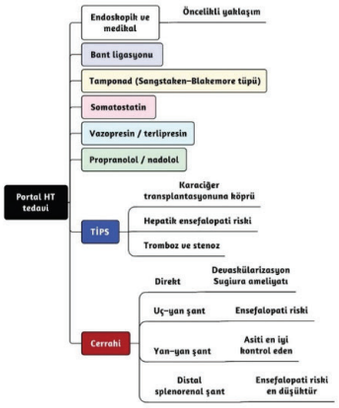
Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 104





	Pre	Sinüzoidal	Post
Kanama	+	+	+
Asit	-	+	+++
Hipersplenizm	+	+	+
Ensefalopati	-	+	+





104

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi…
Budd-Chiari sendromu

- **Myeloproliferatif hastalıklar** (en sık neden) /**PNH/ Herediter trombofili,**
- **Kazanılmış trombofili nedenleri** (Behçet hastalığı, nefrotik sendrom, kanser, AFAS vb.)

- **Tanı**da ilk olarak **doppler USG** yapılır. **Kesin tanı hepatik venografi** ile konur.
- **Tedavi**de **antikoagülan tedavi** (DMAH) verilir.

VENO-OKLUZİV HASTALIK (SİNÜSOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU)

- **Hepatik venüllerde** vasküilitik tıkanıklığı (tromboz yok)----> Klinik bulgular Budd-chiari' benzer.
- Öyküde-------> **Kemik iliği nakli** veya **kemoterapi** (busulfan, siklofosfamid)
- Tanıda **doppler/venografi kullanılmaz** (çünkü damar açık). Tanı klinik olarak koyulur. Biyopsi yapılabilir.
- Hem **tedavi**de hem de yüksek riskli hastalarda **profilaksi** amacıyla **defibrotid** kullanılır.

KARACİĞER SİROZU VE KOMPLİKASYONLARI

- Karaciğerde **fibrozis, rejenerasyon nodülleri** ve **vasküler değişiklikler** ile karakterize bir sendromdur.
- Fibrozis gelişiminden disse aralığında bulunan perisinüzoidal **stellat hücreler (ito hücreleri)** sorumludur.
- **Alkol** (batılı ülkelerde en sık neden), **NASH ve Viral hepatit** en önemli nedenlerdir.
- OİH, PBK, PSK, hemokromatozis, Wilson, vasküler patolojiler diğer önemli nedenlerdir.

KLİNİK

- Erken dönemde hastalar sıklıkla **asemptomatik**tir.
- Karaciğer disfonksiyonu (asit, ikter, ödem gibi) ve **portal hipertansiyona** bağlı bulgular görülebilir.

Sirozda Klinik Bulgular

Sirozda dekompanzasyon bulguları	Portal hipertansiyon ilişkili bulgular
Asit Hepatik ensefalopati Varis kanaması Sarılık	**Kollateral venler** - Varis/varis kanaması - Caput medusa **Splenomegali** **Hipersplenizm** - Trombositopeni, lökopeni **Asit** - Spontan bakteriyel peritonit - Hepatorenal sendrom

- Portal hipertansiyon bulguları dışında da çeşitli FM bulguları görülebilir:
  - Jinekomasti, kullanmada azalma, testis atrofisi, palmar eritem, **çomak parmak,** dupuytren kontraktürü, tenar atrofi gibi

TANI

- Tanı **klinik, laboratuvar ve görüntüleme** bulgularıyla konur.
- **AST ön planda** KCFT artışı, **albümin düşüklüğü, trombositopeni** ve koagülopati beklenir.
- USG, BT veya MR'da **heterojen parankim, karaciğerde küçülme, nodüler görünüm, kaudat/sol lob hipertrofisi, kollateraller, asit** ve **splenomegali** görülmesi sirozla uyumlu bulgulardır.
- Kesin tanı **biyopsi** ile koyulur ancak şart değildir.

TEDAVİ

- Tüm hastalar **varis** ve **HCC** gelişimi açısından takip edilir. Küratif tedavi **karaciğer transplantasyonu**dur.
- **Prognozda**-------> **Child-Pugh; Mortalite ve nakil önceliğini belirlemede-------> MELD-Na skoru**

Sirozda Kullanılan Önemli Skorlama Sistemleri

Child-Pugh skorlama sistemi	MELD-Na skoru
Bilirubin **INR** Albumin Asit Ensefalopati	**Bilirubin** **INR** Kreatinin Sodyum

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 142

PORTAL HİPERTANSİYON (PHT)

- **Prehepatik, hepatik** veya **posthepatik** olarak 3 alt grupta incelenir (**PHT**).
- **PHT'da** portal basınç >6 mmHg'dir. >10 mmHg ciddi portal hipertansiyondan bahsedilir.
- Tanı klinik bulguları olan bir hastada **doppler USG** veya anjiografi ile koyulur.
- PHT **kesin tanısı HVPG** ölçümü ile koyulur ancak rutin yapılmaz.

Portal Hipertansiyon Nedenleri ve Sınıflaması

Lokalizasyon	Lezyon yeri	Nedenleri
1. Sinüzoidal	Sinüzoid	Siroz (%90, en sık neden)
2. Presinüzoidal		
Prsinüzoidal intrahepatik	İntrahepatik portal venüller	Şistozomiyazis, sarkoidoz, konjenital hepatik fibrozis
Presinüzoidal ekstrahepatik	Portal ven, splenik ven	Portal ven trombozu, splenik ven trombozu, masif splenomegali
3. Postsinüzoidal		
Postsinüzoidal intrahepatik	İntrahepatik hepatik venüller	Venooklüzif hastalık, Peliosis hepatis
Postsinüzoidal ekstrahepatik	Hepatik ven, VCI, kalp	Budd-Chiari sendromu, VCI trombozu, konstriktif perikardit, konjestif kalp yetmezliği

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi…
Budd-Chiari sendromu

KRONİK KARACİĞER YETMEZLİĞİ VE SİROZ

- Siroz, yetmezliğin ve karaciğere bağlı ölümlerin **en sık** nedenidir. Sık nedenleri **kronik hepatit B, kronik hepatit C, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı** ve **alkolik karaciğer hastalığıdır.**
- Karaciğerde **fibröz bantlarla çevrili rejeneratif parankimal nodüllerle** karakterizedir
- **Duktuler reaksiyonun** en belirgin olduğu aşama sirozdur. Duktuler reaksiyon kronik karaciğer hasarında **fibrozisi daha da arttırabilir.** Bu nedenle karaciğer **hastalığının progresyonunu** gösterir.
- **Nekroz** ve **fibrozis** izlenmeden **sadece** diffüz **mikrovezikül**er **steatozisin** izlendiği **akut** karaciğer

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 072

PORTAL HİPERTANSİYON

Portal Hipertansiyon Nedenleri

Prehepatik nedenler	Posthepatik nedenler	İntrahepatik nedenler
• Portal ven trombozu • Splenomegali • Portal venin karaciğere girmeden daralması	• Sağ kalp yetmezliği (major neden) • Konstriktif perikardit • Hepatik ven tıkanıklığı (Budd-Chiari sendromu)	• **Siroz** (major etken-sinüzoidal), **şistozoma** (presinüzoidal) • Masif karaciğer yağlanması • Diffüz fibrozan granülomatöz nedenler (sarkoidoz vb.) • Nodüler rejeneratif hiperplaziler • İnfiltratif malignitele r • Amiloidoz, PBK, Sarkoidoz
Sonuç: Asit, portosistemik venöz şantlar (hemoroid özofagus varisleri, göbekte "meduza başı" görünümü) konjestif splenomegali (hipersplenizm gelişebilir, büyümüş dalakta özellikle kapsül altındaki fokal hemorajiler sonucu fibrozis ve demir yüklü siderotik nodüller **"Gamma-Gandy nodülleri"** gelişir) ve hepatik ensefalopati oluşur.		

VİRAL HEPATİTLER

Kronik Viral Hepatitte Spesifik Değişiklikler

- **Kronik hepatit B:** hepatosit sitoplazmasında **buzlu cam görünümü** (HBsAg ile dolu şişmiş ER)
- **Kronik hepatit C:** portal alanda **lenfoid foliküller,** hepatositlerde **makrovezikü**ler **steatoz** (özellikle genotip 3), **safra duktus harabiyeti, duktus epitelinde reaktif değişiklikler**

Akut ve Kronik Viral Hepatitin Morfolojik Görünümü

Akut Hepatit	Kronik Hepatit
• Portal alanda mononükleer (lenfoplazmositik) infiltrasyon **az** ya da **yok**	• Portal alanda **çok** fazla **mononükleer (lenfoplazmositik) infiltrasyon**

VİRAL HEPATİTLER

FULMİNAN HEPATİT	KRONİK HEPATİT
Hepatit A (en sık) Hepatit B Hepatit D Hepatit E	Hepatit C (en sık) Hepatit B Robbins en sık HCV diyor Ülkemizde ise en sık HBV

⊙ *Kronikleşme riski en fazla hepatitler:*
1. Yenidoğanın hepatit B'si
(Enfeksiyonun başlama yaşı kronik hepatit gelişiminde en önemli göstergedir. Hasta ne kadar genç ise kronik enfeksiyon olasılığı o kadar yüksektir.)
2. HDV + HBV süperenfeksiyonu *3. HCV*

OTOİMMÜN (Oİ) HEPATİT

- **Kronik progresif** bir hastalıktır. Beraberinde **diğer otoimmün hastalıklar** sık görülür. %80'i **kadındır.**
  - **Tip 1 oi hepatit:** Daha sıktır. Bimodal yaş dağılımı vardır. 10-25 yaş ve 45-70 yaş aralığında sıktır. Karakteristik olarak **anti-nükleer (ANA), anti düz kas aktin (ASMA)** pozitiftir. **Anti soluble liver antigen/liver pancreas antigen (Anti SLA/LP)** görülebilir.
  - **Tip 2 oi hepatit:** Genellikle çocuklarda ve gençlerde görülür. **Anti liver-kidney mikrozom 1 (ALKM1)** ve **anti karaciğer sitozol 1 (ACL-1)** antikorlarının varlığı ile karakterizedir. Prognozu tip 1'e göre daha kötüdür.
- **Mikroskopi:** plazma hücre infiltrasyonu, emperiopolesis (hepatosit sitoplazmasında lenfosit/plazma hücresi)
- **Tanı:** otoantikorların varlığı, serum IgG yüksekliği, viral hepatit/ilaç dışlanması, destekleyici mikroskopi.

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

- Sirozun en sık nedeni alkoldür. Sırasıyla/birbirinden bağımsız **steatoz, alkolik steatohepatit** ve **siroz** gelişebilir.
- Steatozda karaciğer **büyümüş, kıvamı yumuşamış, sarı renkli** ve **yağlı** görünümded,r
- İlerleyen dönemde yağlanmaya inflamasyon da eşlik eder, buna **alkolik steatohepatit** denir. Alkolik steatohepatitte hiperbilirubinemi, ALP seviyelerinde yükselme, nötrofilik lökositoz görülür. ALT ve AST seviyeleri yükselebilir ancak AST daha fazla yükselir.
- **Morfoloji:** hepatositlerde **balonlaşma dejenerasyonu, Mallory-Denk cismi, nötrofil infiltrasyonu**
- İnflamasyondan sonra **steatofibrozis** gelişir, **santral ven etrafından (sentrilobüler)** başlar. **Zon 3'te** periselüler ve **perisinüzoidal fibrozis, kümes teli** görünümüne olur. Çoğunda **mikronodüler siroz (Laennec sirozu)** görülür. Karaciğer yetmezliği bulguları görülür.

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH)

- Günümüzde **kronik karaciğer hastalığının en sık** nedenidir. **Siroza** ilerleme ve/veya **HCC** gelişimi NAYK'de beklenmezken; **NASH'de** görülebilir.
- **Mikroskopi:** Alkolik hepatit benzeri histopatoloji;
  - Balonlaşma dejenerasyonu, steatozis, sentrilobüler fibrozis izlenir. Ancak ondan farklı olarak
    - Nötrofilden ziyade mononükleer hücreler ön planda
    - Mallory Denk var ancak daha az
    - Pediatrik hastalarda portal fibrozis daha yoğun

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi…
Budd-Chiari sendromu

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

(84-86 aralığındaki soruların açıklamaları ortaktır.)

84. Aşağıdakilerden hangisi presinüzoidal portal hipertansiyon nedenlerinden birisi değildir?

A) Banti sendromu
B) Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
C) Portal ven trombozu
D) Splenik ven trombozu

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 267

85. Aşağıdaki durumların hangisinde post-sinüsoidal ekstrahepatik tip portal hipertansiyon oluşur?

A) Portal ven trombozu
B) Splenik ven trombozu
C) Alkolik hepatit
D) Peliosis hepatis
E) Budd-Chiari sendromu

Doğru Cevap: E

86. Aşağıdaki portal hipertansiyon nedenlerinin hangisinde asit görülmesi daha az olasıdır?

A) Sağ kalp yetmezliği
B) Budd-Chiari sendromu
C) Siroz
D) Splenik ven trombozu
E) Veno okluzif hastalık

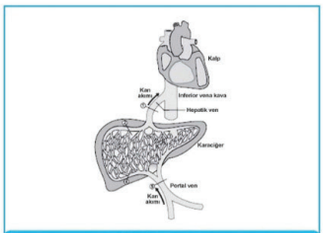
Portal hipertansiyon prehepatik, hepatik veya **posthepatik** olarak 3 alt grupta incelenir (**PHT**).

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 267

Tablo (Soru 86): Portal Hipertansiyon Nedenleri ve Sınıflaması

Lokalizasyon	Lezyon yeri	Nedenleri
1. Sinüzoidal	Sinüzoid	Siroz (%90, en sık neden)
2. Presinüzoidal		
Prsinüzoidal intrahepatik	İntrahepatik portal venüller	Şiztozomiyazis, sarkoidoz, konjenital hepatik fibrozis
Presinüzoidal ekstrahepatik	Portal ven, splenik ven	Portal ven trombozu, splenik ven trombozu, masif splenomegali
3. Postsinüzoidal		
Postsinüzoidal intrahepatik	İntrahepatik hepatik venüller	Venooklüzif hastalık, Peliosis hepatis
Postsinüzoidal ekstrahepatik	Hepatik ven, VCI, kalp	Budd-Chiari sendromu, VCI trombozu, konstriktif perikardit, konjestif kalp yetmezliği

Doğru Cevap: D



Şekil (Soru 86): Primer hemokromtatozis tanısına yaklaşım

- **Presinüzoidal ekstrahepatik PHT** nedenlerinde **splenomegali ve varisler var**dır; fakat asit, sarılık, ensefalopati gibi **karaciğer parankim hasarına ait bulgular beklenmez** veya hafif/geçicidir.

İlk soruda seçeneklerden **sinüsoidal obstrüksiyon sendromu (Venookluzif hastalık) post sinüzoidal PHT sebebidir.**

İkinci soruda Budd-Chiari sendromu post sinüzoidal PHT sebebidir.

Üçüncü soruda ise asit görülmesinin daha az olası olduğu PHT sebebi sorgulanmış olup özellikle **presinüzoidal PHT nedenlerinde asit, ensefalopati gibi karaciğer parankim hasarına ait bulgular beklenmez.** Bu tarz PHT nedenlerinin kliniğinde **splenomegali ve varisler görülür.** Buna en iyi örneklerden birisi **Banti sendromudur.**

Banti sendromu (idiyopatik portal HT): çocuk ve genç erişkinlerde, **presinüzoidal ekstrahepatik** PTH ile karakterize bir sendromdur. **Varis kanaması, splenomegali** beklenirken; asit-ensefalopati gibi KC parankim hasarı beklenmez.

87.

I. Özofagus varisi
II. Asit
III. Sarılık
IV. Ensefalopati

Yukarıdakilerden hangilerinin gelişmesi kompanse sirozun dekompanse hale geldiğine işaret eder?

A) I ve II
B) II ve IV
C) I, II ve III
D) II, III ve IV
E) Hepsi

Daha önce de açıklanmaya çalışıldığı gibi sirozda varis varlığı tek başına bir dekompanzasyon göstergesi değildir. **Varis kanaması dekompanzasyon bulgusudur.** Bunun dışında **asit, ensefalopati ve ikter de** hastanın **dekompanse** olduğunu gösterir.

Doğru Cevap: D

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi...
Budd-Chiari sendromu

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 200

36. Allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan olgularda kullanılan kemoterapötik ilaçlara bağlı olarak gelişebilen en olası postsinüzoidal dolaşım bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Fokal nodüler hiperplazi
B) Budd-Chiari sendromu
C) Peliosis hepatis
D) HELLP sendromu
E) Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (eski adıyla veno-oklüzif hastalık), özellikle **kemik iliği nakli sonrası** kullanılan kemoterapötik ajanların (örneğin busulfan, siklofosfamid) etkisiyle gelişir. **Sinüzoidlerin endoteli hasarlanır,** fibröz değişildik olur ve **postsinüzoidal** portal hipertansiyon gelişir .
Fokal nodüler hiperplazi: Santral skarlı benign hepatik lezyondur, dolaşım bozukluğu değildir.
Budd-Chiari sendromu: Hepatik venlerde tıkanıklıkla karakterizedir; postsinüzoidal değildir, posthepatiktir.
Peliosis hepatis: Karaciğer parankiminde kanla dolu kistler gelişir, dolaşım bozukluğu değil vasküler anomali sayılır.
HELLP sendromu: Gebelikte karaciğer hasarıyla giden sistemik bir tablodur, mikrovasküler düzeyde yaygın hemoliz ve trombositopeni olur, sinüzoidal özgül değil.

Tablo (Soru 36):Portal Hipertansiyon Nedenleri

Prehepatik nedenler	Posthepatik nedenler	İntrahepatik nedenler
• Portal ven trombozu • Portal venin karaciğere girmeden daralması • Artmış splenik kan akımına bağlı splenomegali (2025 Robbins)	• Sağ kalp yetmezliği (major neden) • Konstriktif perikardit • Hepatik ven tıkanıklığı	• Siroz (major etken-sinüzoidal) • Şistozoma enfeksiyonu (presinüzoidal) • Masif karaciğer yağlanması • Diffüz fibrozan granülomatöz nedenler (sarkoidoz vb.) • Nodüler rejeneratif hiperplaziler • İnfiltratif maligniteler • Amiloidoz • Venooklüzif hastalık (postsinüzoidal)

Doğru Cevap: E

37. Aşağıdakilerden hangisi gebede hipertansiyon, proteinüri ve ödem ile karakterizedir?

A) Preeklampsi
B) Hepatoselüler adenoma
C) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
D) Sinüzoidal tıkanma sendromu
E) Hepatik ven trombozu

Preeklampsi, genellikle **gebeliğin 20. haftasından sonra** başlayan **hipertansiyon + proteinüri + ödem** tablosuyla karakterizedir. Organ yetmezliği, trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği gibi komplikasyonlar eşlik edebilir. Plasental hipoperfüzyon temel patogenezdir .
Hepatoselüler adenoma: Gebelikte büyüyebilir ve kanayabilir ancak sistemik preeklampsi bulguları yoktur.
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri: Hipoglisemi, ensefalopati, koagülopati ile karakterizedir. Tipik olarak hipertansiyon görülmez.
Sinüzoidal tıkanma sendromu: İlaç toksisitesi sonrası görülebilir, gebelikle ilişkili değildir.
Hepatik ven trombozu (Budd-Chiari): Karaciğerde venöz dönüş tıkanıklığına yol açar, gebelikte görülse de klasik triada uymaz.

Doğru Cevap: A

TÜMÖR VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR

CTS FOCUS

38. Aşağıdakilerden hangisi hepatoselüler adenom tipleri için doğru değildir?

A) "Liver fatty acid binding protein" (LFABP) kaybı inflamatuvar tipte görülür
B) MODY 3 'e eşlik eden tipi HNF1-alfa inaktive hepatoselüler adenomdur
C) Malignleşme riski en yüksek olan beta-katenin aktive hepatoselüler adenomdur
D) Yağlı karaciğere eşlik eden tipi İnflamatuvar hepatoselüler adenomdur
E) Sık görülen tipi inflamatuvar hepatoselüler adenomdur

HNF-1 alfa inaktivasyonlu hepatoselüler adenom: MODY-3'e eşlik eden tiptir. "Liver fatty acid binding protein" (LFABP) kaybı görülür. Malignleşebilir.
Beta-katenin aktive hepatoselüler adenom: Malignleşme riski en yüksek olan tiptir.
İnflamatuvar hepatoselüler adenom: En sık görülen subtiptir. Yağlı karaciğere eşlik eder. Malignleşebilir.
Hepatoselüler karsinom: Karaciğerin primer malign tümörüdür. Erişkinde görülür.
Hepatoblastom: Çocukta primer malign karaciğer tümörüdür.
İmmünohistokimyasal olarak "liver fatty acid binding protein" (LFABP) kaybı saptanan karaciğer tümörü... HNF-1 alfa inaktive hepatoselüler adenom

Doğru Cevap: A

39.
I. Etiyolojide viral hepatitler en sık nedendir.
II. Prognozu klasik hepatosellüler karsinoma göre daha kötüdür.
III. Sert ve skirröz bir tümör olup mitokondriden zengindir.

Fibrolameller karsinom ile ilgili yukarıdakilerden hangisi ya da hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve III
E) II ve III

Karaciğer tümörlerinden fibrolameller karsinom bazı özellikleri ile hepatosellüler karsinomdan farklılık göstermesi nedeni ile sorgulanmaya adaydır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

168.Karaciğer parankiminin periton ile örtülü olmayan alanı olan ve karaciğerin "bare alanı" olarak adlandırılan lokalizasyonu
İnferior vena cava'nın sağ laterali

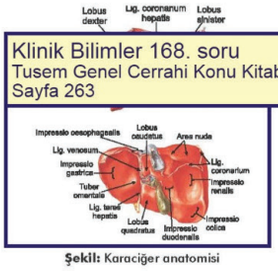
Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Klinik Bilimler 168. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı
Sayfa 263

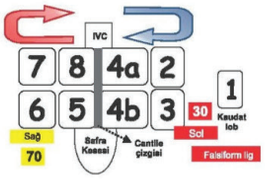
26 KARACİĞER HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

KARACİĞER ANATOMİSİ VE FONKSİYONLARI



Şekil: Karaciğer anatomisi

- Karaciğer vücuttaki **en büyük solid organdır.** Çevresi tamamen **…n kapsülü** denilen peritonla çevrilidir. **Karaciğerin sağ ve …ları inferior vena kava** ve **safra kesesi yatağı arasındaki …mle birbirinden** ayrılır (**Cantlie çizgisi**). **Falsiform ligamanı**, **…teral ve sol mediyal segmentleri umbilikal fissür boyunca** … ve karaciğeri karın ön duvarına asar.
- **Ligamentum rotundum** (**ligamentum teres hepatis**), **oblitere umbilikal ven kalıntısıdır** ve **falsiform ligamanın ön kenarı hizasında, göbekten umblikal fissüre kadar** uzanır ve karaciğer hilusuna sol tarafından girer. Sol karaciğerin arka yüzeyinde, porta hepatisteki **sol portal venden sol hepatik vene ve IVC doğru** uzanan **ligamentum venosumdur** (**oblitere sinüs venosus**)
- **Sağ ve sol trianguler ligaman** karaciğerin her iki tarafını **diyafragmaya sabitler.** Trianguler ligamanlardan çıkan ve karaciğerin anterioru boyunca seyreden ligamanlar koroner ligamanlardır.



- **Segment 1 kaudat lob** olup hepatik venöz ve portal dallanmadan bağımsızdır. Kaudat lobun 3 parçası vardır: Spiegel lobu, parakaval parça ve kaudat proses.
- Kaudat lobun hepatik venöz drenajını doğrudan inferior vena kavaya drene olan çok sayıda küçük ven sağlar. **Kaudat lob (segment 1),** genellikle sağ ve sol sistemlerden geçen kendi safra drenajına sahiptir. Bununla birlikte, bireylerin **%15'ine kadarında drenaj yalnızca sol sistemden %5'inde ise yalnızca sağ sistemden** yapılır.
- **2, 3 ve 4. segmentler sol lobu** oluşturur. **Segment 4 kuadrat lob** olarak da bilinir. **Segment 4A superiorda, Segment 4B inferiorda** yerleşimlidir.

- **5, 6, 7 ve 8. segmentler sağ lobu** oluşturur. **Sağ anterior lob** → Segment 5 ve 8'dir. **Sağ posterior lob** → Segment 6 ve 7'dir. Sağ karaciğerden inferiyora doğru uzanan küçük bir dil şeklinde karaciğer dokusu tanımlanmıştır (**Riedel lobu**).

Anatomik karaciğer parçaları

Anatomik subsegment	Couinaud	Bismuth	Goldsmith ve Woodburne
Kaudat lob	1	1	Kaudat lob
Sol lateral superior	2	2	Sol lateral segment
Sol lateral inferior	3	3	
Sol medial	4	4a, 4b	Sol medial segment
Sağ anterior inferior	5	5	Sağ anterior segment
Sağ anterior superior	8	8	
Sağ posterior inferior	6	6	Sağ posterior segment
Sağ posterior superior	7	7	

En yaygın majör anatomik hepatik rezeksiyonlar için isimlendirme

Segmentler	Couinaud, 1957	Goldsmith ve Woodburne,	Brisbane, 2000
5, 6, 7, 8	Sağ hepatektomi	Sağ hepatik lobektomi	Sağ hemihepatektomi
4, 5, 6, 7, 8	Sağ lobektomi	Genişletilmiş sağ hepatik lobektomi	Sağ triseksiyonektomi
2, 3, 4	Sol hepatektomi	Sol hepatik lobektomi	Sol hemihepatektomi
2, 3	Sol lobektomi	Sol yan segmentektomi	Sol lateral seksiyonektomi
2, 3, 4, 5, 8	Genişletilmiş sol hepatektomi	Genişletilmiş sol lobektomi	Sol triseksiyonektomi

- Karaciğerin kanlanması **%25 hepatik arter ve %75 portal ven** tarafından sağlanır. Gastroduodenal arterin çıkışından sonra ana hepatik arter arteria hepatica propria adını alır. **Replase veya aksesuar sağ hepatik arter SMA'dan** çıkabilir ve yaklaşık %11–21 oranında görülür. **Replase veya aksesuar sol hepatik arter** yaklaşık %3,8–10 oranında görülür; **sol gastrik arterden** köken alır ve küçük omentum içinde umblikal fissüre doğru ilerler **Common hepatik arter,** üstte hepatik hiluma doğru yönelmeye başladığı noktada, gastroduodenal arteri, ardından supraduodenal arter ve sağ gastrik arteri verir. Gastroduodenal arterin çıkışının ötesinde common hepatik arter, proper hepatik arter olarak adlandırılır. **Sol hepatik arter** genellikle göbek fissürünün sağ tarafına doğru giden ve segment 4'ü besleyen bir **orta hepatik arter** dalı da verir.

263

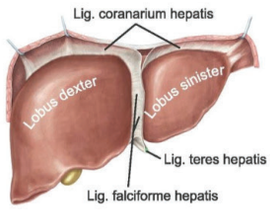
İLGİLİ NOTLAR

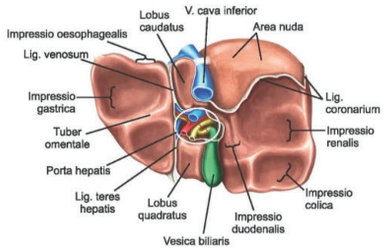
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

168.Karaciğer parankiminin periton ile örtülü olmayan alanı olan ve karaciğerin "bare alanı" olarak adlandırılan lokalizasyonu
İnferior vena cava'nın sağ laterali

Klinik Bilimler 168. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 195

KARACİĞER (HEPAR)





- Vücudun en büyük bezi ve deriden sonra en büyük organıdır. Sağ 7-11. kaburgalar arkasında ve intraperitonealdir.
- **Sol lobu;** mide (fundus bölümü) ve özofagus ile komşudur. **Tuber omentale** denilen tümsek bulunur (pancreas'ta da aynı isimle var).
- **Sağ lobu;** colon ascendens, flexura coli dextra, sağ böbrek, diafragma, sağ gl. suprarenalis, duodenum'un birinci ve ikinci parçalarının birleşme yeri, v. cava inferior ve vesica biliaris (vesica fellea) ile komşudur.
- **Fissura ligamenti venosi;** lig. venosum oturur. Lobus caudatus ile lobus hepatis sinister arasındadır.
- **Fissura ligamenti teretis hepatis;** lig. teres hepatis oturur. Lobus quadratus ile lobus sinister arasındadır.
- **Fossa vesicae biliaris;** vesica biliaris oturur. Lobus dexter ile lobus quadratus arasındadır.
- **Sulcus venae cavae;** v. cava inferior oturur. Lobus dexter ile lobus caudatus arasındadır.
- **Lobus caudatus;** sulcus venae cavae ile fissura ligamenti venosi arasındadır.
- **Lobus quadratus;** fossa vesicae biliaris ile fissura ligamenti teretis hepatis arasındadır.

- **Karaciğerin peritonsuz alanları;** area nuda, porta hepatis, sulcus venae cavae, fossa vesicae biliaris, fissura ligamenti teretis hepatis ve fissura ligamenti venosi.
- **Glisson kapsülü;** karaciğeri saran fibröz kapsüldür. Gerilmesi sağ üst kadranda ağrıya yol açabilir.
- **Cantlie çizgisi:** Karaciğeri sağ ve sol lob olarak ayıran hayali çizgi
- Cantlie çizgisi ile lig. falciforme hepatis arasında kalan; **segment IV**'tür.

Porta hepatis'te bulunan yapılar

- Önde; **ductus hepaticus dexter** ve **sinister**
- Arkada; **v. portae hepatis** ve dalları
- Ortada (arada); **a. hepatica propria** ve dalları
- Ayrıca bu yapılar arasında, sinir pleksusu (plexus hepaticus) ve lenf damarları bulunur.

Karaciğerin damar ve sinirleri

- **Arteri:** Karaciğere gelen kanın % 30'unu **a. hepatica propria** (a. hepatica communis'in dalı) taşır.
- **Veni:** Karaciğer içindeki v. centralis'ler birleşerek **vv. hepaticae**'leri oluşturur. Genellikle üç tane olup, centrum tendineum'un hemen altında **v. cava inferior**'a açılırlar. Hepatik venler, intrahepatiktir.
- **V. portae hepatis,** karaciğerin fonksiyonel venidir ve karaciğere gelen kanın % 70'ini taşır.
- **Sinirleri:** Plexus coeliacus'tan çıkan dallar, porta hepatis'te plexus hepaticus'u oluşturur. Bu pleksus içindeki parasimpatik dallar n. vagus'tan, simpatikler ise T_7-T_9'dan gelir.
- Diaphragma'nın altındaki bölümünü örten periton'un duyusu, n. phrenicus (başlıca sağ taraf sinir) ile taşınır.

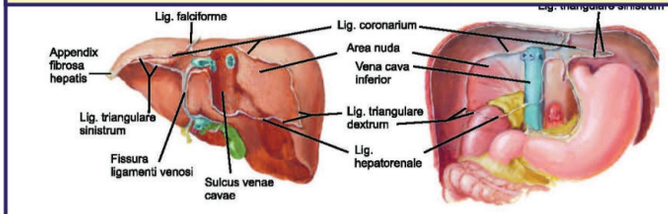
Splenik ven trombozunda, v. gastroomentalis (epiploica) sinistra dolaşımın devam etmesine yardım eder.

195

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

168.Karaciğer parankiminin periton ile örtülü olmayan alanı olan ve karaciğerin "bare alanı" olarak adlandırılan lokalizasyonu
İnferior vena cava'nın sağ laterali

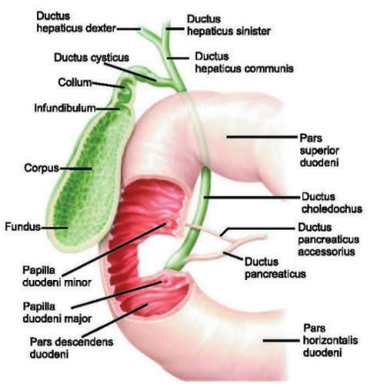
Klinik Bilimler 168. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 196



- **Lig. falciforme hepatis;** karaciğeri **karın ön duvarına** bağlar. Lig. coronarium'un ön yaprağının iki tarafı arasındadır. İçinde **paraumbilikal venler** ve **v. umbilicalis**'in kalıntısı olan **ligamentum teres hepatis** bulunur.
- **Lig. coronarium (anterior ve posterior) hepatis;** karaciğeri **diafragma**'ya bağlayan **esas** ligamenttir.
  Area nuda, bu ligamentin yaprakları arasında kalan üçgen şeklindeki peritonsuz bir alandır.
- **Lig. hepatorenales;** karaciğer arkasından böbrek ön yüzüne geçen lig. coronarium parçasıdır.
- **Lig. triangulare dextrum ve sinistrum;** lig. coronarium hepatis'in ön ve arka yaprakları tarafından oluşturulur.
- **Omentum minus;** karaciğeri, mide ve duodenum'a bağlayan iki tabakalı periton yaprağıdır.
  Ligamentum hepatoduodenale ve **ligamentum hepatogastricum** denilen iki ligamentten oluşur.
- **Lig. teres hepatis;** periton tarafından oluşturulmaz. Doğumdan sonra oblitere olan **v. umbilicalis**'in kalıntısıdır. Lig. falciforme hepatis'in iki yaprağı arasında seyreder.

Klinik
- **Cruveilhier:** Portal hipertansiyonda umblicus'ta variköz venler görülmesidir.
- Lig. falciforme hepatis'in üst kısmına superior sappey, alt kısmına inferior sappey denir.

SAFRA SİSTEMİ VE SAFRA KESESİ (VESICA FELLEA)



- **Ductus biliferi intralobularis** (Hering kanalları)
- **Ductus biliferi interlobularis** (Portal triad'dadır)
- **Ductus hepaticus dexter** ve **sinister**
- **Ductus hepaticus communis**
- **Ductus cysticus**
- **Ductus choledochus**

Klinik
Vesica fellae'nın fundus'u midklavikuler çizgide 9. kıkırdak kostanın tepesinde lokalize olur. Bu noktaya bastırıldığında ağrı hissedilmesine **"Murphy belirtisi"** denilir.

Sistohepatik üçgen (Calot üçgeni): Medialde ductus hepaticus communis, aşağıda ductus cysticus ve yukarıda karaciğer ile sınırlanan üçgendir. İçinde a. cystica ile hepatik arterin sağ dalı bulunur.

Hartmann kesesi: Safra kesesi boynu ile ductus cysticus'un birleşme yeri yakınından başlayıp duodenum'a doğru uzanan kese şeklinde bir çıkmazdır. Daima hastalıklı keselerde görülür.

Courvoisier - Terrier bulgusu
Safra kesesinin ağrısız hidropik olarak ele gelmesidir.

196

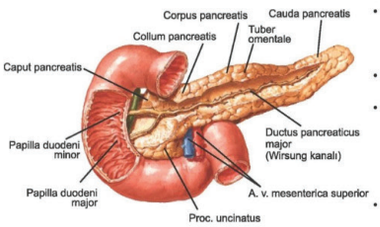
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

168.Karaciğer parankiminin periton ile örtülü olmayan alanı olan ve karaciğerin "bare alanı" olarak adlandırılan lokalizasyonu
İnferior vena cava'nın sağ laterali

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

PANCREAS



- Sekonder retroperitoneal
- **Caput** pancreatis: **Duodenum kavsi içinde, L2** seviyesinde.
  - **Proc. uncinatus**; a.v. mesenterica superior'un arkasında, aorta abdominalis'in önünde
- **Collum** pancreatis; L_1 üzerindedir. Önünde pylorus, **arkasında v. portae hepatis** vardır.
- **Corpus** pancreatis; **önüne mesocolon transversum** tutunur, **üst kenarında a. splenica** uzanır.
  - **Tuber omentale**: corpus'daki tümsektir.
  - Arka yüzü; aorta abdominalis, a. mesenterica superior, gl. suprarenalis sinistra, sol böbrek ve damarları (**v. renalis sin.**) ve v. splenica ile komşudur.
- **Cauda** pancreatis: A.v. splenica ile birlikte **lig. splenorenale'nin içinde**.

SPLEN (LIEN)

Kehr belirtisi: Dalak rüptürü veya apsesi sebebiyle diaphragma'nın sol tarafı iritasyonuna bağlı olarak ağrının sol omuzda hissedilmesidir.

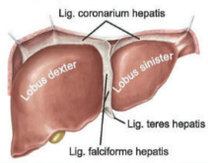
- Intraperitoneal, regio hypochondriaca sin.'da.
- **Lig. phrenicocolicum'un üzerinde** yerleşmiştir.
- Diafragmatik yüzü; 9-11. kaburgalar ve sol akciğer ile komşu.
- **Visseral yüzü**; mide, sol böbrek, cauda pancreatis ve flexura coli sinistra ile komşu.
- Dalak ön bağırsaktan köken alır ve truncus coeliacus'tan beslenir.

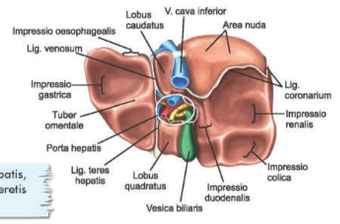
KARACİĞER (HEPAR)

- Intraperitoneal
- **Sol** lobu; **mide fundus**'u ve **özofagus** ile komşu

Porta hepatis'te bulunan yapılar:
- Önde; ductus hepaticus dexter ve sinister

Klinik Bilimler 168. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 087





Karaciğerin peritonsuz alanları; area nuda, porta hepatis, sulcus venae cavae, fossa vesicae biliaris, fissura ligamenti teretis hepatis ve fissura ligamenti venosi.

Karaciğerin arteri
- A. hepatica propria (%30, < a. hepatica communis)
- **V. portae hepatis** (%70, fonksiyonel ven)

Karaciğerin veni
- Vv. hepaticae (#3, > v. cava inferior

Karaciğerin sinirleri
- Parasimpatikleri **n. vagus**
- Simpatikleri T_{7-9}
- Diaphragma'nın altındaki bölümünü örten periton'un duyusu, **n. phrenicus** (başlıca sağ taraf sinir) ile taşınır.

Karaciğerin peritoneal ligamentleri:
- **Lig. falciforme hepatis**; karaciğeri karın ön duvarına bağlar. İçinde paraumbilikal venler ve lig. teres hepatis var.
- **Lig. coronarium hepatis**; karaciğeri diafragma'ya bağlar. Yaprakları arasındaki peritonsuz alana area nuda denilir.
  - Lig. hepatorenale; karaciğer arkasından böbrek ön yüzüne geçen lig. coronarium parçası.
- **Lig. triangulare dextrum** ve **sinistrum**; lig. coronarium hepatis'in ön ve arka yaprakları oluşturur.
- **Omentum minus;** karaciğeri, mide ve duodenum'un 1. parçasına bağlar: Lig. hepatoduodenale ve lig. hepatogastricum'dan oluşur.
- **Lig. teres hepatis;** periton tarafından oluşturulmaz. Doğumdan sonra oblitere olan **v. umbilicalis**'in kalıntısıdır. Lig. falciforme hepatis'in iki yaprağı arasında seyreder.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 169

169.İnvaziv lobüler meme kanserleriyle ilgili

Boyutları uygun olanlarda negatif cerrahi sınır sağlandıysa meme koruyucu cerrahi yapılabilir. Gerçek boyutlarını göstermede manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Genellikle hormon reseptörleri pozitiftir. CDH1 germline mutasyonu taşıyan ailelerde daha sık görülürler.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

TUSEM — MEME HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ — GENEL CERRAHİ

İNVAZİV MEME KANSERLERİ

- **Bazal membranı aşmış olan kanserlerdir.**

İnvaziv Duktal Karsinom (Skiröz, Simpleks, Non-Special Type: NST)

Klinik Bilimler 169. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 097

İnvaziv Lobüler Karsinom

- İnvaziv meme kanserlerinin %10'unu oluşturur. **Histopatolojik olarak; yuvarlak nükleuslu küçük hücreler, fark edilmeyen nükleoluslar karakteristiktir. Klinik değişkendir. Ele gelmeyen tümörler** şeklinde de olabilir; **tüm memeyi dolduran kitleler** halinde de görülebilir. Lobüler karsinomlarda **mikrokalsifikasyon görülmez. Radyolojik tanısı güçtür. Multisentrik, bilateral olma olasılığı yüksektir.**
- **Kalıtsal yaygın mide kanseri sendromu → diffüz mide kanseri ve lobüler meme kanserleri** ile ilişkili **CDH1 mutasyonları** görülür.
- Orta derecede kötü prognoza sahiptir. **ER (+) oranı >%90'dır.** Lobüler karsinomun metastaz paterni, meme kanserleri arasında benzersizdir, çünkü sıklıkla **beyin omurilik sıvısına, serozal yüzeylere, gastrointestinal sisteme, yumurtalığa, uterusa ve kemik iliğine yayılırlar.** Hemen hemen tüm lobüler karsinomalar **hormon reseptörlerini eksprese ederken, HER2 aşırı ekspresyonu nadirdir.** Meme koruyucu cerrahi yerine **modifiye radikal mastektomi** daha çok önerilir.

Medüller Karsinom

- İnvaziv meme kanserlerinin %4'üne karşılık gelir. **Hormon reseptör negatiflik oranı en yüksek** meme ca tipidir. **BRCA 1 herediter meme kanserlerinin sık görülen fenotipi medüllerdir. Triple (-) olma** oranı yüksektir. **<%10'u hormon reseptörlerini** gösterir.
- Makroskopik olarak **yumuşak ve kanamalı kitleler** oluşturur. Muayenede büyüktür ve derinde yerleşmiştir. **Bilateralite oranı yaklaşık %20 kadardır.** Nekroz ve kanamaya sekonder çok boyutları çok hızlı artabilir. Ağırlıklı olarak T hücrelerinden oluşan belirgin lenfositik infiltratlarla ilişkili büyük anaplastik hücre tabakalarından oluşurlar **Mikroskobik özellikleri:** ağırlıklı olarak **lenfositler** ve **plazma hücrelerinden** oluşan yoğun bir lenforetiküler sızıntı, büyük pleomorfik nükleuslar, **kötü diferansiasyon**, aktif mitoz olarak sayılabilir. **Prognozu NST ve lobülerden daha iyidir.**

Müsinöz Karsinom (Kolloid Karsinom)

- İnvaziv meme kanserlerinin %2'sine denk gelir. **Yaşlılarda daha sık görülür.** Patolojik olarak **tümör hücrelerinin etrafında ekstrasellüler müsin** vardır. **%90'ından fazlasında hormon reseptörleri gözlenir.** Aksiller lenf nodları metastaz oranı %33 kadardır.
- Bol miktarda hücre dışı müsin üreten bir ER-pozitif/HER2-negatif tümördür. Genişleyen sınırlı bir kitle oluşturan **müsin havuzlarının** varlığı nedeniyle tümörler genellikle yumuşak ve jelatinimsidir.

Papiller Karsinom

- İnvaziv meme kanserlerinin %2'sinden azına denk gelir. Genellikle **7. dekadda görülür.** Tipik olarak küçük lezyonlardır (<2-3 cm). **Aksiller lenf nodu metastaz oranı düşüktür.** Yavaş seyirli bir hastalıktır (sağkalım oranları tübüler gibi).

Tübüler Karsinom

- İnvaziv meme kanserlerinin %2'sine denk gelir. Aksiller lenf nodu metastaz oranı %10 kadardır. Genellikle **perimenopozal ve erken menopozal dönemde** saptanır. **Sağkalım oranı en yüksek** invaziv meme kanseridir. Başka bir ER-pozitif/HER2-negatif kanser türüdür.

NADİR GÖRÜLEN DİĞER MEME KANSERLERİ

FİLLOİD TÜMÖRLERİ (SİSTOSARKOMA FİLLOİDES)

- **Benign filloid tümörler** histolojik olarak **büyük fibroadenomlardan** çok zor ayırt edilir. **Malign filloid tümörleri** histolojik olarak ayırt etmek zordur. Mamografik kalsifikasyonlar ve makroskopik nekroz ayıncı değildir. Klinikte keskin sınırlı, mobil, sert, düzgün yüzeyli kitle olarak ele gelir. Herhangi bir boyutta olabilmekle beraber genellikle 4-5 cm'ye ulaşan ve fibroadenoma göre biraz **daha ileri yaşlarda** görülen lezyonlardır. Histolojik olarak benign filloid tümörler fibroadenomlarla benzerdir ancak **helezonik stroma, yaprak benzeri yapı kümelerine benzeyen, epitel ile döşeli büyük yarıklar** oluşturur. Stroma, fibroadenoma göre daha fazla selülerdir ancak fibroblastik hücreler incedir ve mitoz nadirdir.

97

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 169

169.İnvaziv lobüler meme kanserleriyle ilgili

Boyutları uygun olanlarda negatif cerrahi sınır sağlandıysa meme koruyucu cerrahi yapılabilir. Gerçek boyutlarını göstermede manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Genellikle hormon reseptörleri pozitiftir. CDH1 germline mutasyonu taşıyan ailelerde daha sık görülürler.

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

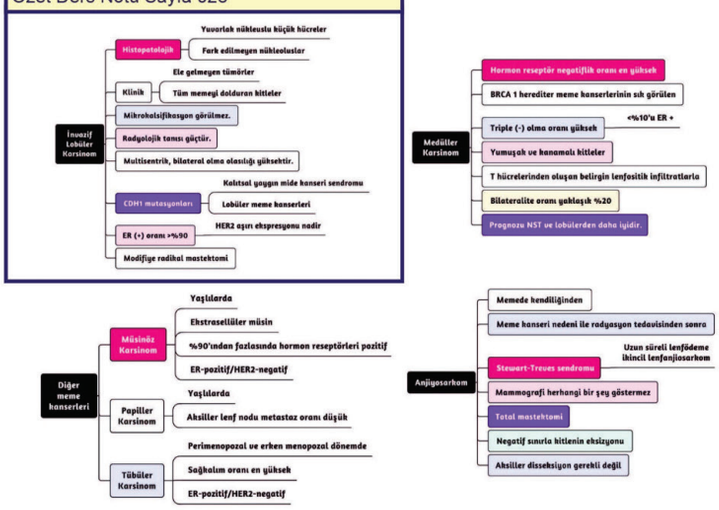
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Duktal karsinoma in situ ve Lobüler karsinoma in situ özellikleri

	DCIS	LCIS
İnsidans	%5-10	%2-5
Cinsiyet ayırımı	%1'i erkekte	Erkekte görülmez
Ortalama görülme yaşı	54-58	44-47
Premenopozal	1/3	2/3
Klinik bulgu	Kitle, ağrı, meme başı akıntısı	Yok
Mamografi bulgusu	Mikrokalsifikasyonlar	Yok
Senkron invaziv kanser insidansı	%2-46	%5
Multisentrisite	%40 -80	%60-90
Bilateralite	%10-20	%50-70
Aksiller lenf düğümü metastazı	%1-2	%1
İnvaziv kanser gelişimi	%25-70	%25-35
Lateralite	İpsilateral	Bilateral
İnvaziv kansere kadar geçen süre	5-10 sene	15-20 sene
İnvaziv kanser histolojik tip	Duktal	Duktal
	• Yerel eksizyon + SLNB + Radyoterapi, Total mastektomi + SLNB	• Takip + tamoksifen • Bilateral mastektomi

Klinik Bilimler 169. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 028



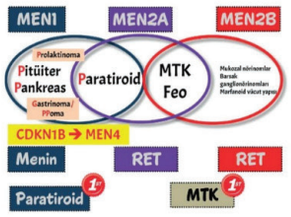
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172.Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olan ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit edilen bir hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik

Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı



- **Primer ve tersiyer hiperparatiroidizmin aksine**, hiperkalseminin diğer çoğu nedeni, **düşük bir serum PTH seviyesi ile ilişkilidir. Uzun süreli lityum tedavisi ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) bu durumun dışındadır. Kadınlarda 4 kat sıktır.** Yaşla birlikte görülme sıklığı artar; özellikle **postmenapozal kadınlarda** sıktır. Primer hiperparatiroidilerin **çoğu sporadiktir**. Primer hiperparatiroidi **MEN1, MEN2A, izole ailesel hiperparatiroidi ve çene tümörü sendromu** ile ilişkili ailesel hiperparatiroidi gibi genetik geçişli hastalıklarla ilişkili olarak da gelişebilir. **Hiperparatiroidi MEN 1'in en erken ve en yaygın kendini gösterme biçimidir**. (40 yaşına kadar ortaya çıkar). **Hipofiz adenomu** (en sık prolaktinoma) **Pankreas adacık hücreli tümörü** (en sık PPoma ve gastrinoma)

- **MEN 4:** pHPT (%80), hipofiz adenomu (%40), pNET'ler, adrenal, tiroid, gonadal ve renal tümörler görülür. Otozomal dominant **CDKN1B gen** mutasyonları vardır.
- **HPT-çene tümör sendromu (HPT-JT):** 10-20'li yaşlarda primer hiperparatiroidi, paratiroid karsinomu (%35), **maksilla ve madibulada kemikleşen fibromlar, böbrek kistleri, hamartomlar ve Wilms tümörü ve uterus tümörleri** görülür. Otozomal dominant **CDC73 gen mutasyonları** vardır.

ETİYOLOJİ

- **Kesin neden belli değildir.**
- **Servikal bölgede iyonize radyasyona maruz kalma**, primer hiperparatiroidi gelişimi için bir risk faktörüdür. Nükleer kazalar sırasında radyasyona maruz kalma ve malign tiroid kanseri sonrası radyoaktif iyot ablasyonu bu durumlardandır. Düşük doz radyasyon teması genellikle temastan 30-40 yıl sonra, primer hiperparatiroidinin arttığı bildirilmiştir. **Ailesel** predispozisyon suçlanır (bazı vakalarda). **Bazı diyetler** ilişkili olabilir. **Güneş ışığına aralıklı maruz kalmak** primer hiperparatiroidi ile ilişkili olabilir. **İlerleyen yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarının azalması ve kalsiyum kaçağı** hastalığın gelişmesinde rol oynuyor olabilir.
- **Lityum tedavisi** ilişkili olabilir (PTH artışına ve hafif bir hiperkalsemiye neden olduğu bilinmektedir). Lityum tedavisi, **hiperkalsemi ve hiperparatiroidinin iyi bilinen bir nedenidir**. On yıldan uzun süredir kronik lityum kullanan hastaların %15 kadarı hiperparatiroidi geliştirir. Lityum, paratiroid hücrelerinin **kalsiyuma duyarlılığını azaltır** ve **PTH sekresyonu için kalsiyum ayar noktasını değiştirir**. Lityumla ilişkili hiperparatiroidi ayrıca nispeten daha yüksek bir paratiroid hiperplazisi insidansı ile ilişkilidir.
- **Tiyazid diüretikler**, primer HPT için bir risk faktörü olmasa da **artmış renal kalsiyum reabsorpsiyonuna neden olarak artmış serum kalsiyum seviyelerine neden olur**. Tiyazid kesildikten sonra primer hiperparatiroidili hastalar hiperkalsemik kalır.
- Lenfoid doku ve akciğer makrofajlarında artmış 25-hidroksi vitamin D 1-hidroksilaz aktivitesine **sekonder sarkoidozlu** hastaların yaklaşık %10'unda hiperkalsemi bulunur. **Tiroid hormonunun** da kemik erimesi özellikleri vardır, bu nedenle tirotoksik durumlarda, özellikle hareketsiz hastalarda hiperkalsemiye neden olur. **Feokromositomlar** ve **VIPomalar** PTHrP salgıladığı bilinmektedir.
- **Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi**, otozomal dominant geçen, **renal CaSR'yi etkileyen, azalmış renal kalsiyum atılımı, hipokalsiüri, asemptomatik hiperkalsemi ve normal veya hafif yükselmiş PTH** seviyeleri ile sonuçlanan nadir bir otozomal dominant bozukluktur. Benign ailesel hipokalsiürik **hiperkalsemide 24 saatlik idrar kalsiyum atımı düşüktür (<100 mg/dL) ve kalsiyum kreatinin klirens oranı 0.01'den azdır.**
- **Kreatinin klirens oranı** = (24 saatlik kalsiyum idrar / kalsiyum serum) / (24 saatlik kreatinin idrarı / kreatinin serumu)
- **Benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide** primer hiperparatiroidinin **hiçbir klinik belirtisi görülmez; tedavi gerekmez.**
- **Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi tip 1** otozomal dominant durumdur ve kromozom 3 üzerinde yer alan CASR genindeki kalıtsal heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. **Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi tip 2** GNA11 (19p13.3)

Klinik Bilimler 172. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 135

KLİNİK

- Hastaların çoğu **minimal semptomatik** veya **asemptomatiktir**.
- Ancak çoğunda **halsizlik, yorgunluk, poliüri, polidipsi, noktüri, kemik ve eklem ağrıları, kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kaşıntı, depresyon, unutkanlık** gibi non spesifik belirtiler, özellikle hastalar detaylı sorgulandığında bulunabilir.

İLGİLİ NOTLAR

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172. Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olan ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit edilen bir hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik

Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri

Klinik Bilimler 172. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 136

Renal Komplikasyonlar

- Hastaların **çoğunda bir derece böbrek fonksiyon bozukluğu** veya böbrekle ilgili semptomlar vardır. Primer hiperparatiroidinin en ciddi klinik sonuçları sıklıkla böbrekle ilgili komplikasyonlardır. **Poliüri, polidipsi ve noktüri** diğer renal yakınmalardır.

Hipertansiyon

- Hipertansiyon **sık görülür (%50). Yaşlı hastalarda** daha sıktır. Böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkilidir. Primer hiperparatiroidizmin paratiroidektomiden sonra **düzelme olasılığı en az olan** semptomu hipertansiyondur.

Kemik Hastalığı

- Belirgin kemik hastalığı nadir görülür (%5-15). Primer hiperparatiroidi kemik kütlesi kaybına neden olur, bu **en çok radyusun distal üçte birlik kısmındaki** ve **femur boynun kortikal kemik bölgelerinde** görülür. **En az etkilenen ise lomber vertebralardır.**
- Kemik ağrısı ve hassasiyeti ve/veya patolojik kırıklar nadir görülür; **osteopeni ve osteoporoz daha sıktır. Osteopeni t skoru (-1.0 /-2.5)** arası **Osteoporoz t skoru <-2.5'ten düşüktür.**
- **Osteitis fibroza kistika** nadir görülür. En iyi el röntgenlerinde görülen ve subperiostal rezorpsiyon (en çok ikinci ve üçüncü parmakların orta fazının radyal yüzünde belirgindir. **Osteoklastik (Brown) tümörler ve kemik kistleri** bulunabilir. Kemik hasarının derecesi **alkalen fosfataz düzeyleri** ile ilişkilidir. Alkalen fosfataz düzeylerinin normal olduğu hastalarda klinik olarak belirgin ciddi kemik hastalığı olmaz.

Nörolojik, Psikiyatrik ve Nöromusküler Belirtiler

- **Depresyon veya anksiyeteden psikoz veya komaya** kadar değişen nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar ile karşılaşılır. Özellikle **proksimal kaslarda daha belirgin kas yorgunluğu**, halsizlik, bitkinlik gibi semptomlarda gelişebilir. Santral sinir sisteminde monoamin metabolitleri 5-hidroksiindolasetik asit ve homovanillik asit nöro-transmiterler seviyeleri azalır.

Gastrointestinal Belirtiler

- **Peptik ülser, pankreatit ve safra taşı** insidansı artar. Pankreatit, sadece 12,5 mg/dL'nin üzerinde, ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda görülür. Artmış bir **kolelitiazis** insidansı vardır ve bu da kalsiyum bilirubinat taşlarının oluşumuna yol açar.

TANI

- **Yüksek kalsiyum ve serum intakt PTH (iPTH) düzeyleri ile tanı konur.** Hastaların yaklaşık yarısında serum **fosfat düzeyi düşüktür.** Yaklaşık %60'ında **24 saatlik idrarla kalsiyum atımı yüksektir (>200 mg / gün). Klasik primer hiperparatiroidi, yüksek parathormon seviyesi** (veya uygun olmayan şekilde normal parathormon seviyesi) ile **ilişkili hiperkalsemi** ile tanımlanır. **Diğer birçok nedenden kaynaklanan hiperkalsemili hastalarda düşük (baskılanmış) PTH seviyesi vardır.**

Normokalsemik primer hiperparatiroidi nedenleri
+ D vitamini eksikliği
+ Hipoalbüminemi
+ Aşırı hidrasyon
+ Diyetle yüksek fosfat alımı
+ Böbrek yetmezliği,
+ Primer hiperkalsiüri
+ Malabsorpsiyon sendromları
+ Bifosfonatlar ve denosumab gibi ilaçlar

- **Hiperkalsemili bir hastada, PTH seviyesi 25 pg/mL'den fazlaysa, primer hiperparatiroidi düşünülmelidir.**
- Bu hastalara PTH testinden birkaç hafta önce durdurulması gereken biotin takviyesi sorulmalıdır, çünkü **biotin yanlış bir şekilde PTH testi sonuçlarını düşürebilir.**
- **Düzeltilmiş kalsiyum (mg / dL) = (0.8 x [4.0 - hastanın albümini (g / dL)] + toplam kalsiyum (mg / dL).**
- **Normokalsemik primer hiperparatiroidi**, hiperparatiroidi için ikincil nedenlerin yokluğunda **yüksek PTH seviyeleri ve normal toplam ve iyonize serum kalsiyum seviyeleri** ile kendini gösteren tanınmış bir **primer hiperparatiroidi** varyantıdır.

136

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172.Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olan ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit edilen bir hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik

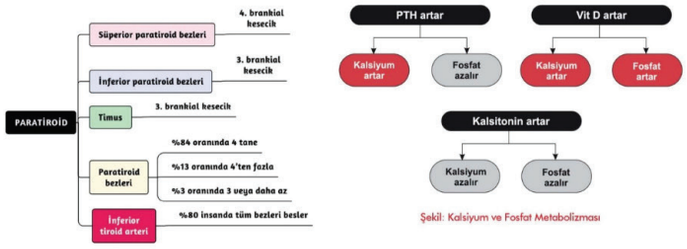
Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

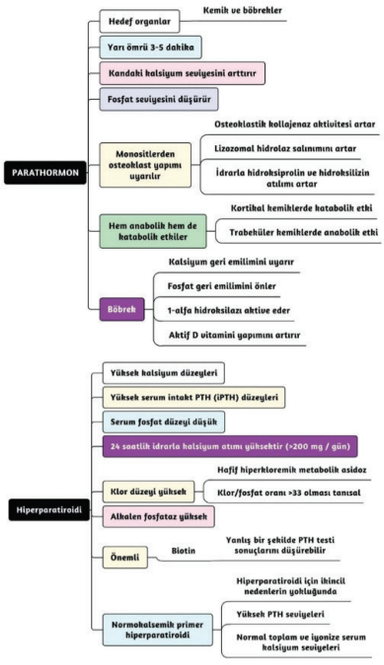
12 PARATİROİD HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

Klinik Bilimler 172. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 041



Şekil: Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması

- Hücre yapısında ise, PTH (parathormon) salgılayan **esas hücreler** (chief cells), asidofilik hücreler (oksifil) ve fazla glikojen içeren **berrak hücreler** (clear cells) vardır.
- Esas hücrelerin membranında Ca+2 sensörleri bulunur. **Kalsiyum**, esas hücrelerin yüzeyindeki **kalsiyum algılama reseptörlerine** (CaSR'ler) bağlanır ve **PTH salgılanmasını ve PTH gen ekspresyonunu inhibe eder.**



- **Primer Hiperparatiroidi** → Paratiroid bezlerinin **fazla fonksiyon göstermesidir.** Patolojik paratiroid bezlerinden PTH salgısı artmıştır. Primer HPT ile sonuçlanan üç patolojik durum **paratiroid adenomu (%85-90), hiperplazi (%10-15)** ve **karsinomdur. (<%1)**
- Primer Hiperparatiroidi genel popülasyonda **hiperkalseminin en sık nedenidir. Hastanede** yatmakta olan hastalar için ise kanserlerden sonra hiperkalseminin **ikinci sık** nedenidir.
- **Kadınlarda** 4 kat sıktır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar; özellikle postmenapozal kadınlarda sıktır. Primer hiperparatiroidilerin çoğu **sporadiktir. Hiperparatiroidi MEN 1'in en erken ve en yaygın** kendini gösterme biçimidir.
- **Ailesel hipokalsiüirik hiperkalsemi,** renal CaSR'yi etkileyen, azalmış renal kalsiyum atılımı, **hipokalsiüri,** asemptomatik hiperkalsemi ve normal veya hafif yükselmiş PTH seviyeleri ile sonuçlanan nadir bir otozomal dominant bozukluktur. Benign ailesel hipokalsiüirik hiperkalsemide 24 saatlik idrar kalsiyum atımı düşüktür (<100 mg/dL) ve **kalsiyum kreatinin klirens oranı 0.01'den azdır.**
- Klinik olarak hastaların çoğu minimal semptomatik veya **asemptomatiktir**.
- Semptomatik hastaların çoğunda bir derece böbrek fonksiyon bozukluğu vardır. **Poliüri, polidipsi ve noktüri** diğer renal yakınmalardır. Hipertansiyon sık görülür (%50). Primer hiperparatiroidizmin paratiroidektomiden sonra **düzelme olasılığı en az olan** semptomu hipertansiyondur.
- Primer hiperparatiroidi kemik kütlesi kaybına neden olur, **bu en çok radyusun distal üçte birlik kısmı**ndaki ve femur boynun kortikal kemik bölgelerinde görülür. **En az etkilenen ise lomber vertebra**lardır.

41

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172. Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olan ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit edilen bir hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik

Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri

KALSİYUM VE KEMİK METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

KALSİYUM METABOLİZMASI VE HASTALIKLARI

- ECF kalsiyumunun yarısı **albumine bağlı** haldedir bu nedenle **düzeltilmiş kalsiyum** hesaplanır:
  - **Her 1 gr/dL albumin** değişimine **kalsiyumda aynı yönde 0.8 mg/dL** değişim eşlik eder.

PARATHORMON (PTH)

- **İyonize kalsiyumun düşmesi** ile Ca-sensing reseptörler (**CaSR**) uyarılarak **PTH salgısını arttırırlar**.
- **Renal etkileri:**
  - **1-alfa hidroksilaz uyarımı** → kalsitriol sentezi →barsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini arttırır.
  - Kalsiyum ve hidrojen atılımını azaltır, **fosfat** ve bikarbonat **atılımını arttırır**.
- **Kemik etkileri**
  - **Osteoklast aktivitesini** arttırır → kemik rezorpsiyonu tetiklenir (kronik yükseklik).
  - Günlük **pulsatil salınımında** ise net etkisi **kemik yapımı** lehinedir (osteoblastik aktivite artışı).
- **Parathormon artışının** totaldeki net etkisi **kalsiyum artışı, fosfor düşüşü** şeklindedir.

KALSİTONİN

- **PTH karşıt** hormonudur, tiroid bezinde parafoliküler C hücrelerinden salgılanır.
- Barsakta **Ca emilimini azaltır**, böbrekte **Ca atılımını arttırır, osteoklastik aktiviteyi inhibe** eder.
- PTH ile benzer olarak böbrekte fosfor atılımını arttırır.

D VİTAMİNİ

- **Karaciğerde** 25-hidroksilaz etkisinden sonra **25(OH)D** oluşur, major **depo formudur.**
- Böbrek proksimal kıvrımlı tübül epitelinde **1 alfa-hidroksilaz** ile aktif formu **1,25(OH)D** oluşur (**kalsitriol**).
- **Granülomatöz hastalıklarda** kalsitriol artışına bağlı **hiperkalsemi** olabilir.
- Barsaklarda **kalsiyum ve fosfat emilimini arttırır**, böylece kemik mineralizasyonu artar.

HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi Nedenleri

Paratiroid ilişkili	Malign	D vitamini aracılı	Endokrin hastalık	İlaçlar
Primer hiperparatiroidi (en sık) Lityum tedavisi Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi	Metastazlar PTHrP üretimi Kalsitriol üretimi	D vitamini intoks. Granülomatöz hastalıklar Sarkoidoz	Tirotoksikoz Adrenal yetmezlik Feokromasitoma VIPoma	Lityum Tiyazid A vitamini intoks. Süt-alkali sendromu

Klinik Bilimler 172. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 117

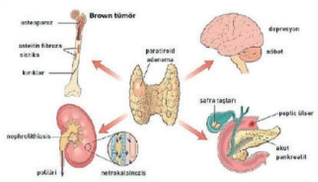
+ Hiperkalsemisi olan bir bireyde buna sekonder parathormonun baskılanması beklenir.
+ **Hiperkalsemi** olmasına rağmen **parathormon** yüksekse:
  - **Primer hiperparatiroidi, familyal hipokalsiürik hiperkalsemi** ve **tersiyer hiperparatiroidi** akla gelmelidir.

- **Hiperkalsemiye** bağlı klinikte:
  - Yorgunluk, depresyon, letarji, koma,
  - **ADH direnci ve poliüri**,
  - **Konstipasyon**, bulantı, kusma,
  - **QT kısalması**, 1.derece AV blok, Hipertansiyon, dijitale duyarlılıkta artış
  - **Akut pankreatit, peptik ülser**,
  - Nefrokalsinozis, nefrolitiazis görülebilir.

PRİMER HİPERPARATİROİDİ

- Toplumda hiperkalseminin **en sık** nedenidir.
- Genellikle **asemptomatik hiperkalsemi** araştırılırken tanı alır.
- Etiyolojide en sık **soliter paratiroid adenomları** ve ikinci sıklıkta **paratiroid hiperplazisidir.**
- **MEN1, MEN2A** ve hiperparatiroidizim çene tümörü sendromuna (HPT-JT) eşlik edebilir.

Klinik





Şekil: Hiperparatiroidinin klinik bulguları

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172.Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olan ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit edilen bir hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik

Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri

Tusem Q-book Soru Kitabı

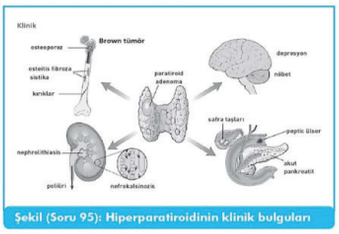
Tusem Q-book Soru Kitabı

Klinik Bilimler 172. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 231

95. Primer hiperparatiroidi hastasında aşağıdaki bulgulardan hangisinin görülmesi daha az olasıdır?

A) Hipofosfatemi
B) Nefrokalsinozis
C) Kafa kaidesinde atılmış pamuk manzarası
D) Kemikte Brown tümör
E) Poliüri

Hiperkalseminin toplumda en sık nedeni **primer hiperparatiroididir.** Dolayısıyla hiperkalseminin yol açabileceği bulgular (pankreatit, peptik ülser, poliüri, nefrokalsinozis gibi) primer hiperparatiroidide de görülür.



Şekil (Soru 95): Hiperparatiroidinin klinik bulguları

Primer hiperparatiroidide **kafa kaidesinde tuz-biber görünümü beklenir.**
Atılmış pamuk manzarası -----> Paget hastalığında olur.
Laboratuvarda;
PTH **yüksek**, kalsiyum **yüksek** ve fosfat **düşüktür**.
Klor **yüksekliği** ve bikarbonat **düşüklüğü** (hiperkloremik **metabolik asidoz**) olabilir.
Serum alkalen fosfataz düzeyi **yüksek** beklenir.



Şekil (Soru 95): Tuz-biber görünümü

Doğru Cevap: C

96. Asemptomatik hiperparatiroidisi olan bir hastada aşağıdakilerden hangisi cerrahi tedavi endikasyonu olusturmaz?

A) Serum kalsiyum değerinin normalin üst sınırının >1mg/dL üzerinde olması
B) Hastanın 50 yaşından küçük olması
C) DEXA'da T skorunun < - 1.5 olması
D) 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının > 400mg olması
E) GFR<60 olması

Asemptomatik hiperparatiroidi cerrahi endikasyonları:
Serum kalsiyum değerinin normalin >1mg/dl üzerinde olması
GFR<60ml/dk
24 saatlik idrar ca >400mg/gün
Nefrolitiazis varlığı
Osteoporoz varlığı (T skoru < -2.5)
Yaş<50

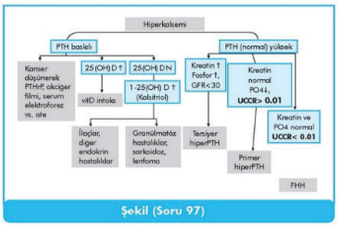
Doğru Cevap: C

97. Herhangi bir şikayeti olmayan otuz bir yaşında kadın hastada ılımlı CA yüksekliği ve eş zamanlı PTH yüksekliği saptanıyor. Daha önce paratiroid adenomu ön tanısı ile opere olmuş olan hastanın cerrahi materyalinde normal paratiroid dokusu izlendiği ve ailesinde de paratiroidektomi öyküsü öldüğü öğreniliyor.

Bu hastada öncelikle yapılması gereken tetkik aşağıdakilerden hangisidir?

A) DEXA ölçümü
B) 24 saatlik idrar Ca ölçümü
C) Boyun MR incelemesi
D) Paratiroid sintigrafisi
E) Menin gen sekansı

Kalsiyum yüksekken PTH düzeyi de yüksek olan bir hastada akla ilk gelmesi gereken tanı **primer hiperparatiroidi** olup ayırıcı tanıda da mutlaka **familyal hipokalsiürik hiperkalsemi** düşünülmelidir.
Tersiyer hiperapatiroidi de bu gruptadır ancak burada hastada ciddi bir böbrek yetmezliği olması beklenir.
Verilen vakada hastanın yoğun aile öyküsünün olması, yapılan cerrahi sonrasında dokuda adenom veya hiperplazi lehine bir bulgu izlenmeyip normal paratiroid dokusu saptanmış olması bizi primer hiperparatiroididen uzaklaştırıp, **familyal hipokalsiürik hiperkalsemiye** yönlendirmesi gerekir.
Bu iki durumun ayrımında ise algoritmada da görülebileceği gibi **idrar kalsiyum atılımı (Kalsiyum klirensi / kreatinin klirensi) çok** değerlidir.
Bu vakada artık diğer aile bireylerini de cerrahiye göndermek yerine idrar kalsiyum atılımını değerlendirerek familyal hipokalsiürik hiperkalsemi tanısı koymak en uygun yaklaşım olacaktır.



Şekil (Soru 97)

Doğru Cevap: B

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili

Midenin cajal hücrelerinden gelişirler. Prognozda esas olarak tümör büyüklüğü ve mitoz sayısı belirleyicidir. Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla imatinib kullanılır. KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır. Primer tedavi wedge rezeksiyonlardır.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

GENEL CERRAHİ — MİDE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ — TUSEM

- Klinik mide kanserine benzer. Ancak en sık semptom epigastrik ağrıdır. **Lenfomadaki B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri)** hastaların sadece %10'unda görülür. Tümör obstrüksiyon ve kanamaya yol açabilir. **Lenfadenopati ve/veya organomegali sistemik** hastalığı düşündürmelidir. Kesin **tanı endoskopi ve biyopsi** ile konur.
- Mide kanserlerine benzer bir yayılım paterni gösterir. Çevre organlara lokal invazyon, bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yapma eğilimindedir. Gastrik lenfoma tanısı konulunca, **sistemik lenfomayı ekarte etmek için akciğer, abdominopelvik tomografi ve kemik iliği biyopsisi** yaparak mide dışı hastalık dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır.
- Tedavi **kemoterapi ve radyoterapinin** beraber kullanılmasıdır. En yaygın kemoterapötik kombinasyonu **R-CHOP'dur (rituksimab, siklofosfamid, hidroksideunomisin [doksorubisin], Oncovin [vinkristin], prednizon).**

Klinik Bilimler 173. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 192

MALİGN GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR (GİST)

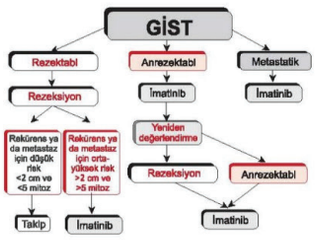
- Malign mide tümörlerinin %1'ini oluşturur. Malign GİST'lerin **2/3'ü midede** yerleşir. Diğer bölgelere göre daha iyi prognozludur. GIST'ler en yaygın olarak **midede (%40–60), ince bağırsakta (%20–40) ve kolon / rektumda (%5–15)** ortaya çıkarlar. **Cajal'ın interstisyel hücresinden (kas tabakası içinde; pacemaker)** köken alır. Bu yüzden eskiden leiyomiyom ve leiyomiyosarkom olarak isimlendirilmiştir.
- Endoskopik biyopsi sonucunda immünohistokimyasal **c-KIT (CD 117) (%95) ve anoktamin-1 (%98)** pozitif boyanma saptanır. Hastaların %70–90'ı insan progenitör hücre antijeni olan **CD 34 pozitifliği vardır.** Bir tirozin kinaz olan **PDGF reseptör A da pozitif** bulunabilir. DOG-1 ve vimentin pozitiftirler. Bu tümörler **nadiren aktin (%20–30), S100 (%2–4) ve dezmin (%2–4) için pozitif boyanır. Aktin ve dezmin esasında düz kas tümörlerinin belirteçleridir.**
- **KIT veya PDGFRA mutasyonları olmayan GIST'lerde, mitokondriyal süksinat dehidrojenaz (SDH) kompleksinin bileşenlerini kodlayan genler en sık etkilenir.** Bu mutasyonlar, SDH fonksiyonunun kaybına neden olur ve **hem GIST hem de paraganglioma** için artmış risk sağlar. **SDH kaybı, reaktif oksijen türlerinin artan üretimi, hipoksi kaynaklı faktörün (HIF) aktivasyonu ve artan bağımlılık** dahil olmak üzere bir dizi metabolik değişikliğe neden olur.
- Epitel hücre stromal GIST, midede ortaya çıkan en yaygın hücre tipidir ve **hücresel iğ tipi** en yaygın olanıdır. Glomus tümör tipi sadece midede görülür. Yavaş büyüyen, submukozal tümörlerdir. Hastalara yapılan endoskopide **santral ülserasyon alanı** içeren, **pürüzsüz görünen, yuvarlak, submukozal bir tümör** tespit edilir. Çoğu midenin **korpusunda** yerleşir, genellikle **tek lezyondur.** Küçük lezyonlar genellikle tesadüfen saptanır. Daha büyük tümörler kilo kaybı, karın ağrısı, dolgunluk, erken doygunluk ve kanamaya neden olabilir ve karında palpe edilen kitle oluşturabilirler. En sık **epigastrik ağrı ve kanama** ile başvururlar.
- Tanı **endoskopik biyopsi** ile konur. **Lenfatik yayılım nadiren** görülür; **esas yayılım yolu hematojendir. Karaciğer ve akciğer metastazları gelişebilir.**
- GIST, **Carney-Stratakis sendromu** (GIST ve paraganglioma), **Carney triadı** (GIST, paraganglioma ve pulmoner kondroma) veya **tip 1 nörofibromatozis** (GIST, nörofibroma, glioma ve malign periferik sinir kılıfı) ve **von Hippel–Lindau hastalığı** ile birlikte nadiren ortaya çıkabilir.
- **Carney Sendromu** ise, miksomalar (kalpte, deride, meme dokusu), ciltte pigmentasyonlar, memenin miksoid fibroadenomları ve endokrin neoplazileri içeren herediter otozomal dominant geçişli bir hastalık kompleksidir.

Tedavi

- **Tümör >2 cm: Cerrahi.** Tümör büyüklüğüne bağlı olarak **geniş lokal eksizyon, enükleasyon, sleeve gastrektomi veya total gastrektomi ± çevre organların en bloc rezeksiyonu.**
- **Tümör <2 cm:** Tartışmalıdır. **Yüksek riskli (ülserasyon, heterojenite, irregular sınır)** ise **cerrahi** önerilirken; **düşük risklilerde EUS ile 6–12 ay aralıklarla takip önerilir.**

GİST'de agresif davranış riski

Tip	Boyut	Mitoz (50HPF)
Çok düşük risk	<2 cm	<5
Düşük risk	2-5 cm	<5
Orta risk	<5 cm	6-10
	5-10 cm	>5
Yüksek risk	>10 cm	Herhangi mitotik indeks
	Herhangi boyut	>10



- Mitotik oran >5/50 HPF, nüksün en güçlü göstergesidir. Nüks riski yüksek olan hastalar, imatinib direnci ile ilişkili bir PDGFRA D842V mutasyonunun varlığı hariç, adjuvan imatinib ile tedavi edilmelidir. 3 yıllık tedavi süresinin 1 yıldan daha üstün olduğu kanıtlanmıştır.

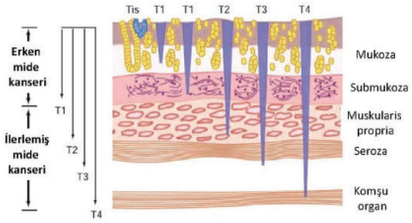
192

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili
Midenin cajal hücrelerinden gelişirler. Prognozda esas olarak tümör büyüklüğü ve mitoz sayısı belirleyicidir. Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla imatinib kullanılır. KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır. Primer tedavi wedge rezeksiyonlardır.

- Uzak metastazların saptanmasında **BT** ve/veya **FDG-PET** kullanılır.
- Mide kanserinin takibinde tümör markeri olarak **CEA ve CA 72-4** kullanılabilir.



Şekil: Mide kanserinde evrelemede en duyarlı yöntem EUS !!!

Tedavi

- Submukozaya sınırlı tümörlerde **endoskopik rezeksiyon** yapılabilir.
- Operabl hastada küratif tedavi **cerrahi rezeksiyondur.**
- Uzak metastaz varlığında **palyatif** olarak sistemik tedavi verilebilir (5-Fluorourasil temelli KT).

MİDE LENFOMASI

- Non-Hodgkin lenfomaların ekstra-nodal olarak en sık yerleştiği yer **midedir.**
- En sık **MALToma** ve **Diffüz** büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) görülür.
- MALToma **low grade** bir **B hücre** kaynaklı lenfomadır. Etiyolojisinde en önemli faktör **H.Pylori** enfeksiyonudur.
- Midede sınırlı erken evre MALToma tedavisinde **H.Pylori eradikasyon tedavisi** verilir.

Klinik Bilimler 173. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 352

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR (GİST)

- **Cajal** hücrelerinden kaynaklanır. GİS'de en sık görülen **mezenkimal** tümör GİST'lerdir.
- **En sık midede, i**kinci sırada ise **ince bağırsakta** (en sık jejunumda) yerleşir.
- Tanıda **submukozal yerleşimli** olabildiği için **EUS** çok değerlidir.
- **C-kit + (CD 117)** beklenir. Daha az oranda **PDGFR alfa** (platelet-derived growth factor receptor) mutasyonu olabilir.
- **Prognostik faktörler:**
  - **Tümör boyutu**
  - **Tümör yerleşim yeri** (İnce bağırsak kötü prognoz)
  - **Mitoz sayısı**
- Esas tedavisi **cerrahidir.** Metastatik hastalarda **İmatinib** kullanılır (Sunitinib, Regorafenib gibi multi-firozin kinaz inhibitörleri de kullanılabilir).
- **Exon 11 mutasyon** varlığı İmatinib tedavisine **iyi yanıtla** ilişkilidir.



ÜST VE ALT GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

TANIMLAR

- **Treitz ligamentinin** üzerinden olan kanamalar (özofagus, mide, duodenum) **üst GİS kanama;** altından olan kanamalar ise **alt GIS kanama** olarak tanımlanır.
- **Hematemez**
  - Kanlı kusmayı tarifler. Taze kırmızı renkli (**şiddetli kanama gösterir)** veya **kahve telvesi** (yavaş, hafif kanama) şeklinde olabilir.
  - Üst GİS kanama bulgusudur. Pilorun distalinden olan kanamalarda hematemez görülmeden melena görülebilir.

352

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili
Midenin cajal hücrelerinden gelişirler. Prognozda esas olarak tümör büyüklüğü ve mitoz sayısı belirleyicidir. Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla imatinib kullanılır. KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır. Primer tedavi wedge rezeksiyonlardır.

- MALTomalar uzun süre kalırsa diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşebilir. Bu durum özellikle p53 ve p16 mutasyonları ile ilişkilidir.

- **Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL):**
  - Yüksek dereceli mide lenfomalarının çoğu **DBBHL**'dir.
  - Midedeki primer lenfomaların ikinci en sık görülen tipidir.
  - Düşük dereceli lenfomaların (MALToma, foliküler lenfoma veya KLL/SLL) transformasyonu ile gelişebilir.
  - **H. pylori infeksiyonuna** bağlı geliştiği düşünülmektedir.
  - Lenfositlerin diffüz infiltrasyonu vardır ancak mide pit ve glandları korunmuştur.
  - MALToma'nın aksine lenfoepitelyal lezyon sık görülen bir bulgu değildir.

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (NET)

- NET'ler vücutta en sık **GIS'de** görülür ve %40'ından fazlası **ince bağırsakta** gelişir. GIS'ten sonra ikinci sıklıkla **trakeobronşiyal sistem** ve **akciğerlerde** görülür.
- Gastrointestinal NET'lerin pik insidansı **6. dekattır.**
- Nöroendokrin tümörler **intramural** veya **submukozal polipoid** kitleler oluştururlar.
- Midede tipik olarak **oksintik mukozada** gelişirler. Yüzeyindeki mukoza sağlam veya ülsere olabilir. Bağırsakta gelişenler mezenterin içine invaze olurlar.
- **Mide NET'lerin Subtipleri:**
  - Histamin salgılayan ECL hücreli NET (tip1, tip2, tip 3) → **korpus/fundusta**
  - **Tip 1:** otoimmün atrofik gastrit zemininde gelişir.
  - **Tip 2:** Gastrinoma zemininde gelişir. (MEN1, Zolinger Ellison sendromu)
  - **Tip 3:** Normal oksintik mukozadan gelişir.
  - Somatostatin salgılayan D hücreli NET → **antrumda**
  - Gastrin salgılayan G hücreli NET → **antrumda**
  - Seratonin salgılayan EC hücreli NET → **korpus, fundus, antrumda**
  - Nöroendokrin karsinom (küçük hücreli ve büyük hücreli) → **midenin her yerinde ancak sıklıkla antrum ve kardiya.**
- **Histolojik** olarak iyi differansiye NET'ler **tuz biber kromatin** paternine sahip **oval yuvarlak çekirdekli, pembe dar granüler stoplazmalı hücrelerin adalar, kordonlar** ve **tabakalarını** içerir. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri kromogranin A ve sinaptofizinle pozitiftir. Az differansiye nöroendokrin tümörler **(nöroendokrin karsinom)** mitoz oranı ve Ki 67 proliferasyon indeksi yüksektir. Nöroendokrin karsinomlar ekstraintestinal bölgelerdekine benzer şekilde p53 ve RB mutasyonları sıktır.
- Gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde **en önemli prognositik faktörler** histolojik differansiyasyon derecesi, Ki 67 proliferasyon indeksi ve mitoz sayısıdır. Davranışı etkileyen diğer önemli faktörler tümörün boyutu, hücre tipi, lokalizasyonu ve bölge spesifik evresidir.
  - **Mide ve duodenumdaki** NET'ler nadiren metastaz yapar ve genellikle rezektable'dır.
  - İleum ve jejenumdaki NET'ler sıklıkla multiple ve agresiftir.
  - **Kolon ve appendikstaki NET'ler genellikle insidental saptanırlar. Appendikste saptananlar her yerde görülebilir ve**

Klinik Bilimler 173. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 229

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLER (GIST)

- GIST'ler muskülaris propriada bulunan ve motoliteyi kontrol eden **interstisyel Cajal (pacemaker hücreleri) hücrelerinden** köken alır ve abdomenin en sık **mezenkimal tümörüdür.**
- En sık **mideden** köken alır. İkinci sıklıkla ince bağırsaktan (özellikle duodenum) gelişir.
- GIST'lerin yaklaşık **%95'inde** tirozin kinaz reseptörü **KIT** geninde mutasyon vardır ve mutasyonlu tümör hücreleri **CD117** ile **pozitif** boyanır. %8'inde **PDGFRA** mutasyonu vardır. Bunların dışında **mitokondriyal suksinat dehidrogenaz** (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) mutasyonları da görülebilir. Süksinat dehidrogenaz kaybına neden olan bu mutasyonlar, GIST ve paraganglioma riskini arttırır. **(Carney-Stratakis sendromu)**

- GIST'lerin pik insidansı 6. dekattır. Çocuklarda çok nadirdir. Çocuklarda **Carney triadında** (paraganlioma, GIST, pulmoner kondrom) bir komponent olabilir ve kız çocuklarında daha sıktır. Yine **Nörofibromatozis Tip 1**'de görülebilir.
- Mide GIST'leri 30 cm çapa ulaşabilir. Bunlar öncelikle **muskülaris propriaya** veya **submukozayı** tutar. Genellikle iyi sınırlı, soliter ve etsi tümörlerdir. Üzerindeki mukoza sıklıkla ülseredir. Metastazları karaciğer ve peritoneal kavitede **multiple serozal nodül** oluşturur ancak batın dışına yayılım nadirdir.

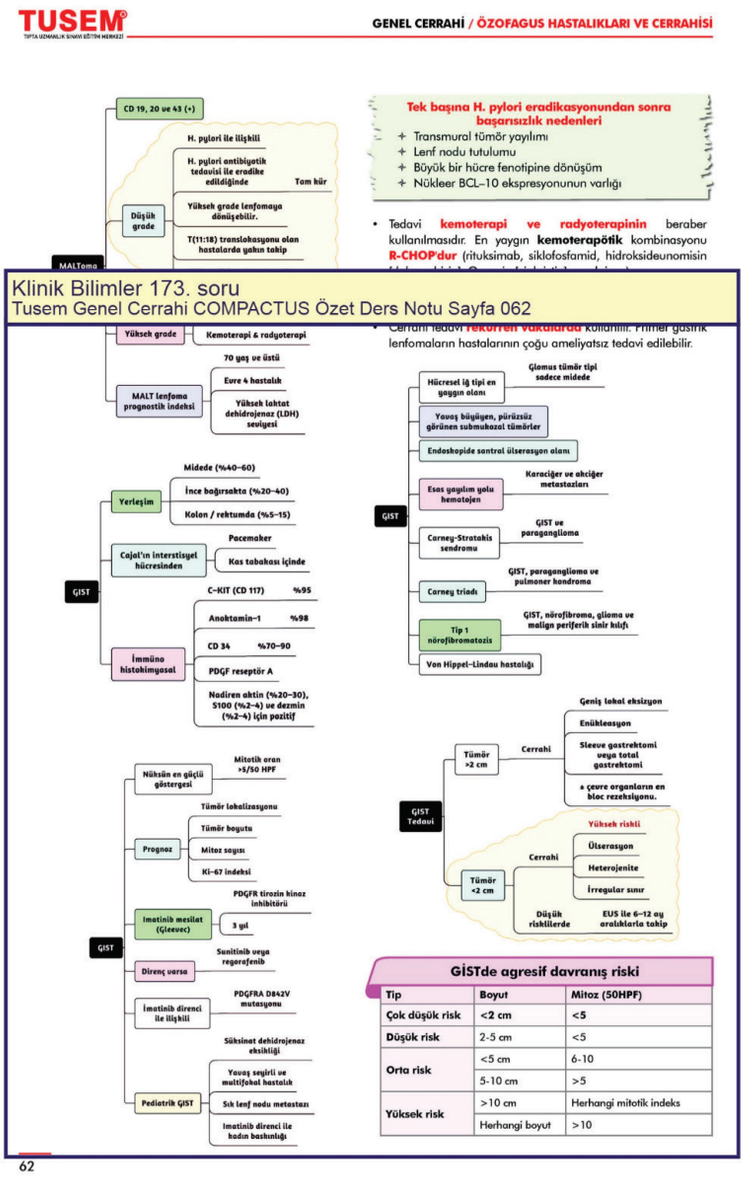
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili

Midenin cajal hücrelerinden gelişirler. Prognozda esas olarak tümör büyüklüğü ve mitoz sayısı belirleyicidir. Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla imatinib kullanılır. KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır. Primer tedavi wedge rezeksiyonlardır.

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



İLGİLİ NOTLAR

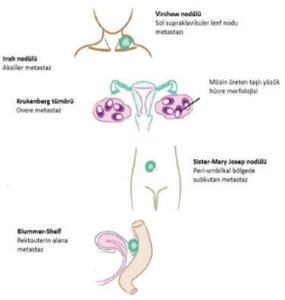
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili

Midenin cajal hücrelerinden gelişirler. Prognozda esas olarak tümör büyüklüğü ve mitoz sayısı belirleyicidir. Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla imatinib kullanılır. KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır. Primer tedavi wedge rezeksiyonlardır.

Klinik

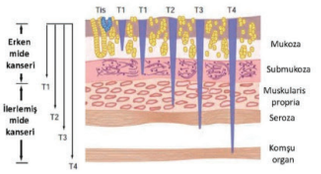
- Epigastrik ağrı, disfaji, **kilo kaybı**, bulantı, kusma
- Özellikle **müsinöz** kanserlerde **DİK ve migratuar tromboflebit (Trousseau sendromu),**
- **Paraneoplastik olarak;**
- **Akantozis nigricans**
- **Leser trelat bulgusu:** yaygın seboreik keratoz



Şekil: Mide kanseri klinik bulgular

Tanı ve Evreleme

- Hematojen yolla en sık **karaciğere** metastaz,
- Tanı **endoskopi ve biyopsi ile koyulur.**
- Mide kanserinde **lenf nodu tutulumundan bağımsız** olarak kitle **submukozayı aşmadıysa "Erken evre mide kanseri"** olarak kabul edilir.
- **T evresini değerlendirmede** en duyarlı görüntüleme yöntemi **endoskopik ultrasonografidir (EUS).**
- Uzak metastazların saptanmasında **BT** ve/veya **FDG-PET** kullanılır. Tm marker----> **CEA ve CA 72-4.**



Şekil: Mide kanserinde evrelemede en duyarlı yöntem EUS !!!

Tedavi

- Submukozaya sınırlı tümörlerde **endoskopik rezeksiyon** yapılabilir.
- Operabl hastada küratif tedavi **cerrahi rezeksiyondur.**
- Uzak metastaz varlığında **palyatif** olarak sistemik tedavi verilebilir (5-Fluorourasil temelli KT).

MİDE LENFOMASI

- En sık **MALToma** ve **Diffüz** büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) görülür.

Klinik Bilimler 173. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 153

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR (GİST)

- **Cajal** hücrelerinden kaynaklanır. GİS'de en sık görülen **mezenkimal tümör** GİST'lerdir.
- **En sık midede,** ikinci sırada ise **ince bağırsakta** (en sık jejunumda) yerleşir.
- Tanıda **submukozal yerleşimli** olabildiği için **EUS** çok değerlidir.
- **C-kit + (CD 117)** ve daha az oranda **PDGFR alfa** + beklenir.
- **Prognostik faktörler:**
  - **Tümör boyutu, tümör yerleşim yeri** (İnce bağırsak kötü prognoz)
  - **Mitoz sayısı**
- Esas tedavisi **cerrahidir.**
- Metastatik hastalarda **İmatinib** kullanılır (**Exon 11** mutasyonu **iyi yanıtla** ilişkilidir).



ÜST VE ALT GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

TANIMLAR

- **Treitz ligamentine** göre **üst GİS kanama** ve **alt GİS kanama** olarak tanımlanır.
- **Hematemez:** Kanlı kusma (**kahve telvesi** şeklinde olabilir). Üst GİS kanama bulgusudur.
- **Melena:** Siyah, cıvık, yapışkan ve pis kokulu dışkılamadır.
  - **Üst GİS** kanamalarda (**en sık bulgusudur**) ve proksimal alt GİS kanamalarda görülür.
- **Hematokezya:** Rektal yoldan taze kırmızı kan gelmesidir.
  - Sıklıkla **alt GİS** kanama bulgusudur. **Şiddetli üst GİS kanamalarda da** görülebilir.

ÜST GİS KANAMA

- **En sık -----> peptik ülser** kanamasıdır. **Masif** üst GİS kanamanın **en sık -------> özofagus ve mide varisi**

Üst GİS Kanama Nedenleri (Sıklık Sırasına Göre)

• **Peptik ülser (en sık)**	• Dieulafoy lezyonu (submukozal arteryel lezyon)
• **Özofagus ve mide varis kanaması (masif kanamanın en sık nedeni)**	• Aorto-enterik fistül
• Erozif özofajit	• Hemobilia (Bilier kolik + sarılık + hematemez ----> **Quincke triadı**
• Özofagus ve mide kanserleri	
• Mallory-Weiss	

KLİNİK VE TANI VE TEDAVİ

- **Üst GİS kanama ile başvuran bir hastada siroz düşündüren bulguların** varlığına özellikle dikkat edilmelidir. Bu durumda **varis kanaması** düşünülüp ona yönelik spesifik tedavilerin uygulanması gerekebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili

Midenin cajal hücrelerinden gelişirler. Prognozda esas olarak tümör büyüklüğü ve mitoz sayısı belirleyicidir. Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla imatinib kullanılır. KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır. Primer tedavi wedge rezeksiyonlardır.

MİDENİN MALİGN TÜMÖRLERİ

GASTRİK ADENOKARSİNOM

- Midenin en sık görülen malign tümörü **adenokarsinomdur**. En sık yerleşim antrumdur.

Gastrik Adenokarsinomların Lauren Sınıflaması

	İntestinal Tip Mide kanseri	Diffüz Tip Mide Kanseri (GENETİK!!!)
Kronik gastrit ilişkisi	• **Kronik gastrit** zemininde intestinal metaplazi, displazi ve adenomlar öncüldür.	• Kronik gastrit ile ilişki göstermez. (çevresel değil!)
Differansiyasyon	• Diffüz tipe göre **daha iyi** diferansiyasyon gösterir.	• **Kötü diferansiyedir.**
Yaş ve Cinsiyet	• İleri yaş erkeklerde daha sık	• Kadın ve erkeklerde benzer oranlarda ve daha çok gençlerde görülür.
Predispozan Gen Mutasyonu	• **WNT** gen yolağında mutasyon; bu mutasyon neticesinde **APC** gen mutasyonu ve **beta-kateninde** artış	• CDH geni (E-cadherin) mutasyonu
Histoloji	• Histolojik olarak glandlar ve solid adacıklar (iyi diferansiye) oluşturan malign tümörlerden oluşur. Hücreler bağırsak epitel hücrelerini andırır.	• E-cadherin kaybına bağlı hücreler tek tek dağılır, gland oluşumu beklenmez. **Mide duvarının tamamı** infiltre olur **(desmoplastik reaksiyon).** Tümör hücrelerinde müsin vakúolleri çekirdeği köşeye iterek tipik **taşlı yüzük** görünümüne neden olur. Mide duvarı sert **(linitis plastika)**

Erken mide kanseri: Lenf nodu metastazına bakılmaksızın invazyon derinliği en fazla **submukozaya sınırlı** olan tümörlere denir. Tedavi edilmezse ileri mide kanserlerine dönüşür. Prognozu **çok iyidir.**

GASTRİK LENFOMA

- Ekstranodal lenfomalar vücutta en sık GİS'de gelişir. En sık geliştiği organ ise **midedir.**
- **Midede en sık** görülen lenfoma **MALT lenfoma** (ekstranodal marjinal zon lenfoma)'dır.

MALT Lenfoma (MALToma)

- **H. pylori** ilişkili **kronik inflamasyon** zemininde gelişir. En sık **t(11;18) translokasyonu** görülür. t(1;14) ve **t(11;18) varsa H.pylori eradikasyonu ile gerilemez** ve **kemoterapiye daha kötü yanıt verir.**
- Lenfositlerin glandları infiltre etmesi ile **lenfoepitelyal lezyon** meydana gelir. Tümör hücreleri CD20 ve CD 19 pozitiftir; CD5, CD10, BCL-6, Cyclin D1 negatiftir. CD43 pozitifliği sıktır.
- Diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşebilir.

KARSİNOİD TÜMÖR (NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER) (NET)

- Vücutta en sık **GİS'de** görülür ve en sık **ince bağırsakta** gelişir. İkinci sıklıkla **trakeobronşiyal sistem** ve **akciğerlerde** görülür. Pik insidansı **6. dekattır. İntramural submukozal polipoid** (sert, sarı) kitleler oluştururlar.
- Yüzeydeki mukoza sağlam/ülsere olabilir. Oİ atrofik gastrit, MEN1, Zollinger Ellison sendromu risk faktörüdür.
- İyi differansiye nöroendeokrin tümörlerdir. **En önemli prognositik faktörler** histolojik differansiyasyon derecesi, Ki 67 proliferasyon indeksi ve mitoz sayısıdır.
- **Mide ve duodenumdaki** NET'ler nadiren metastaz yapar ve genellikle rezektable'dır.
- İleum ve jejenumdaki NET'ler sıklıkla multiple ve agresiftir.

Klinik Bilimler 173. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 066

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLER (GIST)

- **İntertisyel Cajal (pacemaker hücreleri) hücrelerinden** köken alır ve abdomenin en sık **mezenkimal tümörüdür.** En sık **mideden** köken alır.
- **%95'inde** tirozin kinaz reseptörü **KIT** geninde mutasyon vardır ve mutasyonlu tümör hücreleri **CD117** ile **pozitif** boyanır. %8'inde **PDGFRA** mutasyonu vardır. Bunların dışında **mitokondriyal suksinat dehidrogenaz** (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) mutasyonları da görülebilir. Süksinat dehidrogenaz kaybına neden olan bu mutasyonlar, GIST ve paragangloma riskini arttırır. **(Carney-Stratakis sendromu)**
- Pik insidansı 6. dekattır. Sıklıkla asemptomatiktir, insidental tanı alır. **Carney triadında** (paraganlioma, GIST, pulmoner kondrom) ve **Nörofibromatozis Tip 1**'de görülebilir.
- Üzerindeki mukoza sıklıkla ülseredir. **Histolojik** olarak **iğsi** hücreli, **epiteloid** hücreli veya **mikst** tipte olabilir. Tanıda en önemli markır **CD 117 (KIT)** boyasıdır. Mide GIST'lerin %95'inde pozitiftir. %70-85 oranında **CD34** pozitiftir. Klor kanal proteini olan DOG1 (Anoctamine) GIST'ler için oldukça spesifik bir markır'dır.
- Prognoz **tümör boyutu, lokalizasyon** ve **mitoz** sayısı ile ilişkilidir.
- Mide GIST'leri bağırsakta gelişenlere göre **daha iyi prognozludur; imatinibe** duyarlıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili
Midenin cajal hücrelerinden gelişirler. Prognozda esas olarak tümör büyüklüğü ve mitoz sayısı belirleyicidir. Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla imatinib kullanılır. KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır. Primer tedavi wedge rezeksiyonlardır.

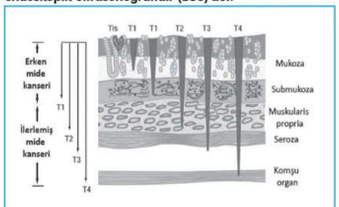
Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

57. Metastatik olmayan bir mide kanserinde erken-ileri evre ayrımını yapıp tedavi planını şekillendirmekte aşağıdaki görüntüleme yöntemlerinden hangisi daha değerli bilgi sağlar?

A) EUS
B) Toraks + Batın + Pelvik BT
C) FDG PET-BT
D) Gastroskopi
E) ERCP

Mide kanserinde tanı **endoskopi ve biyopsi ile koyulur.**
Metastatik olmayan bir mide kanserinde **lenf nodu tutulumundan bağımsız** olarak kitle **submukozayı aşmadıysa "Erken evre mide kanseri"** olarak kabul edilir. Dolayısıyla bu evrelendirmeyi yapmakta yani **T evresini değerlendirmede** en duyarlı görüntüleme yöntemi **endoskopik ultrasonografidir (EUS)'dur.**



Şekil (Soru 57): Mide kanserinde evrelemede en duyarlı yöntem EUS!!!

Uzak metastazların saptanmasında **BT** ve/veya **FDG-PET** kullanılır. Tm markerı-----> **CEA ve CA 72-4.**

Doğru Cevap: A

58. Metastatik mide kanserinin tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin varlığı tedavi kararını etkiler?

A) EGFR mutasyonu
B) Her-2 ekspresyonu
C) RAS mutasyonu
D) BRCA mutasyonu
E) E-cadherin mutasyonu

HER-2 ekspresyonunun değerli olduğu kanserlerin başında **meme kanseri** ve sonrasında **mide kanseri** gelir. Bu kanserlerde eğer artmış HER-2 ekspresyonu saptanırsa buna yönelik **Trastuzumab, Pertuzumab** gibi tedavi seçenekleri kullanılabilir.
EGFR mutasyonunun tedavide en önemli olduğu kanser **küçük hücreli dışı (adenokanser) akciğer kanseridir.**
RAS mutasyonu ----> **Kolon kanserinde** tedavi kararını etkiler.
E-cadherin mutasyonu **diffüz tip mide kanserinde** beklenir ancak bu mutasyonun var olması ona spesifik bir tedavi seçeneği olmadığı için tedavi kararını etkilemez. **Doğru Cevap: B**

59. Elli bir yaşında kadın hasta, yutma güçlüğü nedeniyle yapılan gastroskopide mide antrumunda submukozal yerleşimli kitle saptanıyor.

Hastaya yapılan biyopsi sonucunda tümörde hangi mutasyonun saptanması patoloğun gastrointestinal stromal tümör tanısı koymasını destekler?

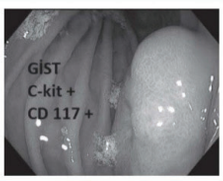
A) C-Kit
B) EGFR
C) VEGFR
D) BRAF
E) ALK

Klinik Bilimler 173. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 290

60. Aşağıdakilerden hangisi Gastrointestinal stromal tümörlerde kötü prognoz ile ilişkili değildir?

A) Tümör boyutunun artması
B) Tümörün mide yerleşimli olması
C) Tümörde mitotik aktiviteinin yüksek olması
D) PDGFR alfa mutasyon varlığı
E) Tümörde rüptür varlığı

Gastrointestinal Stromal Tümör (GİST) **Cajal** hücrelerinden kaynaklanır. GİS'de en sık görülen **mezenkimal tümör** GİST'lerdir.
En sık midede, ikinci sırada ise **ince bağırsakta** (en sık jejunumda) yerleşir.
Tanıda **submukozal yerleşimli** olabildiği için **EUS** çok değerlidir.
C-kit + (CD 117) beklenir. Daha az oranda **PDGFR alfa** (platelet-derived growth factor receptor) mutasyonu olabilir. PDGFR alfa mutasyon varlığı **imatinib direnci** ile ilişkilidir.



Şekil (Soru 60)

Prognostik faktörler:
Tümör boyutu
Tümör yerleşim yeri (İnce bağırsak kötü prognoz, mide yerleşimli olması daha iyi prognoz ile ilişkili)
Mitoz sayısı
Rüptür varlığı
Esas tedavisi **cerrahidir.** Metastatik hastalarda **İmatinib** kullanılır (Sunitinib, Regorafenib gibi multi-tirozin kinaz inhibitörleri de kullanılabilir). **Exon 11 mutasyon** varlığı İmatinib tedavisine **iyi yanıtla** ilişkilidir. **Doğru Cevap: B**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili

Midenin cajal hücrelerinden gelişirler. Prognozda esas olarak tümör büyüklüğü ve mitoz sayısı belirleyicidir. Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla imatinib kullanılır. KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır. Primer tedavi wedge rezeksiyonlardır.

Klasik olarak tümör evrelemelerinde tümörün çapı kullanılan kriterlerden biridir. Ama her tümörde kullanılmaz

- Mide kanseri histopatolojik olarak adenokanserdir ve en sık küçük kurvatur üzeri antrumdan ortaya çıkar.
- Diffüz (kötü) ve intestinal (iyi) olarak sınıflanır
- Mide kanserinin evrelemesinde bakılan kriterler invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve uzak metastazdır.

Mide kanserinde en güçlü prognostik göstergeler, **invazyon derinliği** ile **lenf nodu ve uzak metastazların yaygınlığıdır. (2025 Robbins)**

Doğru Cevap: B

42. I. Lenf nodu metastazı olan mukozada sınırlı kanser
II. Lenf nodu metastazı olmayan submukozaya ulaşmış kanser
III. Lenf nodu metastazı olmayan muskularis propriaya ulaşmış kanser

CTS FOCUS

Yukarıdakilerden hangisi/hangileri erken evre mide karsinomu olarak sınıflandırılır?

A) Yalnız I B) Yalnız II C) Yalnız III
D) I ve II E) II ve III

Muskularis propria submukozanın altındadır ve erken mide kanseri döneminde tutulmamıştır.

Erken mide kanseri, lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın, **mide mukozasında ya da submukozasında sınırlı** olan tümörü ifade eder. Tümörün bu dönemde yakalanması durumunda prognoz çok iyidir.

Submukozanın da derinine inen, muskularis propria ya da seozaya ulaşmış mide kanseri ileri evredir.

Lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın, mide mukozası ya da submukozasında sınırlı olan tümöre ne denir... Erken mide kanseri

Doğru Cevap: D

43. Mide duvarını lümende ekzofitik kitle oluşturmaksızın diffüz olarak tutarak, duvarda yaygın kalınlaşmaya neden olan tümörün makroskopik görünümüne ne ad verilir?

A) Ülserovejetan B) Polipoid
C) Linitis plastika D) Nodüler
E) Mukozal plak

Linitis plastika, özellikle difüz tip mide kanserinde görülür ve mide duvarının sertleşmesine neden olur.

Ülserovejetan: Mukoza yüzeyinde ülserasyon ve polipoid büyümeyle karakterize lezyonlar için kullanılır.

Polipoid: Lümene doğru büyüyen kitleler için geçerlidir.

Nodüler: Çok sayıda düzensiz çıkıntı içeren yüzeysel büyüme gösteren kitlelerdir.

Mukozal plak: Yüzeyde sınırlı, ince, lezyonları tanımlar.

Doğru Cevap: C

44. Midede en sık görülen malign lenfoma türü aşağıdakilerden hangisidir?

A) Burkitt lenfoma
B) MALT lenfoma
C) Hodgkin lenfoma
D) Küçük lenfositik lenfoma
E) Anaplastik büyük hücreli lenfoma

MALT lenfoma (mukoza ile ilişkili lenfoid doku kaynaklı lenfoma), H. pylori ile ilişkili olarak midenin en sık görülen lenfoma tipidir. En sık **t(11;18)** görülür. Daha az oranda t(l;14), t(14;18) ve t(3;14) saptanabilir. Histolojik olarak, **mide MALToması, lamina propriada yoğun lenfositik infiltrasyon** şeklinde görülür. **Neoplastik lenfositler, mide glandlarını infiltre ederek lenfoepitelyal lezyonlar** oluşturur. **(2025 Robbins)**

Burkitt lenfoma: Özellikle çocuklarda ve immünsüprese hastalarda abdominal tutulumu olan agresif lenfomalardır.

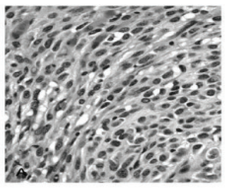
Hodgkin lenfoma: Mideye primer olarak yerleşmesi son derece nadirdir.

Küçük lenfositik lenfoma: Genellikle sistemik yayılım gösterir.

Anaplastik büyük hücreli lenfoma: mide için tipik değildir.

Doğru Cevap: B

45. Mide duvarında submukozal yerleşimli iğsi veya epitelioid hücrelerden oluşan tümörün CD117 mutasyonu içerdiği saptanıyor.



Biyopsi görünümü yukarıda verilen tümörün en olası hücresel kaynağı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Cajal interstisyel hücreleri
B) Myofibroblastlar
C) Schwann hücreleri
D) Düz kas hücreleri
E) İndiferansiye mezenkimal hücreler

CD117 (c-KIT) pozitifliği, Cajal hücrelerinden kaynaklanan GIST için oldukça özgül bir bulgudur.

Myofibroblastlar: Leiomyosarkom gibi diğer mezenkimal tümörlerin kökenidir.

Schwann hücreleri: Nörojenik tümörlerin (ör: schwannoma) kaynağıdır.

Düz kas hücreleri: Leiomyoma veya leiomyosarkom ilişkili

Klinik Bilimler 173. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 179

46. Gastrointestinal sistemde en sık görülen mezenşimal tümör için aşağıda verilen ifadelerden hangisi yanlıştır?

CTS FOCUS

A) En sık midede görülür
B) Gençlerde Carney triadına eşlik edebilir
C) İnterstisyel Kajal hücrelerinden gelişir
D) En sık görülen mutasyon EGFR'dir
E) En önemli prognoz kriterleri mitotik indeks, tümör çapı ve yerleşim yeridir

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili

Midenin cajal hücrelerinden gelişirler. Prognozda esas olarak tümör büyüklüğü ve mitoz sayısı belirleyicidir. Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla imatinib kullanılır. KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır. Primer tedavi wedge rezeksiyonlardır.

Klinik Bilimler 173. soru
Tusem Patoloji Q-book Soru Kitabı
Sayfa 180

Gastrointestinal stromal tümörler daha önce birçok kez c-KIT protoonkogen mutasyonu nedeniyle TUS'ta sorulmuştu. Prognoz kriterlerini hem de formatlı bir soru ile ilk kez görüyoruz.

Gastrointestinal tümörler (GIST), gastrointestinal sistemin pace-maker hücreleri olan **Cajal hücrelerinden** gelişen tümörlerdir. Abdomendeki **en sık** mezenkimal tümörlerdir ve **en sık midede** görülür. En sık **C-KIT (CD117)** mutasyonu görülür. 2.en sık mutasyon **PDGFR alfa** mutasyonudur. İmmünhistokimyasal olarak CD34, DOG-1 ve vimentin pozitiftirler.

Gençlerde görülen formu **Carney triadına** eşlik eder. Bu triad genç kadında görülür, **gastrik GİST, paragangliyoma, pulmoner kondrom** eşlik eder.

GIST için prognostik faktörler:

- Mitotik indeks
- Tümör boyutu
- Yerleşim yeri (ince bağırsak yerleşimliler mide yerleşimli tümörlere göre daha kötü prognozludur)

EGFR mutasyonu, akciğer adenokarsinomunda sıklıkla görülür. HER (ERB-B2) mutasyonu meme ve over tümörlerinde görülür.

Gastrointestinal sistemin interstisyel Kajal hücrelerinden gelişen, sıklıkla C-KIT mutasyonu içeren ve mitoz-tümör boyutu ve tümörün yerleşim yeri ile prognozu belirlenen tümör hangisidir... Gastrointestinal stromal tümör

Doğru Cevap: D

47. I. Tümör çapı
II. Mitotik indeks
III. Anatomik lokalizasyon

Gastrointestinal stromal tümörlerde prognozun belirlenmesinde yukarıda verilen özelliklerinden hangisi/hangileri dikkate alınır?

A) Yalnız I B) Yalnız III C) I ve II
D) II ve III E) I, II ve III

Gastrointestinal stromal tümörlerde (GIST) prognozu etkileyen üç ana faktör tümör çapı, mitotik indeks ve anatomik lokalizasyondur.

- **Tümör çapı** (örneğin 5 cm üzeri kötü prognoz göstergesi)
- **Mitotik indeks**
- **Anatomik lokalizasyon** (Mide GIST'leri bağırsakta gelişenlere göre daha iyi prognozlu)

Doğru Cevap: E

İNCE BAĞIRSAK VE KOLON HASTALIKLARI

48. **Melanozis koli için aşağıdakilerden hangisi doğru değildir?**

CTS FOCUS

A) Kalın bağırsak makrofajlarında sarı-kahverengi pigment birikimidir
B) Antrakinon grubu laksatif kullanımına bağlı oluşabilir
C) Kolon epitelinde artmış apoptozise sekonder görülebilir
D) Benign bir lezyondur
E) Biyopside submukozal sinir pleksuslarında hiperplazi görülür

Melanozis koli, ankrakinon grubu laksatif kullanımına veya kolon epitelinde artmış apoptozise sekonder gelişen, kolonik makrofajlarda melanin (lipofuskin) benzeri pigment birikmesidir. Benigndir.

İntestinal nöronal displazi, klinik olarak Hirschprung hastalığına benzer ancak biyopside submukozal sinir pleksuslarında hiperplazi görülür.

Divertikülozis, özellikle sigmoid kolonda görülür ve multiple divertiküller ile karakterizedir.

Hirschprung hastalığı, rektosigmoid bölgede gangliyon hücrelerinin yokluğu ile karakterizedir. RET mutasyonu görülebilir.

Amiloid, hücre dışında hatalı katlanmış protein birikimidir.

PTEN gen mutasyonunda Cowden sendromu ortaya çıkar.

TUS spot: Kalın bağırsak lamina propriasında lipofuskin benzeri pigment içeren makrofajların izlendiği hastalık ve ilişkili olduğu durum... Melanozis koli – Artmış apoptozis Doğru Cevap: E

49. **Aşağıdakilerden hangisi/hangileri Salmonella Typhi'nin barsak tutulumu için doğrudur?**

CTS FOCUS

I. Terminal ileumda uzun eksene paralel oval ülserler
II. Terminal ileumda uzun eksene dik ülserler
III. Histopatolojide eritrofagositoz yapmış histiyositler

A) I ve III B) I ve II C) Yalnız I
D) Yalnız II E) Yalnız III

Salmonella Typhi; terminal ileumda payer plaklarında epiteli invaze ederek epitel altı lenfoid dokuda üreer. Bu aşamada payer plaklarında hiperplazi ve makrofajlardan zengin inflamasyon oluşur. Sistemik yayılım gösterirse tifoid ateş olarak adlandırılır. Peyer plakları üzerinde gelişen ülserler tipik olarak barsak aksına **paraleldir ve oval şekildedir;** bu veri tüberkülozdan ayrımda çok önemlidir çünkü **tüberkülozda ülserler barsak aksına diktir.** Ağır olgularda barsak perforasyonu tabloya eşlik eder.

Vibro cholerae; ağır sekretuvar diare ile karakterizedir.

Enterotoksijenik Escherichia coli; ağır sekretuvar diare ile karakterizedir.

Shigella flexneri; kolit, kript apseleri ve kanlı diare ile karakterizedir.

Yersinia enterocolitica; kolit, kript apseleri ve granülomatöz lenfadenit ile karakterizedir.

Endoskopide terminal ileumda uzun eksene paralel oval ülserler, histopatolojide mukozada eritrofagositoz yapmış histiyositlerin görüldüğü kanlı diyare tablosunda en olası etken... Salmonella Typhi Doğru Cevap: A

50. **Geniş spektrumlu antibiyotik ile tedavi edilen hastada ani başlayan ishal nedeniyle endoskopik kolon biyopsisi yapılıyor. Biyopside aşağıda görüldüğü gibi kolonik mukozada plak benzeri sarımsı eksüda, yüzey epitelinde nekroz, inflamatuvar infiltrasyon ve volkan benzeri kriptler saptanıyor.**

Bu hastada en olası etiyolojik faktör aşağıdakilerden hangisidir?

A) Campylobacter alt tipleri
B) Chlamydia trachomatis
C) Clostridium difficile
D) Yersinia enterocolitica
E) Yersinia pseudotuberculosis

Clostridium difficile, özellikle antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişen **psödomembranöz kolitin** etkenidir. Geniş spektrumlu antibiyotikler (özellikle klindamisin, sefalosporinler, fluorokinolonlar) bağırsak florasını bozarak C. difficile'nin aşırı çoğalmasına yol açar. Toksin A ve B üretimiyle mukozal hasar oluşur. **Histopatolojik** olarak; yüzeyel epitel nekrozu, nötrofil infiltrasyonu ve **sarı beyaz psödomembran** oluşumu ile karakterizedir. Volkan kraterini andıran kript yapısı tanı koydurucudur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Özofagusun orta kısmındaki anatomik darlığa neden olan
Arcus aortae

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

16 ÖZOFAGUS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

ÖZOFAGUS ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

- Özofagus, **faringeal bileşkeden midenin kardiyasına kadar** uzanan musküler bir tüptür.

Klinik Bilimler 174. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı
Sayfa 164

2. darlık: (T4) **Sol ana kök bronşu ve aortik ark seviyesinde** kesişmesine denk gelen bölge. Çap ortalama 1,6 cm.
3. darlık: Özofagusun diyafragmayı geçtiği noktada görülen darlık. Çap 1,6–1,9 cm. **Alt özofagus sfinkteri** (T10-T11) mekanizması nedeni ile oluşan darlık. (Dinlenme basıncı 15–24 mm Hg)

GIS'in dar yerleri
- **Krikofaringeal kas**
- **Pilor**
- **Terminal İleum**
- **Rektosigmoid köşe**

Özofagusun distal 1–2 cm'sinde zikzaklı bir alanda **skuamöz epitel biter** ve **midenin kolumnar epiteli başlar;** bu geçiş bölgesine **Z çizgisi** denir.

Özofagusun damarları

	Arter	Ven	Lenfatik
Servikal	İnferior tiroid	**İnferior** tiroid	Paratrakeal ve derin servikal
Torasik	Bronşial	Bronşial Azigos Hemiazigos Azigos accessoria	Paratrakeal (**üst**) Subkarinal (alt)
Abdominal	Sol gastrik İnferior frenik	Koroner (sol gastrik)	Superior gastrik Sol gastrik

ÜST ÖZOFAGUS SFİNKTERİ VE ALT ÖZOFAGUS SFİNKTERİ

- **Üst özofagus sfinkteri** krikoid kıkırdağın **her iki posterior ucuna tutunan krikofaringeus kasının aktivitesine bağlı oluşan yüksek basınç bölgesidir;** 4–5 cm uzunluğunda olup ortalama **60 mm Hg basınca** sahiptir. Bu basınç özofagusa sabit bir hava akışını engeller.
- **Alt özofagus sfinkteri** düz kas yapısındaki **intrinsik** ve **diyafragmanın sağ krusundan oluşan ekstrinsik komponentlerden meydana** gelir. Alt özofagus sfinkterindeki **basınç ortalama 24 mm Hg'dir.** Alt özofagus sfinkteri basıncı, **mide içi basıncını 15–25 mmHg geçer.**
- **Yutma esnasında** oluşan, yaklaşık **1 saniye süren alt özofagus sfinkteri gevşemesi,** fizyolojik reflüye yol açar.

ÖZOFAGUS HASTALIKLARININ TANISINDA KULLANILAN TETKİKLER

VİDEO VE SİNERADYOGRAFİ

- **Yutma güçlüğü (disfajisi)** olan hastalar için **ilk yapılması gereken baryumlu yutma grafisidir.** Baryumlu grafiler, video ve sineradyografi kullanılır. Anatomik anomalileri, kitleleri, pasaj zorluğunu ve endoskopi için tehlike yaratabilecek yapıları gösterir. Baryumlu grafi **hiyatus hernisi** ve **divertikül** tanısında yararlıdır.
- **Aktif kanama, perforasyon** varlığı veya şüphesinde dahi **baryumlu grafiler kontrendikedir.**

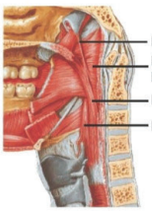
ENDOSKOPİ

- **Tanısı patolog tarafından konulan hastalıklar** için **endoskopi en iyi görüntüleme** yöntemidir. Doku tanısı sağladığı için **neoplazi** ve **özofajitlerde** en yararlı tetkiktir. **Girişimsel endoskopi ile endoskopik mukozal rezeksiyonlar (EMR)** veya **endoskopik submukozal diseksiyon (ESD)** yapılabilir. Ameliyat edilemeyen **özofagus kanser hastalarında** veya **özofagus kaçaklarında,** endoskopik yolla **stentleme** yapılabilir.

164

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Özofagusun orta kısmındaki anatomik darlığa neden olan
Arcus aortae



Pharynx Kasları ve Sinirleri

- **Sadece** m. stylopharyngeus **n. glossopharyngeus** ile, **diğer kaslar n. vagus** tarafından uyarılır.

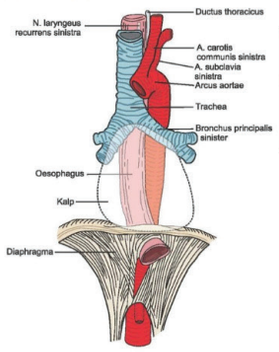
+ **Plexus pharyngeus: IX** ve **X**'un dalları ile simpatikler tarafından yapılır. **XI.** kranyal kökün lifleri, n. vagus'un dalları içinde seyreder.

- **Duyusal innervasyon;**
  - Nasopharynx; n. maxillaris (aksırma refleksi)
  - Oropharynx; n. glossopharyngeus (öğürme refleksi)
  - Laryngopharynx; n. vagus (öksürme refleksi)

KAS GRUBU	İNNERVASYON	İSTİSNA	SİNİRİ
Dil kasları	N. hypoglossus (XII)	M. palatoglossus	Plexus pharyngeus (X)
Yumuşak damak kasları	Plexus pharyngeus (X)	M. tensor veli palatini	N. mandibularis (V3)
Pharynx kasları	Plexus pharyngeus (X)	M. stylopharyngeus	N. glossopharyngeus (IX)
Larynx kasları	N. laryngeus recurrens (X)	M. cricothyroideus	N. laryngeus superior (X), r. externus

GASTROİNTESTİNAL KANAL VE PERİTON

OESOPHAGUS



Cartilago cricoidea (C_6 vertebra) alt kenarı seviyesinde başlar,

Klinik Bilimler 174. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 181

Özofagus, dört yerde darlık gösterir:

1. **Başlangıç yerinde** (en dar, kesici dişlerden 15 cm mesafede)
2. **Arcus aortae**'yi çaprazladığı yerde
3. **Bronchus principalis sinister**'i çaprazladığı yerde
4. **Diaphragma**'dan geçtiği yer (kesici dişlerden 40 cm mesafede)

Oesophagus komşulukları:

Pars cervicalis: Trachea, n. laryngeus recurrens, a. carotis communis, glandula thyroidea, ductus thoracicus

Pars thoracica: Trachea, n. vagus'lar, bronchus principalis sinister, sol atrium, aorta thoracica, v. azygos ve hemiazygos

Pars abdominalis: Karaciğer, truncus vagalis anterior (sol n. vagus) ve posterior (sağ n. vagus)

Arterleri:	Venleri:	Lenfatikleri:
• Pars cervicalis; a. thyroidea inferior'dan • Pars thoracica; **aorta thoracica** ve **aa. bronchiales**'lerden • Pars abdominalis; **a. gastrica sinistra**'dan beslenir.	• Pars cervicalis; **v. thyroidea inferior** • Pars thoracica; **v. azygos, v. hemiazygos** ve v. hemiazygos accessoria • Pars abdominalis; **v. gastrica sinistra**	• Servikal parçasının lenfi; nodi cervicales profundi'ye, • Torakal parçasının lenfi; mediastinal lenf düğümlerine, • Abdominal parçasının lenfi; nodi gastrici sinistri'ye.

Klinik

- **Oesophagus kanserinde** en belirgin şikayet **disfajidir.** Tümör **n. laryngeus recurrens** üzerinde bası yapıp **ses kısıklığına** neden olabilir.

181

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Özofagusun orta kısmındaki anatomik darlığa neden olan
Arcus aortae

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

YUTAK (PHARYNX)

Kafa tabanından, cartilago cricoidea (ya da C_6 vertebra)'nın alt kenarına uzanır. **En geniş** yeri başlangıcı, **en dar** yeri ise özofagus'la birleşme yeridir. Faringoözofageal birleşme, sindirim kanalının appendix vermiformis'ten sonra en dar yeridir

NASOPHARYNX

- **Choana** aracılığı ile burun boşluklarına açılır.
- Bulunan yapılar:
  - Ostium pharyngeum tubae auditivae
  - Torus tubarius
  - Tonsilla tubaria (Gerlach)
  - Tonsilla pharyngea (adenoid)
- **Isthmus pharyngeus**; orofarinks ile nazofarinksi ayırır.

OROPHARYNX

- **Isthmus faucium** aracılığı ile ağız boşluğuna açılır.
- Bulunan yapılar:
  - Arcus palatoglossus (m. palatoglossus)
  - Arcus palatopharyngeus (m. palatopharyngeus)
  - Tonsilla lingualis
  - Tonsilla palatina
  - Vallecula epiglottica

LARYNGOPHARYNX

- **Aditus laryngis** aracılığı ile larinks boşluğuna açılır
- Bulunan yapılar: Recessus piriformis

PHARYNX KASLARI

Konstriktör kaslar; m. constrictor pharyngis superior, medius, inferior

Levator kaslar; m. stylopharyngeus, m. palatopharyngeus, m. salpingopharyngeus.

Recessus pharyngeus (Rosenmüller çukuru)
Tonsilla tubaria'nın arkasında, nazofarinks yan duvarında bulunan çukurdur. Nazofarinks kanserlerinde büyüyen lenf nodunun (Rouvier lenf nodu) yer aldığı bölgedir.

Passavant kabartısını (crista palatopharyngea)
M. constrictor pharyngis superior'un bir parçası oluşturur. Bu kabartı yutma sırasında yumuşak damakla birlikte orofarinks ile nazofarinksin irtibatını keser.

Recessus piriformis
Pars laryngea pharyngis'in ön-yan duvarındadır. Mukozası altında **n. laryngeus superior'un r. internus'u** vardır. Gıdaların kaldığı yerdir. Gıda kalıntısı çıkarıldıktan sonra adı geçen sinirin hasarı nedeniyle **bölgede anestezi** gelişebilir.

PHARYNX SINIRLERI

Motor innervasyon
- M. **stylopharyngeus** < N. **glossopharyngeus**
- **Diğer farinks kasları** < N. **vagus**

Duyusal innervasyon
- **Naso**pharynx; n. **maxillaris** (aksırma refleksi)
- **Oro**pharynx; n. **glossopharyngeus** (öğürme refleksi)
- **Laryng**opharynx; **n. vagus** (öksürme refleksi)

KAS GRUBU	İNNERVASYON	İSTİSNA	SİNİRİ
Dil kasları	N. hypoglossus (XII)	M. palatoglossus	Plexus pharyngeus (X)
Yumuşak damak kasları	Plexus pharyngeus (X)	M. tensor veli palatini	N. mandibularis (V3)
Pharynx kasları	Plexus pharyngeus (X)	M. stylopharyngeus	N. glossopharyngeus (IX)
Larynx kasları	N. laryngeus recurrens (X)	M. cricothyroideus	N. laryngeus superior (X), r. externus

GASTROİNTESTİNAL KANAL VE PERİTON

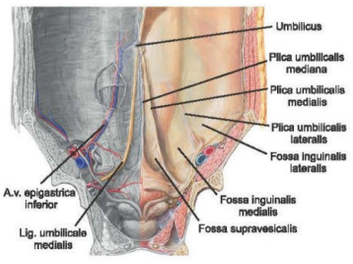
Klinik Bilimler 174. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 082

- Özofagus, **dört yerde darlık** gösterir:
  1. Başlangıcında (en dar, kesici dişlerden 15 cm mesafede)
  2. Arcus aortae'yi çaprazladığı yerde
  3. Bronchus principalis sinistri'yi çaprazladığı yerde
  4. Hiatus oesophageus'ta (kesici dişlerden 40 cm mesafede)

KARIN ZARI (PERITONEUM)

- İki yapraklı, aralarında cavitas peritonealis
- Excavatio **rectovesicalis** (♂)
- Excavatio **rectouterina (Douglas,** ♀); periton boşluğunun kadınlardaki en derin noktasıdır.
- Excavatio **vesicouterina** (♀)
- Mesane üst yüzünden karın ön duvarına atlayan periton burada bazı plikalar oluşturur.

- **Plica umbilicalis mediana**; altında urachus'un kalıntısı olan lig. umbilicale medianum bulunur.
- **Plica umbilicalis medialis**; altında, a. umbilicalis'lerin artığı olan lig. umbilicale medialis bulunur.
- **Plica umbilicalis lateralis**; altında **a.v. epigastrica inferior** vardır.



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 175

175.İntestinal bir fistülün spontan kapanma olasılığını azaltan etkenler

Malnütrisyon varlığı, Fistül traktı uzunluğunun 2 cm^den kısa olması, İnflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı, Fistül debisinin 600 mL/gün olması, Fistül distalindeki bağırsakta obstrüksiyon varlığı

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

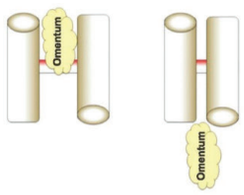
GENEL CERRAHİ | GİS FİSTÜLLERİ VE CERRAHİSİ | TUSEM

- **Parenteral beslenme** → Enteral beslenmeye intolerans halinde veya **duodenal, jejunal, yüksek debili ileal ve pankreas fistüllerinde** uygulanır.
- **Somatostatin tedavisi** → Somatostatin, **pankreas ve bağırsak salgılarını inhibe eder**, bu nedenle fistüllerin **debisini azaltarak çabuk kapanmasına** yardımcı olur. Somatostatin analoğu olan oktreotid yüksek debili proksimal fistüllerde ve pankreas fistüllerinde standart olarak uygulanır.
- **Cerrahi** → Cerrahi sonrası **10–21. günlerde yoğun bir intraabdominal inflamatuvar reaksiyon** başlar ve çözülmeye başlaması için 6–8 haftalık bir süre gerekir.
- **Fistüllerin çoğu 6 hafta içinde kendiliğinden iyileşir**; 6 hafta sonra kapanma sağlanamazsa, ameliyat endikedir (Sabiston).
- Bağırsak ve cilt arasında tek bir fistülün olduğu, küçük bir enteral açıklıktan kaynaklanan, kısa traktı olan ve diğer olumlu faktörlerin eşlik ettiği **basit bir fistül ilk cerrahi sonrası 12. haftada kapatılabilir**.
- Uzun bir traktla beraber başka internal fistüllerin eşlik ettiği, büyük bir apse kavitesi olan, ayrılmış bir yara tabanına açılan ve diğer olumsuz faktörlerin birlikte olduğu **kompleks bir fistül içinse ilk cerrahiden 6–12 ay sonra fistülü** kapatıcı ameliyat yapılabilir.

Klinik Bilimler 175. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 262

Enterik fistül kapanmasını olumsuz yönde etkileyen faktörler

Hasta faktörleri	• Malnütrisyon, Steroidler gibi ilaçlar
Fistül bölgesi	• **Gastrik, Duodenal (lateral), İleum**
Etiyolojik faktörler	• Malign fistüller, Crohn hastalığı ile ilişkili fistüller, Radyasyon tedavisi almış alanlardaki fistüller, Cerrahi dışı etiyoloji
Lokal faktörler	• **Fistül traktının 2 cm'den kısa olması, Fistül traktının geniş olması, Fistül traktının epitelizasyonu**, Bağırsak açıklığının 1 cm'den büyük olması, Yüksek debili fistül >500mL/24 st, %50'den fazla çapı ilgilendiren fistül, Uç fistül, Multipl fistül, Devam eden lokal inflamasyon ve sepsis, Yabancı cisim varlığı (yamalar veya sütürler), Fistül alanının distalinde bağırsak obstrüksiyonu bulunması, Transferrin <200 mg



Şekil: Fistül traktının 2 cm'den kısa olması

Spontan kapanma için ideal fistül
+ Uzun ve ince olacak.
+ Epitelize olmayacak

- **Enteroenterik fistüllerin en sık nedeni Crohn hastalığıdır.**
- **Enteroenterik veya enterokolik fistüller sıklıkla asemptomatiktir**. Semptomlar diyare, karın ağrısı, kilo kaybı, ateştir.
- **Crohn hastalığı** olanlarda fistülün kapatılmasının gerekli olup olmadığı iyi düşünülmelidir. Bu hastalarda bağlantı genellikle küçük çaplıdır ve çok az miktarda bağırsak içeriği geçişi söz konusudur. Bu hastalarda genellikle endikasyon, **fistül düzeyinde bağırsağın aktif hastalıktan etkilenmesi ve daralmış olmasıdır.**
- İnce bağırsağı üreter, mesane veya uterus gibi organlara bağlayan fistüllerde ameliyat zorunludur.
- **Kolovezikal (en sık nedeni akut divertikülit)** veya **gastrokolik fistüller** de kapatılmalıdır. Gastrokolik fistüllerde intestinal içeriğin hızlı geçişi sonucu ağır metabolik bozukluklar ortaya çıkar.

262

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 175

175.İntestinal bir fistülün spontan kapanma olasılığını azaltan etkenler

Malnütrisyon varlığı, Fistül traktı uzunluğunun 2 cm^den kısa olması, İnflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı, Fistül debisinin 600 mL/ gün olması, Fistül distalindeki bağırsakta obstrüksiyon varlığı

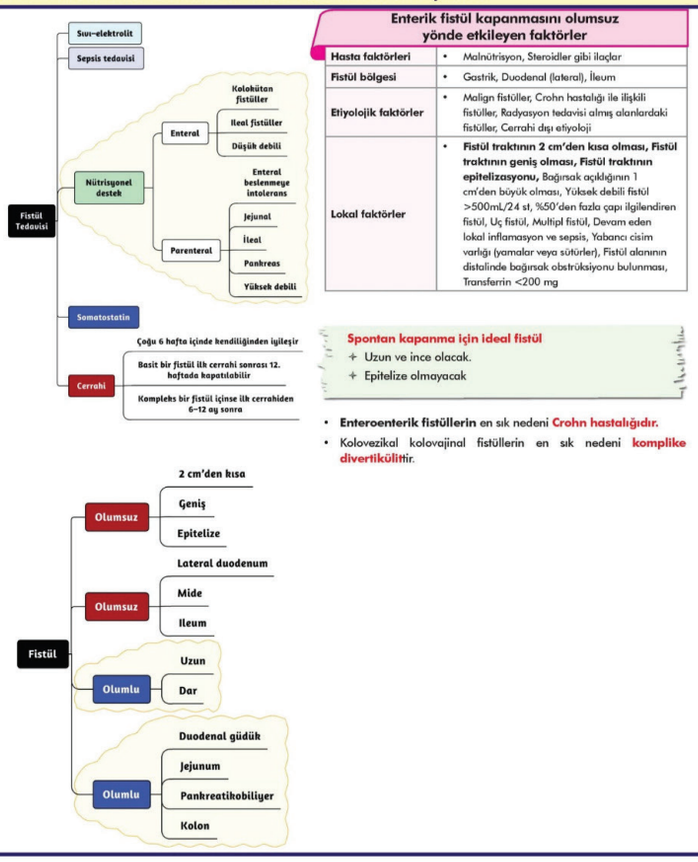
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

25 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM FİSTÜLLERİ VE CERRAHİSİ

- Fistül **iki epitelize yüzey arasındaki anormal** ilişkidir.
- **Enterokütan fistüller** en yaygın olarak **iyatrojeniktir.** Fistül gelişme riski en yüksek olan ameliyatlar kolon ameliyatları, sonra safra yolları ameliyatlarıdır.

Klinik Bilimler 175. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 097



Enterik fistül kapanmasını olumsuz yönde etkileyen faktörler

Hasta faktörleri	• Malnütrisyon, Steroidler gibi ilaçlar
Fistül bölgesi	• Gastrik, Duodenal (lateral), İleum
Etiyolojik faktörler	• Malign fistüller, Crohn hastalığı ile ilişkili fistüller, Radyasyon tedavisi almış alanlardaki fistüller, Cerrahi dışı etiyoloji
Lokal faktörler	• **Fistül traktının 2 cm'den kısa olması, Fistül traktının geniş olması, Fistül traktının epitelizasyonu,** Bağırsak açıklığının 1 cm'den büyük olması, Yüksek debili fistül >500mL/24 st, %50'den fazla çapı ilgilendiren fistül, Uç fistül, Multipl fistül, Devam eden lokal inflamasyon ve sepsis, Yabancı cisim varlığı (yamalar veya sütürler), Fistül alanının distalinde bağırsak obstrüksiyonu bulunması, Transferrin <200 mg

Spontan kapanma için ideal fistül
+ Uzun ve ince olacak.
+ Epitelize olmayacak

- **Enteroenterik fistüllerin** en sık nedeni **Crohn hastalığıdır.**
- Kolovezikal kolovajinal fistüllerin en sık nedeni **komplike divertikülit**tir.

97

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 176

176.Kısa bağırsak sendromunun komplikasyonları
Dehidratasyon, Diyare, Nefrolitiyazis, Hiperglisemi, Hipokalsemi

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Klinik Bilimler 176. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 211

Kısa bağırsak sendromuna yol açan geniş ince bağırsak rezeksiyonu nedenleri

- **Mezenterik damar tıkanmaları (en sık)**
- Malignensi
- Mezenterik damar yaralanmaları
- İnce bağırsak tümörleri
- **Crohn hastalığı**
- Strangüle fıtıklar
- İnce bağırsak volvulusu
- Radyasyon enteriti

Kısa bağırsak sendromuna yol açan geniş ince bağırsak rezeksiyonu nedenleri

- İnce bağırsak uzunluğu <200 cm
- Sağlam kolon yokluğu
- Kalan ince bağırsaklarda hastalık olması (Crohn hastalığı)
- İleal rezeksiyon
- İleoçekal valvin yokluğu

- En sık neden **mezenter damar tıkanıklarıdır. Yeni doğanlarda en sık neden nekrotizan enterokolit (NEK)** için yapılan ince bağırsak rezeksiyonlarıdır. **Yağların emilimi de bozulur ve steatore** gelişir. İnce bağırsak rezeksiyonu ile beraber **gastrik asit hipersekresyonu olur**

1. Evre

- Ameliyattan hemen sonra olan dönemdir. **Sıvı kayıpları en yüksek seviyededir.** Sıvı elektrolit dengesi bozuklukları, mortalitenin en önemli nedenidir. **Ortalama 3 hafta sürer. Kalan bağırsak uzunluğu kolon yokken <100 cm; kolon varken <50–75 cm ise hayat boyu TPN gerekir. TPN'ye bağımlı kalan hastalar, kateter sepsisi, venöz tromboz, karaciğer ve böbrek yetmezliği ve osteoporoz** dahil TPN ile ilişkili önemli morbiditelerle karşı karşıyadır.

2. Evre

- **Diyare** geriler. Ağızdan sıvı ve gıda alınmadığı sürece hasta rahattır. Yemek ile beraber diyare ortaya çıkar. Bu evrede **intestinal adaptasyon** başlar. **Ortalama 3–6 ay sürer.** Rezeksiyon sonrası kalan bağırsaklarda ortaya çıkan adaptif değişiklikler olarak tanımlanır. Adaptif cevabın şiddeti çıkarılan bağırsağın uzunluğu ile doğru orantılıdır. **İleumun adaptif değişiklik kapasitesi jejunumdan fazladır. Cerrahi girişimden 48 saat sonra adaptif değişiklik başlar.** Adaptasyonun temeli enterositlerin hiperplazisi ile emilim yüzeyinin arttırılmasıdır. **Sayıca çoğalma olmadan bağırsak villusları uzar. Villus sayısı değişmez.** Hücre sayısı ve yenilenme hızı artar. **Bağırsakların boyu ve çapı artar.**

3. Evre

- Çıkarılan bağırsak uzunluğu ile doğru orantılı olarak çok sayıda beslenme ve metabolizma bozuklukları oluşur. **Anemi** sıktır. Hastaların %30'unda **osteomalazi** vardır. **Hiperokzalüri** (emilimi bozulan yağ asitlerinin kalsiyum ile birleşmesi sonucunda serbest kalan oksalatın kolondan emiliminin artması), **hipomagnezemi, safra kesesi ve üriner sistem taşları** gözlenir.

İntestinal Adaptasyonu Etkileyen Luminal Faktörler

- **Aminoasitlerden de glutaminin bağırsak mukozası üzerine trofik etkisi vardır.** Bağırsak büyümesini uyarıcı etkilere sahip besin bileşenleri arasında **lif, yağ asitleri, trigliseritler, glutamin, poliaminler ve lektin bulunur.**

İntestinal Adaptasyonu Etkileyen Hormonal Faktörler

- Gastrin, CCK, sekretin, nörotensin, peptid YY, bombesin, GLP–2 (glukagon– like– peptid), IGF–1, GH (Somatropin)
- **GLP–2 ve glutamin, büyüme hormonu ve yüksek karbonhidratlı diyet, adaptasyonu destekler.** Dipeptidil peptidaz 4 tarafından yıkılmaya dirençli **bir GLP–2 analoğu olan teduglutid** iyi tolere edilir; bağırsak fonksiyonlarının restorasyonunda ve yapısal bütünlüğün sağlanmasında, **intestinotrofik** ve **proabsorbtif etkiler** gösterir. **Somatropin** doğrudan etki olarak veya **IGF–1 yoluyla** kısa bağırsak sendromu tedavisinde kullanılır.

TEDAVİ

- **Sıvı resüsitasyonu** yapılır. En azından **başlangıçta tüm hastalara TPN** verilir. **Yüksek doz H2 reseptör blokörleri veya PPI** verilir. Antimotilite ajanları **loperamid hidroklorid** veya **difenoksilat** bağırsak motilitesini azaltmak için kullanılır. Gastrik sekresyonları azaltmak için **oktreotid** verilir; ancak hayvan çalışmalarında intestinal adaptasyonu baskıladığı görülmüştür. **Adaptasyon süreci ameliyat sonrası 1–2 yılda** görülmektedir.
- **Evre 1 →** Sıvı–elektrolit tedavisi en önemli tedavidir. TPN verilir.
- **Evre 2 →** İntestinal adaptasyon kısmen oluştuğu için oral gıdalara geçilir. TPN desteği sürer. Kolona **safra tuzlarının geçmesine bağlı oluşan kolorelk diyarede safra tuzlarını tutan kolestramin** faydalı olabilir. Rezeke ileum >1 m ise safra tuzları kaybı daha belirgin olur ve kolestraminin faydası olmaz. Miçel oluşumuna gerek duymadan emilen **orta zincirli trigliseridler** verilir. Normal diyeti tolere edemeyen hastalarda **elementer diyetler** kullanılır. Enteral beslenmede **karbohidratlar ile başlanmalı** ve daha **sonra sırası ile proteinler ve yağlar** verilmelidir.
- **Evre 3 →** 3-12 ay sonra 3. evreye geçilir. **Normal diyete ek olarak demir, B12 vitamini, folat, magnezyum ve D vitamini verilir.**

CERRAHİ TEDAVİ

- **İnce bağırsak transplantasyonu** yapılabilir (karaciğer yetmezliği de varsa karaciğer nakli ile kombine edilir). Alternatif cerrahi girişimler denenebilir.

211

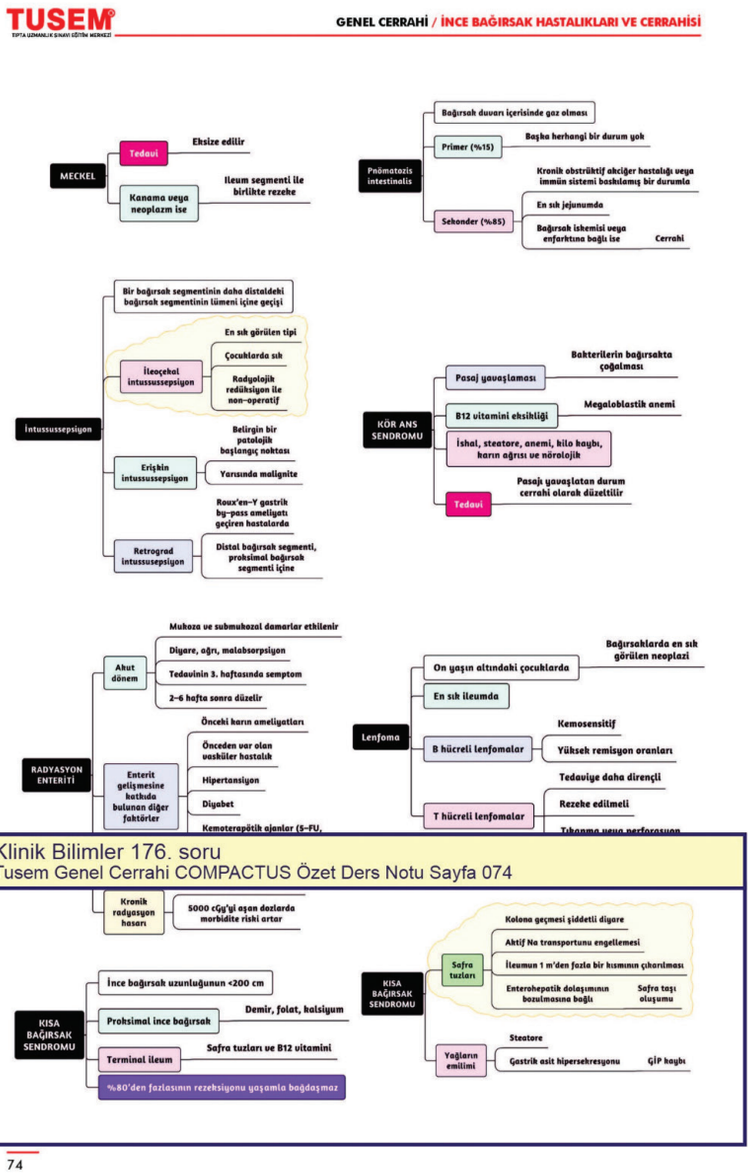
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 176

176.Kısa bağırsak sendromunun komplikasyonları
Dehidratasyon, Diyare, Nefrolitiyazis, Hiperglisemi, Hipokalsemi

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

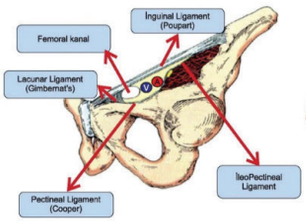
177.Femoral kanaldan herniye olan herni kesesi ve içeriğinin direkt teması olan anatomik yapılar
İnguinal ligament, Lakunar ligament, Femoral ven, Pektineal ligament

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 177. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 339

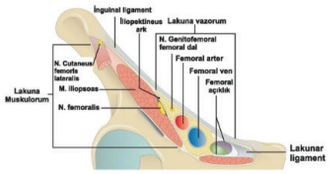


Şekil: Femoral kanal

- **Femoral kanal sınırları önde** iliopubik trakt, **posteriorda** Cooper ligamanı (pektineal ligaman), **lateralde** femoral ven ve **medialde** lakünar ligaman oluşturur.

Femoral kanalın komşulukları

Lateral	Femoral ven ve konnektif doku septumu
Posterior	Pektineal ligaman (Cooper)
Anterior	İliopubik trakt veya inguinal ligaman veya her ikisi
Medial	Transversus abdominis kası, aponörotik insersiyosu ve transvers fasya veya lakünar ligaman



- **İnternal oblik kas ve aponeurozu:** İnguinal kanalın üst sınırını oluşturur. **İnternal oblik kas aponeurozunun mediyaldeki lifleri transversus abdominis aponeurozunun lifleri** ile birleşerek **"conjoined tendon"u (birleşik tendon)** oluşturur. Conjoined tendon gerçekte insanların sadece %5–10'unda bulunur. **Kremaster kasların lifleri internal oblik kas liflerinden oluşarak spermatik kordu sararak testiste tunica vaginalise tutunur.**

- **İliopubik trakt: Transvers fasya ve transversus abdominis aponevrozunun** kalınlaşmış inferior kenarıdır. **İnguinal ligamanın derin kısmı** olarak düşünülebilir. Aynı zamanda iç (derin) inguinal halka'nın da alt sınırını oluşturur.
- **Cooper ligamanı (Pektineal ligaman): Pubisin süperior ramusu boyunca uzanan fasya ve periost tarafından oluşturulur.** Femoral kanalın posterior sınırıdır.
- **Transversalis fasya:** Karın duvarı kaslarının altında bulunan bağ dokusu tabakasıdır. **Fıtık gelişmini önleyen en önemli tabakadır.**
- **İnguinal kanalın içinden erkeklerde** vas deferens, testiküler ve kremasterik arterler, pampiniform pleksus venleri, sinirler (ilioinguinal, genitofemoral sinirin genital dalı ve sempatik sinirler) ve prosesus vajinalis geçer. **Kadınlarda** ise inguinal kanalın **içinden round ligaman geçer.**
- Preperitonun içinde iki potansiyel boşluk vardır. **Periton ve transversalis fasyanın posterior laminası arasında Bogros (preperitoneal) boşluğu** bulunur. Bu alan, preperitoneal yağ ve gözenekli doku içerir. **Mesanenin üzerinde bulunan, preperitoneal boşluğun en mediyal bölgesi Retzius boşluğu** olarak bilinir.

Spermatik kordu ve duvarını oluşturan yapılar

3 fasya	• Eksternal spermatik fasya (eksternal oblik fasya oluşturur), Kremasterik fasya (internal oblik fasya oluşturur), İnternal spermatik fasya (transvers fasya oluşturur)
3 arter	• Testiküler arter, Kremasterik arter, Duktus deferens arteri
3 ven	• Pampiniform pleksus ve testiküler ven, Kremasterik ven, Duktus deferens veni
3 sinir	• Genitofemoral sinirin genital dalı, İlioinguinal sinir, Sempatik sinirler
Lenfatikler	

- **İnguinal bölgeyle ilişkili sinirler;** ilioinguinal, iliohipogastrik, genitofemoral ve lateral femoral kutanöz sinirlerdir. İlioinguinal ve iliohipogastrik sinirler birinci lumbar sinirden (L1) birlikte kaynaklanırlar.
- **İlioinguinal sinir → üst ve orta uyluk içi derisinin somatik** duyusunu alır. Erkeklerde penis kökünü ve skrotumun üst bölgesini, kadınlarda ise mons pubisi ve labiyum majusu innerve eder.
- **İliohipogastrik sinir →** T12–L1'den kaynaklanır. Derin abdominal duvarı deldikten sonra **internal oblik ve transversus abdominis** arasında ikisini de innerve ederek seyreder. Sonra lateral ve anterior kutanöz dallara ayrılır. İliyohipogastrik ve ilioinguinal sinirlerin yaygın bir varyansı da dış halka civarında tek bir birim olarak çıkış yapmasıdır.

339

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

177.Femoral kanaldan herniye olan herni kesesi ve içeriğinin direkt teması olan anatomik yapılar
İnguinal ligament, Lakunar ligament, Femoral ven, Pektineal ligament

LACUNA VASORUM VE LACUNA MUSCULORUM

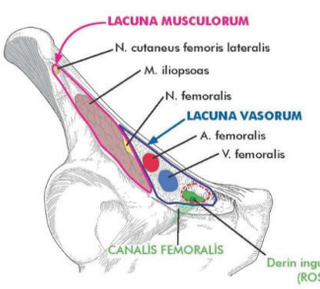
Ligamentum inguinale ile uyluğun ön yüzü arasında kalan açıklık, **arcus iliopectineus** isimli bir fasyal uzantı ile lateralde **lacuna musculorum**, medialde **lacuna vasorum** denilen iki kompartmana ayrılır.

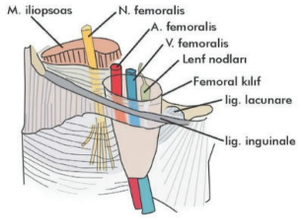
- **Lacuna musculorum sınırları:**
  Ön : Lig. inguinale
  Arka : Lig. pectineale
  İç : Arcus iliopectineus
  Dış : Os coxae
- **Lacuna musculorum içinden geçenler (içten-dışa):**
  – N. femoralis
  – M. iliopsoas
  – N. cutaneus femoris lateralis

ARCUS ILIOPECTINEUS

- **Lacuna vasorum sınırları:**
  Ön : Lig. inguinale
  Arka : Lig. pectineale
  İç : Lig. lacunare
  Dış : Arcus iliopectineus
- **Lacuna vasorum içinden geçenler (içten-dışa):**
  – Anulus femoralis
  – Vena ve arteria femoralis ve lenfatikler
  – N. genitofemoralis'in femoral dalı

Klinik Bilimler 177. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 078





CANALIS FEMORALIS

- Femoral kılıf içinde, v. femoralis'in medialinde, yaklaşık 1.25 cm uzunluğunda bir kanaldır.
- Kanalın karın boşluğuna bakan proksimal ucuna **anulus femoralis** denir.
- İçinde lenf damarları ve anulus femoralis'e yakın bir tane derin inguinal lenf düğümü bulunur. Buna **Rosenmüller** ya da **Cloquet lenf düğümü** adı verilir.

Anulus femoralis'in sınırları

- Önde; **ligamentum inguinale**
- İçte; **ligamentum lacunare**
- Arkada; **m. pectineus** ve fasyası ile ligamentum pectineum
- Dışta; **v. femoralis**

Klinik

- **Littre Fıtığı:** Fıtık kesesi içinde Meckel divertikülü bulunur.
- **Amyant Fıtığı:** Fıtık kesesi içinde appendiks bulunur.
- **Maydl Fıtığı:** Fıtık kesesi içine, ince bağırsağın W şeklinde girmesidir.
- **Richter Fıtığı:** Fıtık kesesi içine bağırsak antimesenterik duvarının bir kısmının girmesiyle oluşur.
- **Sliding Fıtık:** Fıtık kesesinin bir duvarını duvarını bir iç organ oluşturur.
- **Pantolon Fıtığı:** Direk + İndirek fıtık (aynı tarafta).

78

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

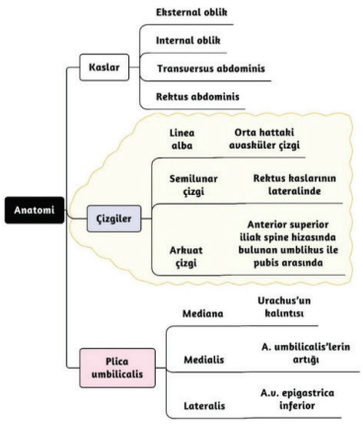
177.Femoral kanaldan herniye olan herni kesesi ve içeriğinin direkt teması olan anatomik yapılar
İnguinal ligament, Lakunar ligament, Femoral ven, Pektineal ligament

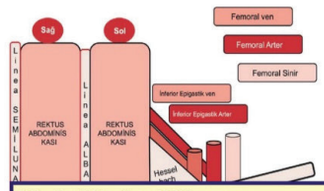
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

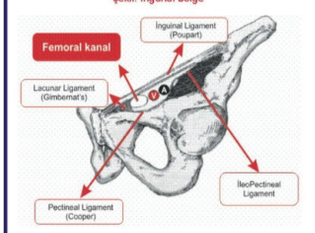
33 **KARIN DUVARI FITIKLARI VE CERRAHİSİ**



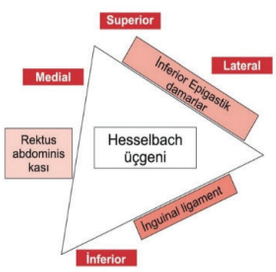


Klinik Bilimler 177. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 119

Şekil: İnguinal Bölge



Şekil: Femoral Kanal



Şekil: Hesselbach Üçgeni

İnguinal kanal sınırları	
Ön duvar	• Eksternal oblik kası aponevrozu
Inferior duvar	• İnguinal ligaman (Poupart ligamanı) ve refleksiyonu
Tavan (superior duvar)	• İnternal oblik ve transversus abdominis kas ve aponevrozları (conjoined tendon)
Posterior duvar	• Transvers fasya ve transversus abdominis aponevrozu

Femoral kanalın komşulukları	
Lateral	• Femoral ven ve konnektif doku septumu
Posterior	• Pektineal ligaman (Cooper)
Anterior	• İliopubik trakt veya inguinal ligaman veya her ikisi
Medial	• Transversus abdominis kası, aponörotik insersiyosu ve transvers fasya veya lakünar ligaman

119

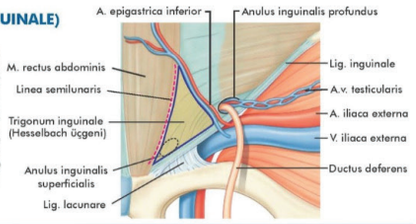
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

177.Femoral kanaldan herniye olan herni kesesi ve içeriğinin direkt teması olan anatomik yapılar
İnguinal ligament, Lakunar ligament, Femoral ven, Pektineal ligament

HESSELBACH ÜÇGENİ (TRIGONUM INGUINALE)

Hesselbach üçgeni (trigonum inguinale) direkt inguinal fıtıkların geliştiği yerdir.

Üçgenin sınırları
- **Altta;** lig. inguinale
- **Dışta;** a.v. epigastrica inferior
- **İçte;** m. rectus abdominis'in dış kenarı (linea semilunaris)



DİREKT İNGUİNAL HERNİ

Fıtık a. epigastrica inferior'un medialinde; **Hesselbach üçgeni'**nden (fossa inguinalis medialis) girer ve anulus inguinalis superficialis'den çıkar.

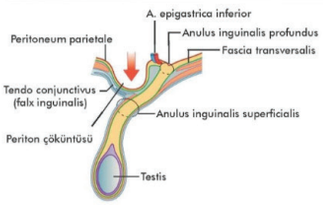
Fıtık kesesinin içten dışa doğru katmanları;
1. Peritoneum parietale
2. Fascia transversalis

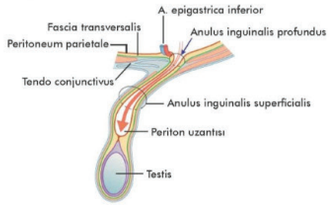
İNDİREKT İNGUİNAL HERNİ

Fıtık **a.v. epigastrica inferior**'un lateralindeki **anulus inguinalis profundus**'dan (fossa inguinalis lateralis) girer, **kanaldan** geçer, **anulus inguinalis superficialis**'den çıkıp, funiculus spermaticus içinde scrotum'a iner.

Patent processus vaginalis **(PPV)** varlığında oluşur.

Kadınlarda patent processus vaginalis'e **Nuck kanalı** denir.





LACUNA VASORUM VE LACUNA MUSCULORUM

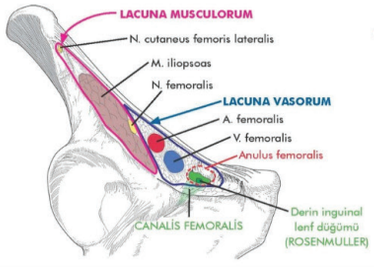
Ligamentum inguinale ile uyluğun ön yüzü arasında kalan açıklık, **arcus iliopectineus** isimli bir fasyal uzantı ile lateralde **lacuna musculorum**, medialde **lacuna vasorum** denilen iki kompartmana ayrılır.

- **Lacuna musculorum sınırları:**
  Ön : Lig. inguinale
  Arka : Lig. pectineale
  İç : Arcus iliopectineus
  Dış : Os coxae
- **Lacuna musculorum içinden geçenler (içten-dışa):**

ARCUS ILIOPECTİNEUS

- **Lacuna vasorum sınırları:**
  Ön : Lig. inguinale
  Arka : Lig. pectineale
  İç : Lig. lacunare
  Dış : Arcus iliopectineus
- **Lacuna vasorum içinden geçenler (içten-dışa):**

Klinik Bilimler 177. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 038



CANALIS FEMORALIS

- Femoral kılıf içinde, v. femoralis'in medialindeki kanaldır.
- Kanın boşluğuna bakan üst açıklığı: **anulus femoralis**
- İçinde lenf damarları ve anulus femoralis'e yakın **Rosenmüller** ya da **Cloquet** adlı lenf düğümü vardır.

Anulus femoralis'in sınırları

- Önde; **ligamentum inguinale**
- İçte; **ligamentum lacunare**
- Arkada; **m. pectineus** ve fasyası ile lig. pectineum
- Dışta; **v. femoralis**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 178

178.Gecikmiş peptik ülser perforasyonu ameliyatı sonrasında solunum sıkıntısı gelişen, karnında distansiyon tespit edilen, takiplerinde hipotansiyon, taşikardi, hipoksi gözlenen, santral venöz basıncı artan, lökositozu olan ve idrar çıkışı azalan bir hastadaki en olası tanı

Abdominal kompartman sendromu

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

TUSEM — CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİSİ — GENEL CERRAHİ

YARA AYRILMASI

- **Yara ayrılması (dehiscence) fasiyal tabakada ayrılmadır**, sıklıkla abdomende izlenir. **Eviserasyon** ise **peritoneal içeriğin fasyal ayrılma alanından dışarı** çıkmasını ifade eder. Yara ayrılması 45 yaş altında %1,3 ve 45 yaş üstü hastalarda %5,4 oranında oluşur. Yara ayrılması riskini artıran pek çok faktör vardır. Genellikle teknik nedenlere bağlıdır.

Yara ayrılmasıyla ilişkili faktörler

+ Fasyanın kapatılmasındaki teknik hatalar, Geçmişte yara ayrılması hikayesi olması, Malnutrisyon, Acil ameliyat, Obezite, İleri yaş (>65), Artmış karın içi basınç, Kronik obstrüktif pulmoner hastalık, Uzun süre steroid kullanımı, Radyoterapi veya kemoterapi, Sistemik hastalık (üremi, diyabet), Sarılık, Abdominal basınç artışı, İnsizyon tipi, (orta hat insizyonda daha fazla), Hematom, seroma, Karın içi enfeksiyon, Yara enfeksiyonu

KLİNİK BELİRTİLER

- **Postoperatif 4–5. günde yaradan somon rengi, kokusuz bol miktarda sıvı gelir.**

TEDAVİ

- Tedavi şekli fasya açıklığının genişliğine ve karın içinde eşlik eden patoloji olup olmamasına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Ameliyat sonrası 10–12. günlerde ortaya çıkan, özellikle orta hat insizyonun proksimalinde, küçük bir ayrılma konzervatif yolla iyileştirilebilir.
- **Daha büyük açılmalar veya eviserasyon acil ameliyat gerektirir.**

Klinik Bilimler 178. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 351

ABDOMİNAL KOMPARTMAN SENDROMU

- **Normal intraabdominal basınç**, ortalama vücut yapısındaki bireyde, **supin pozisyonda 5–10 mmHg** kadardır. **Karın içi basınç mesaneye konan bir Foley sonda ile ölçülür.** Boş mesane içine 25–100 mL serum fizyolojik verilerek ekspiryum sonunda yapılır; 11 mmHg üzerindeki basınçlar anormaldir ve derecelerine göre 1'den 4'e kadar evrelenir.
- **Schwartz bilgisi • Karın içi hipertansiyon 20 mmHg'den daha yüksek bir basınçtır.** Abdominal kompartman sendromu 25–30 mmHg'den yüksek karın içi basınç ve bozulmuş solunum, oligüri veya anüri, intrakraniyal basıncın artması gibi durumlardan en az birinin de olmasını gerektirir.
- **Sabiston bilgisi • Normal intraabdominal basınç <8 mm Hg'dir. Abdominal kompartman sendromu, karın içi basıncın 12 mm Hg veya üzerinde olması ve beraberinde hipotansiyon, oligüri veya solunum yetmezliği gibi ilişkili organ disfonksiyonunun bulunmasıdır.**

NEDENLER

- **Primer abdominal kompartman sendromu, karın içi patolojilerin** (künt veya penetran karın travması, kanama, abdominal aort anevrizma rüptürü, bağırsak tıkanıklığı, retroperitoneal hematom) **sonucunda gelişir. Sekonder abdominal kompartman sendromu, abdominal yaralanma olmadan gelişir** ve şiddetli yanık yaralanması, çok sayıda ekstremite kırığı ve / veya septik şoku olan hastalarda tanımlanır.

BULGULARI

- İlerleyici **abdominal distansiyon**, diyafragma elevasyonu ve intratorasik basınç artışı, havayolu basınçlarında artma (mekanik ventilatörde), solunum yetmezliği, **oligüri, anüri, böbrek yetmezliği, juguler venlerde dönüşün bozulması ve intrakraniyal hipertansiyon**, ekstremitelerde ve iç organlarda iskemi, yüksek santral ven basıncı ve düşük kalp debisi
- Bunların nedeni diyafragma elevasyonu ve venöz sistem üzerinde artan basınç nedeni ile **vena kava ve renal venlerdeki dönüşün bozulmasıdır.**

351

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 178

178.Gecikmiş peptik ülser perforasyonu ameliyatı sonrasında solunum sıkıntısı gelişen, karnında distansiyon tespit edilen, takiplerinde hipotansiyon, taşikardi, hipoksi gözlenen, santral venöz basıncı artan, lökositozu olan ve idrar çıkışı azalan bir hastadaki en olası tanı

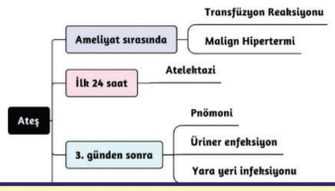
Abdominal kompartman sendromu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

34 CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİSİ

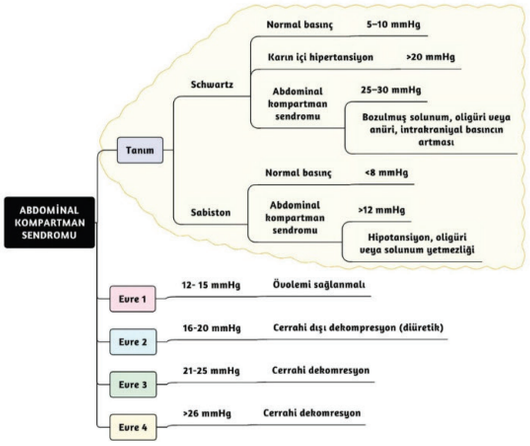
- Kardiyak riski belirleyen en önemli faktör geçirilmiş **miyokard infarktı (MI) öyküsüdür.** Perioperatif en sık görülen aritmi **atriyal fibrilasyondur.**



Klinik Bilimler 178. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 122

Artmış intraabdominal basınç durumlarında gözlenen fizyolojik durumlar	
Azalanlar	• Kardiak output, Ventriküler diyastol sonu hacmi, Atım hacmi, Santral venöz dönüş, Viseral kan akımı, Renal kan akımı, Glomerüler filtrasyon, Akciğer kompliansı
Artanlar	• Kalp hızı, Pulmoner damar köşe basıncı, Hava yolu basıncı, Zirve inspiratuar basınç, Santral venöz basınç, İntraplevral basınç, Sistemik vasküler direnç, İntrakranial basınç

- İlk bozulan sistem **solunum fonksiyonları**, en son bozulan sistem **kardiyovasküler sistem**dir.



122

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarıyla ilgili

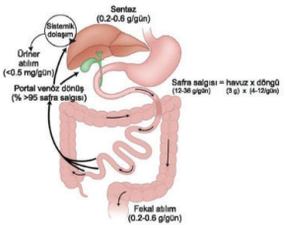
Safra taşlarının tanısında, görüntülemede ilk tercih abdominal ultrasonografidir. Hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülür. Akut kolesistit sağ üst kadranda belirgin ağrı ile karakterizedir.

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

FİZYOLOJİ

- Günlük safra volümü **500–1000mL' dir.** Safra kesesinin doluşu **Oddi sfinkterinin** safra kesesi ve safra kanalları arasında bir basınç gradienti yaratan **tonik konsantrasyonları** ile gerçekleşir. Oddi sfinkteri yaklaşık 4-6 mm uzunluğundadır ve duodenal basıncın yaklaşık 13 mmHg üzerinde bir bazal dinlenme basıncına sahiptir
- **Vagal uyarı safra kesesinin kasılmasını stimule ederken, sempatik uyarı motor aktiviteyi inhibe eder.**
- **Kolesistokinin (CCK) ve sekretin safra akımını artırır. Kolesistokinin** duodenumda asit, yağ veya amino asit varsa kana salınır ve **safra kesesinin kasılmasını uyarır**. Ayrıca **Oddi sfinkterini ve duodenumu gevşetir.** Duodenum içerisine yağ, protein ve asit geçişi ile duodenal epitelyal hücrelerden kolesistokinin sekresyonu indüklenir. Vagotomi yapılan hastalarda kolesistokinin uyarısına yanıt azalır ve safra kesesi volümü artar. **VIP ve somatostatin safra kesesini gevşetir.**
- **Safranın yapısında** su, elektrolit, safra tuzları, safra pigmentleri, yağ, protein bulunur. Kolesterol ve fosfolipidler yağların esasını teşkil ederler. Fosfolipidlerin de %90'ı lesitindir. Kesedeki safrada safra pigmentleri ve kolesterol hepatik safradan 10 kat daha fazladır.
- **Safradaki başlıca organik çözücüler**, safra asitleri, safra pigmentleri, kolesterol ve fosfolipidlerdir.
- Safra asitleri, yağın >%90'ının emildiği jejunumun fırçamsı kenar zarı tarafından alınan lipit misellerinin çözünürlüğünü artıran deterjan görevi görür.



- **Primer safra asitleri olan kenodeoksikolik** ve **kolik asit** kolesterolden oluşur. **Safra tuzları**, hepatositler tarafından kolesterolden türetilen safra asitlerinin sodyum ve potasyum tuzlarıdır. Daha sonra **taurin** ve **glisin** ile konjuge olarak **konjuge safra tuzlarını oluştururlar. Safra tuzları bağırsaklarda ayrılır** ve **primer safra asitleri** dehidroksilasyon ile **sekonder asitler olan deoksikolik ve litokolik asite çevrilirler**. Bunlar da pasif difüzyon ile bağırsaklardan geri emilirler **(enterohepatik dolaşım)**. Emilimleri bozulup, kolon lümeninde safra tuzları yeterli seviyeye ulaştığı zaman, **safra tuzlarının güçlü deterjan etkisi inflamasyon ve kolereik diyareye neden olabilir.**

Şekil: Enterohepatik safra döngüsü

- **Kolesterol, safra tuzlarının üretimi sırasında tüketilir** ve organik safra solütlerinin oluşturduğu karışık miseller tarafından dışkıda atılır. **Safra tuzları** ayrıca diyet yağlarının, yağda çözünen vitaminlerin (yani A, D, E ve K vitaminleri) ve lipofilik ilaçların emilmesinde kritik bir rol oynar.
- **Bilirubin** gibi safra pigmentleri **hemoglobin ve miyoglobinin parçalanma ürünleridir**. Bunlar kanda albümine bağlanarak hepatosit içine taşınırlar. Burada da endoplazmik retikulum içine transfer olurlar ve **konjüge olarak bilirubin glukuronide dönüşüp konjüge** veya **direkt bilirubin** olarak isimlendirilirler. **Safra pigmentleri safraya rengini** verir. Bu pigmentler bağırsaklarda bakteriyel enzimler tarafından **ürobilinojene** çevrildiği zaman da gaitanın karakteristik rengini oluştururlar.

SAFRA KESESİ ve SAFRA YOLLARI HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

Klinik Bilimler 179. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 285

yollarında hava görülebilir. Bazen **porselen safra kesesi direkt grafide görülebilir.**

ULTRASONOGRAFİ (USG)

- Günümüzde **safra yolları hastalıklarında ilk görüntüleme USG'dir.** Safra yolları hastalıklarında **en sık kullanılan tanısal yöntemdir. Safra taşı (kolelitiyazis) tanısında en güvenilir yöntemdir. Sarılık varlığında genelde ilk tercih edilen yöntemdir.**
- Safra kesesi taşlarını %95'in üzerinde bir doğrulukta gösterir. Taş–polip ayrımını yapabilir. Akut ve kronik kolesistit tanılarında faydalıdır.
- **Akut kolesistit lehine; ödem, duvar kalınlaşması, perikolesistik sıvı, hidrops keseyi görüntüler.** Ayrıca porselen safra kesesi, polip ve kanserleri gösterebilir. Safra yolları dilatasyonu, duvarda kalınlaşma ve perikolesistik sıvı tespit edilebilir.
- **Taşa bağlı obstrüksiyonda ağrı görülürken** ve **tümörlere bağlı obstrüksiyonlar sıklıkla ağrısızdır.**
- **Ultrasonografinin değerinin azaldığı durumlar →** Bağırsak gazlarının fazla olması, Obezite, Asit varlığı, Kısa süre önce baryumlu film çekilmesi

285

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarıyla ilgili

Safra taşlarının tanısında, görüntülemede ilk tercih abdominal ultrasonografidir. Hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülür. Akut kolesistit sağ üst kadranda belirgin ağrı ile karakterizedir.

SAFRA KESESİ TAŞLARI

- 60 yaşına kadar kadınların %25'inde ve erkeklerin %12'sinde safra kesesi taşı vardır. Kırk yaşın üzerindeki 5 kadından birinde safra taşı vardır. **6 F bulgusu Fatty (yağlı), Female (kadın), fourty (40lı yaşlar), fairy (açık tenli), fertile(üreme çağında),family history (aile öyküsü)** Ailesinde kolelitiyazis bulunan kişilerde safra taşı gelişme olasılığı 2 kat artmıştır.
- **Safra taşı gelişmesi risk faktörleri** → Kadın cinsiyet, hamilelik, Obezite, hızlı kilo kaybı, uzun süreli açlık durumları, Vagotomi sonrası, Beslenme faktörleri, HDL dışı hiperlipidemi, Crohn hastalığı, Terminal ileum rezeksiyonu, Gastrik

Klinik Bilimler 179. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 287

- **Safra taşlarının %70'inden fazlası kolesterol ve kalsiyumun çökelmesiyle oluşur** ve **saf kolesterol taşları %10'dan daha azını** oluşturur. Alternatif olarak, safra ağacında **kahverengi taşlar** oluşabilir ve bir safra hareketliliği bozukluğu ve ilişkili **bakteriyel enfeksiyonu** düşündürür. **Siyah pigment taşları, hemolitik durumlarda** meydana gelir. **Kahverengi pigment taşları** sadece küçük bir yüzdeyi oluşturur. Her iki pigment taşı türü de Asya'da daha yaygındır.

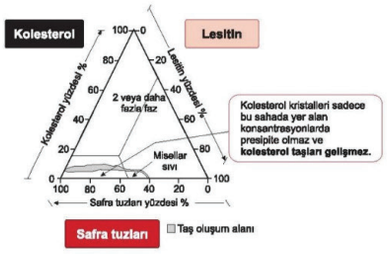
Safra taşı çeşitleri

	Kolesterol taşları	Pigment taşları
Kompozisyon	Kolesterol monohidrat kristalleri	Siyah: Kalsiyum bilirubinat Kahverengi: Karışık bileşim; genellikle safranın bakteriyel veya helmintik enfeksiyonu ortamında ortaya çıkar
Göreceli frekans	%80	%20
Radyografik görünüm	Radyolüsent	Radyoopak
Tipik hastalar ve taş türleri	Obez, kadın, yaşlı, hızlı kilo kaybı	**Siyah taşlar**: Kronik karaciğer hastalığı veya hemoliz **Kahverengi taşlar**: Safra kanalı stazı (sklerozan kolanjit, striktürler); Asya'da daha yaygın

PATOGENEZ

- Safra kesesi taş oluşumu çoğunlukla dört ana faktör ile açıklanır: salgılanan safranın süpersatürasyonu, safra kesesindeki safranın konsantrasyonunun artması, kristal nükleasyon ve safra kesesi dismotilitesi

Safra Bileşimindeki Anormallikler



Şekil: Safra taşı oluşumu

- Karaciğer hastalığı, diyabet, şişmanlık, hamilelik, hiperkolesterolemi gibi olaylarda **safra tuzları, fosfolipidler ve kolesterol arasındaki dengeli oran bozulur ve kolesterol taşı** oluşur.
- **Safra kesesine girdikten sonra safra, su ve sodyumun emilmesiyle** daha da yoğunlaşır ve **safra solütleri ve kalsiyum konsantrasyonları artar.** Safra tuzları, kolesterolü çözündürmek için hareket eder. Kolesterol taşları ile ilgili olarak safra kesesi vezikküllerindeki konsantrasyon kolesterolün çözünürlüğünü aştığında kolesterol kristallere çöker.
- Kristal oluşumu, **glikoproteinler ve immünoglobulinler** dahil olmak üzere **pronükleasyon ajanları** tarafından daha da hızlandırılır.
- Son olarak, anormal safra kesesi hareketliliği safra kesesindeki durgunluğu artırabilir ve safra kesesinde çözünen maddelerin çökelmesi için daha fazla zamana izin verir. Bu nedenle, **uzun süreli açlık durumlarında olduğu gibi, tam parenteral beslenme kullanımı, vagotomi sonrası ve somatostatin analoglarının kullanımı gibi** bozulmuş safra kesesi boşalması ile ilişkili durumlarda artmış taş oluşumu görülebilir.
- **Hemolitik durumlarda** artan bilirubin seviyesine bağlı olarak, safra bilirubin konsantrasyonu da artar ve fazla bilirubin çöker ve taş oluşur. **Klofibrat ve benzeri ilaçlar** da yüksek kan lipit seviyelerini düşürürken safra kolesterol seviyesini yükseltir ve taş oluşumuna neden olur. **Terminal ileum rezeksiyonu** ve terminal ileum patolojileri sonucu safra tuzları emilemez ve safra içerikleri arasındaki denge bozulup taş oluşumuna zemin hazırlanır. Safra taşlarının çoğu kolesterol taşıdır. Mikst taşların bile %50'si kolesteroldür. Bu nedenle safra taşlarının çoğu radyolusenttir. Ancak %10–15'i direkt filmde görülür ve bunlar da Ca–bilirubinat taşıdır.

287

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarıyla ilgili

Safra taşlarının tanısında, görüntülemede ilk tercih abdominal ultrasonografidir. Hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülür. Akut kolesistit sağ üst kadranda belirgin ağrı ile karakterizedir.

KLİNİK

Klinik Bilimler 179. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 289

TANI

- Akut semptomlar sıklıkla **ağır ve yağlı bir yemeği takiben ortaya çıkar. Sağ üst kadran ağrısı, sırta ve sağ omza vuran tarzda biliyer kolik ağrıları vardır**, ancak bu ağrılar geçmez. Hastanın **ateşi vardır ve şiddetli kusma olabilir.** İştahsızlık genelde görülür. Fizik incelemede **sağ üst kadran hassastır**, Murphy bulgusu (+) olabilir. **Murphy bulgusu sağ üst kadranın derin palpasyonunda hastanın nefes almayı aniden kesmesi** şeklinde tanımlanır ve akut kolesistit ve hepatit için tipiktir. **Hidropik safra kesesi** palpe edilebilir, **sarılık** eşlik edebilir. Ayırıcı tanıda peptik ülser perforasyonu veya penetrasyonu, pankreatit, hepatit, apandisit, sağ bazal pnömoni, MI, zona zoster düşünülmelidir.
- **Lökositoz** vardır, **bilirubin ve ALP yüksekliği** eşlik edebilir. **Amilaz da yükselebilir. Bilirubin seviyesinde yükseklik hafiftir, 4 mg/dL'yi geçmez.** Daha şiddetli hiperbilirubinemilerde koledokolitiyazis veya Mirizzi sendromu düşünülmelidir. **EKG ve akciğer grafisi** ayırıcı tanı için gereklidir.
- **USG ilk yapılması gerekli tanısal araçtır ve akut kolesistit tanısında en çok kullanılan yöntemdir. USG bulguları →** Safra kesesi boynunda impakte taş, Duvarda kalınlaşma (>4 mm), Perikolesistik sıvı, Hidropik safra kesesi, Sonografik Murphy bulgusu
- **Safra kesesi duvarının kalınlaştığını ve perikolesistik mayiyi** gösterebilir. **Akut kolesistit tanısında biliyer sintigrafi** (HIDA veya PIPIDA) çok sık uygulanmasa da **en güvenilir tanı yöntemidir.**

Tedavi

- Akut kolesistit düşünülen hastalarda **intravenöz sıvı replasmanı, antibiyotik ve analjezik verilir.** Antibiyotikler gram (–) ve anaerobları kapsayacak şekilde olmalıdır. **Üçüncü kuşak sefalosporin + metronidazol** genelde seçilen kombinasyondur.
- **Akut kolesistitin kesin tedavisi kolesistektomidir.** Laparoskopik kolesistektomi tercih edilen yöntemdir. **Erken yaklaşım tercih edilir. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra 48–72 saat içinde hasta ameliyat edilir.**
- **Genel anestezi alamayacak hastalarda** lokal anestezi ile **kolesistostomi** yapılabilir. Perkütan drenaj semptomlarda ve fizyolojide iyileşme sağlar ve **3 – 6 ay sonra gecikmiş kolesistektomiye** izin verir. Floroskopi **açık bir kistik kanal gösterdiğinde, kolesistostomi tüpü çıkarılabilir** ve kolesistektomi kararı, hastanın cerrahi müdahaleyi tolere etme kabiliyetine göre belirlenebilir.

Akut kolesisit komplikasyonları

Perikolesistik apse	• **En sık görülen komplikasyon**
Safra kesesi ampiyemi	• Kesenin içindeki safranın enfekte olması
Safra kesesi gangreni	• Safra kesesi duvarının kanlanmasının bozulması Safra kesesi perforasyonu
İnternal biliyer fistül	
Safra Kesesi Hidropsu	• Tıkanma sonucu eğer enfeksiyon gelişmezse, safra kesesi içindeki safra absorbe olur ve kese içi mukus salgısı ile dolar. Buna **hidrops** denir. Safra kesesi hidropsunda tedavi **acil kolesistektomidir**. Hidropik kesede eğer enfeksiyon gelişirse, kese içi pürülan madde ile dolar ve buna da **ampiyem** denir. Bunun sonrasında **subhepatik apse, intraperitoneal apse** ve **subfrenik apse** gelişebilir.

- **Kolesterolozis** safra kesesi mukozasındaki makrofajlarda **kolesterolün lokal veya polip şeklinde kümeleşmesiyle** oluşur. Klasik makroskopik görüntüsü **"çilek"** safra kesesidir.
- **Adenomyomatozis** veya **glandüler profileratif kolesistit**, mikroskopik olarak düz kas kümelerinin hipertrofisi ve mukozal glandların kas tabakası içerisine doğru büyümesi (epiteliyal sinüs oluşumu) ile karakterizedir.

MİRİZZİ SENDROMU

- Bazen **safra kesesi içindeki taş veya taşlar koledoka ya da safra yollarına düşmeden bası ile obstrüksiyon** yapabilirler. **İnfundibuluma oturmuş bir taşın mekanik veya inflamatuvar etki ile tıkanma sarılığına yol açtığı bu duruma Mirizzi sendromu denir.**
- Mirizzi sendromu tedavisi **kolesistektomi ve ortak kanalın onarımıdır.** Büyük bir fistül varsa, **koledokojejunostomi** gerekli olabilir.

BİLİYOENTERİK FİSTÜL / SAFRA TAŞI İLEUSU

- Yanlış adlandırılma sonucu bir ileus değil **safra kesesi taşına sekonder ince bağırsak tıkanıklığıdır.** Safra kesesindeki taşlar bazen inflamasyona bağlı olarak **safra kesesi duvarını delip koledok** veya **bağırsaklara** geçebilirler.
- Biliyoenterik fistülün **en sık geliştiği yer duodenumdur,** ikinci sırada %15 ile **kolonik fistüller** görülür. Fistül sıklıkla **akut kolesistit veya ampiyem gibi ciddi bir inflamasyona sekonderdir.**

289

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarıyla ilgili

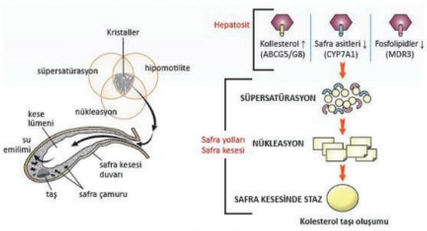
Safra taşlarının tanısında, görüntülemede ilk tercih abdominal ultrasonografidir. Hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülür. Akut kolesistit sağ üst kadranda belirgin ağrı ile karakterizedir.

SAFRA KESESİ HASTALIKLARI

Klinik Bilimler 179. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 381

TANIM VE PATOFİZYOLOJİ

- %80'i **kolesteol taşları,** %20'si ise pigment taşlarından (kalsiyum **bilirubinat** içerir) oluşur.
- **Pigment** taşları **siyah** ve **kahverengi** olabilir.
  - **Siyah pigment taşları:** indirekt bilirubin artışında (**hemoliz,** hipersplenizm) görülür.
  - **Kahverengi pigment taşları: Enfeksiyon** ve staz zemininde gelişir.
- **Kolesterol taşı** oluşumunda en önemli faktör **kolesterol supersaturasyonudur:**
  - Safra içinde **kolesterol** ve onu suda erir hale sokan(miçel formuna), **safra tuzları** + **fosfolipidler** bir denge halindedir. **Kolesterol oranı arttığında** veya **taşıyıcıları azaldığında** (fosfolipidlerin ve/ veya safra tuzlarının azalması) o kişinin safrası kolesterolden zengin hale gelir.
- Safra mukus, glikoprotein ve bakterilerin etkisiyle **nükleasyon** ve **kristalizasyona uğrar. Kesedeki hipomotilite** bu süreci kolaylaştırır ve safrada önce **çamurlaşma** ardından da **taşlaşma** gelişir.
- Kolesterol taşlarının çok az bir kısmı, pigment taşlarının ise yarısı radyoopaktır ve direkt grafide görülebilir.



Şekil: Safra taşı oluşumu

Safra Kesesi Taşı Oluşumu için Risk Faktörleri

- **İleri yaş, kadın cinsiyet**
- Metabolik sendrom, DM, Obezite, Hipertrigliseridemi
- Gebelik
- Uzun süre açlık, düşük lifli beslenme, yüksek kalorili diyet
- **İlaçlar** (OK, klofibrat, **somatostatin-oktreotid,** seftriakson)
- T. ileum hastalıkları (**Crohn**), safra kesesinde staz

KLİNİK

- Safra kesesi taşları **sıklıkla asemptomatik** olup hastalara başka bir sebeple USG yapıldığı esnada tanı alırlar.
- En spesifik semptomu **biliyer kolik**tir. Yemeklerden sonra interskapular alana doğru yayılan ağrı ve bulantı-kusma ile karakterizedir.
- Taş safra kanalında tıkanmaya yol açarsa hastalarda **sarılık** görülebilir.
- Sağ üst kadran ağrısına ateş, CRP yüksekliği gibi inflamasyon bulgularının eşlik etmesi durumunda **kolesistit** veya **kolanjit** akla gelmelidir.
  - Ateş + CRP yüksekliği + lökositoz + sağ üst kadran ağrısı varsa **kolesistit**
  - Ateş + CRP yüksekliği + lökositoz + sağ üst kadran ağrısı + **sarılık** varlığında ise **kolanjit öncelikli olarak düşünülmelidir (Charcot triadı: sağ üst kadran ağrısı + ateş + sarılık** olup **kolanjitte görülür**).
- **Akut kolesistit**
  - **En sık** etken **E.coli'**dir. %90 taşa bağlı gelişir.
  - Bazen **kritik hastalarda** (yoğun bakımda yatan, çoklu organ yetmezliği, iskemi, travma, vaskülit, uzamış paranteral nutrisyon gibi tablodaki hastalar) **taşsız (akalkuloz) kolesistit** tablosu da görülebilir.
  - Fizik muayenede derin inspiryumda ağrı nedeniyle inspiryumun kesilmesi tipiktir (**murphy bulgusu**).

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarıyla ilgili

Safra taşlarının tanısında, görüntülemede ilk tercih abdominal ultrasonografidir. Hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülür. Akut kolesistit sağ üst kadranda belirgin ağrı ile karakterizedir.

– Laboratuvarda lökositoz, sedimentayon ve CRP yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, ALP-GGT yüksekliği

Klinik Bilimler 179. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 382

TANI

- **Öykü, fizik muayene ve laboratuvara ek olarak safra taşı şüphesi olan hastalarda ilk ve en değerli** tetkik **hepatobiliyer USG'dir.** USG kesedeki taşı en iyi gösteren tetkiktir. Ayrıca safra yolları-koledoktaki dilatasyonu da gösterebilir. **Kolesistit** varlığında kesede hidrops, kese duvarında ödem ve kalınlaşma görülmesi beklenir.
- **BT** safra kesesi taşı tanısından ziyade özellikle **ampiyem, gangren, perforasyon** gibi komplikasyonların tanısında kullanılır.
- USG ile tanı koyulamayan ancak klinik şüphenin devam ettiği hastalarda **HIDA sintigrafisi** kulanılabilir. IV madde verildikten sonra kese görüntülenemez ise **akut kolesistit** ile uyumludur.

TEDAVİ

- **Asemptomatik kolelitiyazis** tanısı koyulan hastalarda rutin cerrahi endikasyonu yoktur.
  - <1cm radyolusen taşlarda UDKA (ursadeoksikolik asit) kullanılabilir.
  - Yalnızca **porselen safra kesesi** varlığı veya **>3cm taş** varlığında profilaktik kolesistektomi önerilir.
- **Semptomatik kolelitiyazisi** olan hastalara elektif şartlarda laparoskopik **kolesistektomi önerilir.**
- **Akut taşlı kolesistit** tedavisinde
  - **İV antibiyotik** (karbapenem / piperasilin-tazobaktam) + destek tedavisi başlanır ve **3 gün içerisinde** laparoskopik **kolesistekomi** yapılması planlanır.
  - Ancak genel durumu itibariyle 3 gün içerisinde kolesistektomi yapılamayacak hastalara **safra kesesi drenajı** veya **perkütan kolesistostomi** açılarak safra kesesi drenajı sağlanır. Bu drenaj sağlanamaz ise hastanın staz zemininde gelişen enfeksiyon tablosu gerilemez.

AMFİZEMATÖZ KOLESİSTİT

- **Clostridium** türü enfeksiyonlara (**C.welchii**) bağlı özellikle de altta yatan **diyabet** hastalığı varlığında görülen kolesistit tablosudur.
- Klinik ve laboratuvar olarak akut taşlı kolesistit ile benzerdir. USG yapıldığında inflamasyon bulguları görülür ancak taş görülmez. Bunun yerine **kese duvarında gaz** görülmesi ile tanı koyulur.
- Tedavisinde akut taşlı kolesistitte olduğu gibi İV antibiyotik + laparoskopik **kolesistektomi** planlanır.

SAFRA KESESİ KANSERLERİ

- En sık **adenokanser** görülür.
- **Porselen safra kesesi** varlığı, **büyük (>3cm) taşlar** ve **>1 cm safra kesesi polipleri** önemli risk faktörleridir. Bu nedenle bu durumlarda **kolesistektomi** yapılması önerilir.

KOLEDOKOLİTİYAZİS VE KOLANJİT

- Koledok taşlarının çoğu safra kesesinden düşen taşlardır (sekonder taşlar). Primer olarak da **pigment** taşları görülebilir.
- Koledoktaki taşlar **asemptomatik** olsalar dahi **ERCP** ile çıkartılır. Koledok taşları safra akımını engelleyerek **kolanjit** tablosuna yol açabilirler.
- Koledok taşlarında USG'nin duyarlılığı azalır. Koledokta taş varlığında **en iyi** görüntüleme yöntemi hem tanısal hem de tedavi amaçlı kullanılan **ERCP'dir.** MRCP ve EUS'da koledok taşlarının tanısında kullanılabilir. Ancak klinik olarak taş şüphesinin kuvvetli olduğu (örneğin USG'de koledokta dilatasyon görülen bir hastada) öncelikle ERCP yapılır bu sayede hem tanı koyulmuş olur hem de **sfinkterotomi** ile taşlar çıkartılır.

KOLANJİT

- Safra taşlarına bağlı staz zemininde gelişen enfeksiyon tablosudur. En sık etken **E.Coli'dir.**
- **Sağ üst kadran ağrısı + ateş + sarılık** görülür (**Charcot triadı**). Bu duruma **konfüzyon** + **hipotansiyon** da eşlik ederse **Raynold's pentadı denir.**
- Laboratuvarda lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, ALP-GGT yüksekliği ve kolesistte görüldüğünden çok daha sık **bilirubin yüksekliği** beklenir.
- Kolanjit düşünülen hastalarda da **öncelikle USG** yapılarak hem taş hem de dilatasyon varlığı değerlendirilir. Ancak tanısal katkısı sınırlıdır.

382

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

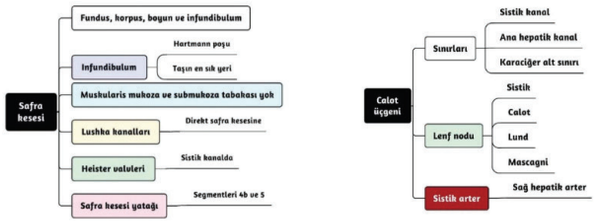
179.Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarıyla ilgili

Safra taşlarının tanısında, görüntülemede ilk tercih abdominal ultrasonografidir. Hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülür. Akut kolesistit sağ üst kadranda belirgin ağrı ile karakterizedir.

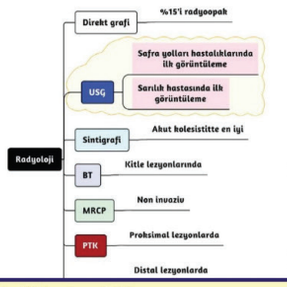
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

28 SAFRA KESESİ - SAFRA YOLLARI HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ



- **Akut kolesistit** lehine ultrasonografik bulgular; ödem, duvar kalınlaşması, perikolesistik sıvı, hidropik kese
- **Taşa bağlı obstrüksiyonda ağrı** görülürken **ve tümörlere bağlı obstrüksiyonlar** sıklıkla **ağrısız**dır.



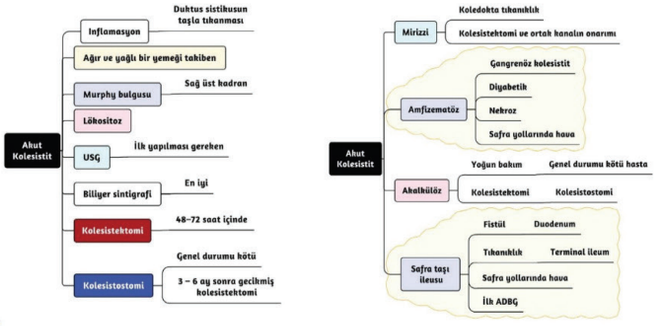
- Safra taşlarının **%70'inden fazlası kolesterol ve kalsiyumun çökelmesiyle** oluşur ve saf kolesterol taşları %10'dan daha azını oluşturur
- **Biliyer Kolik → Kolelitiyazisin en sık görülen** semptomudur. Safra kesesinin (duktus sistikusun) **geçici obstrüksiyonu** sonucu en sık epigastrium ve **sağ üst kadrana** lokalize olup, sağ skapulaya vuran ağrıdır. Taş tekrar safra kesesi içine geri düşer ya da koledoka geçerse, semptomlar ortadan kalkar. **Ateş ve lökositoz olmaz**. Karaciğer fonksiyon testleri normaldir. **Elektif şartlarda kolesistektomi** yapılır.

Asemptomatik kolelitiyazisi olan hastalarda profilaktik kolesistektomi endikasyonları

+ Yaşlı diyabetik hastalar
+ Tıbbi kurumlardan uzun süre uzak kalacak hastalar
+ Safra kesesi kanseri gelişme riski yüksek veya safra kesesi kanseri şüphesi olanlar (taş >2.5-3 cm, uzun koledok ve pankreas kanalı, porselen safra kesesi)
+ Hemolitik anemi hastaları

Klinik Bilimler 179. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 106

AKUT KOLESİSTİT



106

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Akut pankreatit etiyolojisinde yer alan durumlar
Alkol, ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi), Hipertrigliseridemi, Östrojen replasman tedavisi, Hiperkalsemi

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

ANNÜLER PANKREAS

- Fetal gelişim sırasında pankreasın rotasyon ve füzyon bozukluğuna bağlı olarak **ventral pankreas tomurcuğunun anormal göçünden kaynaklanan, duodenumun 2. kısmının çepeçevre pankreas dokusu ile çevrili olmasıdır. Down sendromu, malrotasyon, bağırsak atrezisi** ve **kardiyak malformasyonlar** gibi diğer konjenital defektlerle birlikte olabilir.
- Vakaların **yarısı ilk 1 yaş içinde duodenal obstrüksiyon bulgusu verir; diğerleri asemptomatik kalabilir.** Tedavi **duodenojejunostomi veya gastrojejunostomi ile by-pass** yapılmasıdır.

PANKREAS KİSTLERİ

- **En sık görülen kist psödokistlerdir.** Önemli olan ayırıcı tanının yapılmasıdır. Malignite düşünülürse rezeke edilmeleri gerekebilir.

EKTOPİK PANKREAS

- Genelde **mide ve duodenumda** görülür. **Meckel divertikülü, kolon ve apendiks**te de bulunabilir. Çoğunlukla **asemptomatiktir**, bulundukları yere göre bulgu verebilirler veya insidental yakalanabilir. Submukozal, sert, sarımsı nodüller olarak görülürler ve semptomlar olmadıkça **rezeksiyona gerek yoktur.**

PANKREATİT

- Pankreatit, pankreasın inflamasyonu olup **hafif ödemden, hemorajik nekroza** kadar farklı patolojik ve klinik tablolar ile seyredebileceği gibi, fibrozis ve kalıcı ekzokrin ve endokrin fonksiyon bozukluğu ile de sonlanabilir.



- Temel olarak **akut ve kronik olmak üzere iki grupta** incelenir. Akut pankreatitte primer nedenin tedavisi ile morfolojik değişiklikler normale dönebilirken, **kronik pankreatitte tekrarlayan ataklar ve inflamasyonla kalıcı ve ilerleyici doku**

Klinik Bilimler 180. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 301

AKUT PANKREATİT

ETİYOLOJİ

- **Tüm pankreatitlerin %75–80'i biliyer ve alkolik pankreatittir. Akut pankreatitin Türkiye'de ve Amerika'da en sık nedeni safra taşlarına bağlı pankreatittir. Pediatrik hastalarda künt karın travması ve sistemik hastalıklar pankreatite yol açan en yaygın iki durumdur.**

Pankreatit etiyolojisi

+ **Safra taşları, Alkol, ERCP (birçok seriye göre 3. etiyolojik faktör)**
+ Hiperkalsemi, Hiperlipidemi (tip 1,2 ve tip 5 hiperlipoproteinemi), Herediter, Eksternal travma, Cerrahi, İskemi, Hipoperfüzyon, Ateroembolik, Vaskülit, Neoplazm (%1-2), Pankreas divisum, Ampuller ve duodenal lezyonlar, Enfeksiyonlar (Kabakulak, Coxackie, Mycoplasma pneumoniae, Ascaris, Clonorchis), İlaçlar (Tiyazid, furosemid, azatiyoprin, 6- merkaptopürin, metil dopa, sülfonamidler, tetrasiklin, pentamidin, nitrofurantoin, dideoksinosin, valproik asit, asetilkolinesteraz inhibitörleri, propofol, metronidazol, eritromisin, 5-ASA, sulfasalazin, asetaminofen, antiretroviral ajanlar), Akrep zehiri, İdiyopatik

Safra Taşları

- **En sık nedendir.** Akut pankreatitin %40'ı biliyer pankreatittir. Genellikle **50–70 yaş arası kadınlarda** görülür.

Alkol

- **Fazla alkol tüketimi** (>100 g/gün, en az 5 sene) **2. sık nedendir.** Vakaların %30'undan sorumludur. Genellikle **30–45 yaş arası erkeklerde** görülür. Alkol kullananların %5–10 kadarında akut pankreatit gelişir. **Sigara içenlerde alkol ilişkili pankreatit riski 4,9 kat yüksektir.**
- Alkol pankreasda pek çok yıkıcı etkiye sahiptir. **Alkol nükleer faktör kappa B (NF-kB) gibi proinflamatuvar yolakları tetikler. NF-kB de TNF-a ve IL-1 yapımını uyarır.**
- **Alkol, kaspazların ekspresyonunu ve aktivitesini değiştirir. Kaspazlar apoptozu** yöneten proteazlardır. Ayrıca **alkol pankreas perfüzyonunu azaltır.**

301

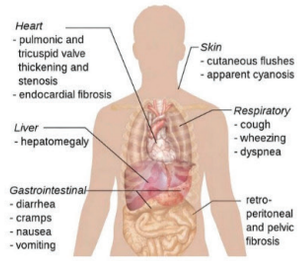
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Akut pankreatit etiyolojisinde yer alan durumlar

Alkol, ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi), Hipertrigliseridemi, Östrojen replasman tedavisi, Hiperkalsemi

- Görüntülemede **somatostatinli (oktreotid) sintigrafi / Ga-68 PET** kullanılır.
- Tedavisi **Cerrahidir.** Metastatik hastalıkta **oktreotid** kullanılır.
- **Karsinoid sendrom ve kriz:**
  - **Karaciğere** metastaz yapanlarda (ince bağırsak) sık iken, rektum tümörlerinde nadir görülür.
  - Salınan mediyatörlere bağlı en sık **flushing ve diyare,** kalp kapağında fibrozis **(en sık triküspit yetmezliği)**, wheezing (bronkokonstriksiyon), taşikardi gibi semptomların görüldüğü tablo **karsinoid sendrom**dur.
  - **Hipotansiyon** gibi hayatı tehdit eden ağır karsinoid sendrom tablosu ise **karsinoid krizdir.**
  - Tedavisinde **oktreotid, lanreotid** gibi somatostatin analogları kullanılır. Dirençli vakalarda **telotristat** (triptofan hidroksilaz inh.) kullanılabilir.



Şekil: Carcinoid syndrome

Klinik Bilimler 180. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 374

AKUT PANKREATİT

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

- **En sık** neden **safra taşları** ve sonrasında **alkol kullanımı**dır.
- **Tripsin** aktivasyonu başta olmak üzere pankreatik enzimlerin aktivasyonu sonucunda gelişen pankreas hasarı tablosudur.

Akut Pankreatit Nedenleri

SAFRA TAŞLARI (EN SIK)
ALKOL
TRAVMA (ERCP-POSTOP)
METABOLİK NEDENLER - Hipertrigliseridemi - Hiperkalsemi - Böbrek yetmezliği
ENFEKSİYONLAR - Kabakulak, Coxsackievirus, HIV
İLAÇLAR - **Azatiopurin**, 5-ASA, **GLP-1 analogları**, **DPP-4 inhibitörleri**, Sulfonamid, ANTİ-HIV tedaviler, Tetrasiklin, Valproik asit, östrojen
DİĞER (VASKÜLİT, Travma, Kanser, Pankreas divisum, Kistik fibrozis…)

- Genel olarak **interstisiyel** (ödematöz) ve **nekrotizan** pankreatit şeklinde ikiye ayrılır. Nekrotizan form daha şiddetli ve prognozu daha kötüdür.

KLİNİK

- **Kuşak tarzında** karın ağrısı en belirgin semptomdur. **Öne eğilmekle** ve açlıkla **azalır.** Bulantı ve kusma da sık olarak görülür.
- Muayenede batında yaygın hassasiyet vardır. Defans ve rebaund genellikle görülmez. Ateş, taşikardi, hipotansiyon ve takipne görülebilir.
- Ekimotik lezyonlar görülebilir: Lomber bölgede **Grey Turner;** göbek çevresinde ise **Cullen belirtisi** olarak adlandırılır. Bu bulguların varlığı **kötü prognoz** göstergesidir.
- İnflamasyon zemininde üçüncü boşluklara ciddi sıvı kaçışı ve ödem görülebilir.
- Ciddi vakalarda **organ yetmezliği** gelişebilir. Organ yetmezliği ilk günlerde daha çok inflamasyon **(SIRS)** ilişkiliyken ilerleyen günlerde daha çok **enfeksiyon** kaynaklıdır.
- Akut pankreatitte mortalitenin en önemli nedeni de **enfeksiyonlardır.**

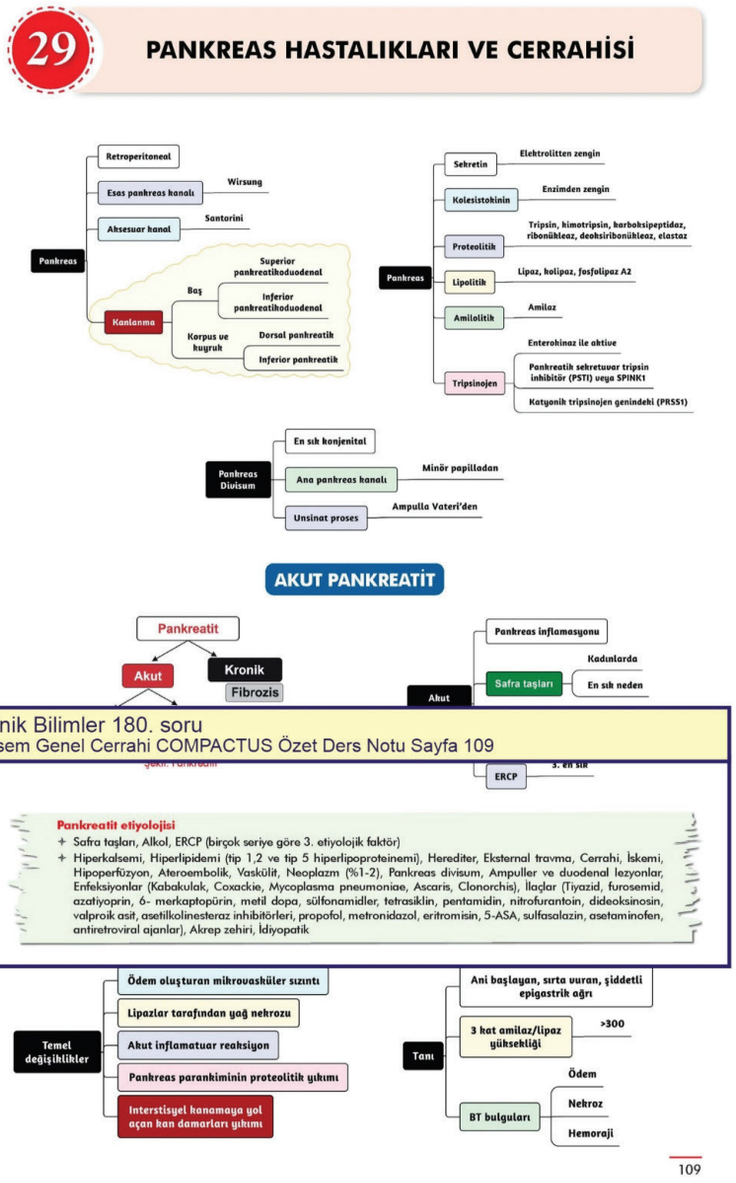
374

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Akut pankreatit etiyolojisinde yer alan durumlar
Alkol, ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi), Hipertrigliseridemi, Östrojen replasman tedavisi, Hiperkalsemi

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu



Klinik Bilimler 180. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 109

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Akut pankreatit etiyolojisinde yer alan durumlar

Alkol, ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi), Hipertrigliseridemi, Östrojen replasman tedavisi, Hiperkalsemi

Klinik Bilimler 180. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 163

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

- **Pankreas kökenli (pNET)** olanlar **ekstra-pankreatik** (karsinoid tümör) olarak iki temel gruba ayrılır.
- Genelde yavaş prolifere olan, **mitotik aktiviteleri düşük** tümörlerdir.
- Malign olduklarının göstergesi **metastaz** varlığıdır.
- Genellikle **sinaptofizin, kromogranin A, nöron spesifik enolaz (NSE)** içerirler.
- Birçok peptid (ACTH, VİP vb) ve biyoaktif amin (serotonin, histamin vb) salgılayabilirler.

EKSTRA PANKREATİK NET (KARSİNOİD TÜMÖRLER)

- **En sık akciğerde (bronş)** ve sonrasında **ince bağırsakta (en sık ileumda)** yerleşirler.
- **Enterokromaffin** veya **Kulchitsky hücrelerinden** köken alır.
- **Mitoz ve diferansiyasyon derecesine** göre sınıflandırılırlar.
- **Tanıda** idrarda **5-hidroksi-indol asetik asit (5-HIAA), kromogranin A, NSE** değerlidir.
- Görüntülemede **somatostatinli (oktreotid) sintigrafi** / **Ga-68 PET** kullanılır.
- Tedavisi **Cerrahidir.** Metastatik hastalıkta **oktreotid** kullanılır.
- **Karsinoid sendrom ve kriz:**
  - **Karaciğere** metastaz yapanlarda (**ince bağırsak**) sık,
  - Flushing ve diyare, kalp kapağında fibrozis (en sık triküspit yetmezliği), wheezing (bronkokonstriksiyon), karın ağrısı, ishal, taşikardi gibi semptomların görüldüğü tablo **karsinoid sendromdur.**
  - **Hipotansiyon** gibi hayatı tehdit eden ağır karsinoid sendrom tablosu ise **karsinoid krizdir.**
  - Tedavisinde **oktreotid, lanreotid**; dirençli vakalarda **telotristat** (triptofan hidroksilaz inh.) kullanılabilir.

AKUT PANKREATİT

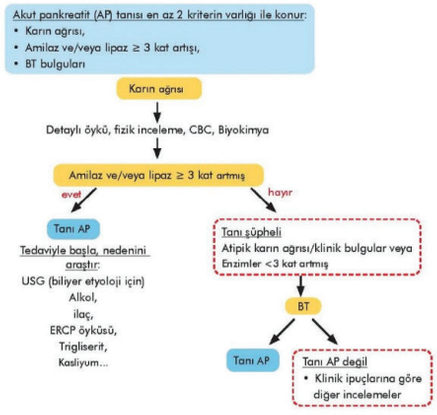
ETİYOLOJİ

Akut Pankreatit Nedenleri
SAFRA TAŞLARI (EN SIK)
ALKOL
TRAVMA (ERCP-POSTOP)
METABOLİK NEDENLER - Hipertrigliseridemi - Hiperkalsemi - Böbrek yetmezliği
ENFEKSİYONLAR - Kabakulak, Coxsackievirus, HIV
İLAÇLAR - **Azatiopurin**, 5-ASA, **GLP-1 analogları**, **DPP-4 inhibitörleri**, Sulfonamid, ANTİ-HIV tedaviler, Tetrasiklin, Valproik asit, östrojen
DİĞER (VASKÜLİT, Travma, Kanser, Pankreas divisum, Kistik fibrozis...)

KLİNİK

- **Kuşak tarzında** karın ağrısı, **öne eğilmekle** ve açlıkla **azalır.** Bulantı ve kusma da sık olarak görülür.
- Ekimotik lezyonlar-------> lomber bölgede **Grey Turner;** göbek çevresinde ise **Cullen belirtisi**
- İnflamasyon zemininde üçüncü boşluklara **ciddi sıvı kaçışı ve ödem** görülebilir.
- Ciddi vakalarda **organ yetmezliği** gelişebilir.
- Akut pankreatitte mortalitenin en önemli nedeni de **enfeksiyonlardır.**

Tanı



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Akut pankreatit etiyolojisinde yer alan durumlar
Alkol, ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi), Hipertrigliseridemi, Östrojen replasman tedavisi, Hiperkalsemi

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

Kolanjit, safra taşlarına bağlı staz zemininde gelişen enfeksiyon tablosudur. En sık etken **E.Coli**'dir.
Sağ üst kadran ağrısı + ateş + sarılık görülür (**Charcot triadı**). Bu duruma **konfüzyon** + **hipotansiyon** da eşlik ederse **Raynold's pentadı denir.**
Laboratuvarda lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, ALP-GGT yüksekliği ve kolesistte görüldüğünden çok daha sık **bilirubin yüksekliği** beklenir.
Kolanjit düşünülen hastalarda da **öncelikle USG** yapılarak hem taş hem de dilatasyon varlığı değerlendirilir. Ancak tanısal katkısı sınırlıdır.
Kolanjit şüphesi varlığında gecikmeden İV antibiyotik + destek (hidrasyon, ağrı palyasyonu) tedavisi başlanır.
Safra yollarının değerlendirilmesinde **en iyi non-invaziv** yöntem **MRCP'dir.** Eğer USG'de safra yollarında **dilatasyon görülmüyorsa, biliyer tıkanıklık veya taş şüphesi çok kuvvetli değilse** girişimsel bir işlem olan ERCP yapmak yerine **öncelikle MRCP** tercih edilebilir.
Ancak biliyer tıkanıklık veya taş şüphesi kuvvetliyse doğrudan **ERCP ile sfinkterotomi** yapılır, taş çıkarılır ve **drenaj sağlanır.**
ERCP yapılamayan veya çıkarılamayan taşlar için **cerrahi tedavi** gerekebilir.
Verilen vakada hastanın ateş + sağ üst kadran ağrısı + ikter varlığı (**charcot triadı**) mevcuttur. USG'de de safra yollarında dilatasyon ve koledokta şüpheli taş imajı olması nedeniyle MRCP ile zaman kaybetmeden doğrudan **ERCP ile taşın çıkarılması ve sfinkterotomi** planlanmalıdır. Antibiyotik mutlaka başlanmalıdır ancak oral değil iv antibiyoterapi tercih edilmelidir.

Doğru Cevap: C

148. Aşağıdakilerden hangisinin akalkülöz kolesistit gelişimi için risk oluşturması daha az olasıdır?

A) İmmunsupresyon
B) Travma
C) Yanık
D) Sepsis
E) Uzamış enteral beslenme

Doğru Cevap: E

Akalkülöz kolesistit, adından da anlaşılabileceği gibi safra kesesinde taşın olmadığı ancak inflamasyonla karakterize bir tablodur. Hastalarda **inflamasyon bulguları** (ağrı + ateş + lökositoz + CRP yüksekliği) vardır.
USG'de kese ödemli ve hidropik ancak **taş yok. İV antibiyotik** başlanır ve **kolesistektomi** planlanır.
Kolesistektomi yapılamayacaksa **kolesistostomi veya perkütan drenaj** ile safra akışı sağlanmalıdır.
Genelde **kritik hastalığı olan-genel durumu kötü** hastalarda görülme riski artar. Soruda verilen seçeneklerden **immunsupresyon, travma, yanık, sepsis varlığı** akalkülöz kolesistit gelişme ihtimalini arttırır ancak uzamış enteral beslenme değil; **uzamış paranteral nutrisyonda** bu riskin artması beklenir.

149. Kırk sekiz yaşında erkek hasta, bilinen diyabet ve hipertansiyon tanıları mevcut. Hasta acil servise kuşak tarzında karın ağrısı ile başvuruyor ve hastanın tetkiklerinde amilaz ve lipaz yüksekliği de görülmesi üzerine akut pankreatit tanısı koyuluyor.

Bu hastanın pankreatit etiyolojisinde kullanmakta olduğu ilaçlardan hangisinin rol oynamış olma ihtimali daha yüksektir?

A) Metformin
B) Ramipril
C) Pioglitazon
D) Dapagliflozin
E) Linagliptin

Akut pankreatit etiyolojisi her sınav için potansiyel soru adayıdır. En sık nedeni **safra taşlarıdır.**
Birçok ilaç akut pankreatite yol açabilir. Bunlar içerisinde en azından diyabet tedavisinde kullanılan **GLP-1 analogları**

Klinik Bilimler 180. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 312

Tablo (Soru 149): Akut Pankreatit Nedenleri

SAFRA TAŞLARI (EN SIK)
ALKOL
TRAVMA (ERCP-POSTOP)
METABOLİK NEDENLER - Hipertrigliseridemi - Hiperkalsemi - Böbrek yetmezliği
ENFEKSİYONLAR - Kabakulak, Coxsackievirus, HIV
İLAÇLAR - **Azatiopurin,** 5-ASA, **GLP-1 analogları, DPP-4 inhibitörleri,** Sulfonamid, ANTİ-HIV tedaviler, Tetrasiklin, Valproik asit, östrojen
DİĞER (VASKÜLİT, Travma, Kanser, Pankreas divisum, Kistik fibrozis...)

150. Otu bir yaş erkek hasta, acil servise karın ağrısı şikayeti ile başvuruyor. Hastanın ağrısı aynı gün sabah başlamış olup umbilikal bölgeden sırta doğru uzanım gösteriyor. Hastanın öyküsünde benzer karın ağrısı tabloları nedeniyle acil servise başvuru öyküleri mevcut. Tetkiklerinde CRP 220mg/L, wbc 12000/mm³, renal ve karaciğer fonksiyon testleri normal, trigliserit düzeyi 1800mg/dl, amilaz düzeyi normal saptanıyor.

Batın BT görüntülemesinde pankreas ödemli görünümde olup ek patoloji saptanmıyor.

Bu hastanın yönetimi ile ilgili aşağıdakilerden hangisi uygun bir yaklaşım değildir?

A) Hastanın orali kapatılıp izotonik ile İV hidrasyon başlanmalıdır.
B) Hastada ağrı palyasyonu amacıyla opioidler kullanılabilir.
C) Hastanın ciddi akut faz yüksekliği ve lökositozu nedeniyle kan kültürleri alınarak antibiyoterapi başlanmalıdır.
D) Hastaya insülin infüzyonu başlanmalıdır.
E) Hastanın takibine göre lipit aferezi yapılması gerekebilir.

Öncelikle akut pankreatite tanısal yaklaşımı hatırlayacak olursak **3 kriterden 2'sinin varlığı** ile konulur:
- Tipik **karın ağrısı**
- Serum **amilaz veya lipaz** yükselmesi (>3 kat)
- **Görüntüleme yöntemleri**nde akut pankreatitin gösterilmesi (tercihen **BT**; MR ve USG daha zayıf)

Amilaz ve **Lipaz** en değerli laboratuvar tetkikleridir. Amilaz düzeyi atağın 2. Saatinde yükselmeye başlar ve 5-6 gün sonra normale dönebilir.
Tükrük bezi patolojileri, iskemi, yanık, DKA, böbrek yetmezliği, asidoz gibi durumlarda da amilaz yüksekliği görülebilir. Bu nedenle **lipaz** akut pankreatitte **daha spesifiktir.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181.MI komplikasyon
VSD

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Statin Tedavisi

- Kolesterol seviyesi kaç olursa olsun mutlaka 80 mg atorvastatin veya 40 mg rosuvastatin başlanır.
- Antioksidan etki ile endotel fonksiyonunu düzeltir.

Antiaritmik Tedavi

- MI sonrası **en sık ölüm nedeni** aritmilerdir.
- Aritmi varlığında hemodinami unstabil ise **kardiyoversiyon** yapılır.
- Aritmi varlığında hemodinami stabil ise **lidokain** veya **amiodaron** tercih edilir.

Akut miyokard infarktüsünde mortaliteyi azaltan tedaviler

+ **Aspirin**
+ **P2Y12 inhibitörü** (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor)
+ **Trombolitik tedavi** (tenekteplaz, reteplaz)
+ **ACEİ /ARB**
+ **Aldosteron antagonistleri** (spironolakton, epleronon)
+ **Statin tedavisi**
+ **Perkutan koroner girişim**
+ **Beta blokör**

Sağ MI Tedavisi

- Sağ MI ile inferior MI genellikle birliktedir.
- **Hipotansiyon + bradikardi** eşlik eder.
- EKG'de **V3R** ve **V4R'de ST elevasyonu** beklenir.
- Tedavide **izotonik** verilir, **nitrat** ve **morfin kontraendikedir.**

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ KOMPLİKASYONLARI

- En sık ölüme neden olan komplikasyon **ventriküler fibrilasyondur.**

Klinik Bilimler 181. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 026

AMİ'nün Mekanik Komplikasyonları (4-10. Günlerde Görülür)

Patoloji	İlişkili koroner damar	Klinik	Eşlik eden bulgu	Tanı	Tedavi
Serbest duvar rüptürü	Sol koroner arter	Anterior ya da lateral duvardı sık Tamponad belirtileri ve ölüm	Ciddi durum, akut sağ kalp yetmezliği (boyun venöz dolgunluğu), hipotansiyon venöz dolgunluk, pulsus paradoksus, kalp sesleri derinden gelir. EKG'de voltaj kaybı	EKO	Acil cerrahi
Septum rüptürü	Hem inferior hem de anterior MI da	Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm	Sağ kalp yetmezliği bulgusu, venöz dolgunluk, asit, ödem hepatomegali	EKO	Cerrahi
Papiller kas rüptürü	Özellikle inferior MI'da (PM papiller kas sadece RCA'dan kanlanır)	Yeni başlayan erken sistolik üfürüm, apekste	Akciğer ödemi bulguları	EKO	Cerrahi
Sol ventrikül anevrizması	En sık anterior MI'da	Apeks ve anterior duvarda sıktır. 2 haftadan daha uzun süren ST yüksekliği		EKO	Cerrahi
Psödoanevrizma: İnkomplet duvar rüptürüne bağlı gelişir. Yırtık bölgesini trombüs ve perikart kapatmış ve anevrizmaya dönüşmüştür. Tabanı dar olup yırtılma riski çok yüksektir.					

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181.MI komplikasyon
VSD

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Klinik Bilimler 181. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 014

Fibrinolitik (trombolitik)
(tenekteplaz, reteplaz, alteplaz, streptokinaz)

Fibrinolitik Kontraendikasyonları

Geçmiş Öykü	Tedavi Anında Hasta Durumu
• Hemorajik SVO, intrakranial kitle, AV malformasyon • İskemik SVO, kafa travması(son 3 ay) • GİS kanama (son 1 ay) • Lomber ponksiyon (son 1 gün)	• Aort diseksiyon şüphesi • Kanama diyatezi

Fibrinolitik Endikasyonları

- **ST elevasyonlu MI** → ilk 12 saat
- **İskemik serebrovasküler olay** → ilk 4.5 saat
- **Masif pulmoner emboli** → ilk 7-14 gün

- **Koroner anjiyografi** (esas tedavi)
- **Antiagregan** (ASA, P2Y12 inhibitörleri) (**ilk 1 yıl ikili kullanım**)
- **Antikoagülan** (heparin, enoksaparin)
- **Antianjinal** (nitrat, morfin (sağ MI'da VERME))
- **Beta blokör**

MI Sonrası Beta Blokör Kullanımının Kontrendike Olduğu Durumlar

+ Kalp hızı < 50-60/ dakika
+ Sistolik kan basıncı < 90-100 mmHg
+ Ciddi kalp yetmezliği
+ Kardiyojenik şok riski (>70 yaş, nabız >110/dakika, sistolik kan basıncı <120 mmHg)
+ Bronkodilatatör ve/veya steroid tedavi gerektiren astım veya hava yolu hastalığı
+ PR intervali >0.24 saniye
+ 2. veya 3. derece AV blok

- **ACEİ/ARB** (**ventriküler anevrizma** gelişimini ve mortaliteyi azaltır)
- **Aldosteron antagonistleri** (spironolakton, epleronon)
- **Statin**

Akut Miyokard Infarktüsünde Mortaliteyi Azaltan Tedaviler

+ **Aspirin**
+ **P2Y12 inhibitörü** (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor)
+ **Trombolitik tedavi** (tenekteplaz, reteplaz)
+ **ACEİ /ARB**
+ **Aldosteron antagonistleri** (spironolakton, epleronon)
+ **Statin tedavisi**
+ **Perkutan koroner girişim**
+ **Beta blokör**

Komplikasyonları

- En sık komplikasyonu **aritmilerdir**.
- En sık ölüm nedeni **aritmilerdir**.
- En geç komplikasyon **Dressler sendromu (perikardit)'dur.**
- En ölümcül komplikasyon **serbest duvar ruptürüdür.**

Miyokard Enfarktüsü Komplikasyonları

	Serbezt Duvar Rüptürü	Septum Rüptürü	Papiller Kas Rüptürü
Klinik	Tamponad	VSD	Akut Mitral Yetmezlik
Bulgu	• Akut sağ kalp yetmezliği • Pulsus paradoksus • Kalp sesleri derinden gelir	• Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm	• Apikal odakta erken sistolik üfürüm • Akciğer ödemi (üst zonlara kadar raller)

Tümü, sıklıkla **4-10. günde** gelişir
Tümünde hastanın **kliniği aniden** bozulur
Tümünün tanısı **EKO** ile konulur
Tümünün tedavisinde **acil cerrahi** yapılır

Miyokard enfarktüsü komplikasyonları tanımlanan bir vakada görmeyi bekleyeceğimiz anahtar kelimeler;

+ Beck triadı (hipotansiyon+juguler dolgunluk+derin kalp sesi) à serbest duvar ruptürü
+ Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm à septum ruptürü
+ Apikal odakta pansistolik üfürüm ve pulmoner ödem à papiller kas ruptürü
+ 3-9 hafta sonra öne eğilmekle azalan ağrı + frotman à Dressler sendromu

PRİZMETAL ANJİNA (VARYANT ANJİNA) (B2)

- **Genç kadınlarda emosyonel stres sonrası koroner vazospazm** tablosudur.
- Sabaha karşı **göğüs ağrısı** ile prezente olur.
- EKG'de **inferior derivasyonlarda (D2, D3, aVF) ST segment elevasyonu** görülür.
- Kardiyak enzim **normaldir.**
- **Koroner anjiyografide** trombüs veya darlık **beklenmez**.
- Altın standart tanı yöntemi **ergonovin** veya **asetilkolin provokasyon testi** ile konulur.
- Tedavi → **kalsiyum kanal blokörü** veya **nitrat**

KALP YETMEZLİĞİ

- Perifere yeterince kanın gönderilememesi ile karakterizedir. Kalbin **doluşunda (diyastolik)** veya **ejeksiyonunda (sistolik) disfonksiyon** mevcuttur.

ETYOLOJİ

- Koroner arter hastalığı (en sık)
- Hipertansiyon
- Kapak hastalıkları
- Konjenital anomaliler
- Miyokard, perikard hastalıkları

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181.MI komplikasyon
VSD

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Vakada **genç kadında efor dispnesi ve çarpıntı şikayeti** mevcut. Fizik muayenede **mitral odakta mid-sistolik klik ve geç sistolik üfürüm** duyuluyor. **Mitral kapak prolapsusunda** tipik olarak mid-sistolik klik ve geç sistolik üfürüm işitilir.
Mitral kapak prolapsusunu düşündüren bir diğer bulgu ise **venöz dönüş ile üfürüm şiddeti ters orantılı olmasıdır.**
Valsalva manevrası ile intraabdominal basınç artar bunun sonucunda kalbe dönen kan miktarı azalır. Venöz dönüş azalması ile üfürümün şiddetlenmesi **mitral kapak prolapsusunu destekler.**

Doğru Cevap: D

15. Aşağıdaki kapak hastalıklarından hangisinde derin inspiryumda üfürüm şiddetlenmez?

A) Triküspit stenoz
B) Mitral stenoz
C) Triküspit yetmezliği
D) Pulmoner yetmezlik
E) Pulmoner stenoz

Spot bir bilgi sorusu. Derin inspiryumda sağ kalbe dönen kan miktarı arttığı için, üfürüm şiddeti artar.
Ekspiryumda akciğerdeki kan sol kalbe geri döner. Ekspiryumda ise sol kalp üfürümleri şiddetlenir.
Soruda aslında hangisi sağ kalp üfürümü değildir diye sormaktadır.

Doğru Cevap: B

16. Yirmi altı yaşında erkek hasta efor dispnesi nedeni ile kliniğe başvuruyor. Hastanın yapılan fizik muayenesinde sol klavikula altında devamlı üfürüm ve S2'de aort kapak kapanma sesi pulmoner kapak kapanma sesinden daha geç duyuluyor.

Aşağıdaki patolojilerden hangisi bu hasta için en olasıdır?

A) Sistemik hipertansiyon
B) Aort darlığı
C) Aort koarktasyonu
D) Patent duktus arteriosus
E) Ventriküler septal defekt

Vakada genç bir erkek hastada fizik muayenesinde **sol klavikula altında devamlı üfürüm** tespit edilmiştir. Aslında soru sadece bu bilgiyle bile çözülebilir. Ancak asıl sorulmak istenen bu devamlı üfürüm ile birlikte A2'nin P2'den daha geç duyulduğu yani **paradoks çiftleşmenin** olduğu hastalıktır. Seçeneklere bakılacak olursa **PDA'da** hem sol klavikula altında devamlı üfürüm hem de pulmoner arter volüm yükü arttığı için sol ventriküle olan preload artar bu da sol ventrikül ejeksiyon süresini uzatarak A2'nin gecikmesine neden olur.

Doğru Cevap: D

17. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde holosistolik(pansistolik) üfürüm duyulabilir?

A) Kronik Mitral Yetmezlik
B) İzole Subvalvüler Pulmoner Darlık
C) Aort Yetmezlik
D) ARA ya bağlı akut Mitral Yetmezlik
E) Kalsifiye Aort Darlığı

Holosistolik(pansistololik üfürüm) yapan hastalıklar

- Kronik Mitral Yetmezlik

Klinik Bilimler 181. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 004

18. Yirmi yaş kadın hasta halsizlik, nefes darlığı ve aralıklı olan göğüs ağrısı nedeniyle değerlendiriliyor. Fizik muayenesinde kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 80 vuru/dakika ölçülüyor. Oskültasyonda sol sternal kenar mezokardiyak odakta 3/6 holosistolik üfürüm duyuluyor. Üfürüm inspiryumla şiddenlenmiyor ve aksiller alana yayılım göstermiyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdaklerden hangisidir?

A) Atrial septal defekt (ASD)
B) Mitral yetmezlik (MY)
C) Triküspid yetmezliği (TY)
D) Ventriküler septal defekt (VSD)
E) Aort yetmezliği (AY)

Soruda hastanın fizik muayenesinde **sol sternal pansistolik üfürüm** tariflenmiş. Üfürümün **inspiryumda şiddetlenmediği ve sol aksiller alana yayılmadığı** ifade edilmiş. Bu durumda en olası tanı **ventriküler septal defekt(VSD)**tir.

Pansistolik üfürüm yapan nedenler:

- **Kronik mitral yetmezlik** (MY)(sol aksiller alana yayılım gösterir)
- **Kronik triküspid yetmezliği** (TY)(İnspiryumla şiddetlenir (Carvello belirtisi))
- **Ventriküler septal defekt** (VSD)

Doğru Cevap: D

19. Aşağıdaki özel üfürüm ve görüldüğü durum eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Graham Steel üfürümü – aort yetmezliği
B) Carvello belirtisi – triküspit yetmezliği üfürümünün inspiryumla şiddetlenmesi
C) Austin-Flint üfürümü – aort yetersizliğinde gelişen rölatif mitral darlık üfürümü
D) Carey Coombs üfürümü – akut romatizmal ateşte mitral kapak ödemine bağlı darlık üfürümü
E) Dock üfürümü – sol anterior desendan arter darlığına bağlı diyastolik üfürüm

Graham Steel üfürümü pulmoner hipertansiyona bağlı gelişen pulmoner yetmezlik üfürümüdür.
Diğer şıklardaki eşleştirmeler doğrudur.

Doğru Cevap: A

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 182

182.Analjezik etkili anestezik
Nitröz oksit

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Volatil anestezikler beyin kan akımını ve kafa içi basıncını 0.5 MAK'da azaltır, 1.5 MAK'da artırır ve 1.0 MAK'da belirgin değişme olmaz.

Nitröz oksit sempatik sistemi aktive ederek beyin kan akımını ve kafa içi basıncı artırır. Kafa içi basıncını artırmaması için intravenöz ajanla kombine edilir. **Nitröz oksit analjezik etki** yapar.

Belirgin epileptik aktivite **yalnızca enfluran** ile meydana gelir. Bu yüzden konvülsiyon öyküsü olanlarda **enfluran** kullanılmaz. Rutinde kullanılan gazlardan uzun süre kullanımda yalnızca **enfluran için renal hasar** bildirilmiştir.

Katekolaminlerin dolaşımda arttığı durumlarda halotan en fazla olmak üzere ventriküler aritmi riskini artırırlar. Feokromasitoma cerrahilerinde halotan kullanılmaz.

Volatil anestezikler bronkodilatasyon yapmalarına karşın izofluran ve desfluran en fazla olmak üzere hava yolu irritasyonu, öksürük ve wheezinge neden olurlar. Aktif bronkospazmı olan hastalarda izofluran ve desfluran tercih edilmez.

Nitröz oksit difüzyon hipoksisine neden olduğu için oksijenle birlikte kullanılır. Nitröz oksit diğer inhalasyon anesteziklerinin dokulara tutunmalarını artırır; bu olaya ikincil gaz etkisi denir.

Nitröz oksit dışındaki inhalasyon anestezikleri uterus düz kasını ve çizgili kasları gevşetir. **Nitröz oksidin uterus düz kasını ve iskelet kaslarını gevşetici etkisi düşüktür.**

12 saatten fazla %50 nitröz okside maruz kalanlarda nitröz oksit metiyonin sentaz aktivitesini baskılayarak **vitamin B_{12} düzeyini azaltır ve megaloblastik anemiye neden olur.**

Halotan en fazla ve nitröz oksit en az olmak üzere inhalasyon anestezikleri malign hipertemi yapabilir. Tedavide ryanodin reseptörlerini bloke eden dantrolen kullanılır.

Volatil Anesteziklerinin Önemli Özellikleri

Volatil Anestezik	Önemli Özellik
• Halotan	• Karaciğerde en fazla metabolize olan fulminant hepatit yapan inhalasyon anesteziğidir.
• Enfluran	• Akut nefrotoksisite riski yüksektir. • Konvülsiyon öyküsü olanlarda tercih edilmez.

Klinik Bilimler 182. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 082

NİTRÖZ OKSİT (AZOT PROTOKSİT=N_2O)

MAK değeri en yüksek inhalasyon anesteziğidir. **Zayıf anestezik, güçlü analjeziktir.** Hastayı tam olarak uyutamaz. Etkisi hızlı başlar ve hızlı biter. Uyanma sırasında **difüzyon hipoksisi** yaptığı için oksijen ile birlikte kullanılır.

Metabolize olmadan akciğerler yoluyla atılır. Hastada öfori, gülme nöbetleri ve amnezi ortaya çıkabilir. **B_{12} vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi yapabilir.**

Çizgili kaslarda ve uterus düz kasında belirgin gevşeme yapmaz. Nöromusküler blokör edici ilaçların etkinliğini artırmaz. Malign hipertermi, pulmoner ve kardiyak depresyon riski düşüktür.

Sempatik sistemi aktive ederek beyin kan akımını ve kafa içi basıncı artırır. Pulmoner basıncı artırdığı için pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kullanılmaz. Pnomotoraks ve hava embolisi yapabilir.

INTRAVENOZ ANESTEZİKLER

Genel anestezide hızlı indüksiyon yapmak için tercih edilirler. **Ketamin ve deksmedetomidin dışındaki** intravenöz anestezikler $GABA_A$ reseptörlerinin etkinliğini artırırlar. **Ketamin** glutamat **NMDA reseptörlerini** bloke eder. **Deksmedetomidin** beyinde **$alfa_2$ reseptörleri** uyarır.

Ketamin ve deksmedetomidin dışındaki nonopiyat intravenöz anestezikler analjezik etki yapmazlar. **Ketamin dışındakiler** kafa içi basıncını azaltırlar.

Ketamin diğer nonopiyat intravenöz indüksiyon ajanlarından farklı olarak **güçlü analjezik etki, disosiyatif anestezi, sempatomimetik etki ve kafa içi basınç artışı yapar.** Ketamin plazma proteinlerine en düşük oranda bağlanan indüksiyon ajanıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 182

182.Analjezik etkili anestezik
Nitröz oksit

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

İnhalasyon Anestezikleri

Anestezik	Kan/Gaz	Beyin/Kan	MAK(%)	Metabolizma (%)
• Nitröz oksit	0.47	1.1	>100	0
• Xenon	0.12	---	71	0
• Desfluran	0.42	1.3	6.7	<0.05
• Enfluran	1.80	1.4	1.7	8
• Halotan	2.30	2.9	0.75	>40

KAN/GAZ PARTİSYON KATSAYISI (OSWALD KATSAYISI)

- Kan/gaz partisyon katsayısı **en düşük** inhalasyon anestezikleri sırasıyla **xenon, desfluran ve nitröz oksit olup** bu inhalasyon anestezik lerinin etkileri hızla başlayıp hızla sonlanır. Kan/gaz partisyon katsayısı **en yüksek** inhalasyon anesteziği **halotandır.**

METABOLİZMA

- Metabolize olma oranları arttıkça toksik etki yapma riskleri de artar. **Nitröz oksit ve xenon** insan dokuları tarafından **metabolize edilmez.**
- En fazla metabolize olan sırasıyla **halotan ve enflurandır. Halotan** metabolitine bağlı **fulminant hepatit** tablosuna neden olur.
- Rutinde kullanılan gazlardan **yalnızca enfluran** toksik florür iyonuna bağlı **akut nefrotoksisite** yapar. Enfluran konvülsiyon öyküsü olanlarda kullanılmaz.

MİNİMUM ALVEOLER KONSANTRASYON (MAK)

- Hastaların %50'sinde insizyona yanıtı ortadan kaldıran inhalasyon anesteziğinin minimum alveoler konsantrasyonudur. İnhalasyon anesteziğinin **potensini (gücünü) gösterir. Potensin 1'e eşit olduğu anlamına**

Klinik Bilimler 182. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 031

NİTRÖZ OKSİT (AZOT PROTOKSİT=N_2O)

- MAK değeri en yüksek inhalasyon anesteziğidir. **Zayıf anestezik, güçlü analjeziktir.** Hastayı tam olarak uyutamaz. Etkisi hızlı başlar ve hızlı biter. Uyanma sırasında **difüzyon hipoksisi** yaptığı için oksijen ile birlikte kullanılır.
- Metabolize olmadan akciğerler yoluyla atılır. **B_{12} vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi yapabilir. Çizgili kaslarda ve uterus düz kasında belirgin gevşeme yapmaz.**
- **Sempatik sistemi aktive ederek beyin kan akımını ve kafa içi basıncı artırır.** Pulmoner basıncı artırdığı için pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kullanılmaz. Pnomotoraks ve hava embolisi yapabilir.

İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLER

- **Ketamin ve deksmedetomidin dışındaki** intravenöz anestezikler $GABA_A$ reseptörlerinin etkinliğini artırırlar. **Ketamin** glutamat **NMDA reseptörlerini** bloke eder. **Deksmedetomidin** beyinde **$alfa_2$ reseptörleri** uyarır.
- **Ketamin ve deksmedetomidin** dışındaki nonopiyat intravenöz anestezikler analjezik etki yapmazlar. **Ketamin dışındakiler** kafa içi basıncını azaltırlar.
- **Ketamin** diğer nonopiyat intravenöz indüksiyon ajanlarından farklı olarak **güçlü analjezik etki, disosiyatif anestezi, sempatomimetik etki ve kafa içi basınç artışı yapar.**

PROPOFOL

- $GABA_A$ reseptörlerinin etkinliğini artırır. Analjezik etki yapmaz. Beyin kan akımını, kafa içi basıncı ve göz içi basıncı **en fazla düşüren** indüksiyon ajanıdır. İlginç ve istenen etkisi **antiemetik** olmasıdır.

METOHEKSİTAL / TİYOPENTAL

- $GABA_A$ reseptörlerinin etkinliğini artırırlar. Hiperaljezi yaparlar. Beyin kan akımını ve kafa içi basıncını azaltırlar. **Tiyopental** nonopiyat intravenöz indüksiyonda kullanılan ilaçlar içerisinde **yarı ömrü en uzun** olan ilaçlardan birisidir. **Akut intermitten porfiriyası** olan hastalarda **kontrendikedirler.**

MİDAZOLAM

- $GABA_A$ reseptörlerinin etkinliğini artırır. Analjezik yapmaz. Beyin kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. Aktif karaciğer hastalığı olanlarda veya yaşlılarda **lorazepam** kullanılır. Yüksek dozlarına bağlı solunum depresyonunda **flumazenil** verilir.

ETOMİDAT

- $GABA_A$ reseptörlerinin etkinliğini artırır. Analjezik yapmaz. Beyin kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. 11β hidoksilazı inhibe ederek adrenokortikal supresyona neden olur. Kortizol ve aldosteron gibi **steroid hormon sentezini** azaltır.

KETAMİN

- **NMDA** reseptör antagonisti, **disosiyatif anestezi** yapan, **güçlü analjezik** etkiye sahip, **sempatik sistemi aktive eden, beyin kan akımını, kafa içi basıncı ve salgıları artıran** intravenöz indüksiyon ajanıdır. Özellikle çocuklarda **analjezik etkiye gereksinim duyulan durumlarda tercih edilir.**
- Beyin kan akımını ve kafa içi basıncı artırır. Beyin ameliyatlarında tercih edilmez. **Sempatik etkinliği stimüle ederek** kan basıncını, kalp hızını, kardiyak outputu ve kalbin oksijen gereksinimini artırır. **Hipotansiyonu olan hastalarda tercih edilir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 183

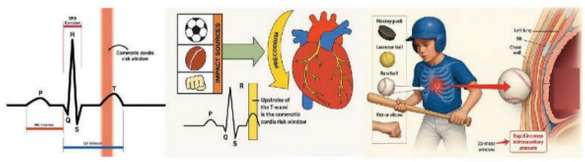
183.Servikal kosta ilişkili sendrom
Torasik Outlet

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

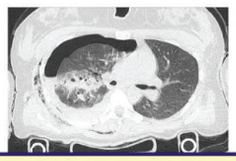
KARDİYAK KONTÜZYON

- Künt travmatik torasik hasar sonucu meydana gelen, miyokardiyal disfonksiyona, göğüs ağrısı, hipotansiyon, aritmi, artmış kardiyak biyobelirteçler ve kardiyojenik şok gibi çeşitli klinik etkilere neden olan bir yaralanma
- Göğüste ekimoz, ağrı, hassasiyet, Hipotansiyon, Takipne, nefes darlığı, Taşikardi, aritmiler, kardiyak üfürüm, kalp seslerinin azalması, Juguler venöz dolgunluk, Baş dönmesi, senkop, Kardiyojenik şok, Ani kardiyak arrest olabilir
- Tanı; EKG, troponin, TTE (Transtorasik Ekokardiyografi) yetersiz olduğunda TEE (Transözofageal Ekokardiyografi)
- Travmalarda görüntüleme: eFAST, CXR, kontrastlı veya kontrastsız göğüs BT, BT anjiyografi (vasküler hasar)
- **Taşikardinin sıvı resüsitasyonuna rağmen devam etmesi** ve hemorajinin dışlanması durumunda düşün.
- **Commotio Cordis:** göğsün prekordiyal bölgesine **hafif künt** travma sonrası **VF** ve **ani kardiyak ölüm**. Sert, küresel cismin (beyzbol, golf topu) T dalgasının elektriksel olarak hassas yükselme periyodu sırasında dik açıyla prekordiyal bölgeye çarpması. Göğse künt travmayı takiben kollaps. Yapısal miyokardiyal yaralanmanın olmaması
- Altta yatan kardiyovasküler bir hastalık olmadan kaburgalara, sternuma ve kalbe zarar vermeden delici bir yaralanma olmaksızın, göğse künt ve genellikle masum görünen kasıtsız bir darbe ile tetiklenen VF ve ani ölüm



AKCİĞER KONTÜZYON

- Travma sonrası **intraalveoler hemoraji** ve **interstiyel ödem** ile karakterize
- Solunum sıkıntısı (dispne, taşipne, siyanoz), hipoksi, taşikardi, göğüs ağrısı
- Göğüs travmasıyla birlikte **en sık yaralanmadır (majör göğüs travmalı hastaların %30-75'i)**
- **Tanı,** X-ray (Düzensiz alveolar infiltratlar, beyazlaşmış hemitoraks, yaygın opasiteler), BT, AKG ve solunum sıkıntısı.
- **Tedavi** övolemiyi korumak (aşırı IV hidrasyondan kaçınmak), ek oksijen tedavisi, agresif akciğer bakımı, yeterli analjezi (epidural narkotikler) ve plevral boşluk



Klinik Bilimler 183. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 246

TORASİK OUTLET SENDROMU

- **25-35 yaş kadınlarda** sıktır. Subklaviyen **arter**, subklaviyen **ven**, brakiyal **pleksus (EN SIK)** sıkışır.
- Bu bası sonucu **nörojenik, venöz, arteriyel** obstrüksiyon bulguları ortaya çıkar.
- **Skalenus antikus sendromu:** 1. Servikal kosta, 2. Middle skalen kas, 3. Anterior skalen kas
- Bu sendromun en sık sebebi anterior skalenin kosta yapışma yerinin konjenital hipertrofik olmasıdır.
- **Servikal kot:** Fazladan anormal servikal kot var. %50 bilateral. Konjenital. Boyun filmi çekilir
- **Hiperabduksiyon sendromu:** Pektoralis minör kası skapulanın korakoid çıkıntısında sonlanır. Uzun süre hiperabduksiyonda bu oluşumlar bası altında kalır.
- **Kostoklavikular sendrom:** Subklaviyen arter - ven, brakiyal pleksus; 1. kot ile klavikula arasından yani kostaklavikular mesafeden geçerler. 1. kotun konjenial kötü gelişimi, akkiz 1. kot yada klavikula kırığına bağlı kallaş oluşumu ile mesafe daralır. Bası meydana gelir.



- **Nörojenik semptomlar: Ağrı;** özellikle kol egzersizlerinde, Ön kolda ve el parmaklarında uyuşma, Fonksiyonlarda kısıtlık, özellikle yakalama, sıkma, ince hareketlerde kısıtlılık olur. Kol kaslarında atrofi; uzun dönemde ortaya çıkar. Uyuşma, karıncalanma gibi duyu belirtileri
- **Vasküler semptomlar:** Arteriyel basıya bağlı üşüme, Raynoud, ağrı, emboli. Venöz basıya bağlı ödem, belirginleşme
- **ADSON testi** yapılır. Etkilenen kolun nabzı palpe edildikten sonra derin nefes aldırılıp o kol **abdüksiyona** getirilir. **RADYAL nabızda zayıflama,** arteriyel kan basıncında 15-20 mmHg'den fazla düşme olursa test (+)'dir.

246

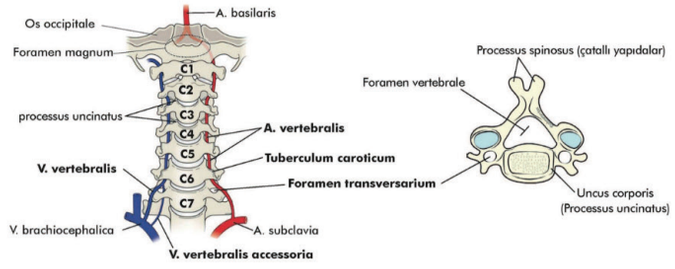
İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 183

183.Servikal kosta ilişkili sendrom
Torasik Outlet

SERVİKAL VERTEBRALAR

- **1,2** ve **7'nci servikal vertebralar atipiktir**.
- **Foramen transversarium;** servikal vertebraların en karakteristik özelliğidir. C_7 vertebra hariç, diğer servikal vertebralardaki bu deliklerden **a.v. vertebralis** geçer. C_7'ninkilerden sadece **v. vertebralis accessoria** geçer.
- **Processus spinosus**'lan çatallıdır (C_7 hariç).
- **Sulcus nervi spinalis;** sadece servikal vertebralardadır.
- **Uncus corporis (processus uncinatus);** C_3-C_7'dedir (bazen T_1'de de bulunur)(C1-C2'de YOKTUR!). Bu vertebralar üst üste geldiklerinde, bu çıkıntılar da üstündeki vertebranın gövdesi ile unkovertebral eklemi (Luschka eklemi) oluştururlar.
- **Tuberculum caroticum (C_6);** a. carotis communis, bu çıkıntıya karşı komprese edilir (Chassaignac tüberkülü).

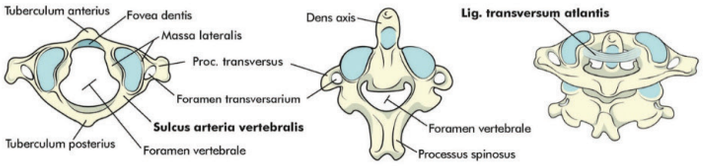


C1 (atlas)

- Corpus vertebrae'si ve processus spinosus'u yoktur.
- **Sulcus arteriae vertebralis;** arcus posterior'dadır. İçinden a. vertebralis geçer.
- **Fovea dentis;** arcus anterior'un arka yüzündedir.

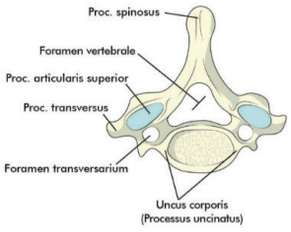
C2 (axis)

- Servikal vertebraların **en kuvvetlisidir**.
- **Dens axis;** fovea dentis ile eklem yapar.
- Ligamentum transversum atlantis; dens axis'i, pozisyonunda tutar.



C_7 (vertebra prominens)

- Processus spinosus'u **en uzun** servikal,
- Başın fleksiyonunda spinöz çıkıntısı palpe edilebilen ilk vertebra'dır.
- Processus spinosus'u çatalsız tek servikal vertebradır.



Klinik Bilimler 183. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 018

Klinik

- Servikal kosta, C_7'nin bazen bulunan kostal uzantısıdır (torasik çıkış sendromlarından birisi olan **"servikal kosta sendromu"**nun nedenidir).

18

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184.Ektopik testis olmayan
Kanaliküler testis

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

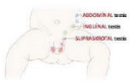
İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

KÜÇÜK STAJLAR / ÇOCUK CERRAHİSİ

GENİTOÜRİNER SİSTEM PATOLOJİLERİ

KRİPTORŞİDİZM



- Testislerden biri ya da her ikisinin skrotumda bulunmamasıdır.
- Kriptorşidi 4 sebepten birine bağlı olabilir. Anorşidi, Retraktil, Ektopik, İnmemiş testis
- Genitoüriner sistemin **en sık konjenital anomalisi.**
- Testis(ler)in skrotumdaki doğal pozisyona inerken, doğal yolda bir yerde kalması, skrotuma inmemesi. Abdominal, inguinal, supraskrotal yerleşimli olabilir.
- En sık (%90) **inguinal** bölgede görülür. En önemli risk faktörü **prematürite**.
- %80 vakada skrotum dışında palpe edilebilir. %20'de palpe edilemez veya yoktur.
- Palpe edilememiş ve USG ile görülememiş testisin tanısında ilk basamak genel anestezi altında **laparaskopidir**
- Tedavi; Çoğu vakada 6 aya kadar testis kendiliğinden skrotuma iner. >6 ay skrotuma indirilmelidir (orşiopeksi)
- Komplikasyonlar; Testis torsiyonu, infertilite, inguinal herni, testis kanseri (germ hücreli tm)
- **Orşiopeksi** torsiyon ve infertilite riskini **azaltırken,** malignite riskini **değiştirmez.** Tek taraflı da olsa, cerrahi de yapılsa infertilite riski devam eder. Medikal tedavi infertilite riskini azaltabilir.
- Medikal tedavide tek başına veya cerrahi ile kombine olarak **hCG** ve **GnRH** analogları kabul görmüştür.
- Testis kanseri riskinin en fazla olduğu grup **abdominal** testistir. Risk 10 kat fazla. En sık oluşan tümör **seminom**.

ANORŞİDİ

- Testisin **konjenital** olarak yokluğudur. **% 80' unilateral.** Bilateral ise eksternal genitalya dişi görünümündedir.

Klinik Bilimler 184. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 214

EKTOPİK TESTİS



- Testisin normal iniş yolunu izleyerek inguinal kanaldan geçip eksternal ringden çıktıktan sonra, **skrotum yerine başka bir yere giderek yerleşmesine** testis ektopisi denir.
- **Süperfisyal inguinal (EN SIK),** Suprapubik, perineal, uyluk iç, penil, femoral ya da karşı skrotum içinde olabilir. Normal intraskrotal pozisyonuna getirilmesi (**orşiopeksi**).

RETRAKTİL TESTİS:

- Kremaster adalesi çocuklarda daha fazla gelişmiştir. Uyluğun, perinenin uyarılması veya soğuk etkisiyle ortaya çıkan kremasterik refleks çocuklarda daha belirgindir. Bu refleks söz konusu uyaranlarla testisi **yukarı çeker.**

Klinik Bilimler 184. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 214

İNMEMİŞ TESTİS

- Fetüste intraabdominal olarak gelişen testis 7. ayda inguinal kanal içine girer ve doğuma yakın skrotuma yerleşmiş olur.
- Prematür doğan bebeklerin %25'inde, terminde doğan bebeklerin yaklaşık %3'ünde testisler henüz skrotuma inmemiştir.
- **Embriyolojik olarak sol testis daha önce skrotuma indiği için** inmemiş testis **sağda** biraz **daha sık** görülür.
- Tüm inmemiş testislerin %15 kadarında olay bilateraldir. Bilateral inmemiş testis, anensefali, karın duvarı defektleri başta olmak üzere ağır konjenital anomalilerle birlikte sık görülür
- İnmemiş testis intraabdominal, intrakanaliküler veya yüksek skrotal pozisyonda bulunabildiği gibi olguların %75'inde olduğu gibi süperfisyel inguinal poş denen cilt altında, eksternal oblik adalenin üstünde bir lokalizasyona yerleşebilir.

Tedavi

- İnmemiş testis'te **cerrahi tedavi esastır,** ameliyat **1. yaş bitiminden sonra, 2. yaş doldurulmadan önce** yapılmalıdır. Cerrahi tedavide amaç testisin normal skrotal pozisyonuna indirilmesidir. Cerrahi tedavi sonrası infertilite riski azalır iken testis kanseri riskinde azalma olmaz. Cerrahi ile birlikte ve cerrahiye ek olarak hCG veya gonadotropin releasing hormone'un kullanılması genel kabul gören bir yöntemdir.
- Disgenetik ve atrofik testis dokusu ile karşılaşıldığında indirmek yerine **orşiektomi** yapılması daha uygundur.

214

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184.Ektopik testis olmayan
Kanaliküler testis

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- **Midgut volvulus:** Nazogastrik sonda, IV hidrasyon ve antibiyotikler, **ACİL LAPAROTOMİ** (Ladd prosedürü)
- **Malrotasyon:** insidental saptanırsa (yani hasta asemptomatikse) elektif **Ladd prosedürü** uygulanır.



GENİTOÜRİNER SİSTEM

Kriptorşidizm



- Testislerden biri ya da her ikisinin skrotumda bulunmamasıdır.
- Kriptorşidi 4 sebepten birine bağlı olabilir. Anorşidi, Retraktil, Ektopik, İnmemiş testis
- Genitoüriner sistemin **en sık konjenital anomalisi.**
- Testis(ler)in skrotumdaki doğal pozisyona inerken, doğal yolda bir yerde kalması, skrotuma inmemesi. Abdominal, inguinal, supraskrotal yerleşimli olabilir.
- En sık (%90) **inguinal** bölgede görülür. En önemli risk faktörü **prematürite**.
- %80 vakada skrotum dışında palpe edilebilir. %20'de palpe edilemez veya yoktur.
- Palpe edilememiş ve USG ile görülememiş testisin tanısında ilk basamak genel anestezi altında **laparaskopidir**
- Tedavi; Çoğu vakada 6 aya kadar testis kendiliğinden skrotuma iner. >6 ay skrotuma indirilmelidir (orşiopeksi)
- Komplikasyonlar; Testis torsiyonu, infertilite, inguinal hernі, testis kanseri (germ hücreli tm)
- **Orşiopeksi** torsiyon ve infertilite riskini **azaltırken**, malignite riskini **değiştirmez**. Tek taraflı da olsa, cerrahi de yapılsa infertilite riski devam eder. Medikal tedavi infertilite riskini azaltabilir.
- Medikal tedavide tek başına veya cerrahi ile kombine olarak **hCG** ve **GnRH** analogları kabul görmüştür.
- Testis kanseri riskinin en fazla olduğu grup **abdominal** testistir. Risk 10 kat fazla. En sık oluşan tümör **seminom**.

Anorşidi:

- Testisin **konjenital** olarak yokluğudur. **% 80' unilateral.**

Klinik Bilimler 184. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 102

Ektopik Testis:



- Testisin normal iniş yolunu izleyerek inguinal kanaldan geçip eksternal ringden çıktıktan sonra, **skrotum yerine başka bir yere giderek yerleşmesine** testis ektopisi denir.
- **Süperfisyal inguinal (EN SIK),** Suprapubik, perineal, uyluk iç, penil, femoral ya da karşı skrotum içinde olabilir. Normal intraskrotal pozisyonuna getirilmesi (**orşiopeksi**).

Retraktil Testis:



- Kremaster adalesi çocuklarda daha fazla gelişmiştir. Uyluğun, perinenin uyarılması veya soğuk etkisiyle ortaya çıkan kremasterik refleks çocuklarda daha belirgindir. Bu refleks söz konusu uyaranlarla testisi **yukarı çeker.**

Klinik Bilimler 184. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 102

İnmemiş Testis:

- Fetüste intraabdominal olarak gelişen testis 7. ayda inguinal kanal içine girer ve doğuma yakın skrotuma yerleşmiş olur.
- Prematür doğan bebeklerin %25'inde, terminde doğan bebeklerin yaklaşık %3'ünde testisler henüz skrotuma inmemiştir.
- **Embriyolojik olarak sol testis daha önce skrotuma indiği için** inmemiş testis **sağda** biraz **daha sık** görülür.
- Tüm inmemiş testislerin %15 kadarında olay bilateraldir. Bilateral inmemiş testis, anensefali, karın duvarı defektleri başta olmak üzere ağır konjenital anomalilerle birlikte sık görülür
- İnmemiş testis intraabdominal, intrakanaliküler veya yüksek skrotal pozisyonda bulunabildiği gibi olguların %75'inde olduğu gibi süperfisyel inguinal poş denen cilt altında, eksternal oblik adalenin üstünde bir lokalizasyona yerleşebilir.

Tedavi:

- İnmemiş testis'te **cerrahi tedavi esastır,** ameliyat **1. yaş bitiminden sonra, 2. yaş doldurulmadan önce** yapılmalıdır. Cerrahi tedavide amaç testisin normal skrotal pozisyonuna indirilmesidir. Cerrahi tedavi sonrası infertilite riski azalır iken testis kanseri riskinde azalma olmaz. Cerrahi ile birlikte ve cerrahiye ek olarak hCG veya gonadotropin releasing hormone'un kullanılması genel kabul gören bir yöntemdir.
- Disgenetik ve atrofik testis dokusu ile karşılaşıldığında indirmek yerine **orşiektomi** yapılması daha uygundur.

EPİDİDİMİT/ORŞİT

Akut epididimit: Epididimin inflamasyonu, genellikle bir enfeksiyon sonucunda ortaya çıkar

- < 35 yaş en sık neden → CYBE → **N. gonorrhoeae, C. Trachomatis,** Treponema, Trichomonas, Gardnerella
- Yaşlı erkekler ve çocuklar arasında en yaygın neden → İYE → **E. Coli** (en sık), Pseudomonas, Proteus, Klebsiella
- **Kronik epididimit** (> 6 haftalık hastalık süreci): Renal tbc, amiodaron, otoimmün, granülomatöz, sifiliz
- Klinik; Ani başlangıçlı, tek taraflı skrotal ağrı ve şişlik. Ağrı spermatik kord boyunca yayılır. Skrotal eritem ve hassasiyet, Ateş, dizüri, pürülan akıntı, idrar inkontinansı, reaktif hidrosel
- **Prehn işareti** → Testisin kaldırılmasıyla ağrı azalıyorsa epididimit, azalmıyorsa testis torsiyonu düşün.
- Epididimit, **klinik bir teşhistir**; Görüntüleme, esas olarak testis torsiyonunu ekarte etmek için kullanılır. **TİT,** idrar sitolojisi, CBC (lökositoz, sola kayma), N. gonorrhoeae/C. trachomatis için üretral sürüntü örneğinden nükleik asit amplifikasyon testi (**NAAT**), Üretral sekresyonların **Gram boyaması** (üretrit tanısı için), Akut epididimit hastalarının tümüne **HIV** ve **sifiliz** testleri önerilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185.Sağ pupil dilate ve anizokorik
Silyer gangliyon

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

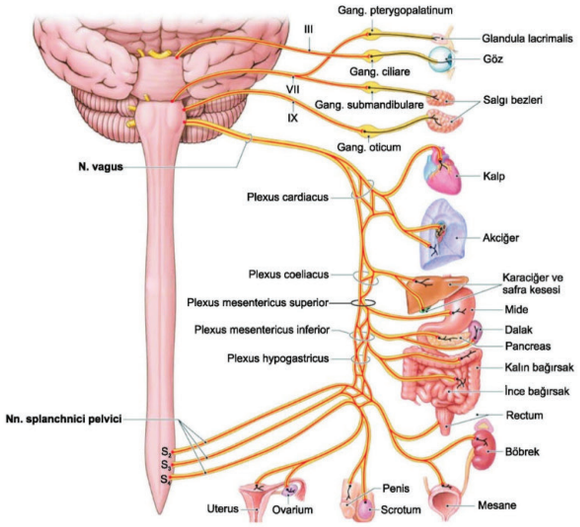
PARASİMPATİK SİSTEM

- Baş, torakal ve abdominopelvik organlar ile dış genital organların erektil dokularına gider.
- **Vücut duvarı, ekstremiteler, epifiz bezi ve suprarenal beze gitmez.**
- **Spinal sinirler içinde postsinaptik parasimpatik lif bulunmaz.**
- Beyin sapında, presinaptik parasimpatik nöronları içeren 4 tane çekirdek vardır.
  - **Edinger-Westphal (nuc. visceralis, nuc. autonomicus, nuclei accessorii nervi oculomotorii);** mesencephalon'dadır (III).
  - **Nucleus salivatorius superior** (üst bölümüne nuc. lacrimalis denir); pons'tadır (VII).
  - **Nucleus salivatorius inferior;** bulbus'tadır (IX).
  - **Nucleus posterior (dorsalis) nervi vagi;** bulbus'tadır (X).
- **Sakral 2-4** segmentlerde de presinaptik parasimpatik nöronlar bulunur. Bu nöronların uzantıları, aynı segmentlerden çıkan sakral spinal sinirlerin ön kökleri ile medulla spinalis'i terk eder. **Nn. splanchnici pelvici** adındaki bu sinirler, n. vagus'un innervasyon alanı dışında kalan organların parasimpatik uyarısını sağlar. Flexura coli sinistra'dan veya colon transversum'un sol 1/3'den itibaren kalın bağırsak bölümünün ve pelvik organların (mesane, uterus ve vagina gibi) düz **yonu** sağlayan sinirlerdir.

Klinik Bilimler 185. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 253

hiktir.

- ~~Postsinaptik parasimpatik nöronların bulunduğu ganglionlar;~~
  - **Ganglion ciliare** (III)**;** hedef organı m. ciliaris ile m. sphincter pupillae'dir.
  - **Ganglion pterygopalatinum** (VII)**;** hedef organları; lakrimal bez, farinks bezleri ve damak bezleridir.
  - **Ganglion submandibulare** (VII)**;** hedef organı glandula submandibularis ve glandula sublingualis'dir.
  - **Ganglion oticum** (IX)**;** hedef organı glandula parotidea'dır.
  - **Ganglia terminales (murales)** (X)**;** organa yakın ya da duvarında yerleşmişlerdir. N. vagus'un ve sakral 2-4'ten gelen presinaptik parasimpatiklerin sinaps yeridir. Hedef organları, tüm torakal ve abdominopelvik organlardır.

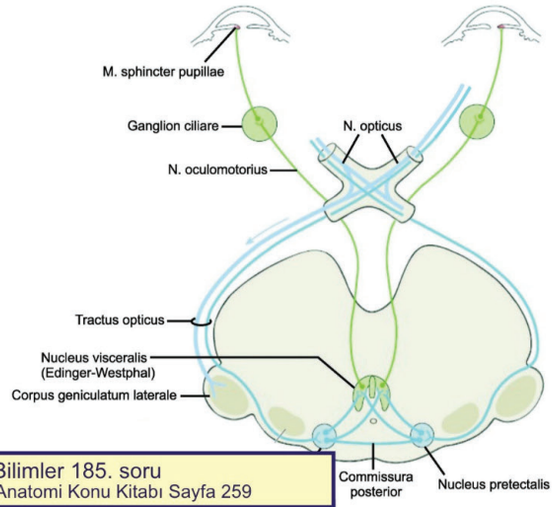


Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185.Sağ pupil dilate ve anizokorik
Silyer gangliyon

VİZÜEL REFLEKSLER

Pupilla ışık refleksi



Klinik Bilimler 185. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 259

IŞIK UYARISI
↓
RETİNA
↓
N. OPTICUS **(Afferent)**
↓
TRACTUS OPTICUS **(Afferent)**
↓
AREA PRETECTALIS (nuc. pretectalis)
(commissura posterior'dan karşı tarafa da geçer)

↓		↓
EDINGER-WESTPHAL		EDINGER-WESTPHAL
↓		↓
N. OCULOMOTORIUS	**(Efferent)**	N. OCULOMOTORIUS
↓		↓
GANGLION CILIARE		GANGLION CILIARE
↓		↓
M. SPHINCTER PUPILLAE		M. SPHINCTER PUPILLAE
↓		↓
(DİREKT) MİYOZİS		(İNDİREKT) MİYOZİS

Klinik

- **Okulomotor sinir lezyonunda;** Hasta taraf gözde direkt ve indirekt pupilla ışık refleksi alınamaz. Sağlam taraf gözde her iki refleks de alınır.
- **Optik sinir lezyonunda;** Hasta taraf gözde direkt, sağlam taraf gözde indirekt pupilla ışık refleksi alınamaz. Hasta taraf gözde indirekt pupilla ışık refleksi, sağlam taraf gözde de direkt pupilla ışık refleksi alınır.
- **Tractus opticus'tan sonraki** görme yollarının ve chiasma opticum lezyonlarında ışık refleksi **sağlam kalır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185.Sağ pupil dilate ve anizokorik
Silyer gangliyon

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

112 ANATOMİ TUSEM

- **T1-T4** presinaptik sinirler simpatik zincirde sinaps yapar > **plexus cardiacus** ve **plexus pulmonalis**'e katılırlar (toraks içi organlarının simpatik innervasyonu).
- T5-L2 presinaptik sinirler = **splanknik sinirler**
- Prevertebral ganglionlarda sinaps yaparlar.
  - G. coeliacum
  - G. aorticorenale
  - G. mesentericum superius
  - G. mesentericum inferius

N. splanchnicus major (T5-9)
- Diafragma kruslarından geçip, g. coeliacum'da sinaps yapar.

N. splanchnicus minor (T10-11)

N. splanchnicus imus (T4)

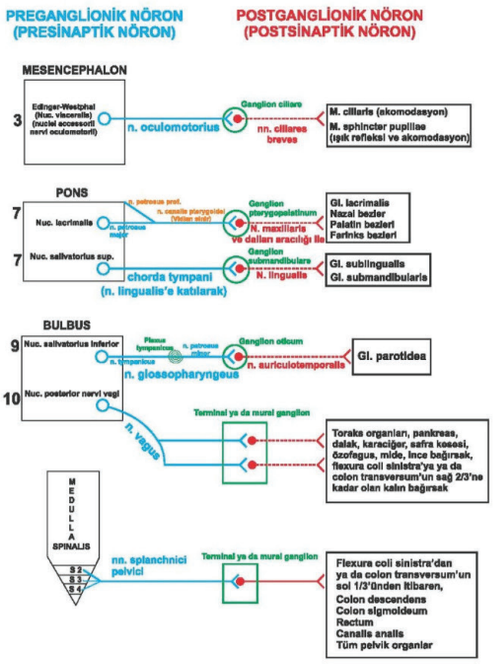
Nn. splanchnici lumbales (L1-2)
- **Ejakulasyon**u sağlayan sinirlerdir.

+ **Centrum ciliospinale (Budge merkezi, T1-5);** baş ve boyundaki yapılara giden simpatik uyarıların kaynaklandığı merkezdir.
+ T10-T11= Testislerin ve overlerin simpatikleri

PARASİMPATİK SİSTEM
- Baş, torakal ve abdominopelvik organlar ile dış genital organların erektil dokularına gider. Vücut duvarı, ekstremiteler, epifiz bezi ve suprarenal beze gitmez.
- **Beyin sapındaki parasimpatik çekirdekler:**
  - **III**; **Edinger-Westphal** (nuc. visceralis, nuc. autonomicus, nuclei accessorii nervi oculomotorii).
  - **VII**; nuc. **salivatorius sup**. (üst bölümü nuc. **lacrimalis**).
  - **IX**; nuc. **salivatorius inf**.
  - **X**; nuc. **posterior** (dorsalis) **nervi vagi**.

Klinik Bilimler 185. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 112

- **Parasimpatik ganglionlar:**
  - **III**; g. **ciliare** > m. **ciliaris** ve m. **sphincter pupillae**.
  - **VII**; g. **pterygopalatinum** > **gl. lacrimalis**, farinks bezleri ve damak bezleri.
  - **VII**; g. **submandibulare** > **gl. submandibularis** ve **gl. sublingualis**.
  - **IX**; g. **oticum** > **gl. parotidea**.
  - **X** ve **S2-4**; Ganglia **terminales (murales)** > tüm torakal ve abdominopelvik organlar.



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185.Sağ pupil dilate ve anizokorik
Silyer gangliyon

N. OCULOMOTORIUS (III)

- Fossa interpeduncularis ve sulcus pontocruralis'ten beyin sapını terk eder.
- **A. cerebri post. ile a. sup. cerebelli arasında**n geçer. Öne doğru seyrinde **a. communicans posterior** ile komşudur.
- **Sinus cavernosus'un dış duvarında**n geçerek Fissura orbitalis superior'dan orbitaya geçer. Orbita'da Zinn halkasından geçer.

Nuc. nervi oculomotorii (GSE)

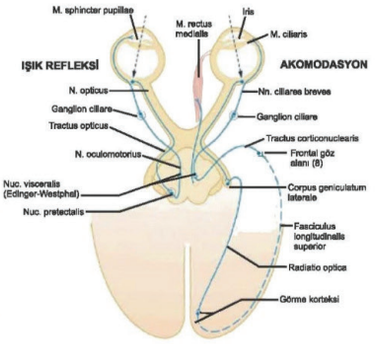
- Colliculus superior seviyesinde.
- M. rectus lateralis ve m. obliquus superior hariç, ekstraoküler göz kaslarını ve m. **levator palpebra superioris**'i uyarır.
- Bu kaslar aracılığıyla **göz; yukarı ve içe bakar**

Nuc. nervi oculomotorii'nin innerve ettiği kaslar:

- N. oculomotorius, R. superior:
  - **m. rectus superior**
  - **m. levator palpebrae superioris**
- N. oculomotorius, R. inferior:
  - **m. rectus inferior**
  - **m. rectus medialis**
  - **m. obliquus inferior**

Klinik Bilimler 185. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 114

...g. ciliare (m. rectus lateralis innervasyonu) > Nn. ciliares breves > m. ciliaris (lens'i kalınlaştırarak akomodasyonu sağlar) ve m. sphincter pupillae'ye (miyozis).



Lezyonunda ipsilateral gözde:

- **Gerçek pitoz** (en önemli belirtisidir)
- **Eksternal strabismus**
- **Vertikal diplopi**
- **Midriyazis**
- **Pupilla refleksi kaybı** ile **akomodasyon boz.**

- III basısının ilk belirtisi; ipsilateral gözdeki ışık refleksindeki yavaşlama ve midriyazis'dir.
- En sık a. **comm. post.'un anevrizması**ndan etkilenir.
- Tentoryal (unkal) herniasyonlardan en çok zarar gören sinir.

Pupilla Işık Refleksi

IŞIK UYARISI
↓
RETİNA
↓
N. OPTICUS **(Afferent)**
↓
TRACTUS OPTICUS **(Afferent)**
↓
AREA PRETECTALIS (nuc. pretectalis)

Klinik Bilimler 185. soru
Tusem Anatomi COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 114

↓ ↓
GANGLION CILIARE — GANGLION CILIARE
↓ ↓
M. SPHINCTER PUPILLAE — M. SPHINCTER PUPILLAE
↓ ↓
(DİREKT) MİYOZİS — (İNDİREKT) MİYOZİS

Akomodasyon cevabı

YAKINDAKİ BİR OBJEYE BAKILINCA
↓
N. OPTICUS'LAR ve görme yolları (AFFERENT)
↓
VİZÜEL KORTEKS
↓
FASCICULUS LONGITUDINALIS SUPERIOR
↓
FRONTAL GÖZ ALANI (BA 8)
↓
TRACTUS CORTICONUCLEARIS
↓
HER İKİ TARAF OKULOMOTOR ÇEKİRDEKLERE (MESENCEPHALON)
↓ ↓
N. OCULOMOTORIUS (EFFERENT) **N. OCULOMOTORIUS**
↓ ↓
M. RECTUS MEDIALIS Konverjans **M. RECTUS MEDIALIS**
M. SPHINCTER PUPILLAE Miyozis **M. SPHINCTER PUPILLAE**
M. CILIARIS Lens kalınlaşır **M. CILIARIS**

- **Tractus opticus'tan sonraki** görme yollarının ve **chiasma opticum lezyonları**nda ışık refleksi sağlam kalır.

Akomodasyonun ışık refleksinden **farkı, uyarının vizüel kortekse gitmesi** ve **pretektal alana uğramamasıdır.** Akomodasyonda tüm görme yolları, assosiasyon yolları, kortikonükleer yollar ve n. oculomotorius görev alır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 186

186.İki elinden hızla tutulup çekilen çocuk
Dadı dirseği

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

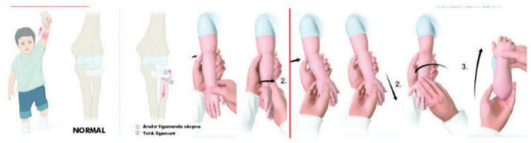
İLGİLİ NOTLAR

KÜÇÜK STAJLAR / ORTOPEDİ — TUSEM

Klinik Bilimler 186. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 125

RADYAL BAŞ Çıkığı/Subluksasyonu (NURSEMAİD dirseği)

- Radius başı subluksasyonu veya **dadı dirseği**, 1-4 yaş arası çocuklarda sık görülen bir yaralanmadır ve kolun aksiyal traksiyonu (çekilmesi) sonucu oluşan sıkışmış anüler ligament ile karakterizedir. Hastanın başvurusu, etkilenen kolunu hareket ettirmeyi aniden reddetmesi ile olur; bu klasik olarak ön kol pronasyon pozisyonunda, vücuda yakın ve herhangi bir deformite veya şişlik olmaksızın tutulur.
- Radius başı subluksasyonunun yönetimi, dirseği destekleyerek ve radius başına basınç uygulayarak anüler ligamentin redüksiyonudur ve ardından: Hiperpronasyon (daha yüksek başarı), Tek sürekli harekette supinasyon artı fleksiyon



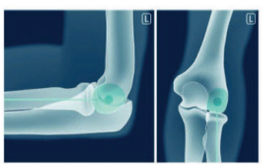
DİSTAL RADİUS Kırığı (COLLES) (Mason sınıflaması)

- Özellikle sporcularda veya osteoporozlu yaşlı hastalarda olmak üzere, genellikle ***uzanmış bir el üzerine düşme sonucu meydana gelir. Radius distal uç, **dorsale** kayar. Karakteristik belirtileri arasında ağrı, şişlik ve bileğin yemek çatalı deformitesi (fork deformitesi) bulunur.
- Tedavi: Çoğu vaka için kapalı redüksiyon ve alçı immobilizasyonu.

+ Radius'un dorsal yer değiştirmesi (Colles kırığında olduğu gibi), karpal tünelden bileğe giren ve lateral 3½ parmağa duyusal, thenar kaslarına (opponens pollicis, abductor pollicis brevis) motor innervasyon sağlayan median sinirin sıkışmasına neden olabilir. Sıkışma, etkilenen parmaklarda parestezi ve abductor pollicis brevis yoluyla başparmak abdüksiyonunda bozulma dahil olmak üzere akut karpal tünel sendromu semptomlarına neden olur. Sıkışma tünelin proksimalinde meydana gelirse, median sinirin palmar kutanöz dalı etkilenebilir ve anterolateral elde duyusal azalmaya yol açabilir.

DİRSEK ÇIKIKLARI

- Dirsek çıkığı, radius, ulna ve humerus eklem yüzeylerinin atipik bir şekilde ayrılmasıdır. En sık 2. eklem çıkığıdır (1. omuz). Dirseğin posterior çıkığı yaygındır ve tipik olarak uzanmış el üzerine düşme (en sık) sonucu meydana gelir. Ağrı, şişlik, belirgin deformite ve eklemin aktif hareket açıklığında azalma vardır. Ulnar sinir felci ve/veya median sinir felci (**en sık**), Radial sinir felci ve/veya posterior interosseöz nöropati (nadiren) oluşabilir.
- Posterior yağ yastıkçığı belirtisi: humerus ve/veya radial baş kırığını düşündürür. Normalde kapitelumun merkezinden geçer. Yanlış hizalanma dirsek çıkığını ve/veya radial baş subluksasyonunu düşündürür. Dirsek çıkığı varsa çizgi kapitelumu kesmez.



- Radiokapitellar çizgi: lateral dirsek röntgeninde radial boynun ekseni boyunca çizilen bir çizgi
- Dirsek çıkığı, eşlik eden bir kırık varsa kompleks olarak sınıflandırılır. Eşlik eden kırığı olmayan çıkıkları, kapalı redüksiyon ve immobilizasyonla tedavi edilir. Kompleks dirsek çıkıkları, açık redüksiyon ve internal fiksasyon ile cerrahi gerektirir.

EL BİLEĞİ KIRIKLARI



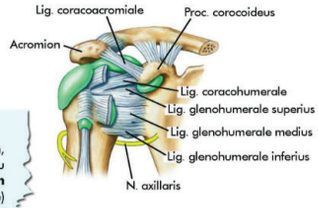
125

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 186

186.İki elinden hızla tutulup çekilen çocuk
Dadı dirseği

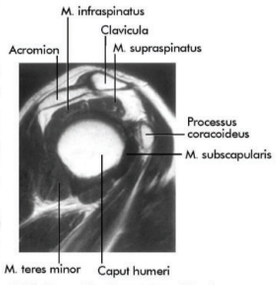
- **Lig. coracoacromiale;** eklemin üstünde yer alır ve humerus başının yukarı hareketine engeller (çatı ligamenti).
- **Lig. coracohumarale;** eklemin üst kısmını kuvvetlendirir. M. supraspinatus'a yapışıklık gösterir.
- **Glenohumeral ligamentler;** eklem kapsülünün kalınlaşmasından oluşan ve başlıca abduksiyon sırasında eklemin sağlamlığında önemlidirler (özellikle lig. glenohumerale inferius).

- **Eklem kapsülünü;**
  - Önden m. subscapularis,
  - Üstten m. supraspinatus,
  - Arkadan m. teres minor ve m. infraspinatus **destekler**.
  - Kapsülün alt bölümünü destekleyen bir oluşum olmadığından, kapsülün en zayıf yeri alt bölümüdür.



Art. humeri'nin kliniği

- **Omuz çıkığı:** Humerus başı kapsülün en zayıf yeri olan, m. subscapularis ile m. triceps brachii'nin caput longum'u arasından çıkar. Art.humeri vücutta **en fazla çıkığı görülen büyük eklemdir.** En sık görülen çıkığı **öne** (aşağı ve öne) doğrudur (%95-98). Çıkıkta kol, hafif abduksiyonda ve dış rotasyondadır. Acromion belirgin olur, deltoid kontür silinir ve omuz dörtgen şeklinde görülür **(apolet belirtisi)**. Aşağı çıkıklarda, humerus başı ile acromion arasında bir oluk oluşur (oluk belirtisi). Çıkıklarında **en çok n. axillaris zedelenebilir.** Ön-arka omuz grafilerinde genellikle humerus başı **subkorakoid** yerleşimli olarak görülür.
- **Bankart lezyonu;** eklemin tekrarlayan öne çıkıklarında, bazen humerus başı labrum glenoidale'yi yırtabilir veya cavitas glenoidalis'e tutunduğu yerden ayırabilir.
- **Hill-sachs lezyonu;** humerus başındaki kortikal depresyon (çökme) kırığıdır.
- **Impingement sendromu;** rotator kas tendonlarının (özellikle de **m. supraspinatus**'un) acromion altında sıkışması ve inflamasyonu sonucu ağrı ve hareket kısıtlaması ile kendini gösteren klinik durumdur.
- En sık görülen omuz ağrısı nedeni **sıkışma sendromu**dur.



Şekil: Omuz eklemi ve rotator cuff kasları
(Sagittal MR görüntüsü)

ARTICULATIO CUBITI

- Üç eklemden oluşur. İkiden fazla kemik arasında kurulu bir eklem olduğu için **art. composita**'dır.
- Art.humeri'den sonra çıkığı en sık görülen eklemdir. Çıkıklar %80-90 arkaya doğru ve art. humeroulnaris'dedir.
- Kollateral ligamentlerin gerilmesi sonucu sık olarak **epicondylus medialis kırılır** ve **n. ulnaris** yaralanır.
- Bu eklemde abduksiyon-adduksiyon ve sirkumdüksiyon hareketleri yapılamaz.

- **Art. humeroulnaris;** trochlea humeri ile incisura trochlearis arasında **ginglymus** tipi eklemdir. Ön kol fleksiyon/ekstansiyon yapar.
- **Art. humeroradialis;** humerus'un capitulum humeri'si ile radius başı arasındaki **sferoid** tip eklemdir. Ancak hareket oluşturmaz. Art. humeroulnaris ile birlikte hareket eder.
- **Art. radioulnaris proximalis;** radius başı ile lig. anulare radii ve incisura radialis arasında **trokoid** tip



Klinik Bilimler 186. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 043

Lig. anulare radii; radius başını kuşatıp, ulna'daki incisura radialis'in uçlarına tutunur. Radius başını, ön kol supinasyonu ve pronasyonu esnasında ulna'daki incisura radialis'te tutararak stabilize eder. Çekmeye bağlı çıkıkları özellikle çocuklarda sık görülür (pulled elbow-nursemaid's elbow).



www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 187

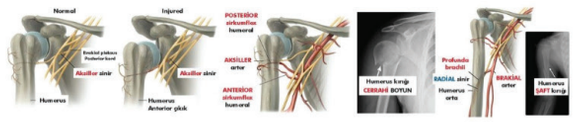
187.Travma sonrası fleksiyon kontraktürü
Volkmann İskemik Fraktürü

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

- Tedavi: Komplike olmayan, deplase olmayan kırıklar immobilizasyon ve erken rehabilitasyon ile tedavi edilir. Kompleks, deplase veya açılı kırıklar veya eş zamanlı humerus başı çıkığı olan kırıklar cerrahi gerektirebilir. Humerus boynunun kırıklarını takiben, anterior ve posterior sirkumfleks humeral arterlerden gelen retrograd kan akışını bozan **humerus başının** avasküler nekrozu (**PANNER** hastalığı) meydana gelebilir.
- Aksiller arterin dalları olan bu arterler, humerus boynu etrafında bir anastomoz oluşturur. İzole meydana geldiklerinde, eklem derhal redükte edilmelidir, çünkü uzun süreli çıkık aksiller sinir fonksiyonunu (lateral omuz üzerinde duyarlılık) tehlikeye atabilir.



Humerus ŞAFT Kırığı (n. radialis / a. profunda brachii)

- Genellikle kola doğrudan bir darbe, düşme, otomobil kazası veya ezilme yaralanması sonucu görülür. Dirsek ve omuzda hareket açıklığının azalmasıyla birlikte kol ağrısı, hassasiyet ve şişlik. İzole diyafizal (orta şaft) humerus kırıklarının çoğu cerrahisiz tedavi edilebilir.
- Derin brakiyal (profunda brachii) arter ve radial sinir arka yüzde birlikte uzanıp orta şaft kırıklarında zarar görebilir. **Düşük el** oluşabilir.

DİSTAL Humerus Kırığı (a. brachialis / n. medianus) (Gartland sınıflaması)

- Suprakondiler kırık (En sık görülen pediatrik dirsek kırığı), Transkondiler, İnterkondiler, Kondiler, Epikondiler, Kapitellum kırığı, Troklea kırığı.
- Hastalar uzanmış bir el üzerine düşme (**ekstansiyon** tipi %**95**) veya direkt travma sonrası başvurur. Dirseğin arka tarafına düşme, fleksiyon tipi (%5) yaralanmaya yol açabilir. Sıklıkla şişlik, ekimoz ve belirgin deformite bulunur. Ulnar sinir, fleksiyon tipi kırıklarda çok nadir yaralanabilir.
- Humerus'un suprakondiler kırıklarında kırık hâlüm lateralde doğru ise n. radialis yaralanabilir. Kırık hâlüm mediale doğru ise a.

Klinik Bilimler 187. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 124

- Volkmann'ın iskemik kontraktürü; humerus'un suprakondiler kırıklarında, a. brachialis'in etkilenmesi, öncelikle ön kolun fleksör kaslarını etkiler. Kaslarda iskemiye bağlı oluşan nekrozu takiben fibrozis ve sonuçta kontraktür gelişir. El bileği fleksiyonda kalırken ekstensor kasların da etkilenmesi sonucu MP eklemde ekstensiyon görülür. ***M. FDP'nin etkilenmesiyle PIP ve DIP eklemlerinde fleksiyon belirgindir. Pençe el görünümü vardır.

- Dirsek görüntülerinde görülebilen yağ yastıkçıkları intraartiküler bir kırığı düşündürür.
- **Posterior yağ yastıkçığı**: dirsek eklem efüzyonu nedenli radyografik bulgu; lateral röntgende olekranon fossasında lüsent hilal oluşumu. Bu belirti çocuklarda suprakondiler kırığı, yetişkinlerde ise radius başı kırığını düşündürür. Her zaman anormaldir.
- **Anterior yağ yastıkçığı** (yelken belirtisi): dirsek eklem efüzyonu nedenli bulgu; lateral röntgende fossa coronoideada konveks lüsent hilal



DİRSEK KIRIKLARI

RADYAL BAŞ Kırığı

- Erişkinde subluksasyona kıyasla daha sıktır. Genellikle dirsek kısmen fleksiyonda ve pronasyonda iken (**FOOSH**) uzanmış bir el üzerine düşme sonucu meydana gelir. Lateral dirsekte ağrı ve hassasiyet. Ön kolun pronasyonu ve supinasyonu ağrılıdır. Dirsek hareketi, supinasyon (avuç içini yukarı çevirme) kısıtlanabilir. Lateral röntgende yelken işareti (ön veya arka yağ yastığının yükselmesi; eklem efüzyonu veya hemartroz), kırık kendisi hemen belirgin olmasa bile bir kırığı düşündürür. Efüzyon işareti (yelken işareti ve/veya posterior yağ yastıkçığı). Cubitus Valgus, miyozitis ossifikans nedeni olabilir.



- **Cubitus Valgus**: Dirseğin, taşıma açısının 15°'den fazla artmasına neden olan deformasyonu (yani ön kolun uzatıldığında vücuttan sapması). Turner sendromunun tipik bir özelliği olmakla birlikte, kırık, travma veya lateral epifiz büyüme plakasının dahil olduğu enfeksiyon nedeniyle de ortaya çıkabilir.

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

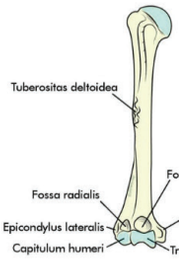
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 187

187.Travma sonrası fleksiyon kontraktürü
Volkmann İskemik Fraktürü

HUMERUS

Humerus gövdesinde yer alan oluşumlar:

- **Tuberositas deltoidea,** m. deltoideus'un sonlandığı yerdir.
- **Sulcus nervi radialis**; humerus'un arkasındaki bu olukta, **n. radialis** ile **a. profunda brachii** seyreder ve humerus korpus kırıklarında bu yapılar hasarlanır ve **düşük el** görülür.



Şekil: Sağ humerus önden görünüm



Şekil: Sağ humerus arkadan görünüm



Humerus korpus kırığı radyolojisi


Düşük el deformitesi

Humerus distal uçta yer alan oluşumlar:

- **Epicondylus lateralis**, önkol ekstansör kaslarının bir kısmı başlar. El bileği ve ön kol kasları ekstansiyona zorlanırsa inflame olur ve tenisçi dirseği gelişir(lateral epikondilit). Önünden n. radialis ön kola geçer ve kırılarında hasar görebilir.
- **Epicondylus medialis**'den önkol fleksör kasların bir kısmı başlar. El bileği ve önkol kasları fleksiyona zorlanırsa inflame olur ve golfçü dirseği gelişir(medial epikondilit)
- **Sulcus nervi ulnaris**, medial epikondilin arkasındaki bu oluktan n. ulnaris'in geçer. Bu yüzden epicondylus medialis kırıklarında arkasından geçen n. ulnaris yaralanırsa **pençe el deformitesi** gelişebilir.




Epicondylus medialis kırığı


ulnar pençe el

- **Condylus humeri**, radius ve ulna ile eklem yapan capitulum humeri ve trochlea humeri'yi içeren bölümdür.
- **Capitulum humeri**, humerus'un alt ucunda dış tarafta radius ile eklem yapan bölümdür ve üzerinde radius başının ön kol fleksiyonunda girdiği **fossa radialis** vardır.
- **Trochlea humeri**, humerus'un alt ucunda iç tarafta ulna ile eklem yapan bölümdür ve önde üzerinde ulna'nın proc. coronoideus'unun ön kol fleksiyonunda girdiği **fossa coronoidea** vardır. Arkada üstünde ön kol ekstansiyonunda ulna'ya ait olecranon'un girdiği **fossa olecrani** vardır.

Klinik Bilimler 187. soru
Tusem Anatomi Konu Kitabı Sayfa 006



Suprakondiler kırık


Suprakondiler kırık


Ebe eli deformitesi)


Volkmann Kontraktürü

Volkmann'ın iskemik kontraktürü; humerus'un suprakondiler kırıklarında, a. brachialis'in açılması ya da tıkanması, öncelikle ön kolun fleksor kaslarını etkiler. Kaslarda iskemiye bağlı oluşan nekrozu takiben fibrozis ve sonuçta kontraktür gelişir.

6

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 187

187.Travma sonrası fleksiyon kontraktürü
Volkmann İskemik Fraktürü

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler

- **Yaş** (gençlerde daha çabuktur), **lokal faktörler (en** önemli), hormonlar, mineraller ve vitaminler etkiler.
- Çevreleyen yumuşak dokunun kanlanması, **Enfeksiyon varlığı** (kötü), İmmobilizasyon, Kemik cinsi, (spongioz kemik daha kolay iyileşir), Kemik kayıp derecesi, Avasküler nekroz, Malignensi (kötü), İnterpozisyon (kemik uçları arasına yumuşak doku girmesi) (kötü), İntraartiküler kırıkta sinovial sıvı kırık bölgesine akarak kırık iyileşmesini olumsuz etkiler. **Spiral** ve **oblik kırıklarda kırık yüzeylerindeki damarlanma iyileşmeye yardım eder.**
- **Kırıklara** çılağın **eşlik etmesi,** iyileşmeyi **doğruda etkileyen lokal faktörler arasında yer almaz.**

KIRIK TEDAVİSİ

A. Kırığa yönelik acil yardım: İmmobilizasyon **acilen yapılmalıdır. Nörovasküler yaralanma** önlenir, **yağ embolisi ve şok ihtimali düşer.**

- **KOSTA kırıklarında** ağrıyı gidermek için acil yapılması gereken, **interkostal sinir blokajıdır.**

B. Kesin kırık tedavisi Redüksiyon: Traksiyon, kırığa sebep olan mekanizmanın tersi mekanizmanın uygulanmasıdır.

- **Fiksasyon:** Eksternal fiksasyon (alçı) tercih edilmelidir.

Kırık Komplikasyonları

Erken Kırık Komplikasyonları:	Geç Kırık Komplikasyonları:
• Yağ embolisi • Gazlı gangren • Tetanoz • Hemorajik şok • Osteomyelit • Kompartman send. • Damar sinir yaralanmaları • Posttravmatik refleks distrofi (sudeck atrofi	• Kusurlu Kaynama (Malunion) • Kaynamama (Nonunion) • Büyüme kusurları • Avasküler nevroz • Osteoartroz • Myozitis ossifikans • Geç sinir paralizileri

YAĞ EMBOLİSİ SENDROMU

- **Uzun kemik kırıkları** veya major travmadan sonra dolaşımda yağ embolilerinin bulunmasına **yağ embolisi** bunun klinik belirtiler vermesinede **yağ embolisi sendromu** denir.
- 3 klinik formda ortaya çıkabilir.
  1. **Subklinik: Sadece PaO2** değeri **60 mmHg'nin altındadır.**
  2. **Klinik:** Tipik olan şekildir ve travmadan **24-72 saat sonra** ortaya çıkar.

Yağ Embolisi Sendromu Bulguları

Major bulguları	Minör bulguları
Respiratuar yetmezlik (PaO2 <60, PCO2 >55 mmHg) Serebral tutulum, bilinç bulanıklığı Peteşial kanamalar Retinal bulgular	Ateş (39-40 0C) Taşikardi Karaciğer yetmezliği Oligüri, anüri Anemi, trombositopeni, lökositoz EKG bulguları

- **Tanı: Yağ globulinleri + 1 major, +4 minor bulgu ile konur.**

Klinik Bilimler 187. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 080

KOMPARTMAN SENDROMU (VOLKMAN'IN İSKEMİK KONTRAKTÜRÜ)



- Ön kol volar yüzünün kompartman sendromu sonucu gelişen bir deformitedir.
- **Genellikle** 10 yaşın altındaki çocuklarda görülür.
- **En sık yaralanan damar, A. Brakiyalistir (suprakondiler humerus kırıkları).**

Etyolojisi:

- Kırık ve çıkıkda olan arteriel yaralanma: **suprakondiler humerus** kırıklarında
- Çocukta en sık kompartman sendromu: **Humerus suprakondiler** kırığı
- **Erişkinlerde** en sık kompartman sendromu nedeni: **Tibia** kırığı
- Ön kolda kan akımını engelleyen sıkı alçı ve sargılar, (İlk 24 **saatte sirküler alçılar mutlaka kontrol** edilmelidir)
- Ön kol ezilmesi, Arteriel emboli, İlaç **ekstravazasyonu**

Klinik:

- **Travmadan birkaç saat sonra ön kolda derin şiddetli bir ağrıyla başlar.**
- Volar yüzde ısı artışı, şişlik, kızarıklık vardır. Parmakların ekstansiyonu ile ağrı artar.
- Birkaç gün sonra fleksör kaslarda ve elin intrensek kasları paralize olur, radial ve ulnar sinir dermatomunda duyu azalır. Ön kolun volar yüzü sertleşir
- **6P: Pain (ağrı), Pulselesness (nabızsızlık), Pallor (soluk), Parestezi, Paralizi, Poikolothermic (Soğuk)**
- Kontraktür döneminde MCP eklemler hiperekstansiyon PİP ve DİP eklemler fleksiyonda sabit deformite şeklinde kalır, elde atrofi olur.

Tedavi: Akut dönemde **acil cerrahi** dekompresyon yapılır. **Geç** dönemde **kontraktür** düzeltilmeye çalışılır.

MİYOZİTİS OSSİFİKANS

- Hemotom oluşan bölgelerde metaplazi ve fibröz, kıkırdak, **kemik dokusu oluşumu**dur.
- En sık ön **kol** ve üst **kol alt uçları** kırıkları kol hareketlerinde kısıtlılık, ağrı ve şişlik şikayetleri ile gelir.

OSTEOKONDRİTİS DİSSEKANS (DİZ-SEKANS) (RADYOLOJİK TANIDIR)

- Eklem kıkırdağının altındaki kemikle yerinden ayrılıp eklem içine düşmesi, subkondral kemiğin fokal aseptik nekrozu.
- Sıklıkla çocukluk çağı ve adolesanlarda en sık dizde (%75) görülür (en sık femur medial kondil).
- **Tanı: X-ray en iyi başlangıç** testidir (eklem aralığına giren kopmuş parçalar -> kayıp cisimler veya **eklem fareleri** olarak isimlendirilir). Fakat **MR erken hastalığı tespit** etmede daha duyarlıdır.1. basamak tedavi fiziksel aktivitenin azaltılmasıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188.Radyolüsen taş
Ürik asit taşı

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ FORMLARI

- **Tipik HÜS (Epidemik, Klasik, Diyare Pozitif):** Olguların %75'i **Shiga benzeri toksin üreten E. Coli** (özellikle O157:H7 suşu) ile intestinal enfeksiyondan sonra gelişir. Genellikle **enfekte et tüketimi** sonrası gelişir. **Çocuk** ve **adültlerde** sık görülür. Diyare semptomları sonrası ani başlayan **hematemez, melena, hematüri, oligüri** gözlenir. Trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve nörolojik bulgular gözlenir.
- **Atipik HÜS (Non Epidemik, Diyare Negatif):** **Alternatif komplemanyolağının aktivasyonunu baskılayan faktörlerin** kalıtsal ya da edinsel eksikliğine bağlı gelişir. En sık **Faktör H eksikliğine** bağlı gelişir. Faktör I ve CD 46 mutasyonları da neden olabilir. Bu faktörlerin yokluğu komplemanın aşırı aktivasyonuna yol açar. Sonuçta vasküler hasar ve intravasküler trombüs oluşur. Tedavide C5 yıkılımını önleyen **ekulizumab** kullanılır.
- **Trombositopenik Trombotik Purpura (TTP):** **ADAMTS13**'ün kalıtsal ya da edinsel **eksikliğine** bağlı gelişir. Bu proteazın eksikliğinde trombositleri kendiliğinden aktive eden, **anormal büyük** boyutlu von Willebrand Faktör **(vWF) multimerlerin** oluşumuna neden olur. Böylece birçok organda tromboz meydana gelir. Diğerlerinden farklı olarak nörolojik bulgular hastalığın en belirgin özelliğidir. **Klasik TTP pentadı ateş, trombositopeni, nörolojik semptomlar, MAHA** ve **renal yetmezliktir.**

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

- Herhangi bir tip böbrek hastalığı ile gelişen ilerleyici nefron kaybı ile karakterize klinik antitedir.
- Sonuç olarak böbreklerde skleroze glomerüller, tübüller, intertisyum ve damarlar içeren son evre böbrek ile sonuçlanır.
- Hastalar diyaliz veya transplantasyon ile tedavi edilmezse ölüm ile sonuçlanır.
- Böbreler simetrik büzüşmüştür.
- Mikroskopik olarak tüm olgularda glomerüllerde ileri derecede skleroz izlenir. Tübüllerde atrofi, eksilme, interstisyel fibrozis izlenir. Küçük ve orta çaplı arterlerde duvarda kalınlaşma ve lümende daralma vardır.

ÜRİNER TRAKT OBSTRÜKSİYONU (OBSTRÜKTİF ÜROPATİ)

- Böbek fonksiyon kaybının sık görülen nedenlerinden biridir. Nedenlerin çoğu erken dönemde tanı konulduğunda tedavi edilebilir.
- Tıkanmalara sekonder enfeksiyon ve taş oluşumu sıktır.
- Tedavi edilmezse kalıcı böbrek atrofisine neden olur.
- Tıkanıklıklar akut veya sinsi, tam veya kısmi, tek taraflı veya bilateral gelişebilir.
- **Obstrüktif Üropatinin Sık Nedenleri:**
  - **Konjenital anomaliler:** Posterior üretral valv, üreter darlıkları, şiddetli VUR
  - Üriner taşlar
  - Benign prostat hipertrofisi
  - Mesane, üreter, prostat, renal pelvis tümörleri
  - **Enfeksiyonlar:** Prostatit, üretrit, üreterit, retroperitoneal fibrozis
  - Kan pıhtıları ve nekrotik papilla
  - Gebelik
  - Uterus prolapsusu veya sistosel
  - **Fonksiyonel bozukluklar:** Nörojenik mesane

ÜROLİTHİAZİS

- Böbrek taşları her seviyede olabilir ama en sık renal pelviste gelişir.
- Renal taşların %70'ini **kalsiyum oksalat taşları** oluşturur. Kalsiyum oksalat taşları küçük, sert, sivri köşeli taşlardır. Aşağı inerken mukozaya hasar verir. **Radyoopak** taşlardır.

Klinik Bilimler 188. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 207

- **Ürik asit** taşları **radyolüsen** taşlardır. Gut veya lösemi gibi hücre turnover'ının hızlı olduğu kişilerde hiperürisemiye bağlı gelişir. Asidik idrar bu taşların oluşumunda predispoze faktördür.

207

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188.Radyolüsen taş
Ürik asit taşı

Klinik Bilimler 188. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 225

Üriner Sistem Taşları

Tipler	Kalsiyum oksalat	Ürik asit (Ürat)	Strüvit (Mg-A-P) (Staghorn)	Kalsiyum fosfat	Sistin
Şekil					
Sıklık	%75	%10	%7,5	<%5	<%5
Etiyoloji	**Hiperkalsüri/kalsemi **Hiperoksalüri, hiperürikozüri **Hipositratüri, **Etilen glikol** (antifriz), C Vitamini **takviyesi** Piridoksin **eksikliği** İBH (ÜK, Crohn) Kısa bağırsak, Obezite Aşırı oksalat alımı	Hiper**ürisemi** hiper**ürikozüri** (Gut, tümör lizis, lösemi, KT, MDS) DM, kronik diyare metabolik sendrom ↓ İdrar hacmi	**Üreaz üreten** bakterilerle İYE **Proteus, **Klebsiella** S.saprophyticus, pseudomonas, providencia, mycoplasma,serratia **kalıcı sonda**	Hiperparatiroidizm, Tip 1 RTA, Üst İYE Aşırı alkali idrar	**Sistinüri (O.R)** C,O,L,A sendromu Pozitif siyanid nitroprussid testi EN **SERT** ESWL **DİRENÇLİ**
İdrar pH	**Asidik (monohidrat)** Alkali (dihidrat)	**Asidik**	**Alkali** (Mg-Amonyum-P)	**Alkali**	**Asidik**
Görünüm	**Bikonkav** dambıl bipiramidal **zarf Sekizgen**	Yuvarlaklaşmış **romboid**/rozet	**Dik-dörtgen** (tabut kapağı) dev, geyik boynuzu	**Kama** şeklinde	**Altıgen (saat camı)**
Röntgen BT	Radyo**opak** Radyo**opak**	***Radyo**LÜSENT** Zayıf radyoopak	Zayıf Radyo**opak** Radyo**opak**	Radyo**opak** Radyo**opak**	Zayıf Radyo**opak**
Tedavi Proflaksi	Hidrasyon, Tiazid İdrar **alkalizasyon (potasyum sitrat)** Tuz ↓, sitrat ↓, C vit ↓ hayvansal protein ↓,, oksalat ↓, Ca azaltma	Hidrasyon İdrar **alkalizasyon (potasyum sitrat)** ↓ pürin, Allopürinol Febuksostat Probenesid, lesinürad	Hidrasyon İdrar **asidifikasyon** Antibiyotik Cerrahi	Hidrasyon, tiazid İdrar **asidifikasyon**	Hidrasyon Düşük Na İdrar **alkalizasyon (potasyum sitrat)** Penisilamin Tiopironin

Ksantin Taşları: Etyoloji **ksantinüri** (Ksantin oksidaz herediter eksikliği → ksantini ürik aside dönüştürememe) veya **Allopürinol** ilişkili olabilir. İdrar mikroskopisi: **amorf** kristaller. X-ray: **radyolüsent** taşlar. Tedavi: pürin içeren besinleri ↓

- Ürik asit,ksantin ve saf matriks taşları direkt üriner sistem grafisinde görülemezler.

İlaçla İndüklenen Taşlar:

- **İdrarda ilaç bileşenlerinin kristalleşmesi:** Asiklovir, İndinavir, Sülfanamid, Florokinolon, Seftriakson
- **İdrar içeriğini değiştirerek taş oluşturanlar:** Asetazolamid, Furosemid, Topiramat, D ve A vitamini, Ca, Al, MgOH

Tanı yaklaşımı ve LAB;

- Tek taraflı kolik böbrek ağrısı, bulantı, kusma, hematüri olanlarda nefrolitiyaziyi düşünün. Tanısı için lab çalışmaları gerekli değildir, ancak ayırıcı tanıyı daraltmaya ve komplike edici faktörleri (ABY, İYE) belirlemeye yardımcı olabilirler.
- **CBC**; lökositoz (enfeksiyon düşün) // **TİT**; hematüri, kristalüri, asidik/alkali idrar, İYE bulguları
- **Metabolik panel** (BFT, elektrolit, PTH); Artmış BUN ve kreatinin varsa akut böbrek hasarı düşünülür.
- **Metabolik nedenleri dışlamak için**; PTH, Ca, Na, P, oksalat, sistin, sitrat
- **Ürik asit**; Direk grafide görünmüyorsa ve idrar asidik ise // β-**hCG**; gebelik durumunu öğren
- **İYE için spesifik olmayan idrar analizi bulguları**; pozitif **lökosit esteraz** veya **nitrit**, lökositüri, bakteriyüri
- Alkalin idrar (pH > 7.5-8), üreaz üreten organizmalarla ilişkili **strüvit taşlarını** düşündürmektedir.
- Asidik idrar (pH < 4.5-5.5), **ürik asit** taşlarını gösterebilir.
- Asit ortamda oluşan taşlar idrar alkali yapılarak, alkali ortamda oluşan taşlar ise idrar asidik yapılarak atılımı arttırılır. ***Ürik asit ve sistin taşları asidik idrar ortamında oluşur, tedavisi için idrar alkali yapılır !!!**

225

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188.Radyolüsen taş
Ürik asit taşı

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İşeme bozukluğunun düzeltilmesi: davranış değişikliği (zamanlı işeme (3 saatte bir), kabızlığın önlenmesi)

Yakın takip: idrar tahlili, böbrek görüntüleme

Cerrahi Tedavi Endikasyonlar: VUR ≥ evre IV, Bilateral evre III VUR, özellikle >6 yaş çocuklarda

ÜRİNER SİSTEM TAŞLARI

- Üriner sistem taşları en sık **45-70 yaş** arasında görülür. **Erkeklerde** 2 kat daha sık görülür
- Kalsiyum içeren taşlar: Kalsiyum oksalat (%60), Hidroksiapatit (%20), Bruşit (%2)
- Kalsiyum içermeyen taşlar: Ürik asit (%7), Strüvit (%7), Sistin (%1-3), Triamteren <%1, Silika <%1

Risk Faktörleri;

- **Kalıtsal** (RTA(en sık tip-1), G6PD eksikliği, sistinüri, COLA sendromu [(C)istin, Ornitin, Lizin ve Arjinin] emiliminde, ksantinüri, hiperoksalüri), **Yaşam tarzı** (**az sıvı alımı** (en yaygın risk), aşırı C vitamini, oksalat, pürinler ve kalsiyum alımı, yüksek hava sıcaklığı), **İlaçlar** (loop diüretikleri (furosemid, bumetanid), asetazolamid, topiramat, zonisamid, indinavir, asiklovir, sülfadiazin, triamteren), **İYE** (üre parçalayan organizmalarla: Proteus, Pseudomonas, Providencia, Klebsiella, Mycoplasma, Serratia, S.sapro-phyticus), **MDS,**
- **İnhibitörler** (idrarda **varlığı taşı azaltan** maddeler): Nefrokalsin, üropontin, Tamm-Horsfall proteinleri

Klinik Bulgular:

- **Kolik tarzında**, uzun süredir var olan ve giderek artan yan ağrısı, bulantı, kusma, mikroskopik hematüri, üreteral kolik. Eş zamanlı piyelonefrit varsa ateş. Hastalar genellikle hareketsiz duramaz ve sık sık hareket ederler (peritonitli hastaların genellikle hareketsiz yatmayı tercih ettiği düşünülür). Kostovertebral açıda hassasiyet
- Lokasyona spesifik klinik;
- **Kaliks taşları** (en sık lokalizasyon); yan ağrısı, dirençli enfeksiyon, hematüri veya asemptomatik
- **Renal pelvis taşları;** üreteroplevik bileşkede tıkanmaya, dirençli enfeksiyona neden olabilir.
- **Üreter taşları;** çapı <5 mm taşların %75'i kendiliğinden düşer ancak değişen derecelerde ağrı yapabilir.
- Taş üreterin **distal** kısmındaysa bazen trigonal irritasyona bağlı İdrar yaparken yanma (dizüri), sık idrara çıkma (frequency) ve ani sıkışma hissi (urgency) yapabilir.
- Mesane taşları alt üriner sistem semptomları, terminal hematüri (idrar sonunda) ve suprapubik ağrı yapabilir.
- Taşın konumuna bağlı olarak, nefrolitiyazis, **apandisit** veya **testis torsiyonu** gibi durumları taklit edebilir.
- Renal pelvis ve kaliksleri (en az 2 kaliks olmalı) tamamen dolduran büyük taşlara **staghorn (boynuz)** taşlar denir.

Klinik Bilimler 188. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 085

Üriner Sistem Taşları

Tipler	Kalsiyum oksalat	Ürik asit (Ürat)	Strüvit (Mg-A-P) (Staghorn)	Kalsiyum fosfat	Sistin
Şekil					
Sıklık	%75	%10	%7,5	<%5	<%5
Etiyoloji	Hiper**kalsüri/kalsemi** hiper**oksalüri**, hiper**ürikozüri** **Hipo**sitratüri, **Etilen glikol** (antifriz), C Vitamini **takviyesi** Piridoksin **eksikliği** İBH (ÜK, Crohn) Kısa bağırsak, Obezite Aşırı oksalat alımı	Hiper**ürisemi** hiper**ürikozüri** (Gut, tümör lizis, lösemi, KT, MDS) DM, kronik diyare metabolik sendrom ↓ İdrar hacmi	**Üreaz üreten** bakterilerle İYE Proteus, Klebsiella S.saprophyticus, pseudomonas, providencia, mycoplasma,serratia **kalıcı sonda**	Hiperparatiroidizm, Tip 1 RTA, Üst İYE Aşırı alkali idrar	**Sistinüri (O.R)** **C,O,L,A** sendromu Pozitif siyanid nitroprussid testi EN **SERT** ESWL **DİRENÇLİ**
İdrar pH	**Asidik (monohidrat)** Alkali (dihidrat)	**Asidik**	**Alkali** (Mg-Amonyum-P)	**Alkali**	Asidik
Görünüm	**Bikonkav** dambıl bipiramidal **zarf** **Sekizgen**	Yuvarlaklaşmış **romboid**/rozet	**Dik-dörtgen** (tabut kapağı) dev, geyik boynuzu	**Kama** şeklinde	Altıgen (saat camı)
Röntgen BT	Radyo**opak** Radyo**opak**	Radyo**lüsent** Zayıf radyoopak	Zayıf Radyo**opak** Radyo**opak**	Radyo**opak** Radyo**opak**	Zayıf Radyo**opak**
Tedavi Proflaksi	Hidrasyon, Tiazid İdrar **alkalizasyon** **(potasyum sitrat)** Tuz ↓, sitrat ↓, C vit ↓ hayvansal protein ↓,, oksalat ↓, **Ca azaltma**	Hidrasyon İdrar **alkalizasyon** **(potasyum sitrat)** ↓pürin, Allopürinol Febuksostat Probenesid, lesinürad	Hidrasyon İdrar **asidifikasyon** Antibiyotik Cerrahi	Hidrasyon, tiazid İdrar **asidifikasyon**	Hidrasyon Düşük Na İdrar alkalizasyon **(potasyum sitrat)** Penisilamin Tiopironin

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 189

189.Proptoz + kemozis
Orbital selülit

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

AMBLİYOPİ (GÖZ TEMBELLİĞİ)

- **Ambliyopi**, vizüel matürasyonun gerçekleştiği **ilk 8-10 yıllık süreçte** gözlerden en azından birinin görme yeteneğinin azalması halidir. Bu süreçte gözlerle her iki taraftaki vizüel korteks arasındaki çapraz projeksiyonların oluştuğu **ilk 3-6 ayın** özellikle çok **kritik** önemi **vardır.**
- Ambliyopiye neden olan faktörler ne kadar erken ortaya çıkmışsa, oluşacak görme kaybı da o derece ağır
- **Yenidoğanda** ambliyopi teşhisinde ilk tercih yöntem **Vizüel Acuity Test**tir.

1. **Strabismik** (şaşılık) **ambliopi (en sık)**
   - Okul öncesi dönemde sıklığı artmıştır. Örnek: İnfantil **ezotropya**
2. **Anizometropik** ambliopi (2. sık)
   - Okul çağı dönemde sıklığı artmıştır. Kırma kusurunun **tek gözde** veya, **her iki göz arasında >1.5-2 D fark olduğu durumlarda daha yüksek refraktif kusuru olan göz daha bulanık göreceği** için ambliopi gelişir.
3. **Bilateral ametropik** ambliopi
   - İki taraflı kırılma kusuru **hipermetroplarda >5.00, miyoplarda >10.00 D** üzerindeyse her iki gözde ambliyopi
4. **Deprivasyon** ambliopisi

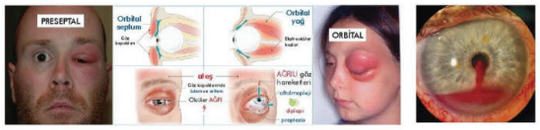
Klinik Bilimler 189. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 200

ORBİTAL VE PERİORBİTAL (PRESEPTAL) SELÜLİT

- Orbital selülit, posterior orbita yapılarının, **ekstraoküler kasların** ve **orbital yağın** etkilendiği ciddi bir enfeksiyondur. Göz küresi kendisi etkilenmez. Orbital selülit, kalıcı görme kaybına, menenjit ve kavernöz sinüs trombozu gibi intrakraniyal komplikasyonlara yol açacağından tıbbi bir acildir.
- Enfeksiyon tipik olarak, paranazal sinüsler, dişler veya periorbital cilt gibi bitişik yapılardan bakterilerin yayılmasıyla meydana gelir. Bu nedenle, risk faktörleri şunlardır: Sinüzit, özellikle **etmoidal** (en sık), Diş enfeksiyonu, Dakriyosistit, Orbital veya yüz travması, Orbital veya periköküler cerrahi.
- Birçok diğer göz enfeksiyonu (örn., preseptal selülit) gibi, orbital selülit de göz kapağı ödemi, eritem ve ağrı ile ortaya çıkabilir. Ancak **Proptozis**, Ekstraoküler **hareketlerle ağrı**, **Oftalmopleji** (ekstraoküler kasların zayıflığı/felci) diplopi ile veya olmadan Ateş ve kemozis (konjonktival şişlik) de diğer göz/orbital enfeksiyonlardan daha sık orbital selülitte görülür.

Travmatik Hifema

Mekanizma	Künt travma (sık) • Penetran travma (nadir)
Klinik	• Görme kaybı • Göz ağrısı • Fotofobi • Ön kamarada kan birikmesi • Anizokori
İlk tedavi	• Oftalmoloji konsültasyonu – İntraoküler basıncı izle – Sikloplejik ve glukokortikoid göz damlaları • Göz koruyucu • Yatak istirahati (baş elevasyonu)
Komplikasyon	Yeniden kanama • İntraoküler HT → optik sinir atrofisi (glokom) • Kalıcı görme kaybı



- **Orbital Selülit Kırmızı Bayrakları**: Proptozis (göz protrüzyonu), Oftalmoplegi (göz hareketlerinde kısıtlılık), Ağrılı göz hareketleri Görme bozukluğu, Afferent pupil defekti

Preseptal Selülit vs. Orbital Selülit

	Preseptal (periorbital) Selülit	Orbital Selülit
Lokalizasyon	Orbital septum **anterior** yumuşak dokularıyla sınırlı	• Orbital septum **posterior** yumuşak dokularını tutar
Etiyoloji	• En sık: direkt inokülasyon, örn. çizik, ısırık	• En sık: bakteriyel sinüzit
Klinik	• Ateş olabilir, kapaklarda şişlik eritem, hassasiyet ısı artışı, • **Orbital selülit için kırmızı bayrak yok**	• Sistemik bulguları (ateş, halsizlik) sıklıkla mevcut • **Orbital selülit için kırmızı bayraklar mevcut** (Proptozis (göz protrüzyonu), Oftalmoplegi (göz hareketlerinde kısıtlılık), Ağrılı göz hareketleri Görme bozukluğu, Afferent pupil defekti)
Tanı	• Klinik tanı	• Tanı kontrastlı orbita ve sinüs BT ile doğrulanır
Tedavi	• Ampirik **oral** antibiyotikler	• Ampirik **IV** antibiyotikler
Komplikasyon	• Nadir • Proptoz, ekstraoküler hareketlerde ağrı ve oftalmopleji BEKLENMEZ !!!	• Görme kaybı • Orbital kompartman sendromu • Sistemik veya SSS enfeksiyonları (beyin apsesi) • Kavernöz sinüs trombozu

200

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 189

189.Proptoz + kemozis
Orbital selülit

- Akut sinüzit vakalarının çoğu viraldir, ancak biriken sekresyonlar bakteriyel büyüme için uygun ortam oluşturur, bu nedenle akut bakteriyel sinüzit sekonder bir enfeksiyon olarak gelişebilir. En sık suçlanan bakteriler, tiplendirilemeyen Haemophilus influenzae (%40-50'si), **Streptococcus pneumoniae** (%20-25) ve **Moraxella catarrhalis** (%~25) ve **S.aureus**
- **Akut VİRAL Rinosinüzit**: Akut sinüzit vakalarının çoğunluğudur (influenza, rinovirüs, adenovirüs, koronavirüs). Burun tıkanıklığı, pürülan burun akıntısı ve etkilenen sinüs üzerinde (frontal, maksiller, etmoid veya sfenoid) hassasiyetle birlikte yüz ağrısı/basıncı (öne eğilmekle kötüleşir) bulunur.
- Ek semptomlar arasında ateş, öksürük, baş ağrısı, diş ağrısı ve koku kaybı yer alabilir. Vakaların çoğu 10 gün içinde düzelir.
- **Akut BAKTERİYEL Rinosinüzit**: Hastaların yaklaşık %2-10'u, en sık S. pneumoniae, H. influenzae veya M. catarrhalis ile sekonder bakteriyel enfeksiyon geliştirir. Akut bakteriyel rinosinüzit tanısı tipik olarak aşağıdakilerden >1'i mevcut olduğunda konulur: Rinosinüzitin kalıcı semptom/belirtilerinin **≥10 gün** boyunca devam etmesi, Şiddetli semptomlar, yüksek ateş (>39 C), pürülan burun akıntısı, yüz ağrısının >3 ardışık gün boyunca sürmesi, Başlangıçta düzelmenin ardından semptomların kötüleşmesi.
- Hem akut viral sinüzit hem de akut bakteriyel sinüzit tanısı kliniktir. İlk tedaviye yanıt vermeyen veya ciddi immün yetmezliği olan hastalarda burun sürüntüsü veya sinüs aspirat kültürleri endikedir.
- Komplikasyonlardan veya atipik özelliklerden şüpheleniliyorsa, **paranazal kontrastsız BT** taraması tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BT, sinüs anatomisini, hastalığın yaygınlığını ve apse oluşumu gibi komplikasyonları değerlendirmede değerlidir.
- Analjezikler ve antipiretikler, salin irrigasyon, bakteriyel sinüzitten şüpheleniliyorsa 5-7 gün **Amoksisilin-klavulanat** verilir.
- Doksisiklin veya florokinolonlar: penisilin alerjisi olan veya penisiline dirençli bakterilerin görüldüğü bölgelerde kullanılmalıdır.
- **KESİNLİKLE kullanılmaması gereken:** Makrolidler, trimetoprim-sülfametoksazol ve 2. / 3. nesil sefalosporinler (yüksek direnç)

+ Doğumda var olan sinüsler **etmoid** ve **maksiller** sinüslerdir. Çocuklarda en sık **etmoid** sinüzit, erişkinde ise en sık **maksiller** sinüzit görülür.

Klinik Bilimler 189. soru
Tusem Küçük Stajlar Konu Kitabı Sayfa 280

Akut Rinosinüzit Komplikasyonlarının Belirti ve Bulguları (Cummings Otolaryngology)

Preseptal (periorbital) selülit (EN SIK komplikasyon)	• Göz kapağı ödemi, eritem ve hassasiyet, **KısıtlanMAMIŞ** ekstraoküler hareket, Normal görme keskinliği • Sinüzitin en sık komplikasyonudur ve en sık sebebi de **etmoid** sinüzittir.
Subperiostal apse	• **Proptozis** ve **bozulmuş** ekstraoküler kas hareketi. **Periost** ve **lamina papyracea** arasındaki absedir.
Orbital selülit	• Göz kapağı ödemi ve eritem, **proptozis** ve kemozis, **azalmış, ağrılı** göz hareketleri, **diplopi**
Orbital apse	• Belirgin ekzoftalmos, kemozis, oftalmopleji ve görme bozukluğu
Kavernöz sinüs trombozu	• Bilateral orbital ağrı, kemozis, **proptozis** ve **oftalmopleji** (3-4-V1-V2-6.CN)
Menenjit (EN SIK intrakranial)	• Baş ağrısı, ense sertliği ve yüksek ateş
Epidural apse	• Baş ağrısı, ateş, mental durum değişikliği ve lokal hassasiyet • Kontrastsız BT'de epidural boşlukta hipodens veya izodens hilal şeklinde koleksiyon
Subdural apse	• Baş ağrısı, ateş, menenjizm, fokal nörolojik defisitler ve **hızlı kötüleşme** ile letarji • BT'de falks boyunca veya hemisfer boyunca hipodens koleksiyon • MRG'de T1'de düşük sinyal ve periferik kontrast tutulumu ile T2'de yüksek sinyal
İntraserebral apse	• Ateş, baş ağrısı, kusma, letarji, **nöbetler** ve fokal nörolojik defisitler • Frontal defisitler duygudurum ve davranış değişikliklerini içerebilir • MRG'de T2 görüntülerde güçlü tutulum gösteren kapsülle birlikte belirgin hipointens kistik lezyon
Frontal kemik osteomiyeliti (Pott's Puffy tümörü)	• **Fluktuasyon veren** alın şişliği

+ BOS sızıntısı şüphesinde toplanan sıvıda β-2-transferrin, BOS için oldukça spesifik bir proteindir ve günümüzde kullanılır.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 189

189.Proptoz + kemozis
Orbital selülit

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

ORTA KULAK TÜMÖRLERİ

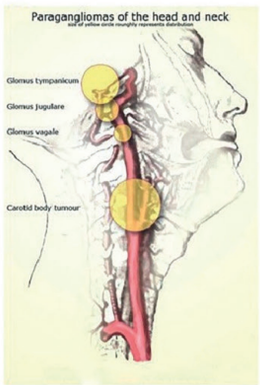
- **Orta kulağın en sık malign tümörü SCC**
- **Orta kulağın en sık benign tümörü glomus jugulare'dir.**

GLOMUS TÜMÖRLERİ

- **Paraganglioma (glomus tm)** ekstra-adrenal paraganglia hücrelerinden kaynaklanan nörendokrin tm.
- Bazen fonksiyonel olup **noradrenalin** ve **dopamin** salgılayabilirler.

GLOMUS TİMPANİKUM:

- Glossofaringeal sinir timpanik dalı (**Jacobson siniri**) kaynaklı
- Timpanik zarın arkasında **pulsatil kırmızı renkli lezyon** görülür. Hastada **pulsatil tinnitus** vardır.



GLOMUS JUGULARE

- **Juguler bulbus adventisyası** paraganglia hücreleri kaynaklı
- Tümör temporal kemiği erode ederek büyür.
- **Pulsatil tinnitus** (**en erken semptomu**) ön plandadır.
- Orta kulağa açılırsa **timpanik membranın arkasında mavi renkli lezyon** olarak görülür.
- Tümörler büyüyüp **juguler foramen** sendromuna (**9, 10, ve 11** tutulumu) yol açabilir. Nadiren **7** ve **12 tutulumu** yapabilir.

CAROTİD BODY TÜMÖRLERİ (GLOMUS KAROTİCUM)

- **Ana carotid arterin bifurkasyonundan** kaynaklanır.
- Baş boyun bölgesinin en sık glomus tümörü
- Karotis interna ve eksternayı birbirinden ayırır
- **Lateral yönde hareketli** iken aşağı-yukarı (kranio-kaudal) yönde hareket etmezler.

VAGAL PARAGANGLİOMA (GLOMUS VAGALE)

- **Vagal sinirin perinöryumundaki** paraganglionik hücreler.
- Cerrahide sinir sıklıkla kesilmek zorunda olduğu için cerrahi sonrası vokal kord paralizisi gelişir.

PARANAZAL SİNUS HASTALIKLARI (SİNÜZİT)

- Sinüzit, paranasal sinüs mukozasının inflamasyonudur.
- Sinüs ostiumundaki obstrüksiyon hipoksik ortam meydana getirerek hem silyaların fonksiyonunu bozar hem de sinüs içinde sekresyon birikimine neden olarak bakteri üremesi için uygun bir ortam oluşturur.
- **Sinüzite zemin hazırlayan faktörler:** Nazal allerji, Septum deviasyonu, Siliyer fonksiyon bozukluğu (immotil silia, Kartagener sendromu), Adenoid hipertrofi
- **S. pneumoniae** (en sık) **H. influenzae, M. Catarrhalis** ve **S.aureus**, akut sinüzitlerin çoğundan sorumlu organizmalardır. Tedavide **amoksisilin/klavulanik asit** sıklıkla kullanılmaktadır.
- Özellikle **immünsupresif** hastalarda aspergillus, mucormycosis, coccidiomycosis gibi mantar enfeksiyonlan da sinüzite yol açabilirler. En sık **Aspergillus fumigatus** görülür. Bu vakalarda kesin tanı biyopsi ile konur.
  - **Semptomlar:** Burun tıkanıklığı, pürülan akıntı, postnazal akıntı, ateş, ağız kokusu, baş ağrısı bulunabilir.
  - Doğumda var olan sinüsler **etmoid** ve **maksiller** sinüslerdir.
  - Çocuklarda en sık **etmoid** sinüzit, erişkinde ise en sık

Klinik Bilimler 189. soru
Tusem Küçük Stajlar COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 068

SİNÜZİT KOMPLİKASYONLARI

- **ORBİTAL komplikasyonlar** (**etmoid sinüzitte sık**): En sık etkenler **streptokok**
- **Periorbital** selülit (**Preseptal Selülit**) (**EN SIK** komplikasyon): Göz kapağında ödem ve **kızarıklık.**
- **Orbital** selülit: **Proptozis, kemozis, azalmış** göz **hareketleri, ağrılı** göz **hareketleri** ve **diplopi**
- Orbital **abse**: Ciddi **egzoftalmi, kemozis**, tam yerleşmiş **oftalmopleji** ve **körlük**
- SUBperiostal **abse**: Periost ve lamina papyrecea arasındaki absedir.
- **Kavernöz sinüs trombozu** (CN III, IV, V1, V2, VI): intrakraniyal komplikasyonlar içinde de değerlendirilebilir. Kemozis, orbital ağrı, proptozis ve oftalmopleji ile karakterizedir. En dikkat çekici özelliği karşı gözü etkileyebilmesidir. **Tedavi:** Antibiyotik ve abse drenajı
- İNTRAKRANİAL **komplikasyonlar** (**frontal** sinüzitte sık):
- **Menenjit**: **EN SIK** intrakranial komplikasyon
- **Epidural, Subdural,** İntraserebral **abse**: **Frontal sinüzit** komplikasyonu
- **KEMİK komplikasyonlar** (**frontal** sinüzitte sık):
- **Osteomyelit** (**Pott's Puffy** Tümörü): **Frontal** sinüzite bağlı **osteomiyelit** gelişebilir. Periostun altına biriken pürülasyona bağlı şişliğe **Pott's puffy tümörü** denilir.
- **BOS sızıntısı** şüphesinde toplanan sıvıda β-**2-transferrin** oldukça spesifik bir proteindir ve tanı için kullanılır.
- **Apikal kök abseleri** (çürük ilişkili pulpa enf.) sıklıkla **MAKSİLLER** sinüse drene olarak sinüzite neden olurlar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 190

190.Unilateral ve bilateral egzoftalmus
Tiroid oftalmopati

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

GENEL CERRAHİ | TİROİD HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ | TUSEM

TİROTOKSİKOZ

- **Tirotoksikoz**: Dolaşımda **tiroid hormonlarının artması ile ilişkili klinik bulgular** demektir.
- **Hipertiroidi**: **Tiroid bezinin fazla çalışması** sonucunda kanda tiroid hormonlarının artması ile ilişkili klinik bulgular demektir.

Tirotoksikoz nedenleri	
Tiroid bezinin fazla çalışmasına bağlı gelişen durumlar	Graves hastalığı, Toksik nodüler guatr, Toksik adenom, Jod-Basedow sendromu
Tiroid bezinden hormon sekresyonunun artmadığı durumlar	Subakut tiroidit, Fonksiyonel metastatik tiroid kanseri, Struma ovarii, İyatrojenik (Hipotiroidizmin fazla tedavisi)

- Artmış tiroid hormon sentezi ile ilişkili hastalıklar RAIU'nun artmasına yol açarken, diğerleri RAIU'nun azalması ile karakterizedir.
- **Struma ovarii** over teratomu içinde tiroid dokusunun olmasıdır.

Radyoaktif iyot tutulumu	
Tüm vücutta artmış RAI tutulumu (Artmış hormon sentezi) Normal veya artmış RAI tutulumu	Graves, Toksik adenom (Plummer hast.), Toksik MNG, Trofoblastik hastalık, TSH sekrete eden hipofiz adenomu, Tiroid hormon direnci

Klinik Bilimler 190. soru
Tusem Genel Cerrahi Konu Kitabı Sayfa 114

GRAVES HASTALIĞI (TOKSİK DİFFÜZ GUATR)

- Tüm olguların **%60-80'inden sorumludur. Hipertiroidinin en sık nedenidir.** Kesin nedeni bilinmeyen **otoimmün bir hastalıktır.** Güçlü bir ailesel yatkınlık söz konusudur. **Kadınlarda** daha sık (2-3 kat) görülür. En çok **20-40 yaş arası kadınlar** etkilenir. **Graves triadı: Tirotoksikoz, diffüz guatr, tiroid dışı bulgular (oftalmopati, dermopati [pretibial miksödem], tiroid akropati, jinekomasti ve vitiligo** gibi) Graves hastalığında **tiroid bezi diffüz olarak büyür ve vaskülaritesi** artar.

Klinik

- **Tirotoksikozla birlikte ekstratiroidal tutulum tanı koydurucudur. Tirotoksikoza bağlı olarak** sıcak intoleransı, artmış terleme, susama, kilo kaybı, çarpıntı, sinirlilik, bitkinlik, hiperkinezi, tremor görülür. En sık **GİS belirtisi artmış bağırsak motilitesi** ve ishaldir. Kadınlarda **amenore, düşük insidansında artış** gözlenir. Yaşlılarda **atriyal fibrilasyon** ve **konjestif kalp yetmezliği** olur. **Cilt sıcak ve nemlidir, koyulaşma** olabilir. **İnce tremor, kas kaybı, tendon reflekslerinde artış** gözlenir.
- **Oftalmopati** %25-50 civarında hastada görülür. **Göz bulguları**: Göz hareketlerinde kısıtlılık ve ağrılı göz hareketleri, üst göz kapağında spazm ve retraksiyon (Dalrymple bulgusu), lid lag (von Graefe bulgusu), eksternal oftalmopleji, proptozis ve eksoftalmus, konjunktivanın ödem ve konjesyonu (kemozis).
- **Eksoftalmusun** nedeni **retroorbital boşlukta doku ödemi ve mukopolisakkarit birikimidir.** Bu durumun tirotoksikoz ile ilgisi yoktur. **Tedavi ile (ötiroid olmakla) düzelmez.**
- **Graves hastalığı ile ilişkili diğer otoimmün durumlar** arasında Tip 1 diabetes mellitus, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi ve myastenia gravis bulunur.

Tanı

- Klinik tablodan tanı konulabilir. T3, T4 yüksek, TSH baskılanmıştır. **Göz bulguları varsa tanı kesindir. Göz bulguları yoksa I123 sintigrafisi çekilmesi önerilir.** Tiroid sintigrafisinde glandda diffüz büyüme görülür. **Anti-Tg** ve **anti-TPO** %75 vakada yüksek bulunabilir ancak spesifik değildir. **Tiroid stimulan antikorlar (TsAk) ve TSH reseptörüne karşı uyarıcı otoantikorların gösterilmesi tanısaldır.** Oftalmopatinin değerlendirilmesi için **orbita MR çekilmesi** uygundur. **Radyoaktif iyot uptake değerleri de yüksektir** (%45-90).

Tedavi

- **Graves hastalığının klasik tedavi yöntemleri antitiroid ilaçlar, radyoaktif 131I ile ablasyon tedavisi ve tiroidektomidir. Uygulanacak tedavinin seçimini belirleyen kriterler**: Hastanın yaşı, hastalığın ciddiyeti, bezin büyüklüğü, eşlik eden patoloji, oftalmopatinin şiddeti, hastanın tercihi, gebelik arzusu... Geçmişte en sık uygulanan cerrahi tedaviydi. **Günümüzde cerrahi dışı seçenekler daha çok tercih** edilmektedir.

114

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 190

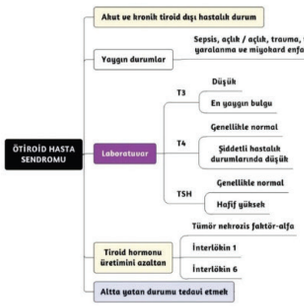
190.Unilateral ve bilateral egzoftalmus
Tiroid oftalmopati

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Hipotiroidizm nedenleri

Primer (Artmış TSH düzeyi)	• Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı için radyoaktif iyot tedavisi, Tiroidektomi sonrası, Aşırı iyot alımı, Subakut tiroidit, İlaçlar: Antitiroid ilaçlar, lityum, Nadir: İyot eksikliği, dishormonogenezis
Sekonder (Azalmış TSH düzeyi)	• Hipofiz tümörü, Hipofiz rezeksiyonu veya ablasyonu
Tersiyer	• Hipotalamik yetmezlik, **Tiroid hormonuna direnç (Refetoff sendromu)**



- **Guatr →** Tiroid bezinin **herhangi bir nedenle büyümesidir**. Çoğu **yetersiz tiroid hormon sentezi** ve diğer parakrin büyüme faktörleri sonucunda **artan TSH'a bağlıdır.**
- Çoğu **asemptomatik ve ötiroidtir.** En sık rastlanan semtom boyun bölgesinde şişlik ve ağrıdır.



Şekil: Wolf-Chaikoff ve Jod Basedow etkileri

Cerrahi tedavi endikasyonları

+ Bası semptomları	+ Malignite şüphesi
+ Tiroksin süpresyonuna rağmen büyüme	+ İİAB ile malignitenin gösterilmesi
+ Retrosternal uzanım	+ Kozmetik sorunlar

- **Tirotoksikoz → Dolaşımda tiroid hormonlarının artması** ile ilişkili klinik bulgular demektir.
- **Hipertiroidi → Tiroid bezinin fazla çalışması** sonucunda kanda tiroid hormonlarının artması ile ilişkili klinik bulgular demektir.

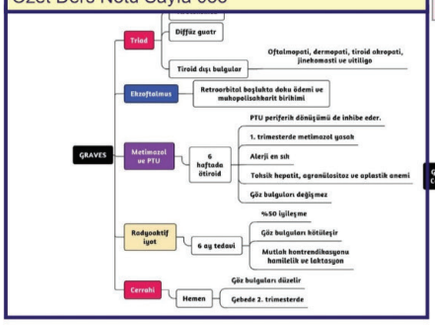
Tirotoksikoz Nedenleri

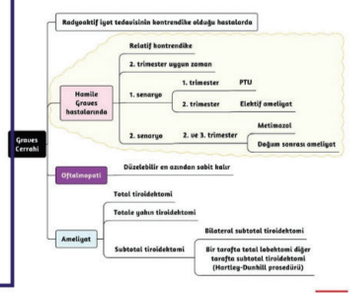
Tiroid bezinin fazla çalışmasına bağlı gelişen durumlar (Hipertiroidi)	• Graves hastalığı, Toksik nodüler guatr, Toksik adenom, Jod-Basedow sendromu
	• Subakut tiroidit, Fonksiyonel

Radyoaktif İyot tutulumu

Tüm vücutta artmış RAI tutulumu (Artmış hormon sentezi) Normal veya artmış RAI tutulumu	• Graves, Toksik adenom (Plummer hast.), Toksik MNG, Trofoblastik hastalık, TSH sekrete eden hipofiz adenomu, Tiroid hormon direnci
Tüm vücutta azalmış RAI tutulumu (Önceden sentezlenmiş hormonun salınımı) Hiç ya da azalmış RAI tutulumu	• Ağrısız tiroidit, Amiodaron ilişkili tiroidit, Subakut tiroidit, İyatrojenik tirotoksikoz, Struma ovarii (Overde artmıştır), Akut tiroidit, Foliküler tiroid kanseri metastazları, Palpasyon tiroiditi

Klinik Bilimler 190. soru
Tusem Genel Cerrahi COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 033





İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.Gebelikte pnömöni riskini artıranlar…
VZV, influenza, kızamık

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

MİKROBİYOLOJİ / VİROLOJİ TUSEM

Hamilelik: Dissemine varisella ve varisella pnömonisi için risk faktörüdür.
Yüksek doz steroid kullanımı (3 ay 1-2 mg/kg/gün)
Ma dissemine enfeksiyon (sıklık sırasına göre
var
HI

Klinik Bilimler 191. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı
Sayfa 179

Su çiçeği ve Zona'nın komplikasyonları

- Su çiçeğinin en sık rastlanan komplikasyonu sekonder cilt enfeksiyonudur. En sık rastlanan etkenler S. aureus ve Streptococcus pyogenes'tir.
- En sık rastlanan ikinci komplikasyon serebellar ataksidir.
- Ensefalomyelit ve Vaskülopaty: Genellikle büyük damarları tutan granülomatöz arterittir. MR'da tipik olarak gri ve beyaz cevherde multifokal lezyonlar görülür. BOS'ta varisella zoster antikorları tespit edilebilir.
- En ölümcül komplikasyonu pnömonidir. Bilateral diffüz retikülonodüler lezyonlar ve bunların kalsifiye olmasıyla milier kalsifik görülüm vardır.
- Postherpetik nevralji zonanın yaşlılarda en sık rastlanan komplikasyonudur.

Tanı

Tzank testinde vezikül tabanından alınan kazıntı materyali giemza ile boyandığında multinüklear dev hücreler (sinsitya oluşumu) ve intranüklear inklüzyon cisimleri görülür (HSV'de olduğu gibi). Antikor titresinde artış tespit edilir. VZV sadece insan hücrelerinde üretir deney hayvanlarında üretilememiştir.

Tedavi ve Korunma

Attenüe canlı aşı (Varivax) 13 yaş altındakilere tek doz, 13 yaş üzerinde iki doz (4-8 hafta arayla) uygulanır. Temas sonrası su çiçeğinden korunmak için 3-5 gün içinde aşı (erişkine iki doz) ya da 4 gün içinde hiperimmünglobulin verilebilir. Geç başvurmuş ve aşının kontrendike olduğu durumlarda asiklovir kullanılabilir. İmmünglobülin özellikle immünyetmezliklilere, hamilelere ve prematürelere uygulanır.

Tedavi semptomatiktir. Fakat orta ve ağır şiddette suçiçeği ve zona bulunan normal kişilerde hastalığın süre ve şiddetini azaltabileceğinden asiklovir kullanılabilir. İmmünyetmezlikli hastalarda veya varisella pnömonisinde asiklovir verilebilir. Ayrıca birivudin ve sarivudin (kompetitif DNA polimeraz inhibitörleri) kullanılabilir. Asiklovire dirençli suşların tedavisinde foskarnet tercih edilir.

Reye sendromu (karaciğer yağlanması ve ensefalopati) gelişebileceğinden bu hastalarda aspirin kullanılmamalıdır. Beta oksidasyonun azalması sonucunda mitokondriyal enzimlerin inhibisyonu ile meydana gelir. **Influenza B, varisella zoster ve adenovirüs enfeksiyonları sırasında aspirin alan kişilerde görülebilir.** Reye sendromu 2 ile 16 yaşları arasında sıktır ve mortalite oranı % 10-40'dır. Ateş düşürücü olarak parasetamol tercih edilir. Asprin aşıdan 6 hafta sonra kullanılabilir.

SİTOMEGALOVİRUS (SİTO: HÜCRE, MEGALO: BÜYÜK: DEV HÜCRE)

En büyük herpes virüsüdur. Sitomegalovirüs replikasyonuna izin veren hücreler respiratuar sistem, tükrük bezleri, böbrek epitel hücreleri, lökosit ve lenfositlerdir.

Sadece insan hücrelerinde üretiğinden deney hayvanı çalışmaları yapılamaz.

Virüsün T lenfositleri, kemik iliği ve böbreklerde latent kaldığı gösterilmiştir.

Bulaş Yolları

Solunum yoluyla (en sık): Genellikle idrarla çok miktarda atılmasına rağmen temel olarak solunum yoluyla bulaşmaktadır.

Kan transfüzyonu

Cinsel ilişki

Organ transplantasyonu (Böbrek ve kemik iliği)

Vertikal (Anneden bebeğe bulaş) bulaş görülür fakat bu durumda oldukça ağır seyreder. Ayrıca virüs anne sütüne geçtiğinden süt aracılığıyla bulaş görülebilir.

Klinik

Asemptomatik (>% 90): Sağlıklı kişilerde ve gebelerde genellikle asemptomatik geçirilir.

Heterofil antikor negatif mononükleozis: Semtomatik enfeksiyon genellikle mononükleozise neden olur (nonspesifik yakınmalar, ısrarlı ateş ve servikal lenfadenopati vb). Heterofil antikor negatif mononükleozis sendromuna neden olan bir çok etken (Rubella, HIV, hepatit, kabakulak, toxoplasma vb.) bulunmasına rağmen en sık rastlanan etken sitomegalovirüs (%20 -50)'dür. En sık rastlanan komplikasyon ise subklinik hepatittir.

Post-perfüzyon sendromu: Kardiyo-pulmoner bypass uygulanan hastalarda kan transfüzyonu sonucu ortaya çıkar. Transfüzyondan 3-5 hafta sonra ateş, splenomegali ve atipik lenfositozun görülür.

179

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.Gebelikte pnömöni riskini artıranlar…
VZV, influenza, kızamık

Klinik

Solunum yolu salgıları ve kontamine yüzeyler (kapı kolu, havlu vb.) aracılığıyla bulaşabilir. Kuluçka süresi 1-3 gündür. B tipi ile oluşan enfeksiyonlar A tipine göre daha hafif seyreder. Influenza C'de ise afebril soğuk algınlığına benzer bulgular görülür. Kuluçka süresi sonunda ani başlayan ateş (39-40 °C), titreme, miyalji, burun akıntısı ve adenopati bulunabilir. Kuru öksürük

Klinik Bilimler 191. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 188

Komplikasyonlar

Çocuklarda en sık komplikasyon otit erişkinde ise bronşittir.

İnfluenzadan ölümler en sık pnömoniye bağlı gelişir. Virüsün alt solunum yollarına ilerlemesi sonucunda primer viral pnömoni gelişir, aniden başlar ve 24 saat içerisinde ARDS'ye benzer bir tablo oluşur. Mortalitesi %50'dir ve tipik olarak 4 gün içinde meydana gelir. **Sekonder bakteriyel pnömonilerde en sık etkenler S. aureus ve S. pneumoniae'dir.** Lökositoz özellikle bakteriyel pnömonide görülür. Mortalite oranı viral pnömoniden daha düşüktür.

Diğer komplikasyonlar: Krup, reye sendromu, guillian barre sendromu, miyozit (genellikle bacak kasları tutulur ve CPK yükselir), ensefalit, miyoglobinüri, miyokardit ve perikardit gibi.

Tanı

Serolojik tanıda hemaglutinasyon inhibisyon ve kompleman fiksasyon testi sık kullanılan yöntemler olmalarına rağmen düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Tedavi

Amantadin ve rimantadin (yan etkileri daha az) virüsun hedef hücreye tutunmasını ve kılıfından sıyrılmasını engeller. Sadece influenza A virüsüne etkilidir. Yaşlı kişilere (> 65 y), KOAH'lılara ve kalp hastalığı olan kişilere risk altında oldukları dönemde amantadin proflaktik olarak önerilebilir.

Nöraminidaz enzim inhibitörü oseltamivir (tamiflu) ve zanamivir (relenza) enfekte hücreden virüsün salınımına engel olur. Influenza A ve B, domuz gribi (H1N1) ve kuş gribinin (H5N1) tedavisinde kullanılır. Zanamivirin sprey formu vardır ve bronkospazma neden olabilir bu nedenle obstruktif akciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir. Bu ilaçlar influenza proflaksisinde kullanılmaz. influenza A ve B virüsü yanında RSV'a etkili olan Ribavirin (aerosol form) tedavide kullanılabilir.

Aşı: Mevsimsel grip aşısında influenza A (Son iki pandemi H3N2 ve H1N1) ve B virüsünün hemaglutinin ve nöraminidazı bulunur. Aşının etkinliği % 40-90 arasında değişir. Aşının grip mevsiminden önce yapılması (ekim-kasım) gerekir. 9 yaşın altındaki çocuklarda 1'er ay arayla iki doz aşı yapılması ve ikinci dozun mutlaka aralık ayından önce yapılması önerilir. Ölü aşıdan başka nazal uygulanan canlı (split) aşısı vardır.

Aşı Endikasyonları

Yaşlılara (>65y) ve 6-23 ay arası çocuklara yapılmalıdır. Eğer risk altında değilse 6 aylıktan küçük bebeklere uygulanması önerilmemektedir. Çünkü oluşacak antikor cevabı çok düşük olacaktır.

Morbit obezler (BMI >40) kronik metabolik hastalığı bulunanlar (diabetes mellitus, renal yetmezlik vb), KOAH, astım, kalp hastalığı olanlar, immün yetmezlikliler (HIV vb.) ve bu risk grubundakilere bulaştırma riski olan sağlık personeline, ikinci ve üçüncü trimestri grip sezonuna denk gelen hamilelere, uzun süre asprin tedavisi uygulanan 19 yaşın altındakilere (reye sendromu riski nedeniyle) yapılması önerilir. Hipertansiyon ve splenektomi risk faktörü değildir.

PARAMİKSOVİRÜSLER

Zarflı, helikal simetrili ve non-segmenter RNA virüsü.

Bu grupta yer alan virüsler;

1. Parainfluenza
2. RSV
3. Mumps (kabakulak)
4. Measles (kızamık)
5. Human metapneumo virüs

Paramiksovirüsler solunum yoluyla bulaşır. Kızamık ve kabakulakta viremi görülürken parainfluenza ve RSV'de viremi olmaz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.Gebelikte pnömöni riskini artıranlar…
VZV, influenza, kızamık

Koplik lekeleri genellikle 1-2 gün boyunca izlenir. Makülopapüler döküntü 14. günde ilk olarak yüzde görülür ve başlangıçta basmakla solar. Bu dönemde kanda antikorlar tespit edilebilir fakat viremi görülmez. **Döküntü, küçük kan damarlarında virüsle enfekte hücrelerin Tc lenfositleriyle etkileşime girmesi sonucunda ortaya çıkar (vasküllit).** Bu nedenle hücresel immün yetmezliği olan kişilerde rash görülmez. Yüzde görülen döküntü gögüse, karına ve ekstremitelere yayıldıktan 3-5 gün sonra deskuamasyon bırakarak ilk görüldüğü yerden itibaren kaybolur. En uzun süren belirti kuru öksürüktür. **Kızamık döküntüden önce 4 gün ve döküntüden sonraki 4. güne kadar bulaştırıcıdır.**

Hücresel bağışıklıkta geçici baskılamaya neden olarak deri testlerinde (özellikle intrasellüler üreyen mikroorganizmalara

Klinik Bilimler 191. soru
Tusem Mikrobiyoloji Konu Kitabı Sayfa 190

Komplikasyonlar

En sık görülen komplikasyon otitis media'dır.

Kızamığa bağlı ölümlerin en sık nedeni pnömonidir (< 5 yaş ve > 20 yaş). 10- 14 yaş arası çocuklarda ise akut ensefalittir.

En mortal komplikasyon ensefalit'tir. Nadir görülmesine (%0.1) rağmen mortalite oranı yüksektir (%15).

Cancrum oris: Progresif oral nekroz.

Nörolojik komplikasyonlar: Konvülsiyon ve Ensefalit'tir.

Post enfeksiyöz ensefalitin (< 5 gün) otoimmün etiyolojiye bağlı olduğu düşünülür. Bu durumda kızamık virüsü beyinden izole edilemez.

Measles inklüzyon cisim ensefaliti (< 6 ay): Hücresel immün yetmezliği bulunan kişilerde aylar sonra gelişir. Beyinde aktif olarak replikasyona uğrayan virüs tespit edilmiştir ve genellikle fetal seyirlidir.

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE): Hastalığın gelişebilmesi için kızamık virüsünün M proteininde defekt olması gerekir. Bu durumda kızamık virüsü konak hücreden tomurcuklanamaz ve sinir hücrelerinde demiyelinizasyon meydana gelir. SSPE'li hastaların büyük bir kısmında 0-2 yaşında geçirilmiş kızamık enfeksiyonuna rastlanır. Hastalığın inkübasyon dönemi 2-20 yıl arasında olmakla beraber ortalama 6-7 yıldır.

Birinci dönemde nörolojik semptomlar (letarji, okul başarısında azalma, unutkanlık vb.). **İkinci dönemde yalaşık 5- 10 saniye süren myoklonik kasılmalar karakteristiktir.** Üçüncü ve dördüncü dönemde nörolojik semptomlarda kötüleşme görülür. Serum ve BOS'ta kızamık antikorları yükselir. **Elektroensefalogramda periyodik yavaş dalgalar ve her dalgayı takiben bir yatay paternin görülmesi patognomoniktir.** BOS ve serumunda eş zamanlı bakılan kızamık IgG titresinde artış önemlidir (IgM tespit edilemez). BOS immünelektroforezinde kızamık spesifik oligoklonal IgG bandı, MR görüntülemede mutipl fokal lezyonlar ve beyin biyopsisinde özellikle oligodendroglial hücrelerde intranükleer ve intrastoplazmik inklüzyonlara rastlanır.

Tedavide intraventriküler interferon alfa ve **interferon üretimini arttırarak immünstimülan etki gösteren inosipleks (İzopirinozin)** kullanılabilir.

Hecht pnömonisi: Hücresel immün yetmezliği olan bireylerde döküntünün görülmediği dev hücreli pnömoni tablosudur.

Kızamık konjenital enfeksiyon etkenlerinden değildir fakat abortus ve ölü doğuma neden olabilir.

Tanı

Nazofarinks, kan ve idrardan virüs izolasyonu yapılabilir. Hastalık semptomlarının görülmesinden 1 gün öncesi ile döküntünün ortaya çıkmasından 1 gün sonrasına kadar virüs izolasyonu gerçekleştirilebilir. Üst solunum yolu veya üriner sedimentte karakteristik olarak intranükleer ve intrastoplazmik inklüzyon cisimleri içeren multinükleer dev hücreler gösterilebilir. Serolojik olarak IgM antikorları gösterilerek tanı konur.

KABAKULAK (MUMPS)

Tek konak insandır. İnsandan insana damlacık enfeksiyonuyla bulaşmasına rağmen idrar veya tükrükle bulaşmış her türlü materyal bulaşıcılıkta rol alır. Virüs, semtomlar gelişmeden 3 gün öncesinden 6 gün sonrasına kadar tükrükte bulunur. Hastalığın kontrolü oldukça güçtür. Çünkü asemptomatik enfeksion oranı yükselktir (1/3'ünden fazlası) ve inkübasyon periyodu oldukça değişkendir. Coxsackie ve Epstain Barr virüsü parotit yapabilir.
Parotis bezinde tek veya çift taraflı nonsüpüratif büyüme görülür.

Klinik

İnkübasyon periyodu 14-21 gündür. Prodromal dönemde kırgınlık, iştahsızlık ve bunu takiben hızla parotis veya diğer tükrük bezlerinde şişme, ağrı ve hassasiyet vardır. Genellikle bir parotis şiştikten 1-2 gün sonra diğer parotis şişer. Vakaların ¼'ünde tek taraflı şişme gözlenir. Ağrı ve hassasiyet, parotis maksimum büyüklüğe ulaşınca kaybolur.

- 13 yaşından sonra enfeksiyon geçiren erkeklerin %20'sinde orşit (2/3 tek taraflı) gelişir. Tunika albuginea'nın elastikiyetindeki eksikdik sonucunda atrofi ve basınç nekrozu gelişebilir. Testis oldukça ağrılıdır. Sanıldığının aksine seksüel impotans ve sterilite nadirdir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.Gebelikte pnömöni riskini artıranlar…
VZV, influenza, kızamık

Umbilikal Arter Dopplerine (UAD) Göre Yönetim

– **UAD patoloji yok**; 1 / hafta UAD, 1 / hafta biyofizik profil ve NST. Fetal büyüme ise **3 haftada bir** değerlendirilir. 3-9 persentil ise 38-39. hafta; < 3 persentil ise 37. hafta doğum önerilir.
– **UAD** end **diastolik akım kaybı**; kortikosteroid (AC maturasyonu için), hospitalize ise günde 1-2 kez NST, ayaktansa haftada 1-2 kez NST, 2-3 / hafta UAD, Fetal büyüme ise **3 haftada bir** değerlendirilir. 33-**34.** haftada doğum
– **UAD ters (revers) akım**; kortikosteroid (AC maturasyonu için), Hospitalizasyon, NST günde 1-2 kez, 2-3 / hafta UAD, Fetal büyüme ise **3 haftada bir** değerlendirilir. 30-**32**. haftada doğum

- Dopplerde bozulma şiddetine göre sırasıyla; umblikal arter (tarama), orta serebral arter (MCA), aort, pulmoner arter ve duktus venozustur. Duktus venozus yenidoğan sonuçlarını en iyi predikde edendir
- Fetal durumda **kötüleşme** görülürse gebelik **sonlandırılır**. Vajinal doğum planlanır; ancak sıklıkla **fetal distres** gelişir ve **C/S** gerekir.

Klinik Bilimler 191. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 169

GEBELİK VE VARİCELLA-ZOSTER

- Gebelikte **enfeksiyon daha** şiddetli **olur. Gebede prezentasyonu pnömöni (% 20) şeklinde olabilir** ve **mortalite** riski **fazladır.**
- Gebelikte reaktivasyonla gelişen zona zosterde **prognozu kötüleşmez;** fetal **anomali yapmaz.**
- **<20. haftadan** fetal enfeksiyon çok düşük ihtimalle (13-20 hafta arası % 2, < 13. hafta % 0.3) konjenital VZ (IUGR, serebral atrofi,koryoretinit, mikroftalmi, hidronefroz, ekstremite deformite ve cilt skarı) yapar. **>20. haftadan** sonra **anomali** beklenmez. Ancak **doğuma yakın** dönemde gelişirse **%25 mortaldir**
- VZV'li ile temasta **ilk 4 gün** (10 güne kadar) varisella zoster Ig **(VZIG**) uygulanmalıdır peripartum dönem (doğumdan 5 gün önce ya da postpartum 2 gün) **maternal enfeksiyon gelişirse** yenidoğana **VZIG** uygulanır. Aşı kontrendikedir, laktasyonda yapılabilir, aşı sonrası 1 ay gebe kalmamalıdır.

GEBELİK VE HSV

- En sık fetal geçiş **vajinal doğum**dur. İntrauterin enfeksiyon pek beklenmez. **Yenidoğan**da çok **mortal**dir (%60). **Aktif** herpetik **lezyon** ya da **prodromu** varsa (genital) doğum şekli **C/S**'dir. Laktasyonda asiklovir verilebilir.

H. INFLUENZA A

- Gebede **pulmoner** tutulumu ve **mortalitesi (astım, sigara, kronik HT, obezite)** izlenebilir. **Teratojenik değildir;** ancak yüksek **ateşe** sekonder **NTD** yapabilir. Tüm gebelere mevsimsel **inaktif influenza** aşısı önerilir (teratojen değil). Şüpheli durumda profilaksi (**aşılı olup olması önemsiz**) ve tanı için oseltamivir verilir; amantadine dirençlidir. Zamamivir inhaler formdur. Oseltamivir ve zamamivir hem proflakside hem de tedavide etkindir. Peramivir sadece tedavide etkin.

KIZAMIKCIK (RUBELLA)

- **En teratojenik** enfeksiyondur.
- Prekonsepsiyonel rubella **taranmalıdır** (%15-17 **seronegatif).** Seronegatif MMR ile aşılanmalı ve en az **bir ay** kontrasepsiyon sağlanmalı. Gebelikte aşısı ile (yanlışlıkla) fetal **anomali bildirilmemiştir**.
- **IgG pozitif ve IgM negatif** ise bağışık; risk yoktur. **IgG- IgM negatif**, hassastır. Postpartum laktasyon döneminde aşılanmalıdır. **IgM** veya IgG ve IgM birlikte **pozitif ise** enfeksiyonun **yakın zamanda mı** yoksa daha eski mi sorusunu cevap için; Rubella IgG avidite testi ile yapılır. Avidite **yüksek ise** eski, **düşük ise** yakın zamanda geçirildiği **düşünülür.**
- Bağışık kişide enfeksiyon gözlenebilse de fetal etki riski çok azdır
- **İlk trim**ester fetus için **en duyarlı** dönemdir (%80). İlk trimesterda (ilk 12 hafta) maternal enfeksiyonunda % 90 konjenital rubella enfeksiyonu izlenir.Enfeksiyonun görüldüğü gestasyonel hafta **büyüdükçe** fetal enfeksiyon **riski azalır**. Gebelik ilk yarısında tanı konulursa fetal enfeksiyon araştırılmalıdır. A/S ya da CVS ile rubella RNA ya da kordosentez ile **spesifik IgM** araştırılması (fetal damar). Fetal akut rubella enfeksiyonunda **tıbbi tahliye** önerilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.Gebelikte pnömöni riskini artıranlar…
VZV, influenza, kızamık

DİĞERLERİ

- **Koksaki Virüs** plasentadan **geçebilir** ve fetal **ensefalomyelit**, **myokardit**, hepatit, cilt lezyonu, **tip 1 DM** ve kardiyak **anomaliye** neden olabilir. Tedavi ve aşısı **yoktur.**
- **Poliovirüs** gebede daha kolay enfeksiyon yapar ve daha **mortal**dir. Paralitik polimyelite neden olabilir.Endemik bölge

Klinik Bilimler 191. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 171

- **Kızamık (Rubeola)** gebelikte şiddetli **maternal pnömoni** ve fetal **morbiditede** yapar. **Teratojenik değil**dir. Şüpheli temasta **pasif immünizasyon** yapılmalıdır. Aşı gebelikte **kontrendike**dir. Duyarlı kadın postpartum aşılanmalıdır.

GEBELİK VE TROMBOEMBOLİ

- Gebelikte **tromboz 5-10** kat artar. Derin venöz tromboz (**DVT**) daha çok **gebelikte** izlenirken (özellikle son trimester); pulmoner **emboli** ve serebrovasküler olaylar daha çok **puerpereal** dönem izlenir. En önemli risk faktörü **öykü**dür.

Aşağıdaki Durumlarda Tromboemboli Riski Artmıştır

• Sezaryen (en sık) • Sezaryen histerektomi • Diabet • Anemi	• Hemoraji • Hiperemez • Çoğul gebelik • Multiparite	• Preeklampsi • Puerperal enfeksiyon • Ölü doğum

HEREDİTER TROMBOFİLİA VE GEBELİK

- Gebelikte ya da puerperal **DVT**'lerinde **%20-50 hereditet trombofili** izlenmiştir. Rutin trombofili taraması önerilmez. Tarama Kendinde ya da birinci derece akrabada venöz tromboemboli **öykü**sünde (< 50 yaş) ya da **trombofili** varlığında önerilir. Taramalar için ideal zaman tromboz öyküsüden en az **6 hafta sonra**, gebe değilken ve antikoagülif ajan **almazken** yapılmalıdır. Gebede fizyolojik olarak protein S düşük olduğu için **protein S** ölçümü yapıl**maz; diğer**leri **gebelikte tara**nabilir.

Gebelikte Trombofili

Önerilen trombofili tarama testleri	Test yöntemi	Gebelikte güvenilir mi?	Akut trombüste güvenilir mi?	Antikoagülan alır iken güvenilir mi?
Faktör V leiden mutasyonu	Aktive protein c rezistans ölçümü	Evet	Evet	Hayır
	Anormal çıkar ise **DNA analizi**	Evet	Evet	Evet
Protrombin gene mutasyonu G20210A	DNA analizi	Evet	Evet	Evet
Protein C eksikliği	P. C aktivitesi < %60	Evet	Hayır	Hayır
Protein S eksikliği	Fonksiyonel ölçüm < %55	Hayır	Hayır	Hayır
Antirombin eksikliği	Antirombin aktivitesi <%60	Evet	Hayır	Hayır

- **Antitrombin eksikliği** en trombojenik **(40x)** kalıtsal trombofilidir.
- **Protein S eksikliği** gebelik ve KOK kullanımı ile seviyesi düşer; bu durumlarda tanısı kesinleştirile**mez.**
- **Faktör V Leiden** mutasyonu Aktive protein C rezistansının patolojik **en sık** nedenidir. En sık trombofili sendromu nedenidir.**Faktör V Leiden heterozigot** mutasyonu **en sık** kalıtımsal trombofilidir. **VTE** içinde oransal **en fazla** olan **Faktör V Leiden homozigot** mutasyonudur.

Hiperhomosisteinemi (MTHFR mutasyonu) otozomal resesif geçiş gösterir. Gebede gelişen trombozda etyolojide düşünülmez. Gebelikte fizyolojik homosistein azalmasına sekonder daha iyi seyreder. Rutin tarama önerilmez. Rutin homosistein ölçümü önerilmez. Homosistein yükselmesinin en sık nedenidir. Yükselen homosistein metionin metabolizmasını bozar. Gebede NTD ve prematür ateroskleroza yol açar

Gebede Düşük Riskli Trombofii

- Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.Gebelikte pnömöni riskini artıranlar…
VZV, influenza, kızamık

Umbilikal Arter Dopplerine (UAD) Göre Yönetim

– **UAD patoloji yok**; 1 / hafta UAD, 1 / hafta biyofizik profil ve NST. Fetal büyüme ise **3 haftada bir** değerlendirilir. 3-9 persentil ise 38-39. hafta; < 3 persentil ise 37. hafta doğum önerilir.
– **UAD** end **diastolik akım kaybı**; kortikosteroid (AC maturasyonu için), hospitalize ise günde 1-2 kez NST, ayaktansa haftada 1-2 kez NST, 2-3 / hafta UAD, Fetal büyüme ise **3 haftada bir** değerlendirilir. 33-**34.** haftada doğum
– **UAD ters (revers) akım**; kortikosteroid (AC maturasyonu için), Hospitalizasyon, NST günde 1-2 kez, 2-3 / hafta UAD, Fetal büyüme ise **3 haftada bir** değerlendirilir. 30-**32**. haftada doğum

- Dopplerde bozulma şiddetine göre sırasıyla; umblikal arter (tarama), orta serebral arter (MCA), aort, pulmoner arter ve duktus venozustur. Duktus venozus yenidoğan sonuçlarını en iyi predikde edendir
- Fetal durumda **kötüleşme** görülürse gebelik **sonlandırılır**. Vajinal doğum planlanır; ancak sıklıkla **fetal distres** gelişir ve **C/S** gerekir.

GEBELİK VE ENFEKSİYON

GEBELİK VE VARİCELLA-ZOSTER

- Gebelikte **enfeksiyon daha** şiddetli **olur. Gebede prezentasyonu pnömöni (% 20) şeklinde olabilir** ve **mortalite** riski **fazladır.**
- Gebelikte reaktivasyonla gelişen zona zosterde **prognozu kötüleşmez;** fetal **anomali yapmaz.**
- **<20. haftadan** fetal enfeksiyon çok düşük ihtimalle (13-20 hafta arası % 2, < 13. hafta % 0.3) konjenital VZ (IUGR, serebral atrofi,koryoretinit, mikroftalmi, hidronefroz, ekstremite deformite ve cilt skarı) yapar. **>20. haftadan** sonra **anomali** beklen**mez.** Ancak **doğuma yakın** dönemde gelişirse **%25 mortaldir**
- VZV'li ile temasta **ilk 4 gün** (10 güne kadar) varisella zoster Ig **(VZIG)** uygulanmalıdır peripartum dönem (doğumdan 5 gün önce ya da postpartum 2 gün) **maternal enfeksiyon gelişirse** yenidoğana **VZIG** uygulanır. Aşı kontrendikedir, laktasyonda yapılabilir, aşı sonrası 1 ay gebe kalmamalıdır.

GEBELİK VE HSV

Klinik Bilimler 191. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 169

H. INFLUENZA A

- Gebede **pulmoner** tutulumu ve **mortalitesi (astım, sigara, kronik HT, obezite)** izlenebilir. **Teratojenik değildir;** ancak yüksek **atleşe sekonder NTD** yapabilir. Tüm gebelere mevsimsel **inaktif influenza** aşısı önerilir (teratojen değil). Şüpheli durumda profilaksi (**aşılı olup olması önemsiz**) ve tanı için oseltamivir **verilir;** amantadine dirençlidir. Zamamivir inhaler formdur. Oseltamivir ve zamamivir hem proflakside hem de tedavide etkindir. Peramivir sadece tedavide etkin.

KIZAMIKCIK (RUBELLA)

- **En teratojenik** enfeksiyondur.
- Prekonsepsiyonel rubella **taranmalıdır** (%15-17 **seronegatif).** Seronegatif MMR ile aşılanmalı ve en az **bir ay** kontrasepsiyon sağlanmalı. Gebelikte aşısı ile (yanlışlıkla) fetal **anomali bildirilmemiştir.**
- **IgG pozitif ve IgM negatif** ise bağışık; risk yoktur. **IgG- IgM negatif**, hassastır. Postpartum laktasyon döneminde aşılanmalıdır. **IgM** veya IgG ve IgM birlikte **pozitif ise** enfeksiyonun **yakın zamanda mı** yoksa daha eski mi sorusunu cevap için; Rubella IgG avidite testi ile yapılır. Avidite **yüksek ise** eski, **düşük ise** yakın zamanda geçirildiği **düşünülür.**
- Bağışık kişide enfeksiyon gözlenebilse de fetal etki riski çok azdır
- **İlk trim**ester fetus için **en duyarlı** dönemdir (%80). İlk trimesterda (ilk 12 hafta) maternal enfeksiyonunda % 90 konjenital rubella enfeksiyonu izlenir.Enfeksiyonun görüldüğü gestasyonel hafta **büyüdükçe** fetal enfeksiyon **riski azalır.** Gebelik ilk yarısında tanı konulursa fetal enfeksiyon araştırılmalıdır. A/S ya da CVS ile rubella RNA ya da kordosentez ile **spesifik IgM** araştırılması (fetal damar). Fetal akut rubella enfeksiyonunda **tıbbi tahliye** önerilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.Gebelikte pnömöni riskini artıranlar…
VZV, influenza, kızamık

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Klinik Bilimler 191. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 079

H.influenza pulmoner tutulumu ve **mortalitesi (astım, sigara, kronik HT, obezite)** izlenebilir. **Teratojenik değil**dir; ancak yüksek **ateş**e sekonder **NTD** yapabilir. Şüpheli durumda profilaksi (**aşılı** olup olması **önemsiz**) ve tedavi için oseltamivir verilir; amantadine dirençlidir. Zamamivir inhaler formdur. Oseltamivir ve zamamivir hem proflakside hem de tedavide etkindir. Peramivir sadece tedavide etkin.

Klinik Bilimler 191. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 079

Kızamık (Rubeola) **maternal pnömoni** ve fetal **morbidite** yapar. **Teratojenik değil**dir. Şüpheli temasta **pasif immünizasyon** yapılmalıdır. **Aşı** gebelikte **KE**'dir. **PP** aşılanmalıdır.

- **1. tr** fetus için **en duyarlı** dönemdir (%80). Hafta **büyüdükçe** fetal enfeksiyon **riski azalır**. En teratojenik enftir. A/S ya da CVS ile rubella RNA ya da kordosentez ile **spesifik IgM** araştırılır (fetal damar). Fetal akut rubella enf. **tıbbi tahliye** önerilir.

Konjenital Rubella Sendromu

• Pigmenter retinopati • Sensorinöral sağırlık (En sık tek başına) • Pulmoner arter stenozu	• Meningoensefalit • HSM • Sarılık • Konjenital glokom • Katarakt	• Mikrosefali • MR • İUGR (en sık) • PDA

CMV

- **Perinatal** dönem **fetal enfeksiyon**un **en sık** nedenidir. **Latent** kalır ve **reaktive** olabilir. Maternal Ig G konjenital enfeksiyonu veya reaktivasyonu engelleye**mez 1. tr** anomali ; konjenital **CMV sendromu riski fazla.**
- USG'de **periventriküler** kalsifikasyon, mikrosefali, **ventrikülomegali**, HSM, fetal **barsak ekojenite** artışı varsa CMV IgG ve IgM araştırılır. CMV IgG ve IgM **(-)** enfeksiyon yoktur. CMV **IgG (+)** ve **IgM (-)** ise IgG avidite bakılır; avidite **yüksek**se isi geçirilmiştir (latent) ek incelemeye gerek yoktur. CMV **IgG** ve **IgM (+)** ise IgG avidite bakılır; **yüksek**se rekürren; **düşük**se primer düşünülür; ve **invaziv tanı önerilir.** Amnion sıvısında NAAT ile CMV DNA tespiti **altın** standarttır. Ardından **A/S** ya da **kordosentez** ile fetal enfeksiyon kesinleştirilir. **Takip** veya **tahliye** kararı aile ile verilir.
- Maternal primer enfeksiyonun ve fetal enfeksiyonun **tedavisi yok**tur. Valasiklovir, gansiklovir ve CMV hiperimmünglobulin önerilir.

TOKSOPLAZMA

- Kazanılmış maternal immünite (Ig G) fetal enfeksiyonu **önler**. **Sadece** maternal **primer** enfeksiyonda **fetal** enfeksiyon beklenir. **Konjenital** enfeksiyon riski gebelik **haftası arttıkça artar**. Ancak fetal etkilenme erken haftada daha olasıdır.
- Spesifik **IgG** ve **IgM antikor** ve amnionda **etken**in gösterilir
- **Spiramisin** verilir. Spiramisin plasentada sekestre olur fetal tedavide verilmez. **Fetal** tedavi için primetamin- sülfodiazin + folik asit verilir.

Konjenital Toksoplazmosisde Görülebilenler

• **Koryoretinit** • **Ventrikülomegali** • Sarılık • **İntrakranial kalsifikasyon**	• Anemi • **Üveit** • Konvulzyon • HSM • Hidrosefali	• MR • Mikrosefali • Döküntü ve ateş • KC kalsifikasyonu

PARVOVİRÜS B19 (ERİTEMA ENFEKSİYOZUM YA DA 5. HASTALIK)

- Maternal **ateş**, döküntü ve simetrik **poliartrit** ile prezente olur. IgG ve IgM bakılır. **Aşı** ve tedavisi **yok**tur.
- Primer enf. **plasental** yolla **fetusa** geçer eritrosit gibi hızlı artar hücrede çoğalır. (**eritrosit P antijen**). **<20 hafta** (13-16. haftalar arası) ise abort, nonimmün hidrops (%1-2) ve fetal ölüm daha sıktır. **Sonra**sında **risk azalır**.

GEBELİK VE TROMBOEMBOLİ

- Gebede **tromboz 5-10x** artar. **DVT** daha çok **gebelik**te (özellikle 3. tr); pulmoner **emboli** ve SVO daha çok **PP** (ilk 6 hafta) izlenir. En önemli risk faktörü öykü**dür**.
- Tromboemboli riskini arttıranlar; C/S, C/S HSX, DM, anemi, **HEG,** çoğul gebelik, **multiparite**, preeklampsi, PP enfeksiyon ve ölü doğumdur.

HEREDİTER TROMBOFİLİ

- Gebede ya da PP **DVT**'lerinin **%20-50**'ide **herediter trombofili** izlenmiştir. Rutin taraması önerilmez. Tarama kendinde ya da 1.° akrabada venöz tromboemboli **öykü**sünde (< 50 yaş) ya da **trombofili** varlığında önerilir. Gebede **protein S** ölçümü yapıl**maz** (gebede protein S düşer); **diğer**leri **gebe**likte **tara**nabilir (ideal değil).
- **Antitrombin 3 eksikliği** en trombojenik**tir (40x)**
- **Faktör V Leiden** mut. aPCR'nın **en sık** nedenidir. En sık trombofili sendromu nedenidir. **Faktör V** Leiden **hetero**zigot mut **en sık** kalıtımsal trombofilidir (en sık trombofili aPCR'dir). **VTE** içinde oransal **en fazla** olan **Faktör V** Leiden **homo**zigot mutasyonudur.

Hiperhomosisteinemi gebede tromboz riskini artır**maz.**

- Trombo**proflaksi** gereken **yüksek** risklililer: Antitrombin 3 eksikliği, **homo**zigot faktör V leiden mut., **homo**zigot protrombin mut., **hetero**zigot faktör V leiden mut. + **hetero**zigot protrombin mut.
- Tromboproflaksi gerekmeyen düşük risklililer: heterozigot faktör V Leiden mut., protein C ve S eksikliği

- **DVT** gebede **en sık antepartum, sol**da ve **%70 iliofemoral**de izlenir. Heparin ya da DMAH verilir. Sonrasında heparine **gebelik** ve PP 6-12 hafta devam edilir. DMAH etkinliği anti faktör Xa ile takip edilir. Ancak rutin takibi önerilmemektedir. DMAH **böbrek** yetmezliğinde öneri**lmez**. Laktasyonda verilebilir
- **DVT**'de invaziv kontrastı venografi **altın** standartken gebede öneri**lmez.** Proksimal kompresyon USG (ilk test) önerilir. MR % 90 duyarlıdır. **d-dimer** negatif prediksiyonu değerli (gebede en az duyarlı) (ekartasyon).

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.Gebelikte pnömöni riskini artıranlar…
VZV, influenza, kızamık

OLİGOHİDRAMNİOS

Oligohidramnios Etyolojisi

Fetal	İlaçlar	Maternal
• Kromozomal anomali • Konjenital anomaliler • İUGG (en sık) • İU ölüm • Postterm gebelik • EMR	• PG inh • ACE inh • ARB • Transtuzumab	• Hipertansiyon • Preeklampsi • DM • AFAS • P. dekolman
Fallot tetraloji, kistik higroma, diafragmatik herni Renal agenezi, Meckel-Gruber Prune-Belly sendrom VACTERL Hipotiroidizm Amnionik band sendromu		

+ Potter sendromu: Bilateral renal agenezi, pulmoner hipoplazi, ekstremite kontraltürü ve yüz anomalisi ile birlikte ciddi oligohidroamniyos.

- **Komplikasyon**: **Amniyotik band** sendromu, iskelet deformitesi (clubfoot vb), pulmoner hipoplazi, umbilikal korda bası, **değişken deselerasyon,** C/S artışı
- **Amniyoinfüzyon** (kristaloid) değişken deselerasyonu azaltmak için **sadece** travayda denenir. En sık yan etkisi **hipertonus**tur. >37. hafta ise doğum önerilir.

POSTTERM GEBELİK

- **>42.** haftada henüz doğum olmamasıdır. **En sık** nedeni haftanın **yanlış hesabıdır.** İlk iş gebelik yaş konfirme edilmesidir **(1. tr CRL)**. Doğum kararı verilir.

Postterm Gebelik Risk Faktörleri

• Postterm öykü (en fazla) • Nulliparite • Obezite • X bağ. Plasental sülfataz eksikliği	• Anensefali • Adrenal hipoplazi • Maternal genler; 2q13

- Komplikasyonları; C/S artışı, plasental disfonksiyon, makrozomi, omuz distosisi, fetal distres, oligohidroamnioz MAS, fetal ve neonatal ölüm, çocukluk çağı **obezite**si, yenidoğan hipoglisemisi

İNTRAUTERİN BÜYÜME SINIRLILIĞI (IUGR)=FETAL BÜYÜME KISITLILIĞI (FGR)

- Erken haftada esas belirleyici **genetik** yapı, ileri haftada çevresel ve **hormonal** faktördür. İnsülin, IGF-1-2 ve **leptin** ve **c-peptid** pozitif etkilidir. <16 hafta **hiperplazi**, 16 - 32. hafta hem **hiperplazi** hem **hipertrofi**, > 32. hafta sadece **hipertrofi** (yağ - glikojen depo vs) ile gelişim sağlanır.
- USG'de **10 persentil**in (2 standart deviasyon) altına **IUGR (FGR)** denir. **3 persentil**in altında olanlar için ise **ciddi IUGR (FGR)** tanımı kullanılır.
- Simetrik ve asimetrik olarak tiplendirilir.

Simetrik gelişme geriliği (%20) **erken** haftada etkilenme ile hem hücre sayısı hem de hücre boyutunda azalma olur. Kafa çapı, karın çevresi ve uzun kemikler **simetrik** olarak geridir.Erken haftadan itibaren **tüm** ölçüm **parametreleri geri**dir. AFI sıklıkla **normal** ya da fazladır. **Hayat boyu küçüklük** izlenebilir.

Asimetrik gelişme geriliği (%80) **geç** haftada etkilenme ile hücre sayısı değil hücre boyutu etkilenir. En sık **uteroplasental yetmezlik** ilişkilidir. Normal beyin ve baş gelişimi devam ederken (beyin koruyucu etki) abdominal çevre (cilt altı yağ dokusu ve karaciğer glikojen depoları kullanılır) geri kalır. Sıklıkla **28. hafta**dan sonra başlar. Fetal kan özellikle beyin, koroner arter ve sürrenale yönlendirilir. Böbrek kanlanması azalır; amniyon azalır (**oligohidroamnios**). Doğumdan sonra büyüme hızlanır

+ Klinefelterda IUGR beklenmez; turnerda çok hafif.

- **IUGR şüphe**sinde **gestasyonel yaş** doğrulanır(**1. tr** baş-popo mesafesi (CRL)). Abdominal çevre (AC), fetal büyüme ve tahmini fetal ağırlık (TFA) için en uygun takip parametredir. **IUGR tanı**sı netleşince **simetrik mi** asimetrik mi ayrımı için **HC/AC** oranına (<32hf >1 // 32-34 hf =1 // >34hf < 1) bakılır. (asimetrikte artar). **Normal AC** IUGR'yi dışlar.IUGR saptanmasında AC tek en iyi ölçümdür.
- **Asimetrik** IUGR'de fetal iyilik haline bakılır. Akciğer maturasyonu için **steroid** tedavisi, NST, biyofizik profil, **amniyon** takibi ve **doppler** (umbilikal arter) düşünülür.

Umbilikal Arter Dopplerine (UAD) Göre Yönetim

– **UAD patoloji yok**; 1 / hafta UAD, 1 / hafta biyofizik profil ve NST. Fetal büyüme ise **3 haftada bir** değerlendirilir. 3-9 persentil ise 38-39. hafta; < 3 persentil ise 37. hafta doğum önerilir.
– **UAD** end **diastolik akım kaybı**; kortikosteroid (AC maturasyonu için), hospitalize ise günde 1-2 kez NST, ayaktansa haftada 1-2 kez NST, 2-3 / hafta UAD, Fetal büyüme ise **3 haftada bir** değerlendirilir. 33-**34.** haftada doğum
– **UAD ters (revers) akım**; kortikosteroid (AC maturasyonu için), Hospitalizasyon, NST günde 1-2 kez, 2-3 / hafta UAD, Fetal büyüme ise **3 haftada bir** değerlendirilir. 30-**32**. haftada doğum

Klinik Bilimler 191. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 078

VARİSELLA ZOSTER

- Gebede **enfeksiyon** daha **şiddetli** olur. **Pnömöni** (% 20) ile gelebilir ve **mortal** olur.**Zona zoster**de (reaktive) prognozu kötüleşmez, fetal **anomali** yapmaz.
- **<20. hafta**da fetal enfeksiyon nadiren (13-20 h % 2, < 13. h % 0.3) konjenital VZ (IUGR, serebral atrofi, koryoretinit, mikroftalmi, hidronefroz, ekstremite deformite ve cilt skarı) yapar. **>20. hafta**da ise **anomali** yapmaz. Ancak **doğuma yakın** gelişirse **%25 mortal**dir
- VZV'li ile temasta **ilk 4 gün** (10 güne kadar) **VZIG** önerilir. Aşı KE'dir, PP yapılabilir, aşı sonrası 1 ay gebe kalmamalıdır.

RUBELLA (KIZAMIKÇIK)

- **IgG (+)** ve **IgM (-)** ise bağışıktır. **IgG- IgM (-)** ise; PP laktasyonda aşılanmalıdır. **IgM** veya IgG ve IgM birlikte **(+) ise** avidite testi ile yapılır. Avidite **yüksek ise** eskiden (>2ay) geçirildiği **düşünülür.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 192

192.Gebelikte en riskli kalp hastalığı…
Mekanik kalp kapağı

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

aynıdır. **Makrolit** grubu (azitromisin- klaritromisin-veya kinolonlar) ve **oseltamivir** verilir. **H.influenza aşısı** her gebede **rutin** önerilirken; sağlıklı gebeye **pnömokok aşısı** rutin önerilmez. **Pneumosistis pnömoni**sinde etken **p. jirovecidir**. HIV pozitif veya immünsüpresede olur. **Fungal pnömoni**nin gebede riski artmaz ancak sistemikleşme riski artar (özellikle coccidioidomycosis). **Tüberküloz** gebede kötü perinatal sonuç ilişkilidir. Plasenta sıklıkla tutulur ancak konjenital tüberküloz çok **nadir**dir. Gebede **izoniazid, rifampin, etambutol** verilir. İzoniazid direncinde **piridoksin** verilebilir. **Streptomisin** kullanılmaz (nörotoksik = fetal kraniyal 8.sinir)

Sarkoidoz gebeliği olumsuz etkilemez. Pulmoner HT varsa preeklampsi, preterm eylem ve tromboembolizm riski artabilir. **Kistik Fibrozis** komplike olursa en fazla riski artar maternal ölümdür. Gebede **akciğer** tutulumu temel belirleyicidir.

GEBELİK VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

- Maternal kalp hastalıklarının %50'si konjenital kalp hastalığıdır; **bikuspid** aorta (en sık), ASD (en sık sekundum) ve VSD (2. en sık ama IU en sık tanı alan) 'dir. İkinci sık grup

Klinik Bilimler 192. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 082

- **Mortalite riski artmayan** (WHO sınıf 1)
  - Non-komplike, hafif - orta; pulmoner darlık, PDA, MVP (belirgin kaçak yok)
  - Başarılı onarılmış; sekundum ASD, VSD, PDA, total pulmoner venöz dönüş anomalisi
  - İzole VES ve atriyal ektopik atım
- **Mortalite riski en çok artan** (WHO sınıf 4)
  - Pulmoner HT (**en yüksek**)
  - Ciddi sistemik ventriküler disfonksiyon
  - Peripartum kardiyomiyopati sekeli
  - Ciddi sol kalp obstrüksiyonu
  - Ciddi aortik dilatasyon
  - Fontan operasyonu sekeli
  - Ciddi koarktasyon
- Gebeliğin **önerilemediği** bazı durumlar: Eisenmenger send., primer pulmoner HT, şiddetli mitral darlık, peripartum KMP öyküsü, kapak tutulumlu aort koarktasyonu, aortik tutulumlu Marfan send.

- Önceki fetusta **hipoplastik sol** kalp en fazla **tekrar**lama riski olan durumdur. Büyük arter transpozisyonu (BAT) parenteral aktarımı beklenmez. **Parenteral** aktarımda en riskli hastalık aort stenozudur. Aktarımında **maternal** etki paternal etkiden fazladır.

+ Warfarin, DMAH, heparin süte geçmez.

GEBELİK VE KONNEKTİF DOKU

SLE 1:3 remisyon, 1:3 stabil, 1:3 agreve izlenir. Maternal **mortalite**de **renal** tutulum en önemlisidir. **Ig G** antikor (anti SS-A ve anti SS-B) plasentadan geçer ve fetal bradikardi yapar. **Preeklampsi riski** (en sık komplikasyon) yüksektir (antifosfolipid antikorları (AFA) ve renal tutulum önemli). Preterm, İUGG, ölü doğum ve neonatal lupus sendromu artar. Gebelikte doğrudan **aspirin** endikasyonu vardır.

Lupus Preeklampsi Ayırımı

	Lupus	Preeklamsi
Kan basıncı	Normal / Artmış	Artmış
Anemi	Hemoliz	Yok
Proteinüri	Var	Var
Kreatinin	Normal / Artmış	Normal / Artmış
Transaminaz	Normal	Normal / Artmış
Kompleman	Azalmış	Normal

Romatoid Artrit gebelikten **fayda** görür; postpartum alevlenir (**KOK** gibi). Gebeliği olumsuz etkilemez.

Sistemik Sklerozis (**Skleroderma**)'ta bazal fonksiyon seyrini belirler. Sıklıkla stabildir; 1/3'ünde atak izlenir. KBY ve HT varsa süperempoze preeklampsi artar. Preterm doğum, İUGR ve perinatal mortalite artar. Metilergonovin önerilmez.

Marfan (OD) sendromunda **aort** diseksiyon riski artar. Fetus % 50 ihtimalle hastadır.

Ehler Danlos (OD/Xr) sendromu EMR, preterm eylem, uterin rüptür ile PP kanama riski artar.

GEBELİK VE NÖROLOJİ

Migren gebede **en sık** nörolojik semptom olan **baş ağrısı**nın nedenidir. Menstrüel migren regrese olurken; diğer migrenler olmaz. **Sumatriptan** verilebilir; ergotamin **KE**'dir.

SVH mortal olabilir. **%50'si postpartum,** %40'ı intrapartum ve %10'u antepartumdur. En sık risk faktörü GHT ve preeklampsidir.

Epileptik hasta **%20- 30** atak geçirir. **>2 yıl** nöbet yoksa prekonsepsiyonel **ilacı kesebilir**. Monoterapi önerilir. Epileptik gebede spontan abortus, **HT**, p.dekolman, preterm doğum, IUGR, C/S, mortalite, postpartum depresyon artar. Konjenital anomali (**NTD** gibi) artar (hastalık nedenli değil; **anti-epileptik** ajan ilişkili)

Multiple Skeroz gebeliği olumsuz etkilemez. **MS** atakları **azalır** (KOK gibi); **postpartum artar**. Doğum şekli değişmez (**NVD**). Anestezisi **epidural** (spinal değil) olmalıdır.

Myastenia Graves gebeliği olumsuz etkilemez. Doğum şekli değişmez (**NVD**) (düz kas=myometrium etkilenmez); ancak operatif doğum gerekebilir. Kürar etkili ajanlar önerilmez (magnezyum, kas gevşetici, aminoglikozid).

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 192

192.Gebelikte en riskli kalp hastalığı…
Mekanik kalp kapağı

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

- **Bakteriyel pnömoni** için gebelik risk faktörü değildir; gebelik pnömoniye yatkınlık yapmaz. Pnömoni **şüphe**si olan her gebede mutlaka akciğer **grafisi** planlanmalıdır. Gebedeki pnömoninin en sık etkeni viraldir (en sık **H.influenza** A). En sık bakteriyel ajan **Streptokokus Pnömonia**'dır. Klinik ve tanı gebe olmayanlarla **aynıdır. Makrolit** grubu (azitromisin-klaritromisin-veya kinolonlar) ve **oseltamivir** verilir. **H.influenza aşısı** her gebede **rutin** önerilirken; sağlıklı gebeye **pnömokok aşısı** rutin önerilmez, HIV pozitif, yaşlı, ek kronik hastalık olan durumlarda yapılır.
- **Pneumosistis pnömoni**sinde etken **p. jirovecid**ir. HIV pozitif veya immünsüprese bireylerde olur.
- **Fungal pnömoni**nin gebede riski artmaz ancak sistemikleşme riski artar(özellikle coccidioidomycosis)
- **Tüberküloz** gebede kötü perinatal sonuç ilişkilidir. Plasenta sıklıkla tutulur ancak konjenital tüberküloz çok **nadir**dir. Gebede **İzoniazid, rifampin, etambutol** verilir. İzoniazid direncinde **piridoksin** verilebilir. **Streptomisin** kullanılmaz (nörotoksik=fetal kraniyal 8.sinir)
- **Sarkoidoz** gebelik üzerine olumsuz bir etkisi yoktur ancak pulmoner hipertansiyon varsa preeklampsi, preterm eylem ve tromboembolizm riski artabilir. Gebelikten etkilenmez.
- **Kistik Fibrozis** komplike olursa en fazla riski artar maternal ölümdür.Gebede **akciğer** tutulumu temel belirleyicidir.

GEBELİK VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

- Maternal kalp hastalıkları %50'sini konjenital kalp hastalığıdır.En sık grup **bilküspid** aorta (en sık), ASD (en sık sekundum) ve VSD (2. en sık ama IU en sık tanı alan) 'dir. İkinci sıklıkta rastlanılan grup romatizmal kalp hastalıkları (en sık **mitral stenoz**)
- Gebedeki en **mortal** olan KVS patolojisi pulmoner hipertansiyondur.
- Mitral **yetmezlik** - Aort **yetmezlik**leri gebelikte sıklıkla **iyi** tolere edilirler.
- **ASD**'de antibiyotik proflaksisi gerek**mez**ken; **VSD**'de de antibiyotik profaksisi **gerekir**.

Gebelik ve KVS

Kalp hastalığı klinik sınıflaması	Gebeliğin önerilmediği bazı durumlar	
Class I: Fiziksel aktivitede sınırlama yok **Class II:** Fiziksel aktivitede minimal sınırlama var **Class III:** Fiziksel aktivitede belirgin sınırlama var **Class IV:** İstirahatte semptomatik	• **Eisenmenger sendromu** • Primer pulmoner hipertansiyon • Şiddetli mitral darlık • Peripartum KMP öyküsü	• Kapak tutulumu olan aort koarktasyonu • Aortik tutulumu olan Marfan sendromu

Önceki fetustda **hipoplastik sol** kalp varlığı sonraki gebelikte en fazla **tekrar**lama riski olan durumdur. Büyük arter transpozisyonu (BAT) parenteral aktarılması beklen**mez**. Parenteral aktarımda en riskli hastalık aort stenozudur.Kalp hastalıkları aktarımında maternal etki paternal etkiden fazladır

Klinik Bilimler 192. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 177

Gebelikte Kalp Hastalıklarının Mortalitesi

- **Normale göre mortalitede ve morbiditede artış olmayan hastalıklar (WHO clas I)**
  - **Komplike olmayan, hafif veya orta derecede; pulmoner darlık, PDA, mitral valv prolapsusu**
  - **Başarılı şekilde onarılmış; sekundum ASD, VSD, PDA, total pulmoner venöz dönüş anomalisi**
  - **İzole ventriküler ekstrasistoller ve atriyal ektopik atımlar**
- Maternal mortalite riskinde hafif, maternal morbidite riskinde orta düzeyde artış olan hastalıklar (WHO clas II)
  - Komplike olmayan; opere edilmemiş ASD, VSD, tamir edilmiş Fallot tetralojisi, çoğu aritmiler, Aort dilatasyonu olmayan Turner sendromu
- **Maternal mortalite riskinde orta düzeyde artış ve maternal morbidite riskinde orta-ciddi düzeyde artış olan hastalıklar (WHO clas II veya III)**
  - Hafif sol ventrikül disfonksiyonu
  - Hipertrofik kardiyomyopati
  - Doğal kalp kapak hastalıkları
  - Aort dialatasyonu olmayan marfan sendromu
  - Kalp transplantasyonu
  - Onarılmış koarktasyon
- **Maternal mortalite riskinde belirgin artış ve maternal morbidite riskinde ciddi artış olan hastalıklar (WHO class III)**
  - Mekanik kapak
  - Sistemik sağ ventrikül
  - Fontan ameliyatı geçirmiş hastalar
  - Onarılmamış siyanotik kalp hastalığı
  - Diğer kompleks konjenital kalp hastalıkları
  - Orta derecede sol ventrikül bozukluğu
  - Sekelsiz geçirilmiş peripartum kardiyomiyopati
  - Orta derecede mitral darlık
  - Şiddetli asemptomatik aort darlığı
  - Orta derecede aort dilatasyonu (40-50 mm)
  - Ventriküler taşikardi
- **Çok yüksek maternal mortalite riski ve ciddi maternal morbidite riski olan hastalıklar (WHO clas IV)**
  - **Pulmoner hipertansiyon (en yüksek)**
  - **Ciddi sistemik ventriküler disfonksiyon**
  - Sekeli kalmış geçirilmiş peripartum kardiyomiyopati
  - **Ciddi sol kalp obstrüksiyonu**
  - Ciddi aortik dilatasyon
  - Komplikasyon sekeli olan geçirilmiş Fontan operasyonu
  - Ciddi koarktasyon

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 193

193.3'lü tarama testi pozitif olana ne yaparsın…
amniosentez A/S

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Prenatal Değerlendirme

Gebelik Süresince Önerilen Takip Algoritması

Sıklık	• İlk 28 hafta ayda bir • 28-36. hafta arası 2 haftada bir • 36. hafta sonra haftada bir
Her takipte	• Kan basıncı ölçümü • Kilo ölçümü • Fundus yüksekliği; 20-34 hf = cm • FKA pozisyon, gelişim, aktivite ve AFI
0-14. W	• TDG (Naegele formülü: ay-3, gün+7) • Htc veya Hb • Kan grubu ve Rh • İ. coombs (**gerekende**) • Pap smear • İdrarda protein-kültür • Klamidya kültürü • Rubella, sifiliz, hepatit B, HIV taraması – Anöploidi taraması (11-14.hafta) – Kistik fibrozis taraması – Spinal muskuler atrofi taraması – Gonokok taraması (riskli)
15- 28. W	• Hematokrit veya hemoglobin • GYT-OGTT (24- 28 hafta) • İ. coombs (28.hafta) – Anöploidi taraması (15-21.hafta) – NTD tarama (MS-AFP) (15-21.hafta) – Kistik fibrozis tarama – Spinal muskuler atrofi tarama
29- 41. W	• GBS kültürü (rektovajinal) (35-37.hafta) – Gonokok tarama – Klamidya kültürü ve sifiliz tarama – Hepatit B tarama – HIV tarama

GBS 35-37. hafta rekto-vajinal kültürle taranır. Pozitifse **ab** başlan**maz** (eradike ol**maz**). Doğumdan en az 4-6 saat önce **profilaktik** ab (sefalosporin-penisilin/klindamisn) verilir. Ancak kolonizasyon **olsa bile** membran rüptüre **değil** ve **c/s** planlanmışsa profilaksiye gerek **yok**tur.

Gebelikte Aşılama

Gerektiğinde YAP	KE	Rutin YAP
Kuduz	Kabakulak	Tetanoz
Hep A	Kızamık	Difteri
Hep B	Rubella	Boğmaca
Pnomokok	VZV	Influenza
Meningokok	Çiçek	
	Antraks	
Mecbursa; polio (oral-subkutan), tifo, sarı humma		

Tarama ve Tanı

Anöplödi Tarama ve Tanı Testleri

Tarama	Tanı
1.tr (2'li) kombine (USG+hcg+PAPP-A)	CVS (**1.tr**)
Entegre test (**en duyarlı** BK)	**A/S (2.tr - 3.tr)**
Ardışık test-olasılık	Kordosentez(>20h)
2.tr 3'lü (hcg+AFP+E3)	Preimplantasyon • Polar cisim (anne) • Blastomer (3. g) • Trofoektodrm (5-6. g)
2.tr 4'lü (hcg-AFP-E3+inhibin A)	
NIPT free cell (en duyarlı) >10.h	

- AFP 3'lü ya da 4'lü testte yani 2. tr tarama testlerinde var; NTD taramayı da sağlar ancak 1. tr tarama testlerinde yok; yani 1. tr'de NTD taranmaz. 2'li test 3'lü ve 4'lü testten daha iyi anöplöidi tarar. 3'lü ve 4'lü TR 13'ü taramaz. Ayrıca bu anöplöidi tarama testleri Turner send. tararken; seks krozomom anomalisi (Klinefelter) taramaz.

	Tr 21	Tr 18 ve (Tr 13)
hCG	Artar	Azalır
PAPP-A	Azalır	Azalır
AFP	Azalır	Azalır
E3	Azalır	Azalır
İnhibin A	Artar	Azalır

- Trizomilerde **nazal** kemik yok ya da aplaziktir. Down'da

Klinik Bilimler 193. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 054

- 3'lü ya da 4'lü (2.tr tarama) risk yüksekse; A/S
- **NT> 3** mm ise biyokimyasal tarama yapılmaz;
- CVS (1.tr) ya da A/S (2.tr) ve EKO (20-22.h).

AFP glikoprotein yapısındadır. Fetal albümin de denir. Yolk sak, karaciğer yapılır. AFP'de NTD için cut-off **2.5** MoM (çoğul: 3.5)'dır. Yüksekliği halinde gebelik tayini yapılır (CRL vb). Yeni hesaplamada yine yüksekse 2. Düzey USG yapılır. Patoloji saptanmazsa A/S ile AFP, asetilkolin esteraz ve karyotip bakılabilir. NTD en sık **lumbosakral** alandadır. **Embriyonik** dönem patolojisidir. Kafada limon ve muz belirtisi tipiktir. AFP'de NTD taraması için cut-off> 2.5 MoM (çoğul gebelik > 3.5, DM:1,5 MoM)'dır. Aile öyküsü (**en** riskli), MTHFR mutasyonu, Meckel gruber, aneuploidi, DM, obezite, hipertermi, valproat, kumadin ve kız fetus risk faktörleridir.

AFP artışı		AFP azalışı
NTD	Gastroşizis	TR 21
Kistik higroma	Omfalosel	TR 18
Çoğul gebelik	Fetal ölüm	DM
Prematürite	DDA	Obezite
Preeklampsi	Oligohidramnios	Trofoblastik hast.
Koryoanjiom	Feto-maternal teratom	Fetal **ölüm**
Gebelik yaşının **küçük** (en sık) hesabı		Gebelik yaşının **büyük** (en sık) hesabı

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 193

193.3'lü tarama testi pozitif olana ne yaparsın…
amniosentez A/S

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BİLGİSİ / PERİNATOLOJİ TUSEM

TARAMA VE TANI TESTLERİ

- Tüm gebelere, **tarama ya da tanı** testi önerilmelidir.
- Ailenin **istediği** ya da gebenin görüldüğü **haftaya göre** değişkenlik gösterir

Anöplödi Tarama ve Tanı Testleri

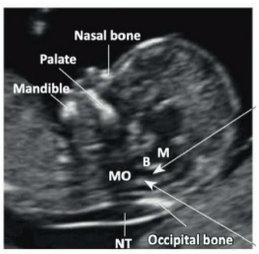
Tarama testleri	Tanısal testler
• İlk trimester kombine test (ikili test) • Entegre test (en duyarlı biyokimyasal test) • Ardışık test-olasılık test	• Koryon villus biyopsisi (CVS) • Amniyosentez (A/S) • Kordosentez

Klinik Bilimler 193. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 117

- **Tarama** testi kesin tanı testleri değildir, sadece risk öngörüsünde bulunur. **Riskli** aralıkta sonuç için aileye gebelik **haftasına göre tanı**sal testler önerilir (CVS-A/S gibi). **İkili** (1.tr) tarama testi üçlü (2.tr) ve dörtlü testten (2.tr) daha **kalitelidir**. İkili test (1.tr) sonrası üçlü (2.tr) ya da dörtlü test (2.tr) önerilmez; **yalancı pozitiflik** oranı artar. İki trimesterin tarama test markerları bakılıp ortak risk hesaplanması yapılabilir. Ayrı ayrı hesaplanmaz. İkili testte trizomi 21-18-13 taranırken **üçlü** ve **dörtlü** testte trizomi 21-18 taranır; **trizomi 13 taranmaz**. Klasik tarama testlerinde Klinefelter sendromu taranmazken free cell DNA (NIPT) ile taranır. Tarama testleri kromozom patolojileri dışında **NTD**, bazı sendromlar (**SLOS**) ve gebelik komplikasyonları (**preeklampsi** vb) için de prediksiyon sağlayabilir.

Birinci Trimester (11-14 H) Tarama (Kombine) Testi (İkili)

- **11-14. h**afta arasında (en iyi 11) yapılır, USG'de **CRL** (baş-popo mesafesi) ve fetal ense saydamlığının kalınlığı (nukal translusen =**NT**: translusen subkütan) ölçülür. NT için CRL 45-84 mm iken ve **midsagittal**de ölçüm alınmalıdır.. NT tek başına en değerli testtir ancak tek başına taramada önerilmez ancak çoğul gebelikte düşünülebilir. Kromozomal anomalilerin 1/3'ünde NT anormal olarak ölçülür (% 50 Tr 21). %5 yanlış pozitiflik ile Down'ı %70 saptar.



- Kanda ise **hCG** (free beta hcg veya total HCG) ile **PAPP-A** (gebelikle ilişkili plazma proteini-A) bakılır. PAPP - A plasentadan salgılanan bir glikoproteindir; amniotik sıvıda (**AS**) bulun**maz**. Düşük PAPP - A preterm doğum, preeklampsi, FGR ve fetal kayıp ile ilişkilidir. PAPP - A'nın 6. haftada doubling time 6 gündür.
- NT ölçümüne **nazal kemik, duktus venozus ve triküspit kapak** incelemesi eklenebilir ve testin duyarlılığı artar. **Nazal** kemik (en ideal **13. h**) hipoplazisi tek başına taramada önerilmez ancak çoğul gebelikte tek başına düşünülebilir. **Midsagittal**de bakılır. **Down** sendromlularının **%70**'inde burun kemiği **yok**tur. Normal fetuslarda %0.8'de yoktur. **Fragil X**'te de yoktur. Birinci trimesterda (1. tr) (duktus venozusta (DV) ters (negatif) a dalgası, triküspid regürjitasyon varlığı testin duyarlılığı artar. Birinci trimesterda (1.tr) de frontomaksiller açıda genişleme de izlenebilir.
- **AFP** bakılmadığı için **NTD** taran**maz. S**mith-Lemni **O**pitz **S**endromu (**SLOS**) ve seks kromozom anormallikleri (XXY-XXX-XYY; örn klinefelter) taran**maz**.
- Diabetik gebe birinci trimester (1.tr) PAPP-A ve hCG diabetik olmayana göre düşüktür. Genç kadında duyarlılığı daha düşüktür.

NT> 3 mm ise **biyokimyasal** tarama yapıl**maz** iki senaryo üretilir;
+ **Free cell DNA** ile tarama ve **eko**kardiyografi (20- 22.h).
+ **Tanısal** test (CVS (1.tr) veya A/S (2.tr)) ve **eko**kardiyografi (20-22.h).

117

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 193

193.3'lü tarama testi pozitif olana ne yaparsın...
amniosentez A/S

Hücre Dışı Free DNA (free cell DNA"cf DNA ")=Noninvaziv Prenatal Test (NIPT: anöploidi tarama)

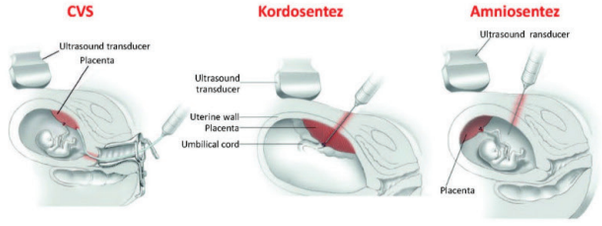
Fetal hücre maternal kanda **1/2 - 6 adet / ml** bulunur. **İmmortal**dır. Annede **mikrokimerizme** yol açabilir. SLE, skleroderma ve hashimato gibi hastalıkların multiparda sık olmasının nedenidir. Fetal hücrelerin immortal olması, önceki gebelikten **persiste** etmesi ve çok az olması gerekçeleri ile taramada kullanılmaz. Bunun yerine doğumdan sonra kandan hızlı temizlenen, önceki gebelikten **persiste etmeyen** free cell DNA (**cf DNA**) kullanılır.

Free cell: Maternal kanda tüm hücre dışı DNA parçaları %10'u **plasental apopitotik DNA** artığıdır (fetoplasentomaternal: trofoblast apopitozu (sinsityotrofoblast)+fetal eritroblast apopitozu,maternal hematopoetik apopitoz). Maternal kanda en erken **38. gün**de (5.h) izlenebilir. Ancak **> 10. hafta**dan sonra yeterli düzeydedir, **tarama**da kullanılır. Doğumdan sonraki 2.günden sonra tespit edilemezler (**yarı ömrü 1 saat**).

- **Tekil** gebelikte; Trizomi 21,18,13 (+ nadir) ve 45X Turner, seks kromozom anomalisi ? (XXX-XXY(klinefelter) -XYY), Rh status, delesyon-duplikasyonlar ?, fetal seks tespit (X linked ve KAH: 7.hafta % 95), Tek gen hastalıklarının bazılarının teshisi (myotonik distrofi, akondroplazi, Huntington hastalığı, KAH, kistik fibrozis, talasemi...) araştırılmasında önerilir. **Mikrodelesyon** taramasında öneril**mez. NTD** taramasında kullanıl**maz.**
- **CfDNA < 35** yaş altı ve **normal risk**te olan hastada **duyarlılığı düşük**tür. Yaş artıkça trizomilere ve Klinefelter'a duyarlılığı artarken **Turner** sendromunda değiş**mez**. Maliyet ve duyarlılık göze alındığında normal riske sahip gebeliklerde rutin tarama testi olarak önerilmemektedir. Sıklıkla ikinci (**sekonder**) **tarama** testi **(1. tr / 2. tr riskli** çıkana) olarak kullanılmaktadır (Down'u saptama: % 99). İkiz gebeliklerde rutine girmiş değildir. Cf DNA'da kromozomal anomali saptanırsa aileye kesin tanısal test önerilir.
- USG'de **minör** marker varlığı, otozomal **trizomi öyküsü**, **21** veya **13** kromozomu içeren **dengeli robertsonian translokasyon**u olan **anne** ve **baba** varlığında free cell **primer** test olarak önerilir.
- Testin **< 10 hafta**dan önce yapılması, **maternal** fazla kilo varlığı, ex fetüs **ikiz** eşi varlığı (vanishing twin), **plasental** ve **maternal** mozaizm, DNA fraksiyonu yetersiz olması (<%4) (**en sık**), fetusta trizomi olması (Tr 18, 13, monozomi X, Tr 21 hariç), maternal kanser (çoklu anöplöidi sonuç) varlığı testin **yetersiz** ya da sonuç **çıkmaması** (%4-8) ile sonuçlanabilir. Bu durumda test tekrar edilir ya da tanısal teste geçilir.
- Testin **< 10 hafta**dan önce yapılması, **maternal** fazla kilo varlığı, fetusta anöplöidi düşük fetal fraksiyonuna yol açar.
- Ex fetüs **ikiz** eşi varlığı (vanishing twin), **plasental** ve **maternal** mozaizm, maternal kanser (çoklu anöplöidi sonuç) varlığı ve erkekten transplant organ öyküsü yanlış **pozitif**liği artırır.
- **Fetal Mozaizim** (fetüs anöploid; plasenta öploid) ya da düşük fetal fraksiyon **yanlış negatif**lik verebilir.

T21, T18, T13 öyküsü, > 1 majör ya da > 2 minör yapısal anomali, parental dengeli Robertsonian translokasyon varlığında doğrudan prenatal tanı testi önerilir.

Tanı testleri koryon villus örneklemesi (**CVS**), amniyosentez (**A/S**), kordosentez, fetal biyopsi, preimplantasyon genetik testlerdir.



- Koryon Villus Örneklemesi (**CVS**): **Trofoblast** (koryonik villüs) biyopsidir, **10-13 (14).h**aftalarda yapılır. **<10 h**afta altında yapılır ise fetal **ekstremite** defekt,oramandibular sendrom veya fetal ölüm (1/400) gelişebilir. **Abdominal** veya vajinal

Klinik Bilimler 193. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 119

- Amniyosentez (**A/S**): **En sık** yapılan tanısal işlemdir. En sık endikasyonu fetal karyotip ve genotip test analizidir. Genetik tanı için normalde **15-20**. haftalar arasında yapılır. Enfeksiyon tanısı (PCR: CMV,tokoplazma, parvovirüs) rh immünizasyonu (genotip), fetal akciğer matürasyon tayini, bilirubin analiz, AFP için de yapılabilir. En fazla sıvı ihtiyacı fetal karyotip ve mikroarray içindir. En az sıvı ihtiyacı PCR içindir. Alınan sıvıdan **kültür** yapılır ve amniyositlerin çoğalması sağlanır (**10-14 gün**). Ancak daha hızlı sonuç almak istenir ise direkt FISH de çalışılabilir veya kromozomal mikroarray de yapılabilir.

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 193

193.3'lü tarama testi pozitif olana ne yaparsın…
amniosentez A/S

Tusem Soru Kampı Notu

Tusem Soru Kampı Notu

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 193. soru
Tusem Kadın Doğum Soru Kampı Notu Sayfa 031
31

82.38 yaş 12 haftalık gebede ilk trimester tarama testinde trizomi 21 için kombine risk yüksek (1/98) olarak bulunuyor. Aile bilgilendirmesi sonrası planlama yapacağını beyan eden gebeye hangisi ya da hangileri uygulanabilir ?

1. Free cell DNA
2. Kordosentez
3. Amniosentez
4. Koryon villüs örnekleme

A. Yalnız 4
B. 1 ve 4
C. 2 ve 3
D. 3 ve 4
E. Hepsi

82

83.Aşağıdaki tarama testlerini down sendromu yakalama kabiliyetlerine göre sıralayınız

1. NT ile tarama
2. Üçlü tarama testi
3. Maternal dolaşımdaki fetal DNA testi

A. 3 > 1 > 2
B. 3 > 2 > 1
C. 2 > 3 > 1
D. 1 > 3 > 2
E. 1 > 2 > 3

83

84. Hangisi birinci trimester T21 riskini artıran USG bulgusu değildir ?

A. Artmış nukal cilt katlantısı
B. Nazal kemik aplazisi
C. Frontomaksillofasial açıda genişleme
D. Trikuspit regürjitasyon
E. Duktus venosus negatif a dalgası

www.tusem.com.tr
tusemegitim
www.tusemportal.com

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194.Urge ınkontinansta hangi tedavi uygun değil…
sling

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

- **Miksiyon (işeme) sonu rezidüel volüm (PVR) > 200** mL (150 ml) ise patolojiktir. **Postop** mesanenin boşaltma kabiliyetine bakılır (SUİ cerrahisi gibi).
- **Bonney testi**nde **parmak** ile paraüretral doku itilir. Cerrahinin fayda simülasyonu sağlar. SUİ test edilir.
- **Ürodinami** urge inkontinansta altın standarttır. Mix, urge ve cerrahi sonrası devam eden inkontinansta yapılır. **İzole stres** inkontinansta önerilmez (PVR'de N ise). UUİ'ta medikal tedavi uygulanacak ise ürodinami gereksizdir; yaklaşım değişmeyecektir. Ürodinamiden kimler fayda görür; bulgu ve semptom diskordansı olan, inkontinansı olmayan (ve öksürük stres test negatif) prolapsus cerrahisi planlanan (maskelenmiş SUİ için), inkontinans cerrahisine rağmen düzelmeyen ya da nüks eden, yüksek PVR olan, MS gibi nörolojik hastalığı olan, sürekli üriner inkontinansı olan, >65 yaş hasta
- **Görüntüleme** ilk tercih olmaz. **Üretral divertikül**de **MRG** en iyidir. Sistoskopinin rutinde yeri yoktur.

Stres ve Urge İnkontinans Karşılaştır

İdrar semptomları	Urge	Stres
Sıkışma hissi (Urgency)	var	yok
Sıkışma hissi ile birlikte sık idrara çıkma	var	yok
Karın içi basınç artışıyla idrar kaçırma	yok	var
İnkontinansta idrar kaçırma miktarı	çok	az
Nokturi	var	yok
Çocuklukta altına kaçırma	var	yok

- SUI primer tedavisi cerrahi iken; UUİ'de medikaldir. Miksit tipte baskın olana odaklanılır.

GERÇEK STRES İNKONTİNANS

- **En sık** inkontinanstır. Sıklıkla genç kadında izlenir.
- Detrusor **kontraksiyonu olmaksızın** istemsiz idrar kaçırmadır. Proksimal **üretranın pozisyon değişmesi** ve Daha nadir **internal** üretral **sfinkter**in kapanma basıncındaki **yetersizlik**ten olur. Hasta öksürdüğünde, güldüğünde idrar kaçırır
- **Tedavi** ilk seçenek **Kegel** egzersizidir. Hem SUİ hem de UUİ

Klinik Bilimler 194. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 030

Abdominal
- Marshall-Marchetti-Krantz (MMK)
- BURCH (Kolposüspansiyon)
- **Pubovajinal Sling** (üretropeksi)(**mesane boynu**)
- **Midüretral Sling**: Vajinal: SUİ'de altın standart
- Trans-obturator tape (TOT)
- Tension-free vaginal tape (TVT)

- Periüretral yapılar MMK'da pubik (simfizis pubis arkası) kemiğin periostuna, Burch'de ise iliopektineal ligamana (Cooper) asılır.

- Medikal olarak **Alfa agonist** (efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin ve norepinefrin), **trisiklik** antidepresan (**imipramin**: alfa agonist, antikolinerjik (M1), ADH artırıcı), duloksetin (SNRI)

URGE İNKONTİNANS

- Ani idrara sıkışma hissi ile görülen inkontinanstır. İstemsiz detrusor kontraksiyonu (detrüsör instabilitesi) vardır. Nörolojik

Klinik Bilimler 194. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 030

Tedavide ilk seçenek **Kegel** egzersizidir.
- **Antikolinerjik**: Oksibutinin (uzamış etkili, transdermal ve jel), tol**terodin**, feso**terodin**, dari**fenasin**, soli**fenasin** (M3), trospiyum (SSS geçmez (en hızlı geçen oksibutin); - metabolize edilmez). En sık yan etkileri **ağız kuruluğu**dur.
- Trisiklik antideprasan (**imipramin** = alfa agonist, antikolinerjik, ADH artırıcı)
- **Mirabegron:** Beta 3 res. agonisti. Ağız kuruluğu, kabızlık ve görme bulanıklığı yap**maz**. En sık **GİS** (nazofarenjit, dispepsi, bulantı) yan etkisi vardır.
- **Prapiverin**: anti-muskarinik, kalsiyum antagonisttik etkili.
- **Flavoksat**: Fosfodiesteraz inhibisyonu ve kalsiyum kanal antagonizması. Spazmolitiktir.

+ **Kognitif** - bilişsel bozukluğu olanda mirabegron ya da trospiyum uygundur.

Taşma (overflow) tip inkontinansta detrussor kasılmaksızın aşırı dolmuş mesaneden idrarın taşmasıdır. Üretranın king yapması ile oluşabilir (örn: **Uterin prolapsus**). İnkontinans cerrahisinde üretranın **oversuspansiyonu** ile de gelişebilir. **PVR > 150 cc**'dir. Tedavide β **blokörler**, **kolinerjik agonist**ler kullanılır.
Ekstraüretral (by-pass) inkontinansta anatomik varyasyon ya da fistül ilişkilidir. En sık neden vesikovajinal fistüllerdir. Vesikovajinal fistülün tüm **dünyada** en sık nedeni **uzamış evre 2**'dir. Genitoüriner fistüllerin **gelişmiş** toplumlarda en sık nedenleri geçirilmiş **cerrahi** (histerektomi vb), malignite ve RT'dir. Vezikouterin fistülde idrar kaçağı, siklik hematüri ve amenore triadı **yusuf sendromu** olarak bilinir.
Noktüri tedavisi: desmopressin (nazal ve oral), imipramin (en sık), **furosemi**

PELVİK RELAKSASYON

POP Risk Faktörleri

Gebelik (parite)	Spina bifida
Vajinal doğum (en sık)	**Düşük eğitim** düzeyi
Menopoz; yaşlanma ve hipoE	Irk (**beyaz = pelvis tipi**)
Kronik karın içi basınç artışı; • KOAH • konstipasyon • **obezite** • İrritable barsak sendromu	Pelvik taban travması • önceden geçirilmiş onarımlar • epizyotomi • histerektomi • bağ dokusu (Ehlers -Danlos Send)

- Doğum ilişkili POP risk faktörleri; makrozomi, uzamış ikinci evresi, epizyotomi, anal sfinkter yaralanması, epidural anestezi, forseps kullanımı, oksitosin ile doğum indüksiyonudur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194.Urge ınkontinansta hangi tedavi uygun değil...
sling

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

- **Alfa agonist**: efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin ve norepinefrindir,.
- **Trisiklik** antidepresan: **imipramin**: alfa agonist, antikolinerjik (M1), ADH artırıcı
- Duloksetin: seratonin ve noradrenalin geri alım inhibitor: en sık bulantı

URGE İNKONTİNANS (AŞIRI AKTİF MESANE=AAM)

- Urge inkontinans, ani idrara sıkışma hissi sonrası lavaboya yetişememe şeklinde tariflenien inkontinanstır.İstemsiz detrusor kontraksiyonuna (detrüsör instabilitesi) sekonder gelişir. Nörolojik kökenli olursa (MS vb) detrüsör hiperrefleksi denir.
- Ancak bu tanı için mutlaka **ürodinamik** çalışma **(sistometri)** gerekir.

Klinik Bilimler 194. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 058

TEDAVİ

- **Antikolinerjik:** Oksibutinin (uzamış etkili, transdermal ve jel), tolterodin, fesoterodin, darifenasin, solifenasin (M3), trospiyum (SSS geçmez (en hızlı geçen oksibutin); - metabolize edilmez). En sık yan etkileri ağız kuruluğudur
- Beta 3 reseptör agonisti olarak **mirabegron** da kullanılabilir. Ağız kuruluğu, kabızlık ve görme bulanıklığı yapmaz. En sık GIS (nazofarenjit, dispepsi, bulantı) yan etkisi vardır.

Kognitif-bilişsel fonksiyon bozukluğu olan UUİ'da mirabegron tercih edilmelidir.

- **Prapiverin:** anti-muskarinik, kalsiyum antagonisttik etkili.
- **Flavoksat:** Fosfodiesteraz inhibisyonu ve kalsiyum kanal antagonizması. Spazmolitiktir.
- **Alternatif**
  - Onabotulinumtoksin A: en sık yan etki idrar retansiyonu.
  - Perkütan tibial sinir stimulasyon (PTNS)
  - Sakral nöromodulasyon

MIKST İNKONTINANS

- İsimden de anlaşılacağı gibi mikst inkontinansı olan kadınlarda stres ve urge inkontinans semptomları birlikte görülmektedir. Baskın inkontinans tipine göre öncelikli tedavi düşünür.

TAŞMA (OVERFLOW) INKONTINANS

- Detrussor kontraksiyonu olmaksızın aşırı dolmuş mesaneden idrarın taşmasıdır **Uterin prolapsus** sonucu üretranın king yapması ile oluşabilir. İnkontinans cerrahisinde üretranın **oversuspansiyonu** ile gelişebilir. Miksiyon sonrası mesanede **150 cc**'den fazla **rezidü** gösterilmesi ile tanı konur.
- β **blokörler**, **kolinerjik agonist**ler tedavide kullanılır.

EKSTRAÜRETRAL (BY-PASS) İNKONTİNANS

- Anatomik varyasyonlara (vajene açılan ektopik üreter, ekstrofia vezikalis) ya da fistüllere bağlıdır. En sık karşılaşılan neden vesikovajinal fistüllerdir. Vesikovajinal fistüllerin tüm **dünyada** en sık nedeni **uzun süren anormal doğum eylemidir (uzamış evre 2).** Genitoüriner fistüllerin **gelişmiş** toplumlarda en sık nedenleri geçirilmiş **cerrahi** (histerektomi vb), malignite ve radyoterapidir. Vezikouterin fistülde izlenen kronik. idrar kaçağı, siklik hematüri ve amenore triadı **yusuf sendromu** olarak bilinir.
- Ekstraüretral inkontinans tanısı sistoskopi, IVP, ürografi ya da direk gözlemle koyulur. Tedavisi cerrahidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 195

195.6 cm'lık basıt kıst verilmiş; ne yapılır...
En sık kist folikül kistidir; 4 - 8 hafta beklenir

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Adneksal Kitlelerin Malignensi Riskinin Tespiti

OVA1: CA125 II / Beta2 mikroglobulin / Transferin / Transtiretin / Apolipoprotein A1		
ROMA: CA 125 ve HE4.		
RMI 1 ve 2: USG skor x Menopozal skor x CA 125 seviyesi		
USG • Multiloküle • Solid alan • Metastaz • Asit • Bilateral kitle	**USG Skorlaması:** • 0 için 0 (usg skoru) • 1 için: 1 (usg skoru) • 2-5 için: 3 (usg skoru)	**Menopozal durum** 1-Premenopoz 3-Postmenopoz

- OVA1, ROMA, RMI **tarama** aracı **değil**dir. Preop yönetime yardımadır.

FONKSİYONEL OVER KİSTLERİ (NON-NEOPLASTİK)

Klinik Bilimler 195. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 018

1. Follikül kisti **(en sık) 8 cm**'i pek geçmez (non-ovule) ve 4-8 haftada regrese olur.
2. Korpus luteum kisti **reprodüktifte en sık rüptüre** (hemoperitoneum) olan kisttir. Rüptüre ektopikle karışır. SAT'a göre 20-26. günler arası en sık sağdadır. 8 haftada geriler. Rüptür olmadıkça cerrahi gerekmez.
3. Teka lutein kistleri **(en nadir)** (Hyperreactio lutealis): **En nadirdir.** Her zaman **bilateral** (diğerleri unilateral). **Multiloküle**dirler. **hCG** yüksekliği önemlidir, **trofoblastik** (en sık mol) hastalık, çoğul gebelik, rh izommünizasyonu, plasentomegali, DM, ovulasyon indüksiyonu (klomifen sitrat, hMG veya FSH) ve GnRH analog kullanımı ile görülebilirler. hCG azalışı ile geriler; komplikasyon gelişmedikçe cerrahi gerektirmez.

- **Korpus Luteum Persistansı (Halban Sendromu) antitesi**: Her ovulasyonda oluşan korpus luteumun korpus albikansa regrese olamamasıdır. Progesteron kanlma kanaması ve adneksial kitle bulgusu ile ektopik gebelikler karışır.

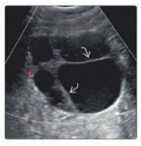
YAŞA GÖRE KİSTE YAKLAŞIM

- **Prepubertal**de ve **adelösan**da **epitelyal** over tümörü en **nadir**dir. **Unioküle** kistler her zaman **benign**dir, 6 ayda geriler. Kist **aspirasyon**uda tekrarlama fazla olduğu için önerilmez. Malign kriter ihtiva eden, > 8-10 cm, takipte regrese olmayan kiste cerrahi planlanır. Cerrahi öncesi Y kromozom araştırılır; varsa bilateral ooferektomi yapılır. **Adelösan**da **KOK** ilave edilir (yeni kist oluşmasın)
- **Reprodüktifte en** sık over **neoplazi**si matür kistik teratom **(dermoid)**'dur. İkincisi seröz kistadenomdur. Malignite şüphesi yoksa 8-10 cm'ye kadar takip edilir. Diğer durumlarda cerrahi düşünülür. **KOK** ilave edilir (yeni kist oluşmasın). Premenopozal dönemde CA 125'in spesifite ve sensitivitesi düşüktür; kullanılmaz, **USG**'de daha değerlidir. CA 125 postmenapozal dönemde önem kazanır
- **Postmenapozal**de asemptomatik, **unilokule, basit,** tümör belirteçleri negatif ve 5 cm'de küçük kistler takip edilebilir; diğerleri cerrahi gerektirir. Her türlü kist büyümesinde malign düşünülmelidir. **Ca 125**'in **artmaması** maligniteyi **ekarte ettirmez.**

- **Gebe**de akut batında ve doğum eylemine engel olacaksa operasyon düşünülür. Asemptomatik ve **>10 cm** ya da 5- 10 cm arası ve şüpheli bulgu varsa cerrahi planlanır. < 5 cm ise izlem yeterlidir. MR çekilebilir. Elektif için en optimal zaman **16- 20. hafta**dır.

Over kist torsiyonu için en önemli risk **ovaryan kitle** varlığıdır (>5 cm). En sık nedeni **fonksiyonel kist**tir. Neoplastik en sık **dermoid**dir. **Endometrioma** ve **abse**de torsiyon beklen**mez** (yapışık). Akut batınında karın ağrısı ara ara ya da sürekli olabilir ve hareket ile artabilir (kanlanma değişir). **Ateş, taşikardi** ve **lökositoz** nekroz ilişkilidir. Ön tanıda en başarılı **doppler USG**'dir. **Anafor** işareti izlenir. **BT** isten**mez** (duyarlılığı düşük). Kan akımı kesilmesi over torsiyonu dedirtir; ancak kan akımı görülmesi torsiyonu ekarte ettirmez. Kesin tanısı cerrahi ile gösterilmesidir. (L/S tercih). Overyan görüntü ile ooferektomi kararı alınmaz her durumda detorsiyone edilir. Kistektomi eklenebilir. **Tekrarlayan**da pelvik yan duvara **fikse** edilebilir. Peritonit varsa ooforektomi düşünülebilir.


Şekil: Endometrioa


Şekil: Teka lutein kisti


Şekil: Hemorajik kist


Şekil: Korpus luetum kisti

ANORMAL UTERİN KANAMA

Menstrüel Siklus Bozukluk Terminoloji

< 21 gün aralıklı mens:	Polimenore
> 35 gün aralıklı mens:	Oligomenore
Siklus aralık N, miktar ve süre ↑:	Menoraji
Siklus aralık ve süre N; miktar ↑:	Hipermenore
Siklus aralık ve süre N; miktar ↓:	Hipomenore
İntermenstrüel:	Metroraji

Ancak günümüzde aşağıdaki terminoloji öneriyor.

Son Terminoloji

	Normal
Miktar	5-80 ml
Süre	≤ 8 gün
Sıklık (mensler arasındaki gün)	24-38 gün
Düzen (Sikluslar arası değişkenlik)	≤7-9 gün

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 195

195.6 cm'lık basıt kıst verilmiş; ne yapılır...
En sık kist folikül kistidir; 4 - 8 hafta beklenir

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BİLGİSİ / JİNEKOLOJİ TUSEM

Klinik Bilimler 195. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 027

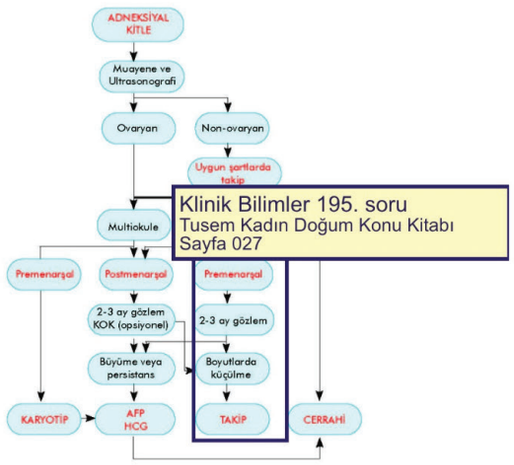
- **Folikul kisti: En sık** fonksiyonel over kistidir.4- **8 arasındadır; 8 cm**'i pek **geçmez** ve 4-8 haftada regrese olur.
- **Korpus luteum kisti: Reprodüktif** dönemde **en sık rüptüre** (hemoperitoneum) olan kisttir. Kanama, rüptür torsiyon yapabilir. Semptomları SAT'a göre 20-26. günler arası izlenir. En sık sağ taraftadır. 8 haftada geriler. Rüptür olmadıkça cerrahi gerekmez
- **Korpus Luteum Persistansı (Halban Sendromu)**: Her ovulasyonda oluşan korpus luteumun korpus albikansa regrese olamamasıdır. Progesteron kırılma kanaması ve adneksial kitle bulgusu ile ektopik gebelikler karışır.
- **Teka Lutein Kistleri** (Hyperreactio lutealis): **En nadir** fonksiyonel over kistidir. Her zaman **bilateral** (diğerleri unilateral). **Multiküle**dirler. Androjen salgılayabilir. En sık nedeni **hCG**'nin yüksek seviyede olduğu **trofoblastik** (en sık mol) hastalıktır. Çoğul gebelik, rh izommünizasyonu, plasentomegali, DM, ovulasyon indüksiyonu (klomifen sitrat, hMG veya FSH) ve GnRH analog kullanımı ile görülebilirler. hCG azalışı ile geriler; komplikasyon gelişmedikçe cerrahi gerektirmez.

Solid Ovaryan Kitle

- Fibroma ve fibrotekoma (en sık)
- Seks-kord stromal tümörler
- Krukenberg tümörü
- Ovaryan leiomiyoma ve leiomiyosarkom
- Karsinoid tümör
- Primer lenfoma
- Tranzisyonel hücreli tümör (Brenner)

Yaş Göre Yaklaşım

- **Prepubertal** dönemde en sık **non-neoplastik** kist (fonksiyonel) izlenir. Neoplastikte ise en sık **germ** hücreli tümör (benign ve malign) izlenir. **Epitelyal** over tümörünün en **nadir** görüldüğü dönemdir. **Unioküle** kistler her zaman **benign**dir, 6 ayda geriler. Kist **aspirasyon**uda tekrarlama fazla olduğu için önerilmez. Solid alan ihtiva eden, > 8-10 cm, takipte regrese olmayan kiste cerrahi planlanır. Cerrahi öncesi Y kromozom araştırılır; varsa bilateral ooferektomi yapılır.
- **Adelösan** dönemde yaklaşım prepubertal gibidir. Yeni kist oluşumu engellenmesi adına **KOK** verilebilir.
- **Reprodüktif** dönem ve öncesinde en sık **non-neoplastik** kist (fonksiyonel) izlenir. En sık over neoplazisi matür kistik teratom (**dermoid**) 'dur. İkinci sıklıkta seröz kistadenom vardır. Malignite şüphesi yoksa 8-10 cm'ye kadar takip edilir. Diğer durumlarda cerrahi düşünülür. Yeni kist oluşumu engellenmesi adına **KOK** verilebilir. Premenopozal dönemde CA 125'in spesifite ve sensitivitesi düşüktür; kullanılmaz, **USG**'de daha değerlidir. CA 125 postmenapozal dönemde önem kazanır



Klinik Bilimler 195. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı
Sayfa 027

Şekil: Premenarşal ve adölesan dönemde adneksiyal kitlelere yaklaşım

- **Postmenapozal** dönemde asemptomatik, **unilokule, basit,** tümör belirteçleri negatif ve 5 cm'de küçük kistler takip edilebilir; diğerleri cerrahi gerektirir. Bu dönem her türlü over kist büyümesi malign olarak akla gelmelidir. **Ca 125**'in **artmaması** maligniteyi **ekarte ettirmez.**

Gebede rüptür ya da torsiyona sekonder akut batında ve doğum eylemine engel olacağı düşünülen kitlede operasyon edilir. Asemptomatik, **>10 cm** kitle ya da 5- 10 cm arasında şüpheli bulgu varsa cerrahi planlanır. <5 cm ise izlem yeterlidir. Şüphede MR çekilebilir.. Elektif cerrahi için en optimal zaman **16- 20. hafta**dır.

27

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 196

196.Yatan PIH tedavisinde ne verilmez
Cevap gentamısın + metronidazol
Verilecek 4 şık kitapta yazdığımızdan

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

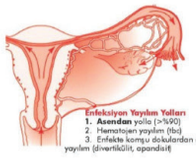
sık infertiliteye neden olan mikroorganizmadır. Doğum şekli değişmez. **Risk**ini; **adölesan** dönem, klamidya öyküsü, **siyah** ırk, yeni veya çok partner, **düşük** sosyoekonomi, **BV**, **KOK**, geniş ektropion artırır.

- CYBH hastalık için en riskli dönem adelosandır. Aynı dönem PIH için de en hassas dönemdir.

Akut salpingooforitte **bilateral** adneksial **hassasiyet, ağrı** ve **servikal hareketlerle artan ağrı** tipik bulgularıdır. En sık etken **klamidya**dır. İnfertilite, ektopik gebelik ve AUK'un en sık enfeksiyoz nedenidir.

PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK

- PIH sıklıkla reprodüktifte endoserviksten **asendan** yolla gelişir. Müller kanal süperioru (kolumnar) tutar **(salpenjit en sık).** Primer patojen **klamidya** (subakut ve sıklıkla RİA ilişkili) ve **gonore** (hızlı) dır. Sıklıkla **polimikrobial**dir; **kültür** düşünül**mez**. **M. Tuberkulozis hematojen** yolla neden olabili. **En kötü prognoz**ludur; tbayı sever.
- **Mycoplasma, gardnerella, h.influenza, grup A streptokok**lar ve **pnömokok**lar gibi respiratuvar patojenler de alt genital sisteme kolonize olarak PİH'ye neden olabilmektedir.



Kontrasepsiyon ve PIH

+ Bariyer yöntemler, KOK, Depo-MPA, tüp ligasyonu, histerektomi ve hormonlu RİA PİH'e karşı koruyucudur.
+ **RIA'lar** takıldıkları **ilk 3 hafta** içinde PIH riski **artırır.** Daha sonraki dönemde riski artırmaz. Dahası hormonlu **(levonorgestrelli)** RİA ilk aydan sonra PIH riskini **azaltır.**
+ RIA ile klamidyal enfeksiyon artar.
+ Neredeyse tamamen RIA ile ilişki ajan **Aktinomiçes israille**dir.
+ Yine RİA yüksek ilişkili diğer ajan **Eubacterium nodatum**dur.
+ Histerektomi sonrası en sık pelvik selülit görülür.

Tanı kliniktir ardından laboratuarla konfirme edilir.

- **Klinik triad:** Pelvik ağrı (% 90), servikal hareket ile artan adneksial hassasiyet (en önemli) ve ateş. Pelvik ağrı olmayabilir; tanıyı dışlamaz.Pelvik **hassasiyet**, akıntı ve/ veya mukopürülan **servisit** vardır.

Tanı Kesinliğini Artıran Bulgular (şart değil)

Minör	Major
Endo bx: endometrit	USG'de TOA görünümü
Sedim ve CRP artışı	L/S'de salpenjit görünüm
Ateş (> 38)	
Lökositoz	
Gonore ve klamidya göster	

- PIH'de **altın standart LS / LT**'dir.

Tedaviye **ivedi**likle geniş spektrumlu **ampirik** antibiyotik ile başlanır. Kültür alınır ancak sonuç bekle**nmeden** tedaviye geçilir.

Ayaktan

Klinik Bilimler 196. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 027

Yatarak (Hospitalize)

- A = Sefoksitin (IV) veya sefotetan (IV) + doksisiklin (Oral / IV)
- B = Klindamisin (IV) + seftriakson (IV) veya gentamisin (IV) tedavisi tercih edilir.
- Alternatif: Ampisilin/sülbaktam (IV) + doksisiklin (IV-Oral)

PIH Hastane Yatış Endikasyonları

• Gebelik	• Kesin olmayan tanı
• Yüksek ateş	• Peritonit
• Lokositoz > 15.000	• Başarısız ayaktan tedavi
• Abse şüphesi	• Oralı engelleyen bulantı-kusma

- PIH komplikasyonları olarak PIH rekürrensi (en sık), infertilite, ektopik, kronik pelvik ağrı, pelviperitonit, Fitz-Hugh Curtis sendromu ve TOA sayılabilir.

Fitz-Hugh Curtis sendromu en sık **klamidya** (daha sık) ve gonore salpenjitine sekonder gelişen **perihepatit**tir. Karaciğer kapsülü **(parankim tutulmaz)** ile batın ön duvarı arasında **adezyon** gelişir. İnspirasyonla artan **sağ üst kadran** ağrısı ile izlenir.

Tuboovaryan abse (TOA) PIH'ın son komplikasyonudur. İlk PIH sonrası bile gelişebilir. **Semisolid** abse kitlesi **bilateral** ve ağrılıdır. İlk olarak USG ile konfirme edilmelidir. Hospitalize edilmelidir. **72 saat** içinde olguların **%75**'i tedaviye cevap verir. Cevap **vermeyen**de **cerrahi** (USG/CT eşliğinde peruktan ya da cerrahi) gerekir. Abse **rüptürü** ve endotoksik şok düşündüren **hipotansiyon** ve **oligüri** varlığı cerrahi endikasyondur.

Pelvik tüberküloz kronik PIH ve buna sekonder **infertilite**nin en sık nedenidir. Hematojen (tüp ve uterusa) yayılımıyla gelişir. Sıklıkla **asemptomatik**tir. Semptomu infertilite (en sık) ve pelvik ağrıdır. infertilite açısında **en kötü prognozlu** tüp enfeksiyonu etkenidir. En sık yerleşimi **salphenks** sonra endometriumdur. İzoniazid + etambutol verilir. Dirençli ise cerrahi.

Toksik şok sendromu en sık **menste** uzun süre **tampon** kullanan **adölesan** ve **genç** kadınlarda izlenir. En sık Stafilokokusa aureus'tur. Akut klinik; önce **vasküler permabilite artar**; **hipotansiyon** görülür. **Ateş, döküntü** izlenir. En sık ölüm nedeni **ARDS**'dir. Diyafram, servikal başlık, nonoksinol-9 ile arasında ilişki varken **RIA** arasında ilişki **yok**tur.

GENİTAL ÜLSERATİF VE PAPÜLLER HASTALIKLAR

- Hepsi CYBH'tır.


Şekil: Granüloma inguinale


Şekil: Lenfogranüloma venerum

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 196

196.Yatan PIH tedavisinde ne verilmez
Cevap gentamısın + metronidazol
Verilecek 4 şık kitapta yazdığımızdan

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

Tedavi

- İvedilikle **geniş spektrumlu ampirik** antibiyotik tedavisi başlanır. Kültür alınır ancak sonuç beklenmeden tedaviye geçilir. Tedavi ayaktan ya da hospitalize edilerek verilir. **Partner tedavisi** eklenmelidir.

PIH Hastane Yatış Endikasyonları

- Gebelik
- Yüksek ateş
- Lokositoz > 15.000
- Abse şüphesi
- Kesin olmayan tanı
- Peritonit

Ayaktan:

Sefoksitin (IM) veya **seftriakson** (IM) + **doksisiklin** (oral) veya

Klinik Bilimler 196. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı Sayfa 048

Yatarak (Hospitalize Hasta):

- A rejim =Sefoksitin (IV) veya sefotetan (IV) + doksisiklin (Oral / IV)
- B rejim=Klindamisin (IV) + seftriakson (IV) veya gentamisin (IV) tedavisi tercih edilir.
- Alternatif: Ampisilin/sülbaktam (IV) + doksisiklin (IV veya Oral)

Pih Kompikasyonları

- PIH rekürrensı (en sık)
- İnfertilite: PIH'a **sekonder** tubal hasar ilişkili.
- Ektopik gebelik
- Kronik pelvik ağrı
- Pelviperitonit
- Fitz-Hugh Curtis sendromu: En sık klamidya ve gonore salpenjitine sekonder gelişen **perihepatitt**ir. Karaciğer kapsülü (**parankim tutulmaz**) ile batın ön duvarı arasında **adezyon** gelişir. İnspirasyonla artan **sağ üst kadran** ağrısı ile gelişir.
- Tuboovaryan abse: PIH'ın son basamak komplikasyonudur. İlk PIH sonrası bile gelişebilir. Pelvik ve abdominal ağrı (%90), ateş (%60-80), bulantı, kusma ve taşikardi sık izlenir. Batında defans olabileceği gibi **semisolid** abse kitlesi palpe edilebilir. **Bilateral** ve ağrılı olması akla getirmelidir. İlk olarak USG ile konfirme edilmelidir. Hospitalize edilmelidir. **72 saat** içinde olguların **%75**'i tedaviye cevap verir. Cevap **vermeyen** olgularda **cerrahi** (USG/CT eşliğinde peruktan ya da cerrahi) gerekir. Abse **rüptürü** ise.Histerektomi ve ooferektomi yapılabilir. Endotoksik şok akla düşündüren **hipotansiyon** ve **oligüri** varlığı da cerrahi endikasyondur

Pelvik Tüberküloz

- **Kronik PIH** ve buna sekonder **infertilite**nin en sık nedenidir. Akciğer tüberkülozuna sekonder hematojen (tüp ve uterusa) yayılımıyla gelişir.
- Sıklıkla **asemptomatiktir.** Başlıca şikayet **infertilite** (**en sık**) ve pelvik ağrıdır. Nadiren **ileri evre over kanserine benzer** tablo yapabilir.
- Tubal tutulumu gürültülüdür; infertilite açısında **en kötü prognozlu** tüp enfeksiyonu etkenidir.
- En sık yerleşim yeri **salphenks**tir (Tuba uterina) (**%100**); sırasıyla tuba uterina > endometrium > myometrium > serviks > over > vajendir
- **Tanı:** pelvik **tüberküloz şüphesi sonrası** PA AC grafisi çekilir ve PPD yapılır. Endometrial küretaj, mens kanının bakteriolojik incelemesi, Hsg, LS tanıya yardımcı olur.
- **Tedavide** İzoniazid ve etambutol kombinasyonu verilir. Dirençli varsa cerrahi planlanır.

Toksik Şok Sendromu

- En sık **menste** uzun süreli **tampon** kullanan **adölesan** ve **genç** kadınlarda izlenir.
- En sık etken **Stafilokokusa aureus**'tur.
- Toksik şok sendromu toksini 1; stafilokokal enterotoksin F ve pirojenik ekzotoksin C'dir.
- Akut klinik başlar; ilk önce **vasküler permabilite artar; hipotansiyon** görülür. **Ateş**, diffüz maküler **döküntü**, diare, kusma, el ve ayak tabanını içine alan deskuamasyon (1-2 hafta sonra) ve diğer organ tutulumları görülür. En sık ölüm nedeni **ARDS**'dir.
- Streptekokus pyogenes eksotoksin M1 ve M3 ile benzer sendrom yapabilir.
- Küretaj, histerektomi, tüp ligasyonu sonrasında da gelişebilir.
- Toksik şok sendromu ile diyafram, servikal başlık, nonoksinol-9 ile arasında ilişki varken **RIA** arasında ilişki **yok**tur.
- **Tedavide** hipotansiyon için dopamin veya naloksan, tedavi süresini kısaltmak için kortikosteroidler, antibiyotikler (nafsillin, dikloksasilin, oksasillin, klindamisin, vankomisin, mupirosin)

48

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.Prolaktinomaya yol açan mikroadenomda…
Oral dopamin agonisti

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

GnRH Analoglarının Kullanımı

Stimülasyon Amaçlı	Supresyon Amaçlı
• Erkekte infertilite	• Kontrollü over stimülasyonu
• Kadında infertilite	• Endometriyozis
	• Uterus myomu
	• Prostat kanseri
	• Santral puberta prekoks
	• Meme kanseri
	• Over kanseri

GnRH RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (GANİRELİKS / SETRORELİKS / DEGARELİKS / ABARELİKS)

Ganireliks, setroreliks, degareliks, abareliks, elagoliks ve relugoliks GnRH reseptörlerini bloke ederek kullanıldıkları andan itibaren gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını baskılarlar. Elagoliks ve relugoliks dışında parenteral yolla verilirler. Elagoliks endometriyozis ve uterus miyomunun küçültülmesi, relugoliks prostat kanseri tedavisinde oral yoldan kullanılır.

Ganireliks ile setroreliks erken LH piki olan infertil kadınlarda kontrollü over stimülasyonunda degareliks ve abareliks **ilerlemiş prostat kanserinde** daha fazla tercih edilir. Sıcak basması ve kilo alımı sık görülen yan tesirleridir.

PROLAKTİN

JAK/STAT reseptör sistemini kullanan peptit yapılı ön hipofiz hormonudur. Dopamin prolaktin salgısını azaltırken TRH artırır.

Prolaktin salgılayan adenoma bağlı hiperprolaktinemide amenore-galaktore, libido azalması, infertilite ve görme bozuklukları ortaya çıkar. Kesin tedavi hipofizer cerrahi ile adenomun çıkarılmasıdır.

Hiperprolaktinemi Yapan Önemli İlaçlar

İlaç Grubu	İlaç Örnekleri
• Antihipertansif ilaçlar	• Rezerpin / Metildopa / Kalsiyum kanal blokörleri
• Antipsikotik ilaçlar	• Haloperidol / Klorpromazin / Risperidon / Olanzapin
• Antidepresan ilaçlar	• Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri
• Gastrointestinal sistem ilaçları	• Metoklopramid / Domperidon / Proton pompa inhibitörleri

Klinik Bilimler 197. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 159

HİPERPROLAKTİNEMİ TEDAVİSİ

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı, akromegali ve hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

Bulantı, postural hipotansiyon, öfori, halüsinasyon, alış-veriş merakı, libido artışı, şans oyunları merakı, eritromelalji, periferal dijital vazospazm, retroperitonelal fibrozis gibi yan tesirleri vardır. Kabergolin valvüler kapak hastalığı yaptığı için rutin EKO takibi gereklidir.

KİNAGOLİD

Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Prolaktin ve ACTH salgısını azaltır. Hiperprolaktinemi ve Cushing hastalığında kullanılır. Bulantı, postural hipotansiyon, öfori, halüsinasyon, alış-veriş merakı, libido artışı ve şans oyunları merakı gibi yan tesirleri vardır.

159

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.Prolaktinomaya yol açan mikroadenomda...
Oral dopamin agonisti

Tanı ve Ayırıcı Tanı

- Prolaktin düzeyi ölçümü:
  - **> 200** olması durumunda öncelikle **prolaktinoma** düşünülür.
  - Özellikle klinik bulguların da varlığında prolaktin yüksekliği olan bir hastada görüntüleme olarak **hipofiz MR** istenir ve adenom da görülürse tanı konur.
  - Tipik klinik bulguları olmayıp **ılımlı prolaktin yüksekliği** olan bir hastada sekonder prolaktin yüksekliği yapan durumlar (gebelik, hipotiroidi, laktasyon, ilaç kullanımı vb.) **ekarte edilir.**
  - Prolaktin yüksekliği olan bir hastada **makroprolaktinemi** ve **makroprolaktinoma** tabloları da iyi bilinmelidir.
- **Makroprolaktinemi-------> Prolaktin yüksek + prolaktin üretem bir adenom yok + klinik bulgu yok:**
  - **Klinik bulguları olmayan** bir kişide, sekonder prolaktin yüksekliği yapan durumların ardından **makroprolaktinemi** de akla gelmelidir.
  - Bu hastalar daha önceki yıllarda **yanlışlıkla** prolaktinoma tanısı alıp tedavi edilmişlerdir.
  - Makroprolaktinomada prolaktin molekülleri polimerize olarak immünglobülinlere bağlanır (**makroprolaktin**). Bu durumda prolaktinin renal klirensi bozulur, **kan prolaktin düzeyi artar**.
  - Bir araya gelmiş bu **büyük** prolaktin molekülleri prolaktin reseptörlerine bağlanıp etki edemez, dolayısıyla da **prolaktinoma kliniği görülmez.**
  - Tanıda makroprolaktin düzeyi tayini için **PEG (polietilen glikol) ile çöktürme işlemi** yapılır.
  - Tedavi gerektirmez.
- **Makroprolaktinoma-------> prolaktin beklendiği kadar yüksek değil + prolaktin üreten adenom var + klinik var:**
  - Hipofiz bezinde **büyük bir prolaktinoma** vardır.
  - Burada gerçek bir prolaktinoma olduğu için **klinik bulgular da vardır.**
  - Ancak **Hook efekt (kanca efekti)** nedeniyle laboratuvar hatası olarak **prolaktin yanlış düşük** ölçülür yani büyük bir prolaktinomada beklendiği kadar yüksek değildir.

Klinik Bilimler 197. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı Sayfa 263

Tedavi

- Öncelikli tercih tümör boyutundan bağımsız olarak **medikal tedavidir**. Tümör boyutunu makroadenomlarda %70 oranında küçültür.
  - Dopamin agonistleri: **Kabergolin (öncelikli tercih), Bromokriptin.**
  - **Yan etki:** ortostatik hipotansiyon, bulantı-kusma, halüsinasyonlar, kabızlık, uyku bozukluğu
  - Özellikle **kabergolin'e** bağlı **kalp kapakçığında fibrozis** (EKO takibi önerilir); **bromokriptin'e** bağlı **eritromelalji** görülebilir.
- Cerrahi endikasyonları
  - Medikal tedavi başarısızlığı, tedavi sonrasında ilerleyen görme alan problemi, persistan baş ağrısı, kranial sinir paralizisi, hidrosefali

En son basamakta özel bir radyoterapi yöntemi olan stereotaksik radyocerrahi planlanabilir. Uzun dönemde hipopituitarizm nedeni olabilir.

Gebede prolaktinoma tedavisi:

- Gebelik planlayan hastalarda yan ömrü kısa olması nedeni ile **bromokriptin** tercih edilir.
- Gebelik geliştiğinde ise dopamin agonistleri kesilir, hastalar prolaktin düzeyi, görme alanı ve semptomlar açısından takip edilir.
- Adenomda büyüme olması durumunda **bromokriptin** tedavisi başlanır. Görme alanı etkilenirse cerrahi planlanır.

AKROMEGALİ

- Akromegalinin **en sık** nedeni hipofiz adenomundan aşırı büyüme hormonu (GH) salınımı olmasıdır.
- GH → IGF-1 sentezini uyarır ve periferik etkilerden büyük oranda sorumludur.
- Kaynak aldığı asidofilik hücreler aynı zamanda **PRL salgısı yapabilir**, bu yüzden mutlaka PRL ölçümü yapılmalıdır.
- GH üreten hipofiz adenomu dışında GHRH salgılayan tümörlere bağlı da aynı tablo görülebilir:

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.Prolaktinomaya yol açan mikroadenomda…
Oral dopamin agonisti

Hiperprolaktinemide gebelik ve laktasyonu ekarte ettikten sonra, ilaç kullanımı, tiroid fonksiyon bozukluğu akla gelmeli, hipofiz için MR düşünülmelidir. Sebep bulunmazsa idiopatik kabul edilir

- Prolaktin sabah aç karnına ve foliküler fazda ölçülmesi en uygundur. < 15-20 ng/ml altı normaldir (başka kaynak: 5-27 ng/mL'dir). **20-40 ng/ml** arasında test **tekrarlanır.** İlk olarak **ilaç** ve **hipotiroidi (TSH)** dışlanmalıdır. **>100 ng/ml** üzerinde **amenore, hipogonadism, hipoestrojenizm** ve **osteopeniye** neden olur. İlk önce **prolaktinomadan** düşünülmelidir.
- Hiperprolaktinemilerin 2:3'ünde **galaktore** görülür. Hiperprolaktineminin yapmış olduğu anovulasyona bağlı olarak da **amenore** ve **infertilite** ortaya çıkar. Galaktore olmaksızın da %15 olguda **amenore** görülebilmektedir. Galaktore + amenoresi olanların 2/3'ünde hiperprolaktinemi vardır. Bunların da 1/3'ünde prolaktinoma vardır.

Hiperprolaktineminin Reprodüktif Etkisi
1. Granüloza hücre sayısında ve FSH bağlanmasında azalma
2. **Hipotalamusdan GnRH'ın pulsatil salınımının baskılanması (anovulasyonun temeli)**
3. Granüloza hücresinden estradiol üretiminin inhibisyonu
4. Yetersiz luteinizasyon
5. Progesteron salınımında azalma

- Prolaktin adrenal bezi indükler ve **DHEA-S artar.** Artan DHEA-S seviyesi **hirsutizme** yol açar. Ancak Prolaktin (**PRL**) Testosteronun (**T**)'nin, dehidrotestosteron (**DHT**) 'ye dönüşümünü **inhibe** ettiği için
- androjen artışına rağmen klinik bulguları korele değildir; hafiftir.
- Erken başlangıçlı hiperprolaktinemi **puberte tarda**'ya yol açabilir.

İnfertil kadın, hipogonadotropik infertil erkek, amenore, galaktore, amenore ile birlikte olan hirsutizm, anovulatuvar kanama,puberte tarda varlığında prolaktin ölçülmelidir. Gebede PRL ölçümü mantıklı bir seçenek değildir.

Tedavi

Dopamin agonistleri (**Ergot alkaloidleri**): Bromokriptin (**kısa**), Kabergolin (**uzun**) Methergolin, Pergolid, Lisüriddir. **Bulantı kusma** en sık yan etkileridir. Ortostatik hipotansiyon da yapabilirler.

Klinik Bilimler 197. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı
Sayfa 225

- Mikroadenom ya da makroadenomda ilk seçenek medikaldir. 2-3 haftada PRL azalır ancak **galaktore** daha **geç** düzelir. ~~Oral ajanlar tolere edilemezse vajinal da düşünülebilir.~~ Makroadenomlarda diğer tedavi seçenekleri transsfenoidal eksizyon (kür)ve radyoterapidir.
- Gebelikte adenom **büyüyebilir** (daha çok makro) ancak **yeni adenom** gelişmez. Gebelik ve hipofiz adenomu takibinde PRL ölçümü anlamsızdır (gebelikte zaten PRL 10 kat yüksek). **Gebe**lerde **görme alanı** ölçümü (bitemporal hemianopsi) ile takip edilir. Ölçümde sorun varsa hipofiz kontrastsız MRG düşünülür. **Bromokriptin** (Dopamin **desidual prolaktini** etkile**mez;** amniyondaki PRL etkilenmez) kullanılabilir. Dopamin antagonisleri **teratojen değil**dir. Hipofiz adenomu, gebelik ve emzirme (nörolojik belirtili varsa KE) için bir kontrendikasyon değildir. Emzirme ile artan PRL adenomu büyütmez

İNFERTİLİTE

- Korunmaksızın ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen **< 35 yaş** altı için **1 yıl**, **> 35 yaş** üstü için **6 ay** gebelik elde edilememesidir. **Hiç** gebelik elde edemeyen çiftler **primer** infertil; önceden gebelik elde edebilmiş (ne şekilde sonlanmış olursa olsun), ancak bir yıldır düzenli, korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edemeyen çiftlere sekonder İnfertil denir.
- **Fekundabilite:** Menstruel siklusta **gebe** kalma ihtimali (<35 yaş: % 20 // 1 yılda %85)
- **Fekundite**: Tek bir menstrüel siklusun **canlı** bir doğum sonuçlandırma ihtimali.

Gebelik elde etmede **en önemli** parametre **yaş**tır (spontan - YÜT farketmez).

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.Prolaktinomaya yol açan mikroadenomda...
Oral dopamin agonisti

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Klinik Bilimler 197. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 101

Tedavi

Dopamin agonistleri (**Ergot** alkaloidleri): Bromokriptin (**kısa**), kabergolin (**uzun**) methergolin, pergolid, lisüriddir. **Bulantı kusma** en sık yan etki. Ortostatik hipotansiyon da yapabilirler.

- **Kabergolin** uzun etkili selektif dopamin res. **2** agonistidir; bulantı daha az. Ancak **hipertrofik kalp** kapağı hastalığı ve kapak yetmezliği riski var

Dopamin agonistleri (**non-ergot**): **kinagolid** kalp kapak fibrozisi yap**maz.**

- İlaca bağlı hiperprolaktinemide dopamin agonistleri önerilmez
- Mikroadenom ya da makroadenomda **ilk** seçenek **medikal**dir (oral-vajinal) . 2-3 haftada PRL azalır ancak **galaktore** daha **geç** düzelir. Makroadenomda transsfenoidal eksizyon (kür) ve RT düşünülebilir.
- Gebelikte adenom **büyüyebilir** (daha çok makro) ancak **yeni adenom** gelişmez. Gebelik ve hipofiz adenomu takibinde PRL ölçümü anlamsızdır. **Gebe**de **görme alanı** ile takip edilir; sorun varsa hipofiz kontrastsız MRG düşünülür. **Bromokriptin** (dopamin **desidual prolaktini** etkilemez; amniyondaki PRL etkilenmez) kullanılabilir. **Teratojen değil**dir. Hipofiz adenomu, gebelik ve emzirme (nörolojik belirtili + ise KE) için bir KE değildir.

İNFERTİLİTE

- Korunmaksızın ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen **< 35 yaş** altı için **1 yıl**, **> 35 yaş** üstü için **6 ay** gebelik elde edememe. **Hiç** edilmediyse **primer** infertil; önceden edilmiş ise sekonder.
- **Fekundabilite**: Siklusta **gebe** kalma ihtimali (< 35 yaş: % 20 // 1 yılda % 85)
- **Fekundite**: Sikdusun **canlı** doğum sonuçlanma ihtimali.

+ Gebelik elde etmede **en önemli** parametre **yaş**tır (spontan - YÜT farketmez).

Genel İnfertilite Nedenleri

Erkeğe ait	%30-40
Kadına ait • Tuboperitoneal • Ovulatuar • Uterin	%40-50 • %25-30 • %15-20 • %5-10
Erkek ve kadına ait	%20-25
Açıklanamayan (unexplained)	%10-15

İnfertilite Nedenleri

Erkek Faktörü	% 25
Ovulatuvar Faktör	% 27
Tubal / Uterin Faktör	% 22
Diğer faktörler	% 9
Açıklanamayan infertilite	% 17

- İnfertil çifte en temelde; HSG, over rezerv testi, spermiyogram istenir.

ARI VE DOĞUM BİLGİSİ 101

KADIN İNFERTİLİTESİ

OVARYAN FOLLİKÜL REZERV TESTLERİ

Bazal **FSH**: Siklus **3. g**ün FSH'nın **> 10** (12) IU/mL = kötü

Bazal **E2**: Siklus **3. g**ün **> 60-80** pg/ml = kötü

Klomifen sitrat testi (CCCT): CCCT sonrası **10. g**ün **FSH > 14** IU/L ise ya da. **3. g**ün FSH ve CCCT sonrası **10.g**ün **FSH** seviyelerin **toplamı > 26** IU/L ise ya da **FSH artışı > 20** IU/L ise = kötü. Bazal FSH'dan değerlidir.

İnhibin B: Granülozadan salınır (**Preantral** follikül sonrası) follikül kohortunu gösterir. **Düşük** ise = kötü. Başarılı değildir

TV USG: Siklus 3.gün total antral follikül (2-10 mm) sayısı (AFC) < 4 ise= kötü. Azalmış AFC spesifitesi yüksek ancak sensitivitesi düşüktür

Anti-Müllerian hormon (AMH): Granülozadan salınır (**Preantral** folikül sonrası). Dominant folikül seçiminde önemlidir. Yaşla birlikte azalır; menapozdan sonra görülmez. Kötü rezerv < 1 < normal < 3,5 ng/dL < iyi rezerv gösterir. AMH primordial folikül sayısı ile korelasyonu iyidir (FSH ve inhibinden iyi).AMH; FSH ve **E2**'e göre daha erken dönemde etkilenir. Over fonk. azalmasının daha erken belirtecidir. AMH menstrüel sikdusun **herhangi bir gün**ünde ölçülebilir. Gonadotropin bağımsızdır. **KOK** kullananda (%15-20) ve **GnRH-a** tedavisi sırasında azalabilir. Over rezervin iyi olduğunu en iyi gösteren FSH; kötü olduğunu en iyi gösteren AMH'dır.

OVULASYON TAYİNİ

- Serum veya idrarda **LH**
- Bazal vücut **ısısı**
- Servikal **mukus**un değ.
- **Midluteal progesteron**: (SAT **21-23. gün**) / **>3** ng/ mL.
- USG'de dominant follikülün rüptürü

+ Anovulatuvar infertilitede; hcg, FSH, PRL, TSH istenir.

İnfertilitede N, ↑, ↓ Sınıflaması (WHO)

Grup 1
- **Hipo**gonadotropik **hipo**gonadizm (Hipotalamik ya da hipofiz duyarsız).
- Hipotalamik (stress dahil) amenore, anoreksiya nevroza ve Kallman send.
- FSH: ↓ / N, **E2** ↓, prolaktin N
- Human menopozal gonadotropin ve rekombinant FSH-LH ilk tercihtir.

Grup 2 (% 75-80):
- **Normo**gonadotropik **normoestrojen**ik.
- Anovulatuar ve oligomenoreik hasta; En sık **PKOS**
- FSH: N, **E2**: N, LH: N ya da ↑
- İlk seçenek **klomifen sitrat** veya **letrazol**'dur. Klomifen sitrata dirençlide metformin, deksametazon ve bromokriptin de eklenebilir. Klomifen sitrata dirençlide ayrıca saf FSH kullanılabilir (PKOS)

Grup 3
- **Hiper**gonadotropik **Hipo**gonadizm
- Over yetmezliği (**POF** dahil), rezistan over sendromu. Amenore sıktır.
- FSH: ↑, **E2** ↓
- **En zor** gruptur. Oosit **donasyon**u tercih olarak düşünülebilir.

Grup 4
- **Hiperprolaktin**emik anovulasyon grubudur. Hipotirodi, ilaç vs.
- GnRH baskılı; FSH:**azalmış** veya **normal**dir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.Prolaktinomaya yol açan mikroadenomda…
Oral dopamin agonisti

Prolaktin Yüksekliği Yapan Nedenler

Fizyolojik	Hipofizer	Hipofiz sap hasarı	Sistemik	İlaçlar
Gebelik Laktasyon Uyku Travma Stres	Prolaktinoma Akromegali Lenfositik hipofisitis	Tümörler Empty sella Adenom basısı Ratke kisti Travma Radyasyon	KBY Siroz Hipotiroidi Epileptik nöbetler Yalancı gebelik	Risperidon Haloperidol Metoklopramid Metildopa Reserpin Opioidler SSRI Verapamil H2 antagonistler Östrojen TRH

Klinik

- Kadınlar: **amenore, infertilite, galaktore, osteoporoz**
- Erkekler: **İmpotans, libido kaybı, infertilite, kas kitlesinde azalma, osteoporoz**
- Özellikle **erkeklerde** daha geç semptom verdiği için **bası bulguları daha sıktır.**

Tanı ve Ayırıcı tanı

- Prolaktin düzeyi ölçümü:
  - **> 200** olması durumunda öncelikle **prolaktinoma** düşünülür.
  - Klinik bulgu + tipik PRL yüksekliğinde **hipofiz MR** istenir ve adenom da görülürse tanı konur.
  - Tipik klinik bulguları olmayıp **ılımlı prolaktin yüksekliği** olan bir hastada sekonder prolaktin yüksekliği yapan durumlar (gebelik, hipotiroidi, laktasyon, ilaç kullanımı vb.) **ekarte edilir.**
  - Prolaktin yüksekliği olan bir hastada **makroprolaktinemi** ve **makroprolaktinoma** tablolan da iyi bilinmelidir.
- **Makroprolaktinemi-------> Prolaktin yüksek + prolaktin üretem bir adenom yok + klinik bulgu yok:**
  - Bir araya gelmiş bu **büyük** prolaktin molekülleri prolaktin reseptörlerine bağlanıp etki edemez, dolayısıyla da **prolaktinoma kliniği görülmez.**
  - Tanıda makroprolaktin düzeyi tayini için **PEG (polietilen glikol) ile çöktürme işlemi** yapılır.
  - Tedavi gerektirmez.
- **Makroprolaktinoma-------> prolaktin beklendiği kadar yüksek değil + prolaktin üreten adenom var + klinik var:**
  - Hipofiz bezinde **büyük bir prolaktinoma** vardır.
  - Burada gerçek bir prolaktinoma olduğu için **klinik bulgular da vardır.**
  - Ancak **Hook efekt (kanca efekti)** nedeniyle **prolaktin yanlış düşük** ölçülür.
  - Hastanın serumu **dilüe edilir (dilüsyon testi)**. Eğer

Klinik Bilimler 197. soru
Tusem Dahiliye COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 107

Tedavi

- Prolaktinomalarda **öncelikli tercih** tümör boyutundan bağımsız olarak **medikal tedavidir.**
  - Dopamin agonistleri: **Kabergolin (öncelikli tercih), Bromokripitin.**
  - **Yan etki:** ortostatik hipotansiyon, bulantı-kusma, halüsinasyonlar, kabızlık, uyku bozukluğu
  - **Kabergolin'e** bağlı **kalp kapakçığında fibrozis; bromokriptin'e** bağlı **eritromelalji** görülebilir.
- Medikal tedavi başarısız olan hastalarda **cerrahi tedavi ve radyoterapi** de uygulanabilir.

Gebede prolaktinoma tedavisi:
+ Gebelik planlayan hastalarda yarı ömrü kısa olması nedeni ile **bromokriptin** tercih edilir.
+ Gebelik geliştiğinde ise dopamin agonistleri kesilir, hastalar prolaktin düzeyi, görme alanı ve semptomlar açısından takip edilir.
+ Adenomda büyüme olması durumunda **bromokriptin** tedavisi başlanır. Görme alanı etkilenirse cerrahi planlanır.

AKROMEGALİ

Akromegali Nedenleri

GH salgısı	GHRH salgısı
Hipofiz adenomu (**en sık**)	Küçük hücreli akciğer kanseri
MEN-1	Bronşial karsinoid
McCune-Albright sendromu	Adrenal adenom
Ailesel izole hipofiz adenomu	Medüller tiroid Ca
Carney sendromu	Feokromasitoma
Lenfoma	

Klinik

- GH çocuklarda **gigantizm**, erişkinlerde ise **akromegali** kliniğine neden olur.
- Akromegalide en sık görülen bulgu **akral büyüme** ve **yumuşak doku artışı**dır.
- **Tipik yüz görünümü** vardır; Burun, alın, çene ve dudaklarda büyüme, **maloklüzyon,**
  Uyku apne sendromu ve buna sekonder **pulmoner hipertansiyon,**
  Tuzak nöropati ve **karpal tünel sendromu,**
  Hipertansiyon; hiperglisemi, insülin direnci ve **sekonder diyabet,**
- Kartilaj büyümesine bağlı **artrit ve artralji** görülebilir.
- **Yumuşak dokularda büyüme (visseromegali):** Tükürük bezleri, tiroid bezi, dil, timus, kalp, akciğer, karaciğer ve dalak büyüyebilir.
- **Hiperprolaktinemik bulgular:** akromegalide prolaktin yüksekliği ve buna bağlı bulgular eşlik edebilir.
- **Kolonda polip ve kolon kanseri** riski artmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.Prolaktinomaya yol açan mikroadenomda...
Oral dopamin agonisti

AKROMEGALİ TEDAVİSİ

OKTREOTİD / LANREOTİD / PASİREOTİD / REOTİDLER

- Somatostatin analoglarıdır. Büyüme hormonu salgısını azaltarak akromegali tedavisinde kullanılırlar. Akromegali dışında **karsinoid sendrom, ACTH-salgılayan tümör (Cushing hastalığı),** gastrinoma ve özefagus varis kanamasında subkutan yoldan kullanılırlar.

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı, akromegali ve hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

PEGVİSOMANT

- **Büyüme hormonu reseptör antagonistidir.** Akromegali tedavisinde subkutan kullanılır. **Adenomun büyümesine** neden olur. Büyüme hormonu salgılanmasını azaltmaz, aksine artırabilir.

GnRH AGONİSTLERİ (LÖPROLİD / GOSARELİN / NAFARELİN / RELİNLER)

- GnRH reseptörlerine agonist etki yaparak İlk 7-10 gün gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını artırırlar. 10 günden sonra reseptörlerde duyarsızlaşmaya bağlı gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını azaltarak **tıbbi kastrasyon** yaparlar.
- **Santral erken puberta,** kontrollü over stimülasyonu, endometriyozis, uterus miyomlarının küçültülmesi, **prostat kanseri ve meme kanserinde** parenteral yolla kullanılırlar.

GnRH RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (GANİRELİKS / SETRORELİKS / DEGARELİKS / ABARELİKS)

- GnRH reseptörlerini bloke ederek kullanıldıkları andan itibaren gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salgılanmasını baskılarlar. Elagoliks endometriyozis ve uterus miyomunun küçültülmesi, relugoliks prostat kanseri tedavisinde oral yoldan kullanılır.
- Ganireliks ile setroreliks erken LH piki olan infertil kadınlarda kontrollü over stimülasyonunda degareliks ve abareliks **ilerlemiş prostat kanserinde** daha fazla tercih edilir.

PROLAKTİN

- JAK/STAT reseptör sistemini kullanan peptit yapılı ön hipofiz hormonudur. Dopamin prolaktin salgısını azaltırken TRH artırır.

Hiperprolaktinemi Yapan Önemli İlaçlar

İlaç Grubu	İlaç Örnekleri
• Antihipertansif ilaçlar	• Rezerpin / Metildopa / Kalsiyum kanal blokörleri
• Antipsikotik ilaçlar	• Haloperidol / Klorpromazin / Risperidon / Olanzapin
• Antidepresan ilaçlar	• Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri
• Gastrointestinal sistem	• Metoklopramid / Domperidon /

Klinik Bilimler 197. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 055

HİPERPROLAKTİNEMİ TEDAVİSİ

BROMOKRİPTİN / KABERGOLİN

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan sentetik ergot türevi ilaçlardır. Büyüme hormonu ve prolaktin salgısını azaltırlar. **Parkinson hastalığı, akromegali ve hiperprolaktinemi** tedavisinde kullanılırlar.

KİNAGOLİD

- Dopamin-2 reseptörlerine agonist etki yapan non-ergot ilaçtır. Prolaktin ve ACTH salgısını azaltır. Hiperprolaktinemi ve Cushing hastalığında kullanılır.

ATOSİBAN

- Oksitosin reseptörlerini bloke eder. Erken doğum eylemini önlemek (tokolitik etki) için intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

VAZOPRESİN VE ANALOGLARININ KULLANIMI

- Vazopresin ve analogları klinikte düz kaslardaki V_1, böbrekteki V_2 ve böbrek dışındaki V_2 reseptörlerini uyarmak için kullanılırlar. Vazopresin ve analogları **nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde kullanılmazlar.**
- Nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde **tiazidler** tercih edilir. İndometazin ve ibuprofen gibi NSAİ ilaçlar da yararlıdır.

Vazopresin ve Analoglarının Önemli Kullanımları

V_1 Uyarısı	Renal V_2 Uyarısı	Ekstrarenal V_2 Uyarısı
• Özefagus varis kanaması	• Santral diabetes insipidus	• Hemofili A
• Divertiküle bağlı kanama	• Primer enurezis nokturna	• Tip 1 von Willebrand hastalığı
• Septik şok		
• Hemorajik sistit		
• Postoperatif ileus		

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.Prolaktinomaya yol açan mikroadenomda…
Oral dopamin agonisti

Tusem Q-book Soru Kitabı

Tusem Q-book Soru Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 197. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 213

Prolaktin yüksekliği olan bir hastada **makroprolaktinemi** ve **makroprolaktinoma** tabloları iyi bilinmelidir.

- **Makroprolaktinemi-------> Prolaktin yüksek + prolaktin üretem bir adenom yok + klinik bulgu yok:**
  - **Klinik bulguları olmayan** bir kişide, sekonder prolaktin yüksekliği yapan durumların ardından **makroprolaktinemi** de akla gelmelidir.
  - Bu hastalar daha önceki yıllarda **yanlışlıkla** prolaktinoma tanısı alıp tedavi edilmişlerdir.
  - Makroprolaktinemide prolaktin molekülleri polimerize olarak immünglobülinlere bağlanır (**makroprolaktin**). Bu durumda prolaktinin renal klirensi bozulur, **kan prolaktin düzeyi artar**.
  - Bir araya gelmiş bu **büyük** prolaktin molekülleri prolaktin reseptörlerine bağlanıp etki edemez, dolayısıyla da **prolaktinoma kliniği görülmez.**
  - Tanıda makroprolaktin düzeyi tayini için **PEG (polietilen glikol) ile çöktürme işlemi** yapılır.
  - Tedavi gerektirmez.
- **Makroprolaktinoma-------> prolaktin beklendiği kadar yüksek değil + prolaktin üreten adenom var + klinik var:**
  - Hipofiz bezinde **büyük bir prolaktinoma** vardır.
  - Burada gerçek bir prolaktinoma olduğu için **klinik bulgular da vardır.**
  - Ancak **Hook efekt (kanca efekti)** nedeniyle laboratuvar hatası olarak **prolaktin yanlış düşük** ölçülür yani büyük bir prolaktinomada beklendiği kadar yüksek değildir.
  - Böyle bir hastada gerçek bir prolaktinoma olduğunu gösterebilmek için hastanın serumu **dilüe edilir (dilüsyon testi)**. Eğer dilüsyon sonrasında prolaktin düzeyi çok daha yüksek seviyelere çıkarsa tanı **makroprolaktinoma**dır. Prolaktinoma gibi tedavi edilir çünkü bu durum zaten bir prolaktinomadır.

İlk soruda libido azalması gibi **klinik bulgusu olan** bir hastada, MR'da adenomda saptanmış ancak hastanın prolaktin düzeyi, prolaktinomada beklendiği kadar yüksek değil (normalde >150-200 olması beklenirdi). Bu durum **makroprolaktinoma** ile uyumludur ve bunu göstermek için **dilüsyon testi yapılmalıdır.**

İkinci soruda hiçbir klinik bulgusu olmayan hastada **tesadüfen prolaktin yüksekliği** saptanmıştır. Bu durumda akla **makroprolaktinemi** getirilmelidir ve bunu göstermek için **PEG ile çöktürme testi yapılmalıdır.**

Üçüncü soru çok çeldiricidir. Ancak soruda anahtar kelime yine **tesadüfen saptanan prolaktin yüksekliğidir.** Yani hastanın prolaktinoma kliniği yoktur. Böyle bir hastada akla yine **makroprolaktinemi** getirilmelidir. Ancak sorunun çeldirici kısmı bu hastaya MR çekilmiş ve orada da 4mm adenom görülmüş olmasıdır. Ancak her adenomun olduğu duruma **makroprolaktinoma diyemeyiz.** Çünkü makroprolaktinoma gerçek bir prolaktinoma olduğu için hastanın kliniğinin olması gerekirdi. Burada görülen adenom belkide non-fonksiyone bir adenomdur. Bu hastaya normal şartlarda MR çekmek yerine **makroprolaktinemi** düşünerek **PEG ile çöktürme testi yapmak** daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

Burada soruyu çözdüren nokta hastanın **asemptomatik olmasıdır.** Böyle bir hastada **makroprolaktinemi** düşünülmelidir ve **PEG ile çöktürme yapılmalıdır.**

27. Otuz üç yaşında kadın hasta adet düzensizliği nedeniyle tetkik ediliyor. Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan hastanın anamnezinde son aylarda memesinden süt kıvamında sıvı geldiği öğreniliyor.

Hastanın yapılan laboratuar analizinde serum prolaktin duzeyi 190 mcg/L ölçülüyor. Kraniyal MR incelemesinde ön hipofizde 1.2 cm çapında kitle görülüyor.

Bu hastanın yönetiminde aşağıdakilerden hangisi daha uygun bir yaklaşımdır?

A) Kabergolin tedavisi
B) Dilüsyon testi
C) Transsfenoidal hipofiz cerrahisi
D) Stereotaksik radyocerrahi
E) Pasireotid

Klinik Bilimler 197. soru
Tusem Dahiliye Q-book Soru Kitabı
Sayfa 213

Burada prolaktinoma tedavisi sorgulanmaktadır ve en önemli nokta birçok hormon üreten adenomun primer tedavisi cerrahi iken **prolaktinomanın primer tedavisi medikal tedavidir.**

Medikal tedavide Dopamin agonistleri: **Kabergolin (önceliki tercih), Bromokripitin kullanılır.**

- **Yan etki:** ortostatik hipotansiyon, bulantı-kusma, halüsinasyonlar, kabızlık, uyku bozukluğu
- **Kabergolin'e** bağlı **kalp kapakçığında fibrozis; bromokriptin'e** bağlı **eritromelalji** görülebilir.

Medikal tedavi başarısız olan hastalarda **cerrahi tedavi ve radyoterapi** de uygulanabilir.

Doğru Cevap: A

28. Kırk iki yaşında sigara içmeyen kadın hasta son 1 yılda terlemede artma, yüzde kabalaşma, seste kalınlaşma, uyku apnesi, dikle büyüme ve her iki el ilk üç parmaklarında uyuşma şikayetleri ile başvuruyor.

Mevcut bulgular ile en olası tanıya yönelik ilk istenmesi gereken tetkik aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bazal GH düzeyi
B) GHrH düzeyi
C) IGF-1 düzeyi
D) OGTT ile GH ölçümü
E) İnsülin hipoglisemi testi

Hastanın bulguları tipik bir **akromegali vakası** ile uyumludur. Akromegalinin tarama testi **IGF-1 düzeyi ölçümüdür.** Hatırlatmak gerekirse **GH eksikliğinin de GH fazlalığının da tarama testi IGF-1 düzeyi ölçümüdür.**

Doğru Cevap: C

29. **Bir önceki vaka sorusunda tanıyı doğrulamada en değerli test aşağıdakilerden hangisidir?**

A) Serum IGF-1 düzeyinin ölçümü
B) İnsülin hipoglisemi testine GH yanıtı
C) Sabah açlık GH düzeyinin ölçülmesi
D) Oral glukoz tolerans testine GH yanıtı
E) GHRH ile GH stimülasyonu

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 198

198.Sekonder amenorede hangisine bakılmaz ?
karyotip

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

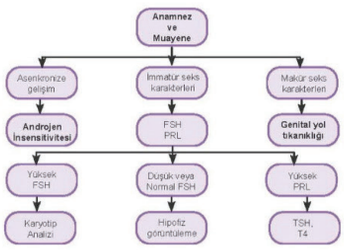
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

PUBERTE TARDA

- **> 13 yaşta sekonder** seks karakteri yok, **> 15 yaşta menarş** yok ya da pubertal gelişim **5 yılda** tamamlana**mamış** (mens). Erkekte daha fazla. En sık sebep gonadal disgenezidir (hipergonadotropik hipogonadizm). **Hipo**gonodotropikte en sık nedeni **konstitüsyonel** = yapısal (ekartasyon). En sık hipergonadotropik status Turner ilişkilidir. **Hiper**gonodotropikte karyotip bakılmalı. Sekonder seks karakterleri gelişmemişse **kemik yaşı** da bakılmalıdır.
- Kraniofaringioma (kalsifikasyon) puberte tarda ve amenore ile en çok ilgili SSS tümörüdür.
- Hipotiroidi hem puberte tarda hem de puberte prekoks yapabilir.

Puberte Tarda

A. Hipergonadotropik (FSH/LH > 30) %43
1. Gonadal disgenez (en sık turner)
B. Hipogonadotropik (FSH/LH < 10) %31
1. Fizyolojik gecikme (En sık)
2. Gonadotropin eksik
a. Kallmann Send.
b. Prader-Willi Send.
c. Laurence-Moon-Send.
3. Diabetes insipid
4. Hipotalamo-hipofizer
a. Kraniofaringioma (En iliş. olan tümör.)
b. Prolaktinoma
5. Anoreksia nervoza
6. Ciddi hipotalamik amenore
7. Psikotroplar ve opiatlar
8. Primer hipotiroid
9. Cushing send.
10. KAH
C. Normogonadotropik (FSH/LH 10-30) %26
1. İmperfore himen
2. Müllerian agenezis (En sık)
3. Transvers septum
a. Androjen insensitivite sendrom



Asenkron pubertede pubertal gelişim beklenen paterne uymaz. Pubik ve aksiller kıl ile orantısız meme gelişimi var (Tanner evre 3'e kadar). **AIS**, 5α **redüktaz** eksikliği, 17α OH eksikliği (46 XY'de) gibi.

Heteroseksüel pubertede **normal puberte zamanı**nda karşıt seks karakteri gelişir. **PKOS** (en sık), **KAH nonklasik** formu, idiopatik hirsutizm, Reifenstein send., 5α redüktaz eksikliği, Cushing sendr, androjen salgıl. tümör ilişkilidir.

AMENORE

- **Primer** amenore: **15. yaşta** sekonder seks karakterleri varken ya da, **13. yaşta** sekonder seks karakterleri yokken mens yokluğudur.
- **Sekonder** amenore:en son 3 ay önce mens görülmesi

Primer Amenore Etyolojisi

1. Gonadal disgenezi %30 (en sık)
2. Müllerian agenezi (RKMH)
3. Testiküler feminizasyon

Sekonder Amenore Etiyolojisi

En sık nedeni gebeliktir
Diğer nedenler:
1. Kronik anovulasyon.....% 28
2. Hipotalamik supresyon.....% 10
3. Anoreksia / kilo kaybı.....% 10

Klinik Bilimler 198. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 094

+ Primer amenorede sırasıyla
1. **Sekonder seks** karakteri **varlığı**
2. **Gonadotropin** statusu (düşük/normal/yüksek)/ **prolaktin/TSH**
3. **Karyotip ve görüntüleme** (X-ray, pelvik ve kranial BT veya MR)

+ Sekonder ametnorede sırasıyla
- **B-HCG** (en sık gebelik)
- hcg negatif ise; **FSH, prolaktin ve TSH**.

Hipergonadotropik Amenore (FSH > 20 IU/mL):

1. Gonadal disgenezi (en sık)
- Turner send.
- 46,XX saf
- 46,XY saf (Swyer send)
2. X krom parsiyel de
3. Seks kromozom mozaizmi (45X/46XX en sık)
4. Frajil X send
5. Gonadotropin res mu
- LH res mu
- FSH res mu
6. Rezistan over (Savage Send)
7. Otoimmün ooforit (Blizzard)
8. Galaktozemi
9. Enzim defektleri
- 17α-OH ve 17-20 Desmolaz
- Aromataz
- KLAH
10. RT-KT
11. Enfeksiyon

Hipogonadotropik Amenore (FSH<5 Iu/Ml):

1. Fizyolojik gecikme (en sık)
2. Kallmann send
3. SSS (en sık kraniofarinjioma)
4. Hipofizer lezyon
- Boş sella send
- Sheehan send
- Enfeksiyonlar TBC sarkoidoz
- Hand Schüller Christian
- Diyabetik vaskülit
- Orak hücreli anemi
- Pitüiter adenomlar
- Pitüiter hipoplazi
5. Hipotalamik GnRH bozulma
- Anoreksia nervosa
- Stress, aşırı egzersiz
- Hiperprolaktinemi
- Hipotiroidi
- Cushing send
- Obezite
6. GnRH reseptör mu
7. FSH eksikliği

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 198

198.Sekonder amenorede hangisine bakılmaz ?
karyotip

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM KADIN

Klinik Bilimler 198. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı
Sayfa 206

Primer Amenore Etyolojisi

1. Gonadal disgeneziler %30 (en sık)
2. Müllerian agenezi (RKMH)
3. Testiküler feminizasyon

Sekonder Amenore Etyolojisi

En sık görülen sekonder amenore nedeni gebeliktir
Diğer nedenler:

1. Kronik anovulasyon.....% 28
2. Hipotalamik supresyon.....% 10
3. Anoreksia / kilo kaybı..... % 10
4. Prolaktinomalar .....% 7.5
5. Asherman sendromu.....% 7
6. Hipotiroidizm.....% 1

+ Primer amenorede sırasıyla
1. **Sekonder seks karakteri varlığı**
2. **Serum gonadotropin statusu (düşük/normal/yüksek)/prolaktin/TSH**
3. **Karyotipleme ve görüntüleme (X-ray, pelvik ve kranial BT veya MR)**

+ Sekonder ametnorede sırasıyla
- **B-HCG (en sık nedeni: gebelik)**
- hcg negatif ise; **FSH, prolaktin ve TSH.**

Hipergonadotropik Amenore (FSH > 20 IU/mL)

1. Gonadal disgeneziler (en sık)
   - Turner sendromu
   - 46,XX saf gonadal disgenezi
   - 46,XY saf gonadal disgenezi (Swyer sendromu)
2. X kromozomunun parsiyel delesyonu
3. Seks kromozomlarında mozaik yapı (45X/46XX en sık)
4. Frajil X sendromu
5. Gonadotropin reseptör mutasyonları
   - LH reseptör mutasyonu
   - FSH reseptör mutasyonu
6. Rezistan over sendromu (Savage Sendromu)
6. Rezistan over sendromu (Savage Sendromu)
7. Otoimmün ooforit (Blizzard Sendromu)
8. Galaktozemi
9. Enzim defektleri
   - 17α-Hidroksilaz ve 17-20 Desmolaz eksikliği
   - Aromataz eksikliği
   - Konjenital lipoid adrenal hiperplazi
10. Radyasyon ve kemoterapi
11. Enfeksiyonlar

Hipogonadotropik Amenore (FSH<5 Iu/Ml)

1. Fizyolojik (konstitüsyonel) gecikme (en sık)
2. Kallmann sendromu
3. SSS tümörleri (en sık kraniofarinjioma)
4. Hipofizer lezyonlar
   - Boş sella sendromu
   - Sheehan sendromu (hipofizer apopleksi)
   - Enfeksiyonlar (tüberküloz, sarkoidoz)
   - Hand Schüller Christian hastalığı
   - Diyabetik vaskülit
   - Orak hücreli anemi
   - Pitüiter adenomlar
   - Pitüiter hipoplazi
5. Hipotalamik GnRH salınımının bozulması
   - Anoreksia nervosa, bulumia, malnutrisyon
   - Stress, aşırı egzersiz
   - Hiperprolaktinemi
   - Hipotiroidi
   - Cushing sendromu
   - Kronik hastalıklar, neoplazi, malabsorbsiyon, marihuana kullanımı
   - Obezite
6. GnRH reseptör mutasyonu
7. FSH eksikliği

Normogonadotropik Amenore (FSH 5-20 IU/mL)

1. Müllerian anomaliler
   - İmperfore himen
   - Transvers vajinal septa
   - Serviks veya vajen yokluğu
   - RKMH sendromu
2. Asherman sendromu
3. Endometriyum yokluğu
4. Komplet androjen insensitivitesi sendromu (testiküler feminizasyon)

206

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

199.Hangisi KOK'ların metabolizmasını indüklemez...
varfarin

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

ENZİM İNHİBİSYONU

İlaçları metabolize eden enzimlerin miktarının ve etkinliğinin azalmasına enzim inhibisyonu adı verilir. Bu durumda indüksiyon ile oluşan sonuçların tersi sonuçlar ortaya çıkar.

Klinik Bilimler 199. soru
Tusem Farmakoloji Konu Kitabı Sayfa 011

Enzim İndüksiyonu ve İnhibisyonu

İndüksiyon	İnhibisyon
• Fenobarbital gibi barbitüratlar	• Makrolidler
• Fenitoin	• Siprofloksasin
• Karbamazepin	• Metronidazol
• Primidon	• Azol antifungal ilaçlar
• Rifampin / Rifapentin / Rifabutin	• Simetidin
• Griseofulvin	• Fluoksetin ve paroksetin
• Glukokortikoidler	• Disülfiram
• Rosiglitazon ve pioglitazon	• Omeprazol (bazı CYP enzimlerini indükler)
• Aminoglutetimid	• İzoniazid (bazı CYP enzimlerini indükler)
• Omeprazol (CYP2C19'u inhibe eder)	• Fenilbutazon (bazı CYP enzimlerini indükler)
• İzoniazid (bazı CYP enzimlerini inhibe eder)	• Valproik asit
• Fenilbutazon (bazı CYP enzimlerini inhibe eder)	• Allopurinol
• Kronik alkol kullanımı ve sarı kantaron (st john's swort)	• Ritonavir

FAZ II REAKSİYONLARI

Transferaz enzimleri tarafından ilaç veya metabolitine bir radikalin veya endojen bir molekülün kovalent bağ ile bağlanmasıyla meydana gelir. Konjugatlar genellikle daha kolay atılabilen asidik polar maddelerdir.

İlaçların faz II reaksiyonlarında en fazla rol alan **yalnızca mikrozomal yerleşimli UDP-glukuronil transferaz** enzimidir.

N-asetiltransferaz (NAT-2) izoniazid, hidralazin, prokainamid, sulfonamid, dapson ve klonazepamın faz II metabolizmasında rol alır. NAT-2 enzimini az içeren yavaş asetilleyicilerde **izoniazidin** periferik nöropati, **hidralazın** ve prokainamidin lupus benzeri yan tesir riski artar.

Glutatyon S-transferaz parasetamolun CYP enzimleri ile oluşan toksik metabolitinin konjugasyonunda rol alır. Parasetamol zehirlenmesinde glutatyon depoları boşalır. Tedavide **glutatyon ile konjugasyon reaksiyonunu hızlandıran** glutatyon donörü **N-asetilsistein** kullanılır.

Faz II Reaksiyonları

Faz II reaksiyonu	Enzim	Yerleşim yeri
Glukuronidasyon	Glukuronil transferaz	Mikrozom
Asetilasyon	N-asetiltransferaz	Sitoplazma
Glutatyonilasyon	Glutatyon S-transferaz	Sitoplazma ve mikrozom
Glisin konjugasyonu	Glisin transferaz	Mitokondri
Sulfasyon	Sulfotransferaz	Sitoplazma
Metilasyon	Transmetilaz	Sitoplazma

İTRAH

Akciğer dışındaki itrah organları polar (hidrofilik) ilacı veya metabolitlerini daha kolay atar. Akciğerlerle lipofilik ilaçlar daha kolay itrah edilir. Mide-barsak kanalından absorbe edilmeyen ilaçlar feçes yolu ile atılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

199.Hangisi KOK'ların metabolizmasını indüklemez...
varfarin

Klinik Bilimler 199. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı
Sayfa 239

KOK İlaç Etkileşimleri

Karaciğeri indükleyerek KOK metabolizmasını artıran (etkinliği azaltan ilaçlar)	
• Etosüksimid • Felbamat • Fenitoin, mefenitoin • Fenobarbital • Griseofulvin • Karbamazepin, okskarbazepin • Pirimidon • Rifampin	• Ampisilin, penisilinler • Antiretroviraller (Efavirenz) • Ketokonazol, itrakonazol • Nevirapin • Rufinamide • Siprofloksasin, ofloksasin • Tetrasiklin, doksisiklin • Topiramat

KOK'ların ilaçlar üzerindeki etkisi

Düzeylerini **artırır**		Düzeylerini **azaltır**
• Aminofilin, teofilin • Diazepam, alprazolam, klordiazepoksit, nitrazepam • Etanol • İmipramin • Kafein • Kortikosteroidler • Meperidin • Metaprolol • Siklosporin • Trisiklik antidepresanlar	• Asetaminofen, Salisilik asit • Fosamprenavir • Lamotrijin • Morfin • Siklofentiazid • Temazepam	

KOK ve Kanser

+ **Endometrium** (nulliparda fazla), **over** (epitelyal tüm tipler), **kolorektal** ve **tükrük** bezi kanseri **azalır**. BRCA-1 ve 2 taşıyıcısında **over kanseri** riskini **azaltır**
+ HPV kronikleşme, servikal preinvaziv ve **serviks** kanseri (villoglandüler)**artar**. Tedavi edilmiş CIN'da KOK kullanılabilir.
+ Parsiyel **mol** riskini **artırır**. (postmolar neoplazi artmaz)
+ Benign **meme** hastalığını (**fibrokistik**) **azaltır**
+ **Hepatosellüler** adenomu **artırır**
+ Malign melanom, hepatoselüler, renal, hipofiz ve mesane kanseri üzerine etkisi **nötr** etkili.
+ Meme kanseri riski artar (değiştirmez)
+ Düşük doz KOK myomu büyümesini uyarmaz.

- KOK'un en sık yan etkisi progestin (**P**) **kırılma** kanamasıdır (**metroraji**). **E**strojenik doz düştükçe sıklaşır. **Düşük** estrojenin endometriumu yeteri kadar uyaramaması ve progestin ajanın endometriumu atrofiye-desidualize etmesiyle ilişkilidir. Buna KOK'la artan klamidyal servisit de katkı sağlar. Akut çözüm için siklus gününden bağımsız **7 gün estrojen** (1,25 mg konjuge veya 2 mg östradiol) verilebilir. 24 günlük KOK'ta 21 günlüğe göre daha az kanama olur.
- Hastada **daha yüksek estrojen** dozlu preparat kullanmak, ya da farklı bir progestin içeren (**levonorgestrel**) KOK'a geçmek mantıklı olur. İlk aylarda daha sık görülür. Sigara ile artar. Kırılma kanaması KOK'un **etkinliğ**ini etkile**mez**

VAJİNAL KONTRASEPTİF (ESTROJEN VE PROGESTERON)

- Steroid hormonlar için intravajinal yol emilime uygundur (non -keratinize, bez yok, yağ ve kıl folikülü yok). Vajen mukoza teması yeterli. Vajen **flora**sını boz**maz**. **Obezi**tede etkinliği azalmaz (vajende yağ yok)Vajen mukoza teması yeterli. Daha **düşük doz** (15 mcg E) ile kontrasepsiyon sağlanır (karaciğer **ilk geçiş** etkisiden **kurtul**ur). İlaç etkileşimleri ve bulantı - kusma daha az (**GİS'i pas** geçtiği için)
- Her ayın ilk günü kullanılır. Hormonel dalgalanma ve kırılma kanaması (metroraji) KOK'a oranla daha az olur
- Koit esnasında çıkarılması önerilmez; çıkarılacaksa da 3 saat içinde yerine konulmalıdır
- Vajinal halka (Ring): **15 µg etinil estradiol** ve 120 µg **etonorgestrel** (met: desogestrel) içerir

www.tusemportal.com
www.tusem.com.tr
tusemegitim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

199.Hangisi KOK'ların metabolizmasını indüklemez...
varfarin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 199. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 107

KOK İlaç Etkileşimleri

Karaciğeri indükleyerek KOK metabolizmasını artıran (etkinliği azaltan ilaçlar)	
• Etosüksimid • Felbamat • Fenitoin, mefenitoin • Fenobarbital • Griseofulvin • Karbamazepin, okskarbazepin • Pirimidon • Rifampin	• Ampisilin, penisilinler • Antiretroviraller (Efavirenz) • Ketokonazol, itrakonazol • Nevirapin • Rufinamide • Siprofloksasin, ofloksasin • Tetrasiklin, doksisiklin • Topiramat

KOK'ların ilaçlar üzerindeki etkisi		
Düzeylerini **artırır**	• Aminofilin, teofilin • Diazepam, alprazolam, klordiazepoksit, nitrazepam • Etanol • İmipramin • Kafein • Kortikosteroidler • Meperidin • Metaprolol • Siklosporin • Trisiklik antidepresanlar	• Asetaminofen, Salisilik asit • Fosamprenavir • Lamotrijin • Morfin • Siklofentiazid • Temazepam Düzeylerini **azaltır**

- **KOK ve Kanser**
  - **Endometrium**, **over** (epitelyal tüm tipler), **kolorektal** ve **tükrük** bezi ca **azalır**. BRCA-1 ve 2 taşıyıcısında **over kanseri** riskini **azaltır**.Benign **meme** hastalığını (**fibrokistik**) **azaltır**
  - **Serviks** kanseri (**villoglandüler**) **artar**.
  - Parsiyel **mol** riskini **artırır**. (postmolar neoplazi artmaz)
  - **Hepatosellüler** adenomu **artırır**
  - Meme kanseri riski artar (değiştirmez!)
  - Malign melanom, hepatosellüler, renal, hipofiz ve mesane kanserine ve **borderline** over tümörüne etkisiz. Düşük doz KOK myomu büyütmez.

Kanama en sık yan etkidir (progestin (**P**) **kırılma = metroraji**). Estrojen dozu düştükçe sıklaşır (proliferasyon azalır) ve progestin atrofiye-desidualize eder. Klamidyal servisit de katkı sağar. Akut çözüm için siklus gününden bağımsız **7 gün estrojen** denenir. 24 günlük 21 günlüğe göre daha az kanar. **Daha yüksek estrojen** dozlu preparata ya da farklı progestinli (**LNG**) KOK'a geçilir. Sigara ile artar.

VAJİNAL KONTRASEPTİF (ESTROJEN VE PROGESTERON)

- Steroidler için intravajinal yol uygundur (non -keratinize, bez, yağ ve kıl folikülü yok). **Flora**yı bozmaz. **Obezite**de etkinliği azalmaz. Vajen mukoza teması yeterli. Daha **düşük doz** (15 mcg E) yeterlidir (KC **ilk geçiş**ten **kurtul**ur). İlaç etkileşimi ve bulantı - kusma daha az (**GİS**'i **pas** geçtiği için).Hormonel dalgalanma ve kırılma kanaması (metroraji) daha az olur.
- Koitte çıkarılması önerilmez; çıkarılacaksa da 3 saat içinde yerine koy

Vajinal halka (Ring): **15** μg etinil **E2** + 120 μg **etonorgestrel** (met: desogestrel)

TRANSDERMAL YAMA (PATCH)

- **20** μg **etinil E2** + 150 μg **norelgestromin 3 h**afta kullanılır (her hafta değiştir); **1 h**afta ara verilir (çekilme kanaması için). Alt karın, üst diş kol, kalça, veya üst gövdeye yapıştırılır (meme hariç). **Obez**itede etkinliği **azalır**. Aynı bölgeye ardışık uygulan**maz**. KC **ilk geçiş**inden kaça**maz** ve aktif metabolite döner (levonorgestrel) ancak **daha az bulantı** kusma olur (**GİS**'i **pas** geçer) Hormonel dalgalanma ve kırılma kanaması (metroraji) daha az olur

YALNIZ PROGESTİN İÇEREN HAP (MINIPILL)

Servikse (mukusu kalın ve asidik) ve endometriuma (atrofi) etki ederek sperm geçiş ve implantasyonu engeller. Gonadotropin inh. yeteri kadar yapa**maz** (doz bağımlı); **ovulasyon**u kısmen inh. eder. Fonksiyonel over **kist artar**. En sık bırakma düzensiz kanamadandır (P kırılma). SHBP azalır; akne yapar.PID, over ve endometrium kanserini azaltabilir.

- İdeal hasta grubu: Laktasyon (en uygun = PP 3. gün), 40 yaş üstü, estrojenin KE grubu, **KOK** ile **libido**su **azal**ma şikayeti.
- HT, migren, SLE, orak hücreli anemi, MVP ve koagülopatilide (tromboz riski yok) **uygun**dur. Bilinen ya da şüpheli gebelik, meme ca, aktif ciddi KC hastalığı, KC tümörü, tanısı konmamış AUK'ta **KE**'dir.

ENJEKTABLE KONTRASEPTİF

- **MPA** (104 mg/150 mg) = **3 ay**lık = SC / IM)
- **Norethindron** (200 mg) = **2 ay**lık = IM
- **MPA** (25 mg) + **E2** cypionat (5 mg) = **ay**lık = IM
- **Norethindron** (50 mg) + **E2** valerate (5 mg) = **ay**lık = IM

Depot Medroksiprogesteron Asetat (Depo-MPA):

- Etkinliği **obezite** ve **KC indükleyenle azalmaz**. Mens ilk günü planlanır. Etkinliği sterilizasyona yakındır. Fertilitenin geri gelmesi **18 ay** sürebilir (**en geç** yöntem). Estrojen **KE**'de ve **laktasyon**da uygundur.

Etki mekanizması
+ LH baskılanır; **ovulasyon inh.**
+ Servikal mukusu kalınlaşır; **sperm geçirgenliği inh.**
+ Endometriyum **atrofiye** olur; implantasyon inh.
+ Tubal motilite azalır; transport inh.

Depo MPA Kontraendikasyonları

Kontrendikasyon	Rölatif Kontrendikasyon
• Gebelik veya şüphesi • Tanısı konmamış AUK • Karaciğer **adenomu** • Şiddetli koagulasyon bozukluk	• Şiddetli **depresyon** • Karaciğer hastalığı • Şiddetli KVH varlığı • Fertilitenin **hızlı** dönmesini isteyen

Depo MPA Neleri Azaltır?

1. Miyom 2. Demir eksikliği anemisi 3. Oraklaşma 4. Pelvik enfeksiyon 5. Dismenore 6. Endometriozis 7. Laktasyonda süt miktarını arttırır; postpartum 6. haftadan sonra başlanabilir.	8. PMS 9. Ektopik gebelik 10. Epileptik atak 11. Endometriyum kanseri 12. Over kanseri 13. Over kistleri

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

199.Hangisi KOK'ların metabolizmasını indüklemez...
varfarin

SEKESTRASYON

- İlaçların plazma dışı yapılara sıkı şekilde bağlanarak depo edilmesidir. Sekestre olan ilaçların genellikle vücutta kalma süreleri uzundur ve sanal dağılım hacimleri vücut sıvı hacminden çok büyüktür. **Digoksin, morfin ve trisiklik antidepresanlar** gibi sekestre olan ilaçla zehirlenmede **diyaliz etkisizdir.**

YENİDEN DAĞILIM (REDİSTRİBÜSYON)

- Tiyopental gibi **lipofilik ilaçlar intravenöz verildiklerinde** başlangıçta beyin gibi fazla kanlanan organlarda yüksek konsantrasyonda toplanırlar. Daha sonra bu kompartmanlardan ayrılan ilaç adipoz doku gibi daha az kanlanan dokularda birikir.

METABOLİZMA

- İlaçların karaciğerde en fazla olmak üzere karaciğer, ince barsak, kan, böbrek, beyin ve plasenta gibi doku veya organlar tarafından biyolojik değişime uğratılmasıdır. Metabolizma sonunda oluşan ürünlere metabolit adı verilir. Metabolizma reaksiyonları ile ilaçların **suda-erir (polar)** hale getirilmesi amaçlanır.

METABOLİZMANIN ÖZELLİKLERİ (B3)

- İlaçların polaritelerinin (suda çözünme) artmasına neden olur.
- Metabolitler bazen ilaçtan daha aktif veya daha uzun etkili olabilir. Kodeinin bir kısmı CYP2D6 enzimi ile morfine dönüşür; morfin kodeinden daha güçlü analjezik etki yapar.
- Metabolitler ilaçtan daha toksik etkili olabilir. Parasetamolun metaboliti N-asetil –p-benzokinonin (NAPQ) karaciğer nekrozu yapar.
- Metabolizma non-enzimatik olarak da meydana gelebilir. Atraküryum kan pH'sında Hoffmann reaksiyonu ile spontan metabolize olur.
- Metabolizma sonucunda inaktif halden aktif ilaç haline geçen ilaçlara ön ilaç denir. Ön ilaçlar in vitro ve lokal etki yapmaz. Kaptopril ve lizopril dışındaki ACE inhibitörleri, kortizon, prednizon, lovastatin, simvastatin, azotioprin, izoniazid, L-dopa ve metildopa ön ilaçlara örnek gösterilebilir.

Metabolizma Reaksiyonları

Faz I	Faz II
• Oksidasyon	• Glukuronik asit ile konjugasyon (Glukuronidasyon)
• Kopma	• Glutatyon ile konjugasyon (Glutatyonilasyon)
• İndirgenme	• Glisin ile konjugasyon
	• Sulfasyon
	• Asetilasyon
	• Metilasyon
	• Su ile konjugasyon

METABOLİZMA REAKSİYONLARI

- Metabolizma reaksiyonları faz I işlevselleştirme ve faz II sentez konjugasyon reaksiyonları olmak üzere ikiye ayrılır. Faz II reaksiyonları ana bileşiğe veya faz I metabolitine endojen bir maddenin kovalent bağlanması ile olur.

FAZ I REAKSİYONLARI

- Büyük oranda karaciğer düz endoplazmik retikulumunda bulunan ve demir içeren mikrozomal sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından gerçekleştirilir.
- CYP enzimlerinin birçok alt tipi bulunur. İlaçların metabolizmasında en fazla rol alan **CYP3A4/5**

Klinik Bilimler 199. soru
Tusem Farmakoloji COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 009

Enzim İndüksiyonu

İlaç Grubu	İndüksiyon Yapan İlaç
• Antiepileptikler	• Fenitoin / Fenobarbital / Karbamazepin / Primidon
• Antimikrobiyal ilaçlar	• Rifampin / Rifapentin / Rifabutin / Griseofulvin
• Diğer ilaçlar	• Glitazonlar / Aminoglutetimid / Glukokortikoidler

FAZ II REAKSİYONLARI

- İlaçların faz II reaksiyonlarında en fazla rol alan **yalnızca mikrozomal yerleşimli UDP-glukuronil transferaz** enzimidir.
- **N-asetiltransferaz (NAT-2) izoniazid, hidralazin, prokainamid,** sulfonamid, dapson ve klonazepamın faz II metabolizmasında rol alır. NAT-2 enzimini az içeren yavaş asetilleyicilerde **izoniazidin** periferik nöropati, **hidralazin** ve prokainamidin lupus benzeri yan tesir riski artar.
- Parasetamol zehirlenmesinde glutatyon depoları boşalır. Tedavide **glutatyon ile konjugasyon reaksiyonunu hızlandıran** glutatyon donörü **N-asetilsistein** kullanılır.

TUBÜLER REABSORPSİYON

- Asit ilaçla zehirlenmede idrarın **sodyum bikarbonat,** antiasit veya asetozolamid ile bazikleştirilmesi bazik ilaçla zehirlenmede idrarın **amonyum klorür** veya askorbik asitle asitleştirilmesi zehirlenme etkeni ilacın tubuler reabsorbsiyonunu azaltır.

Asit ve Bazik Yapılı Önemli İlaçlar

Asit yapılı	Bazik yapılı
• Aspirin	• Amfetaminler
• Penisilin G	• Kodein
• Sulfonamidler	• Morfin
• Tiazidler	• Kinin
• Furosemid	• Lidokain
• Asetozolamid	• Prokain
• Fenobarbital	• Triameten / Amilorid

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200.Mol gebelikte hangisi artmaz...
GDM

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Molar Gebeliklerin Karşılaştırılması

	Komplet	Parsiyel
Karyotip	Diploid (46, XX)	Triploid (69, XXY)
Klinik prezentasyon		
Teşhis	Molar	Missed
Medikal komplikasyonlar		
Preeklampsi	% 27	% 3
Hipertiroidi	% 7	Nadir
Teka lutein kisti	% 50	Nadir
Hiperemezis	% 8	Nadir
Trofoblastik emboli	% 2	Yok
Postmolar neoplazi	% 15	% 4,6
Patoloji		
Hidatiform şişme	Diffüz	Fokal
Fetus ve embriyo	Yok	Var
Trofoblastik hiperplazi	Diffüz	Fokal
Trofoblastik stromal inklüzyon	Yok	Var
Villusta çentiklenme	Yok	Var
p57 immün boyanma	Negatif	Pozitif

Klinik Bilimler 200. soru
Tusem Kadın Doğum COMPACTUS
Özet Ders Notu Sayfa 047

GESTASYONEL TROFOBLASTİK NEOPLAZİLER

- GTN herhangi bir gebelik formunu takiben gelişebilse de **en sık** mol gebeliği takiben gelişir.
- **Non-metastatik** (lokal invaziv) veya **metastatik** olabilirler. **İnvaziv mol** ve **PSST** sıklıkla **non-metastatik**tir; **metastatik**lerin **çoğu koryokarsinom**a bağlıdır. **Metastatik** GTN sıklıkla **non-molar** gebelikleri takiben gelişmektedir.

İnvaziv mol: **Miyometrium** ve yakın bölgeleri invazedir. **Tamamı mol gebelik** (komplet daha sık) sonrası izlenir (**hidropik** koryonik villus) KT ve histerektomi düşünülebilir.

Plasental site (bölgeden gelişen) trofoblastik tümör (PSTT): **En sık term** gebelik sonrası izlenir. **İnfiltratif** yayılım önemlidir.

Epiteloid trofoblastik tümör (ETT): **En sık term** gebelik sonrası izlenir. **Nodüler** yayılım önemlidir. P63 (+)

Gestasyonel koryokarsinom: **Büyük kısmı mol** gebelik evakuasyonu **sonra**sında izlenir.Non-molar gebelik sonrası da görülebilir (2/3'ü term sonrası; 1/3'ü spontan abort ya da terminasyon sonrası). Non-molar gebelik sonrası artan hCG aksi ispat edilene kadar koryokarsinom kabul edilir. Term gebeliği takiben gelişen daha mortaldir. Ölüm sıklıkla kanamadandır. (hPL +)

+ Koryokarsinom anaplastik sitotrofoblast, sinsityotrofoblastlar ve ara trofoblastlardan oluşan malign bir tümördür. Ancak koryonik villus bulunmaz.

Gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerde Metastazlar

1. Akciğer	**%80**
2. Vajen (Fornıks veya subüretral)	**%30**

Trofoblastik Neoplazi FIGO (2000) Klinik Evreleme

Evre I	Uterin korpusta sınırlı
Evre II	Uterusun dışında ancak genital organda sınırlı (adneks, vajen, lig.latum)
Evre III	Akciğer met. (genital met var veya yok)
Evre IV	Beyin, KC, böbrek, GIS gibi diğer tüm met

GTN için Risk Skorlaması (WHO)

Parametre	0	1	2	4
Yaş	≤ 39	> 39	-	-
Önceki gebe	Mol	Abortus	Term	
Süre (ay)*	< 4	4-6	7-12	> 12
hCG düzeyi	$< 10^3$	10^3-10^4	10^4-10^5	$> 10^5$
En büyük tm	< 3	3-4 cm	≥ 5	
Met yeri	AC, Vajen	Dalak, böbrek	GIS	Beyin, KC
Met sayısı		1-4	5-8	>8
Başarısız KT			Tek ilaç	≥ 2 ilaç

* Süre: Son gebelik ile KT arasında geçen süre
Skor: <7 = düşük risk,=tek ajan ≥ 7 = yüksek risk = çok ajan

Postmolar Gestasyonel Trofoblastik Neoplazinin FİGO (2000) Tanı Kriterleri

- Üç hafta veya daha uzun süre, ard arda bakılan dört ölçümde ß-hCG düzeyinin plato (±10%) çizmesi (1, 7, 14, ve 21.günler)
- İki hafta veya daha uzun süre, ard arda bakılan üç ölçümde ß-hCG düzeyinde %10 veya üzerinde yükselme gösterilmesi (1, 7,ve 14. günler; 1. günden 14. güne >10% artış)
- Mol evakuasyonundan sonra 6 ay veya daha uzun süre ß-hCG'nin yüksek kalması
- Koryokarsinomun histolojik olarak kanıtlanması
- Metastatik hastalığın varlığı

Tedavide **non-metastatik = Evre 1'de tek** ajan **KT** önerilir (metotreksat, aktinomisin-D). **Direnç** varsa çoklu ajan (**kombine**) KT'ye geçilir. Histerektomi yapılabilir ve adjuvan tek ajan KT verilir. **Evre 1 PSST** ve **ETT**'de **histerektomi** endikasyonu vardır (KT dirençli) ve **tek küratif** tedavi histerektomidir (ancak **met**astazı önle**mez**)

- **Evre 2** ve **3**'te **düşük** risk grubunda ise **tek** ajan; **yüksek** risk grubunda ise **kombine** önerilir. Histerektomi yapılabilir. **Evre 4**'te **KT+ RT** ve **cerrahi** önerilir.**EMA-CO** çoklu rejimdir.

Takip için hCG arda arda **3 kez negatif** olana dek **hafta**da bir yapılır. Evre 1 ve düşük riskli evre 2-3 için takip 12 ay; Evre 4 ve yüksek riskli evre 2-3 için 24 ay boyunca ayda bir takibe devam edilir. Takip boyunca kontrasepsiyon gerekir.

- Mol hidatiform tamamen **kür** sağlanan bir hastalıktır. Non-metastatik malign GTH'de kür %100'e yakındır.
- Komplet mol ya da kemoterapi almış GTN sonrası gebelikte artan **obstetrik komplikasyon** ve **anomali yok**tur. KT almışta en erken uygun gebe kalma 1 yıl sonradır. MTX erken menapoz; etoposid lösemi, kolon ca, melanom ve meme ca artışı yapar. Sonraki gebelikte mol riski artar. Mol sonrası gebelikte en sık termde canlı doğum izle

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200.Mol gebelikte hangisi artmaz...
GDM

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Evakuasyon sonrası hCG takip yapılır. hCG sıklıkla 9. haftada negatif olur (% 70). hCG seviyesi arda arda **3 kez negatif** olana dek **haftada** bir, takip eden 6 ay boyunca ayda bir izlenir. Takip boyunca kontrasepisiyon gerekir.

Mol gebelik invazyon için yüksek risk parametreleri

- hCG > 100.000 mIU/mL
- Aşırı büyümüş uterus
- > 6 cm bilateral teka lutein kist
- Maternal yaş >40

Takipte kemoterapi gerektiren durumlar

- Art arda 2 ölçümde hCG yükselirse ya da 3 ölçümde plato çizerse
- Uterusun evakuasyonun 15. haftasında hala hCG yüksekse
- hCG negatifleşmesinden sonra tekrar yükselirse
- Uterus boyutu regrese olduğu halde tekrar artarsa
- Evakuasyondan sonraki süreçte yeni kanama gelişmesi

Molar Gebeliklerin Karşılaştırılması

	Komplet mol	Parsiyel mol
Karyotip	Diploid (46, XX)	Triploid (69, XXY)
Klinik prezentasyon		
- **Teşhis**	Molar gebelik	Missed abortus
		% 4
		% 73
		<100.000 mIU/ml
		% 0,5
Medikal komplikasyonlar		
- **Preeklampsi**	% 27	% 3
- **Hipertiroidi**	% 7	Yok, nadir
- **Teka lutein kisti**	% 50	Yok, nadir
- **Hiperemezis**	% 8	Yok, nadir
- **Trofoblastik emboli**	% 2	Yok
- **Postmolar trofoblastik neoplazi**	% 15	% 4,6
Patoloji		
- **Koryonik villuslarda hidatiform şişme**	Diffüz hidropik	Fokal hidropik
- **Fetus veya embriyonik doku**	Yok	Var
- **Trofoblastik hiperplazi**	Diffüz	Fokal
- **Trofoblastik stromal inklüzyon**	Yok	Var
- **Koryonik villusta çentiklenme**	Yok	Var
- **p57 immün boyanma**	Negatif	Pozitif
- **Genetik**	Paternal	Biparental

Klinik Bilimler 200. soru
Tusem Kadın Doğum Konu Kitabı
Sayfa 093

GESTASYONEL TROFOBLASTİK NEOPLAZİLER

İnvaziv mol (koryoadenoma destruens), koryokarsinom, plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve epiteloid trofoblastik tümör (ETT) bu gruptadır.

GTN herhangi bir gebelik formunu takiben gelişebilse de **en sık** molar gebeliği takiben gelişir..

Non-metastatik (lokal invaziv) veya **metastatik** olabilirler. **İnvaziv mol** ve plasental site trofoblastik tümör (**PSST**) genellikle **non-metastatik** olarak izlenirken; **metastatik** hastalıkların **çoğu koryokarsinoma** bağlı olarak görülmektedir. **Metastatik** GTN sıklıkla **non-molar** gebelikleri takiben gelişmektedir.