

TUSEM®

TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ



2025
AĞUSTOS TUS'UNDA

200 SORUDA

190

REFERANS

TEMEL BİLİMLER 94 SORU
KLİNİK BİLİMLER 96 SORU

PATOLOJİ

18 BRANŞ SORUSUNDA

COMPACTUS Referansı Olarak

12

SORU

KENDİ
BRANŞINDA

11

SORU

DİĞER
BRANŞLARDA

23

SORU

200 SORUDA
REFERANS

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 66

66. Doğumsal timüs gelişim bozukluğu görülen hastalık...
Di George sendromu

26

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

İmmün Yetmezlikler - Özet

B hücre Yetmezlikleri	• Ağırda hafif kliniğe doğru: Bruton → CVID → İzole IgA eksikliği
Bruton	• BTK gen mutasyonu (X'e bağlı ağımmaglobülinemi)
CVID	• Pre-B ve pro-B lenfositlerin matür B hücrelerine dönüşümü bozuktur
İzole IgA eksikliği	B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümü bozulmuştur
	En sık görülen primer immün yetmezlikler

T hücre Yetmezlikleri	• X'e bağlı ortak gama zincir	• ADA Eksikliği (OR)
-----------------------	-------------------------------	----------------------

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 026

Di George	3. ve 4. faringeal yarıkların gelişim kusuru → timus ve paratiroid (timik hipoplazi)
Hiper IgM	T hücre yüzeyindeki CD40L (CD154) mutasyonu (B ₂ antikor switching)
MHC II eksikliği	Boş lenfosit sendromu da denir. SCID benzeri klinik görülür.

CVID: yaygın değişken immün yetmezlik; SCID: şiddetli kombine immün yetmezlik

Wiskott-Aldrich Sendromu: X'e bağlı resesif geçiş (WASP gen mut.)

- W → IgM anormal, mikrotrombositopeni
- A → IgA ↑
- T → Trombositopeni
- E → Egzema, IgE ↑

- R → Rekürren piyodermit enfeksiyon
- IgG, IgM → ↓ veya değişmez
- Otoimmün hastalık, malignite (AML, MSS lenfomaları hastalık, B hücreli lenfoma) riski ↑

AMİLOİDOZ

Amiloidoz Sınıflaması			
Klinikopatolojik sınıf	İlgili hastalıklar	Majör fibril protein	Kimyasal ilişkili prekürsör protein
Sistemik (jeneralize) Amiloidoz			
Amiloidozla birlikte plazma hücre proliferasyonu (primer amiloidoz)	Multiple myelom ve diğer monoklonal B hücre proliferasyonları	AL	İmmünglobulin hafif zincirleri, başlıca λ tip
Reaktif sistemik amiloidoz (sekonder amiloidoz)	Kronik iltihabi durumlar	AA	SAA
Hemodiyalize bağlı amiloidoz	Kronik renal yetmezlik	Aβ2m	β2-mikroglobulin
Hereditier Amiloidoz			
Ailevi Akdeniz ateşi		AA	SAA
Ailesel amiloidotik nöropatiler (birçok tip)		ATTR	Transtiretin
Sistemik senil amiloidoz		ATTR	Transtiretin
Lokalize Amiloidoz			
Senil serebral	Alzheimer hastalığı	Aβ	APP
Endokrin	Tip 2 diyabet		
Medüller tiroid karsinomu		ACal	Kalsitonin
İzole atriyal amiloidoz		AANF	Atrial natriüretik faktör
Amiloidozla Dair			
• %95 fibril proteinlerinden ve %5 P komponentinden oluşur. P komponenti bütün amiloid tiplerinde aynıdır.			
• Kongo red ile boyanmasının ve polarize mikroskopta yeşil renge dönüşmesinin sebebi yapıda bulunan kıvrımlı (çapraz) β tabakalardır.			
• β2-mikroglobulin: Hemodiyalize giren hastalarda tendon (en sık klinik karpal tünel) ve sinoviyada birikir.			
• Amiloidin kendisi inflamatuvar süreçlerin sonucu olmasına rağmen ekstraselüler 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), Ankilozan spondilit, FMF, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (österatif kolit, erlen hastalığı), bronşiektazi, tüberküloz, kronik osteomyelit, eroin kullanımı, kronik deri enfeksiyonları, RCC, Hodgkin lenfoma			
• Heredofamiliyal amiloidoz: En sık görüleni ailevi akdeniz ateşi (FMF)'dir. Pryn gen mutasyonu (OR) ilişkilidir.			
• Familiyal amiloid polinöropatisi, mutant transtiretin (TTR) (OD) periferik sinirlerde birikimi ile gider			
• Senil amiloidoz: en sık kalpte (RKMB aritmi), transtiretin birikimi ile karakterize amiloid formudur.			
• Organ tutulumları:			
- Primer amiloidoz, sekonderin tuttuğu organları ve ayrıca kalp, sindirim sistemi, periferik sinirler, deri ve dâli tutar.			
- Sekonder amiloidoz tutulum → böbrek, karaciğer, dâlık lenf nodu, adrenal ve tiroid			
- En sık ve en ciddi tutulum böbrek tutulumudur. En sık ölüm nedeni de budur.			

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör...
IL-8

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

12

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Partikülün tanınması ve lökosit bağlanması:

- Bazı **konak proteinleri** mikroorganizmaların ve ölü hücrelerin **üzerini kaplar** ve lökositlerde bulunan **spesifik reseptörlerine bağlanarak lökositlerin mikroorganizmalara tutunmasını ve fagositozunu kolaylaştırır**. Bu işleme **opsonizasyon**, bunu gerçekleştiren protein yapılarına **opsonin** denir.

En önemli opsoninler:

- Kompleman sisteminin **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 makrofajlarda **MAC1** integrinine **non opsonin tanıma molekülü** denir

LÖKOSİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI VE HASTALIKLAR

Lökositler damar duvarına **adeze olamaz** (yapışmaz) → **rekürren bakteriyel enfeksiyon**, yara iyileşmesinde **gecikme** (MAC-1 ÖNEMLİ), göbek bağının geç düşmesi **görüür**.

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

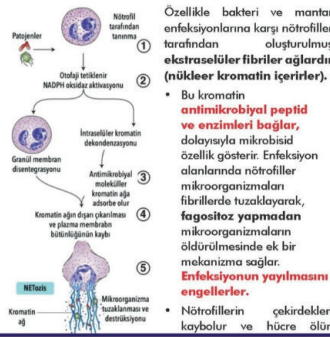
NADPH (fagosit oksidaz) oksidaz defekti

- Süperoksit ve diğer radikaller oluşuramaz** → 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**

CHEDIAK HIGASHI: LYST (LİZOZOMAL MEMBRAN TRAFİĞİ) GEN MUTASYONU

- Nötrofillerde defektli degranülasyon ve buna sekonder fagolizozom füzyon bozukluğu → nötropeni ve nötrofiller içerisinde dev (defektli) 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)

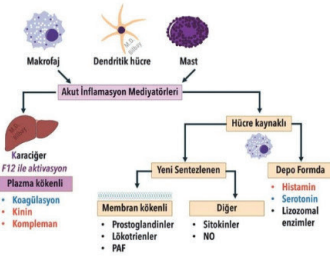


Temel Bilimler 67. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 012

ANTIİNFLAMATUAR AJANLAR

- IL-4/IL-10/IL-13, TGF-beta, Lipoksinler, Nitrik oksit, Resolvin-Protaktin
- * Hem inflammatuar hen anti-inflammatuar → NO

İNFLAMASYONUN MEDİYATÖRLERİ



Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör...
IL-8

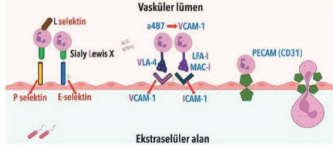
TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ

11

TRANSİTÖZ ARTIŞI

- VEGF etkisi ile endotelial geçirgenlik artmıştır.
- **Lökositlerin inflamasyon alanında toplanması:**
- **Sırasıyla; marjinasyon-yuvarlanma-adezyon-transmigrasyon-kemotaksis** aşamalarından meydana gelir.
- Hepsinden önce staz vardır ! Aralarından sadece kemotaksis ekstrasvasküler alanda gerçekleşir.



1. Marjinasyon ve Yuvarlanma (rolling)
 - Yuvarlanma → Selektin
2. Adezyon
 - Adezyon → Integrin
3. Diapedez (transmigrasyon)
 - PECAM (CD31)
4. Kemotaksis
 - Kemotaktik maddeler

Klinik özellikler:

- **Sialyl Lewis X'** sentezleyen enzim; fukozil transferaz (mutasyonunda LAD-2)
- **VLA-4 (α4-integrin)** monoklonal antikoru ⇒ Natalizumab: MS ve Crohn tedavisi
 - Yan etki: Progresif Multifokal Lökensefalopati
- **Diapedez (Transmigrasyon):** En sık görüldüğü alan postkapiller venüller
 - CD31 ⇒ Vasküler neoplazm marker

Endotel ve Lökosit Adezyon Molekülleri	
Molekül	Ligand
• L-selektin: Lenfosit ve Lökosit (nötrofil, monosit)	• Endotel hücrelerindeki GlyCAM-1, CD34 ve MadCAM-1'e yapışır
• E-selektin: TNF ve IL-1 ile ekspresyonu artar (endotel)	• Sialyl Lewis X glikoproteini (nötrofil, monosit ve T lenfosit)
• P-selektin: Endotel, Weibel Palade cisimciklerinde (trombosit) bulunur. Histamin, trombin, TNF ve IL-1 ile ekspresyonu artar.	
• B1 integrin (VLA-4): Lökosit	• VCAM-1: endotel
• B2 integrin (LFA-1 VE MAC-1): Lökosit	• 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;

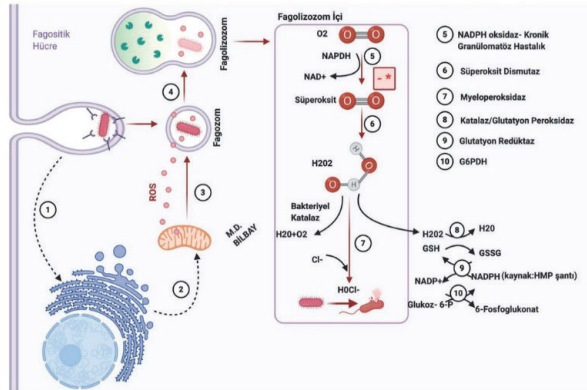
Majör:

- **N-formilmethyonin (Bakteride üretilir ! En sık ekzojen kaynak !)**
- Sitokinlerden özellikle **IL-8 (İnsanda üretilir ! Alfa kemokin' dir ! IL-8 = alfa kemokin = CX C kemokin)**
- **Kompleman C5a**
- **Araşidonik asit metabolitlerinden Lökotrien B₄**

Minör:

- **Doku yıkım ürünleri**
- **C-C kemokinleri:** Eotaksin (eozinofil için), MCP-MIP (makrofaj için), **RANTES (lenfosit için)**

FAGOSİTOZ VE ZARARLI AJANIN ORTADAN KALDIRILMASI



moleköl
ür,
inflamasyonu
etkisi söz
konusu **değildir**.

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

İLGİLİ NOTLAR

42

PATOLOJİ

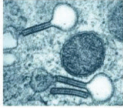
TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PRİMER MİYELOFİBRİZİS

- Kemik iliğinde obliteratif fibrozis ile karakterizedir. Fibrozis iliği doldurur → sitopeniler, ekstramedüller hematopoiez (masif splenomegali (>4000gr)) ve ciddi anemi görülür.
- Kİ'de fibrozis → immatür kırmızı, beyaz hücre öncülleri dolaşıma çıkar → **İkoeeritroblastik tablo**, dakriyosit (göz yaşı eritrositleri) görülür.

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOİTOZLAR

- En sık mutasyon **BRAF^{v600E}**.
- Normal langerhans hücreleri CCR6 ekspres ederler. Fakat neoplastik langerhans hücreleri hem CCR6 hem de CCR7 ekspres ederler.



◊ EM, tenis raketi görünümünde Birbeck granülleri
◊ IHC, 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 seyirli deri tutulumu görülür.

Langerhans Hücreli Histiositozların Özellikleri		
Subtip	Seyir	Klinik
Letter-Siwe (akut dissemine LHH) • Multifokal multisistem tutulum	• Malign	- En kötü prognozlu tip - Genellikle 2 yaştan önce görülür. Rekürren otitis media ve mastoidit izlenir. - Multifokal seboroik 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 → Eksofalmi - Ağır otitis media, mastoidit, ÜSYE

DALAK HASTALIKLARI

SPLENOMEGALİ

- Malaria (sıtma), histoplazmozis, kala-azar, siroz, KLL (İnfüziti 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 anemidir**. 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 **myasthenia gravis** (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 sıklıkla **alt anterior mediastenden** gelişirler. Üç histolojik alt gruba ayrılır.
 - Benign ve non invaziv** (en sık) → **medüller tip epitelyal hücreler**
 - Benign ve invaziv** (kapsül invazyonu vardır) → **kortikal tip epitelyal hücreler**
 - Malign/timik karsinomu**: En sık **aküamöz 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 intima'ya geçer → **makrofajlara** dönüşür → kolesterolü fagosite eder → **köpüksü makrofajlar** oluşur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. İncelmiş sağ ventrikül, miyokard yerini alan yağ dokusu (vaka) hastalık...
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EDİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ

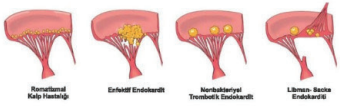
49

- Protez kapaklarda en sık etken koagülaz negatif *S. epidermidis*'dir.

İnfektif Endokarditi Tipleri	
Akut infektif endokardit	Subakut infektif endokardit
• En sık <i>S. aureus</i> (normal kapaklar) • Miyokarta yüzük (ring) abseler • Fibrozis, granülasyon görülmez. • Daha fatal	• Daha sık! En sık etken <i>Streptokok viridans</i> (virulansı daha düşük, HACEK) • Protez, anomali kapaklar • Yüzük abseleri görülmez fakat granülasyon dokusu görülür. • Daha iyi

- **Komplikasyonlar:** septik infarkt ve mikotik anevrizmallerdir. Splinter kanamalar (tırnak yatağı kanamaları), retinal kanamalar (Roth spot), avuç içi ve ayak tabanında ağrsız eritemli lezyonlar (Janeway lezyonları), ağrılı parmak ucu nodülleri (Osler nodülleri) gelişebilir. **İmmünkompleks** nedenli glomerulonefrit, 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 endokardit 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)

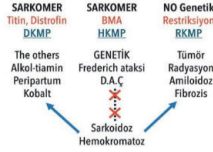
DİLATE KMP

Aile öyküsü olan, kardiyak arrest gelişen ve düşük EF' saplanan 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. **Miyosillerde** 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, suprafizyolojik stres** (Aşırı katekolamin)
- **Aritmojenik Sağ Ventrikül Hipertrofisi:** Sağ ventrikül yetmezliği, aritmi ve ani kardiyak ölüme neden olabilen **OD** hastalıktır. **Miyosiller 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; İDİOPATİK HİPERTROFİK SUBAORTİK STENOZ)

- **Diastolik disfonksiyonla** 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 ventriküde **banana like** görünümü, **asimetrik septal hipertrofi** (IHSS) → **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 ölümlerin** sık sebebidir. **Freidreich** ataksisinde görülebilir.

RESTRİKTİF KMP

- **En az** görülen kardiyomiyopati tipidir. **Diastolik disfonksiyon** vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

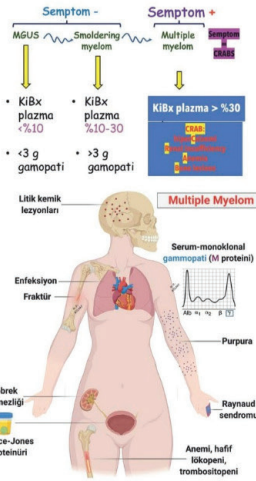
72. Monoklonal plazma hücre hastalığı ile en az ilişkili durum...
Papiller nekroz

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 72. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 038

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 (CRAB ve M protein artış varlığında kemik iliğinde > %10 plazma hücresi olması da tanısal kabul edilir.)
- En sık, en kötü malign **plazma hücre** neoplazisidir. 65-70 yaş erkeklerde sıktır.
- CRAB** ve humoral immün yetmezlikle karakterizedir.
- Patogeneizde temel sitokin → IL-6 → kemik rezorpsiyonu/ litik lezyonlar, hiperkalsemi, patolojik fraktürler
- En sık etkilenen kemikler azalan sırayla **vertebralar, kostalar, kafatası, skapula, klavikula, pelvis**dir.
- 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 inküzyonları sitoplazmada ise **Russel cismi**, çekirdekteyse **Dutcher cismi** adını alır.
- Periferik yaymada (serum M protein ↑ nedeniyle) eritrositlerde karakteristik **rufo formasyonu** görülür.
- Siklin D1 translokasyonu iyi prognoza, 13q, 17p delesyonları, t(4,14) ve yüksek IL-6 seviyeleri kötü prognoza ilişkilendirilir.

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

ANLAMI BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ (MGUS)

- En sık izlenen plazma hücre diskrazisidir. Multipl myelomun öncül lezyonudur.

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ / LENFOPLAZMOSİTİK LENFOMA

- 6-7. dekalarda izlenen, agresif B hücreli lenfomadır. Histolojisi KLL/SL'ye benzer fakat plazma hücre diferansiyasyonu vardır.
- Yaygın LAP, HSM ve anemi görülür. Böbrek yetmezliği, amiloidoz ve kemik lezyonları görülmez.
- IgM birikmesine bağlı olarak hiperviskozite sendromu gelişir (Waldenström 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 pozitifdir.

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 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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ

85

morfolojik olarak tanımlanan **en erken klonal lezyondur. Tek başına kanser riskinin arttırmaz** ancak kanser riskini arttıran lezyonlarla beraber görülebilir.

ATİPİSİZ PROLİFERATİF MEME HASTALIĞI

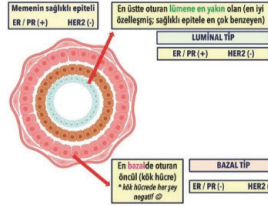
İntraduktal papillom: meme başında kanlı akıntı, düzgün sınırlı, duktus içini dolduran, parmaklı uzantılar, fibrotik stromada damar ve bunları çevreleyen birkaç sıra epitel!

Sklerozan adenozis: Artmış sayıda asinuslarla beraber asinuslarda distorsiyon bulunur.

Papillom: Büyük duktal papillom, meme başının altında **laktiferöz sinüslerde** ve büyük duktuslarda izlenir ve genellikle **solit** lezyonlardır. **Küçük duktal papillomlar**

Familiyal Meme Kanserlerinin Patogenezi

- **Yüksek penetrans TSG mutasyonları:** BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, STK11, CDH1, PALB2. (**APC yok !!!**)
- **Orta penetrans TSG mutasyonları:** ATM, CHEK2.



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 daniitesi	>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 menarş (>55 yaş) İlk gebeliğin 35 yaşından sonra olması Nulliparite Enzimleme	1,1-2
Ekzojen hormon tedavisi Postmenopozal obezite Sedanter yaşam Yüksek miktarda alkol tüketimi	

Moleküler Sınıflama ve Patogenezi

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 • Düşük proliferasyon: Mamografi, rekümen düşük, Tübüler, Lobüler, Kribriform, Müsinöz, Papiller • Yüksek proliferasyon: Kötü, BRCA2	• Apokrin • Mikropapiller	• Medüller • Sekreter karinsom

İnvaziv Meme Kanserinin Moleküler Subtiple

Tanımlayıcı Özellik	Lüminal (ER+ HER2-)	Öncül lezyon YOK (Güncel bilgi) HER2 (HER2+)	Triple negatif (ER- HER2-)
Sıklığı	• %40-55 (Düşük proliferasyon hızı)	• %10 (Yüksek proliferasyon hızı)	• %20
Olası hücre profili	• Lüminal A (BRCA2)	• Lüminal B (BRCA2)	• Bazal like (BRCA1)
En sık gen mutasyonu	• PIK3CA (%45) • P53 (%12)	• PIK3CA (%29) • P53 (%29)	• PIK3CA (%39) • P53 (%70-80)
Tipik spesifik histolojik tip	• Tübüler, grade 1 veya 2 lobüler, papiller (yıl), müsinöz	• Grade 3 lobüler	• Apokrin ve mikropapiller (kötü) karinsomların bazılan
Tipik hasta grubu	• Yaşlı kadın ve erkekler	• BRCA2 taşıyıcıları	• Genç kadınlar, P53 mutasyonu (Li-Fraumeni'deki meme ca'ları), HER2 pozitif (ER pozitif)
Kemoterapiye komple yanıt	• <%10	• %10	• ER pozitifler %15-30 • ER negatifler %30-60
Metastatik pattern	• Kemik (%70), • Visseral organlar (%25), • Beyin (>%10)	• Kemik (%80), • Visseral organlar (%30), • Beyin (%10)	• Kemik (%70), • Visseral organlar (%45), • Beyin (%30)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Osteoporoz patogenezi öncüllü sorusu...
I ve III

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

94

PATOLOJİ

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- **Pankreas:** endokrin tümörleri mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Genellikle fonksiyoneldir; **gastriinomalar** Zollinger-Elison sendromuna, **insülinomalar** hipoglisemiye neden olurlar.

- **Hipofiz:** en sık **prolaktinoma** görülür.
- **Karsinoid tümör, tiroid adenomları, adrenokortikal adenomlar ve lipomlar** genel popülasyondan daha sıklıkla görülür.

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 **multifokal**dir 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 mukoz, 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-Elison sendromu** görülebilir.
- Ayrıca adrenal, renal ve reproduktif 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 baskalanır ve uzun kemiklerde kasılık meydana gelir**.
- Kısa boy, proksimal ekstremitelerde orantısız kasılık, bacaklarda eğrilik, burun kökünde çökme, frontal kabankilik, 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 karn vardır. Bu kişiler doğumda veya hemen sonra **solumun yetmezliğinden** kaybedilir.

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA (OI)

- En sık görülen **kalıtsal bağ doku hastalığıdır**. **Tip I kollağinin** anormal sentezine bağlı gelişir. Tip I kollağinin $\alpha 1$ (COL1A1) ve $\alpha 2$ (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 rezorpsiyonu** 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 tabeği gibi kolay kırılır (**mermer kemik hastalığı**).
- Hastalarda en sık görülen komplikasyon **multiple kemik fraktürleridir**.
- Hastalarda uzun kemikler genellikle normalden kasıdır ve uç kısımlarının genişlemesiyle karakterize **Erlenmayer 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 fragilitesinde artma ile karakterize olan ve **en sık görülen** metabolik kemik hastalığıdır. **Primer** (postmenopozal ve senil) ve **sekonder** osteoporoz (diğer hastalıklara sekonder) olarak sınıflandır.

Hormonal etkiler: postmenopozal E2 ↓ → olarak kemik yıkımı artar ve **yüksek turnover'lı osteoporoza** neden olur. E2 ↓ → IL-6, IL-1, TNF salınımı ↑ → OPG ekspresyonu ↓, RANKL osteoklast artışına neden olur.

Majör mikroskopik bulgu **incelmış trabeküller ve genişlemiş Haversian kanallarıdır**. Kemiklerde mineral/protein matris oranında değişiklik bulunmaz. Klinikte en sık **vertebralarda** osteoporoz görülür.

KEMİĞİN PAGET HASTALIĞI (OSTEİTİS DEFORMANS)

62 yaş erkek, sırt ağrısı, başında ağrılaşma, bacaklarda ağrı, yüz kemiklerinde kabalaşmalar, MR'da vertebral kırık, grafide tibia da kalınlaşma, kemikte mozaik paterni

- 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 süreçtir.
- Genellikle **40 yaş sonrasında** görülür. **Erkeklerde** daha sıklıkla.
- **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.

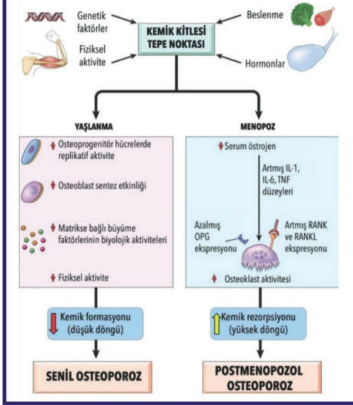
Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Osteoporoz patogenezi öncüllü sorusu...
I ve III

Temel Bilimler 77. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 095

PATOLOJİ

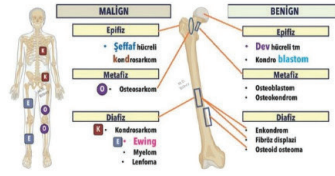
95



- En sık aksiyel iskelet veya proksimal femur tutulur. **5QSTM1** gen mutasyonları (**osteoklast aktivite ↑**) vardır.
- Karakteristik özelliği sklerotik evrede görülen **mozaik pateme sahip lameller kemiktir**.
- En sık klinik bulgu tutulan kemikte **ağrıdır**. Kafa kemiklerinin büyümesi kullanılan **çapının dar gelmesi**, maksiller kemiğin büyümesi, diş protezlerinin yerine uymamasına ve zor çıkmasına 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 **osteosarkom'dur**.
 - Yaşlılarda ikinci sırada **kondrosarkom**, çocuklarda ise ikinci sırada **Ewing sarkom** görülür.



Kemik Tümörlerinin Yerleşimi

- Osteokondrom (ekzositoz)** 10-30 yaş arası uzun kemiklerin metafizi yerleşir. Kıkırdak başlık üzerinde **kemik sapı** vardır.
- Kondrom** 30-50 yaş arası el ve ayak küçük kemiklerinde izlenir. Yuvarlak ve medullada hyalin kıkırdak nodül izlenir.
- Kondroblastom** 10-20 yaş arası uzun kemiklerin **epifiz** yerleşir. Yuvarlak ve perisellüler **kalsifikasyonlar** izlenir.
- Kondromikoid Fibrom** 20-30 yaş arası tibia ve pelvis yerleşir. Miksoid matris ve **stellate hücreler** içerir.
- Kondrosarkom** 40-60 yaş arası **pelvis, omuz ve kosta** yerleşir. Medulladan yumuşak dokuya uzanan malign kondrositler izlenir.
- Osteoid osteom** 10-20 yaş arası gözlenir. Uzun kemiklerin metafizi yerleşir. Kortikal, woven yapıda mikrotabeküller izlenir.
- Osteoblastom** 10-20 yaş arası gözlenir. **Vertebra posterioru** yerleşir ve histolojisi osteoid osteoma benzer.
- Osteosarkom** 10-20 yaş arası gözlenir. **Distal femur** proksimal tibia yerleşir. Woven kemik üreten malign hücreler izlenir.

Kemik / Kıkırdak Üretimi Yapan Tümörlerin Özellikleri

- Osteokondrom (ekzositoz)** 10-30 yaş arası uzun kemiklerin metafizi yerleşir. Kıkırdak başlık üzerinde **kemik sapı** vardır.
- Kondrom** 30-50 yaş arası el ve ayak küçük kemiklerinde izlenir. Yuvarlak ve medullada hyalin kıkırdak nodül izlenir.
- Kondroblastom** 10-20 yaş arası uzun kemiklerin **epifiz** yerleşir. Yuvarlak ve perisellüler **kalsifikasyonlar** izlenir.
- Kondromikoid Fibrom** 20-30 yaş arası tibia ve pelvis yerleşir. Miksoid matris ve **stellate hücreler** içerir.
- Kondrosarkom** 40-60 yaş arası **pelvis, omuz ve kosta** yerleşir. Medulladan yumuşak dokuya uzanan malign kondrositler izlenir.
- Osteoid osteom** 10-20 yaş arası gözlenir. Uzun kemiklerin metafizi yerleşir. Kortikal, woven yapıda mikrotabeküller izlenir.
- Osteoblastom** 10-20 yaş arası gözlenir. **Vertebra posterioru** yerleşir ve histolojisi osteoid osteoma benzer.
- Osteosarkom** 10-20 yaş arası gözlenir. **Distal femur** proksimal tibia yerleşir. Woven kemik üreten malign hücreler izlenir.

OSTEOM

- Osteom **matür kompakt kemikten** oluşan, yavaş büyüyen, **benign** kemik tümörüdür.
- Sıklıkla **paranasal sinüslerde, mandibulada**, izlenir. **Multiple osteomlar** Gardner sendromunda görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştirmelerinden yanlış olan...
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

28

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- 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
- Tümörel trombüs ile met; Organ ana veninde invazyon → venöz doluşım yönünde trombüs boyut ↑ → R kalp
 - RCC, Wilms tm, adrenal korteks karsinomu, HCC → VCI 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. (Darinin Merkel hücreli kanseri ise UV ilişkisizdir !)
- UV-B'nin en önemli karsinojenik etkisi pirimidin dimerleri oluşturarak DNA hasarı yapmasıdır.
- İyonize radyasyon, kromozom kırıklarına (en önemli çift zincir DNA kırıkları) yol açar.

MİKROBİYAL ONKOGENEZ

- EBV: Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma (lenfositten zengin/fakir, mikst tip), nazofarinks karsinomu, ekstranodal T/NK hücreli lenfoma, diğer bazı B hücreli Non Hodgkin lenfomaları (DBHL) ve mide kanseri etyolojisinde gösterilmiştir. B lenfositleri ve orofarinkste epitelial hücreleri tutar. B lenfositleri tutarken CD21'e tutunurlar.
- HTLV-1: Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma yapar. Neoplastik hücrelerde FOXP3 ekspresyonu izlenir. Onkogeneze 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 onkogenik etki eden 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 onkogenik proteini ile kaposi sarkomu ve primer efüzyon lenfomasına neden olur.
- Helikobakter pylori: Cag A tokini ile mideye marjinal zon lenfoma (MALToma) ve adenokarsinom

KANSERDE GENETİK PREDİSPOZİSYON

- HCV ve HTLV-1 onkogenik RNA virüsleridir.
- HPV, EBV, HBV, Merkel hücreli polyomavirüs (Merkel hücreli deri tümörü), HHV-8 onkogenik DNA virüsüdür.
- HBV, HCV ve H.pilori mide malignite gelişimine neden olan esas faktör kronik inflamasyondur

- Kalıtsal kanserler **sporadik alanlarına göre** daha erken yaşlarda başlar, bilateral/multisentrik olabilirler ve prognozları daha kötüdür.
- Normalde DNA onarım bozuklukları ile ilişkili kanserler OR kalıtsalırken 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	• Familial retinoblastom sendromu (retinoblastom, osteosarkom), pinealoblastom
TP53	• Li-Fraumeni sendromu
APC	• Familial adenomatöz polipozis sendromları (FAP, Gardner, Turcot sendromu)
NF-1 (nörofibromin)	• Nörofibromatozis tip 1
NF-2 (merlin)	• Nörofibromatozis tip 2
MSH2, MSH4, MLH1, PMS2	• Herediter nonpolipozis kolon kanser sendromu (Lynch sendromu)
PTCH1	• Nevroid bazal hücreli kanser sendromu (Gorlin Gotz sendromu)
PTEN	• Cowden sendromu
BRCA1, BRCA2	• Herediter meme ve over karsinomu
CDKN2A (p16/p14)	• Familial atipik multiple melanom sendromu: malign melanom + pankreas kanseri
MEN1	• Multiple endokrin neoplazi 1 (MEN1)
RET	• Multiple endokrin neoplazi 2 ve 3 (MEN2, MEN3)
CDH1	• Familial gastrik karsinom
DNA Tamir Defekti ile Giden Orozom al Resesif Kanserler	
Nükleotid ekzasyon 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

BUYUME FAKTOR RESEPTÖRLERİ (GFR)

- ERBB1: ERBB1 (EGFR) **nokta mutasyonu akciğer adenokarsinomunda**; ERBB1 **overekspresyonu akciğerin skuamöz hücreli karsinomları**, baş boyun kanserleri ve glioblastomda sıklıkla

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştirmelerinden yanlış olan...
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ

29

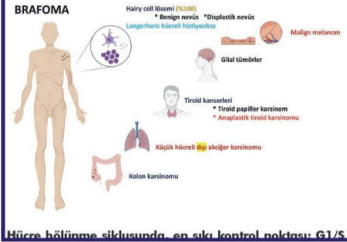
- **ERBB2 (HER2): HER2 amplifikasyonu** meme ve over kanserlerinde sıkır. Kötü prognostudur.
- **ALK:** akciğer adenokarsinomu, anaplastik büyük hücreli lenfoma, nöroblastoma
- **RET:** tiroid medüller karsinomu (familiyal)
- **KIT:** gastrointestinal stromal tümör, seminom, disgerminom, mastositöz, KML

- + **ERBB1** → akciğer adenokanser: <45 yaş, non-smoker kadında en sık görülen akciğer kanseri
- + **ERBB2 (HER2/NEU)** → erken lenf nodu metastazi ilişkili / erken metastaz ve kötü prognozla ilişkili / tedavi; trastuzumab / ayrıca meme dışında mide ve over ca ilişkisi vardır

SİNYAL İLETİ PROTEİNLERİ

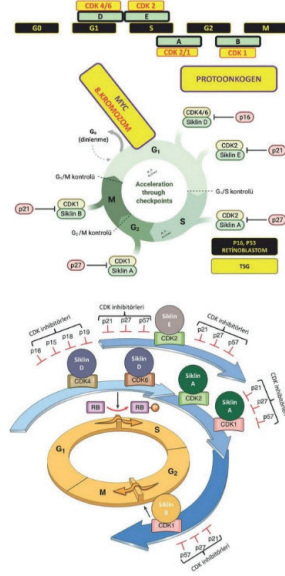
Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 029

- p53 (ikiisi de kötü prognoz ilişkili)
- **ABL:** t(9;22)'de (Ph kromozomu) BCR-ABL füzyon proteinini (tirozün kinaz aktivasyonu) oluştur. KML (en sık) ve ALL'de görülür.
- + t(9;22) → KML'de iyi prognoz; ALL'de kötü prognoz ilişkilidir.



Hücre bölünme siklusunda, en sık kontrol noktası: G1/S geçişi!

- Siklinlerin hücre siklusunda rol oynadığı sıralama, D → E → A → B
- Siklin bağımlı kinazlarda sıralama: 4/6 → 2 → 2/1 → 1
- p53; insan en sık hasarlanan TSG:
 - P53 → P21 üzerinden etkilidir
 - G1/S geçişi dahil; siklusun, her yerini inhibe edebilir
 - G1/S geçişinde ayrıca retinoblastom da etkili
 - Özette hücre bölünme siklusunda, en sık kontrol noktası: G1/S geçişi!
 - G0 → G1 geçişinde 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.
- Telomerez aktivitesinde ↑ yapar.

HÜCRE SIKLUS REGÜLATÖRLERİ

- Siklin ve siklin bağımlı kinazlar (CDK) çeşitli proteinleri fosforilleyerek, hücrenin siklusu 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 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. E2F serbestleşir ve hücre siklusu S fazına girer.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser – hedefe yönelik tedavi sağlayan onkoprotein eşleştirmelerinden yanlış olan...
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

40

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

AIDS

- En sık lenfoma → NHL
- En sık HL → Lenfositik 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 diferansiyasyonu bozulur → immatür myeloblastlar kemik iliğinde kontrolsüz çoğalır → hematopoiez bozulur → panksitopeni 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 içermeyen, MPO negatif, nonspesifik esteraz pozitifdir (AML-M5).
- Megakaryositik diferansiyasyon (Gp2b/3a veya vWF pozitifliği) gösterenler → fibrozis (AML-M7)
- Ateş/enfeksiyon (nötropeni) sıklığında artış, halsizlik (anemi), kanama (trombositopeni) görülür.
- Akut promyelositik lösemi (M3) → prokoagulan ve fibrinolitik faktör salgılar → kanamalar, DİK (diş eti kanaması) sıkır (tedavide all-trans retinoik asit ve arsenik trioksit).
- ALL'den daha belirgin ve sık doku infiltrasyonu olur. Monositik diferansiyasyon gösteren M4 ve M5 tiplerinde deri infiltrasyonu (lösemiya kutis) ve gingival infiltrasyon (diş eti hipertrofi) oluşur.
- Santral sinir sistemi tutulumu ise ALL'den azdır. Nadiren

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 040

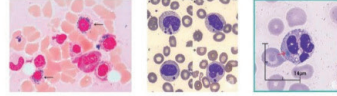
Majör AML Subtiplelerinin Prognozu		
Sınıf	Prognoz	Morfolojik özellikleri
Tekrarlayan genetik anomaliler içeren Akut Myeloid Lösemi (AML)'ler		
AML, t(8;21) (RUNX1; RUNX1T1) içeren (FAB sınıflamasında AML-M2'ye benzeyen morfoloji)	• İyi	• Myelositik matürasyon tamdır. Auer rod kolaylıkla bulunur. anormal 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 prognost

Majör AML Subtiplelerinin Prognozu (Devamı)		
AML, t(9;11) (KMT2A/MLL3) 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)

MYELOİDİPLASTİK SENDROMLAR (MDS)

- Myeloid serinin defektif diferansiyasyonu nedeniyle inefektif eritropoez ile karakterizedir.
- Panksitopeni 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 prognost).
- Kemik iliği sıklıkla hiperselülerdir, myeloblastların oranı %20'nin altındadır.
- Panksitopeni bulguları görülür. AML'ye dönüşme riski vardır. Bütün serilerde diferansiyasyon bozuktur.
- Eritroid seri: Perinükleer Fe birikimi → ring sideroblastlar
- Nötrofilik seri: İki loblu çekirdekleri olan Pseudo-Pelger Huet cisimleri, nötrofillerde sekonder granüllerde ↓ ve toksik granülosyonla oluşan Döhle cisimleri
- Megakaryositik seri: Multipl ayrılmış çekirdekleri olan Pavn 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 eşleştirmelerinden yanlış olan...
Endometriyum ca – Rb mutasyonu

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

DİSFONKSİYONEL UTERUS KANAMALARI (DUK)

- Organik bir lezyon yokluğunda gelişen anormal kanamaya denir.
- En sık nedeni **anovulatuvar siklustur**. Diğer sık nedeni **luteal faz yetersizliğidir**.
- En sık menarş ve perimenopozal dönemde görülür.
- Anovulasyona bağlı endometrium **östrojenik etkiye** maruz kalır.
- Tekrarlayan anovulatuvar siklusu endometrial hiperplazi, endometriyum kansinoma 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, dispareni, pelvik ağrı olabilir. **infertilite** görülebilir.
- Over kanseri (**hücreli ve endometroid**) gelişme riski bulunmaz.
- En geçerli hipotiz **reguriltasyon** teorisidir (menstruallerden geriye doğru akış sonucu implantasyon).
- Doku birçok **proinflatuar 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:
 - Anovulatuvar siklusu, obezite, PCOS, overin granüloza hücreli tümörü, ağır ovarian 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 nadirdir. (%1-3).
- Atipik endometrial hiperplazi (EIN)**: Nükleer atipi içeren proliferan glandların **kompleks yapılarından** oluşur. Glandlar sırt sırta vermiş ve birbirleriyle dallanmış kompleks yapılar içerir. **Karsinoma progresyon % 37'dir**. Endometroid kansinoma benzer şekilde **PTEN, KRAS, PAX2** mutasyonu ve **MSI** sıkır.



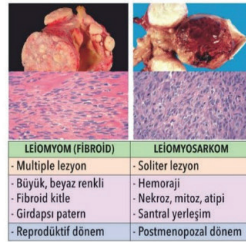
Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 081

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, infertilite, nulliparite	• Atrofi • Zayıf vücut yapısı
Östrojen maruziyeti	• Var	• Yok
Prekürsör	• Endometrial hiperplazi	• Seröz endometrial intraepitelyal kansinom
Moleküler defekt	• PTEN • ARID1A • PIK3CA (P13K): invazyon • KRAS • FGF2 • Mikrosatellit instabilite (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) • Beta katenin (CTNNB1) • POLE • P53	• P53 • Anaploidi • PIK3CA • FBXW7 • CCNE1 • PP2A
Myometrial invazyon	• Yüzeyel	• Derin
Yayılım	• Lenfatik	• Lenfatik ve intraperitoneal
Prognoz	• İyi	• Kötü

MYOMETRİUM TÜMÖRLERİ



LEİOMYOM (FİBROİD)	LEİOMYOSARKOM
• Multiple lezyon	• Soliter lezyon
• Büyük, beyaz renkli	• Hemoraji
• Fibroid kitle	• Nekroz, mitoz, atipi
• Girdapı patern	• Santral yerleşim
• Reprodüktif dönem	• Postmenopozal dönem

LEİOMYOM (FİBROİD)

- MED 12** (en sık), **HMGAT1** ve **HMGAT2** 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, hücreyel atipi ve nekroz** içermezler.
- Benign** tümördür. **Malign transformasyon nadirdir**.

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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ

63

HPV ilişkili ve HPV ilişkisiz 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 benignir. 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.
- Mandibulanın arka köşesinde, iyi sınırlı, sert, ağrısız ve mobil kitle olarak palpe edilir.
- Mikroskopide duktal (epitelial), miyoepitelial ve mezenkimal hücre komponentlerinden oluşur. Her hastada bu doku komponentlerinin oranı farklı (pleomorfik) olabilir. Kondromiksoid ya da miksoid stromada epitelial ve miyoepitelial hücrelerin yaptığı duktuslar, asinuslar, düzensiz tübüller izlenir.
- Uzun süreli tümörlerde malign transformasyon (karsinom ex pleomorfik adenom/malign mikst tümör) gelişebilir.

WARTHIN TUMORU (PAPİLLER KISADENOMA LENFOMATOZUM)

- İkinci en sık tükrük bezi tümörüdür. Çoğu parotisten gelişir. Sigara için erkeklerde daha sıktır.
- Çoğu unifokaldir ancak %10'u bilateral olabilir. Bilateral görüme ihtimali en fazla olan tükrük bezi tümörüdür.
- Mikroskopide çift sıralı epitelde dşgeli 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 epitelial hem de lenfoid doku içerir (Adenolenfoma) (MALToma riski var)

MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM (MEK)

- En sık görülen malign tükrük bezi tümörüdür. %60-70'i parotisten köken alır. Kapsül dışı!
- Muköz, intermediate ve skuamöz hücrelerden oluşur.
- Yansımda t(11;19) (MECT1;MAML2) translokasyonu vardır.

ADENOİD KİSTİK KARSİNOM

- Malign tükrük bezi tümörüdür.
- Farklı histolojik paternler (asiner, kribroform (en sık) patern, infiltratif, tübüler, solid) görülebilir.
- Perinöral invazyonla yayılabilir.

Perinöral invazyon Yapan Neoplazmlar
Adenoid kistik karsinom, prostat adenoca, kolanjokarsinom, safra kesesi karsinomu, pankreas ca

ASİNİK HÜCRELİ KARSİNOM

- En sık parotisten (%95) gelişir. Bilateral ve multisentrik olabilir.

ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

WEB VE HALKALAR

- Lümeneye doğru uzanarak lümeni çepeçevre veya yarım halka şeklinde sararak daraltan membranöz yapılarıdır.
- Plummer-Vinson hastalığında (demir eksikliği anemisi, glossit, cheilozis) üst özogasta 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 "X" = Triple "X" Sendrom)
+ Akalkimi, 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 propria papillalarında uzama tipik bulgulardır. Nötrofil infiltrasyonu nadiren görülür. Barrett 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. (Tutulmuş 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.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Dudoenum mukozasında oksintik mide glandı bulunması...
Gastrik heterotropi

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EDİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ

27

6

NEOPLAZİ

- Tüm benign ve malign tümörler 2 komponente oluşurlar:
 - Parankim dokusu:** Neoplastik hücrelerden oluşur. Tümörün esas komponenti.
 - Stromal (destek) dokusu:** Konakçıdan kaynaklanan, bağ dokusu/damar içeren, neoplastik olmayan yapı.
- Tümörde bağ dokusu 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

Temel Bilimler 80. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 027

HAMARTOM

- Dokuya ait** hücrelerin aynı doku içerisinde **organizasyon bozukluğu** göstererek kitle oluşmasına denir. Sıklıkla **akciğer** ve **karaciğerde** görülür. Ör: **akciğerin kondroid hamartomu**.

KORİSTOM = HETEROTROPI = 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.

TÜMÖRLERİN İSİMLENDİRİLMESİ

Tümör=Neoplazi		
	Epitelyal	Mezenkimal
Benign	Polip, adenom, kistadenom, papillom	Leiomyom, rabdomyom, osteom, fibrom, hemangiyom, kondrom, lipom
Malign	Kanser=Karsinom=Ca	Sarkom

- Adenom:** Glandüler epitelin benign tümörüdür.
- Kistadenom:** Kistik kitleler oluşturan adenomlar
- Papillom:** Skuamöz epitelin eldiven parmağı şeklindeki glanhtır.
- 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, leiomyom, rabdomyom, hemangiyom, matür kistik teratom
- "-Oma" ile bitip malign olan tümörler:** **Melanom**, **mezotelyoma**, hepatoma (hepatoselüler kanser), nefroblastoma (Wilms 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 yapırağı içerir. **Over ve testiste** gelişir. Ayrıca **orta hattaki anormal embryonik kalıntılarından** gelişebilir. İçindeki doku komponentleri **matür** (benign) veya **immatür** (malign) teratom olabilir.
 - Çocukluk çağı → en sık **sakrokoksigal bölge**
- Blastom:** fetal gelişim komponentlerini andıran imatür hücre kökenli tümördür. Neredeyse tamamı maligndir.
- Glioblastom**, **medüllerblastom**, **nöroblastom** (çocuk), **pankreatoblastom** (çocuk), **pulmonel blastom** (eriklin), **retinoblastom** (çocuk), **hepatoblastom** (çocuk), **nefroblastom**

BENİGN VE MALIGN TÜMÖRLERİN ÖZELLİKLERİ

- Benign-malign tümör ayrımında üç temel özellik, metastaz (en önemlisi): lokal invazyon (ikinci en önemli kriter); diferansiyeasyon ve anaplazidir.
- Displazi:** Epitel hücrelerinde **pleomorfizm**, **hiperkromazi**, **nükleomegali**, **anormal mitoz** karakterizedir. Metastazyonun 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 oluşum**udur. Malignitenin **en kesin kriteridir**. 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.
- Kıvrıkdak dokusu ve arter duvan metastaza dirençlidir.**
 - Vücut boşlukları (eklim) yolu ile yayılım:** **Over**, **kolon** ve **appendiks kanserleri** peritoneal boşlukta; implantasyon yolu ile yayılabilirler. **Medüllerblastom 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

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

İLGİLİ NOTLAR

88

PATOLOJİ

Temel Bilimler 81. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 088

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.
- Folikül epitel hücrelerinde **Hurthle (Askanazi veya oksifilik hücre) hücre metaplazileri** izlenir.

Hashimoto tiroiditi hastalarda **papiller karsinom** ve **B hücreli Non Hodgkin lenfoma** gelişme riski vardır.

TIROID 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 **radasyondur**.
- + 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.

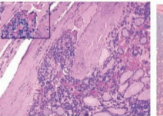
Tiroid Foliküler Neoplazmlarında Ayırım

Foliküler Adenom



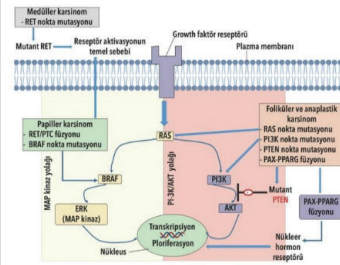
- Sağlam fibröz kapsül
- TSHR ve GNAS mutasyonu

Foliküler Karsinom



- Vasküler invazyon
- Kapsül invazyonu

Tiroid Kanselerinde Genetik Mutasyonlar



+ Günümüzde **total tiroidektomi yerine TSHR mutasyonuna bakılarak da ayırım** 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. **iyonize radyasyon** maruziyetinde en sık gelişen tiroid kanseridir.
- En sık **lenfatik yolla** yayılır. Yansında **servikal lenf nodu metastazi** meydana gelir.
- **>40 yaş, uzak metastaz, ekstrasitroidal yayılım** varlığında kötü prognoz görülür. **Mikroskopi:**
 - Fibrovasküler korta **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 katlanılan **intranükleer inklüzyona** ve **yarıklanmaya (grooving)** neden olur.
 - Papiller yapılarda hücre çekirdekleri üst üste yığılır. (**molding**)
 - Vakaların yansında tümör stromasında **konstantrik kalsifiye yapılar** görülebilir. Buna **psammom cismi** denir. Psammom cismi medüller ve foliküler karsinomlarda bulunmaz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)

18

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- 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, süzme edilmemiş deri yaran ve permanent dokulardaki zedelenmeler ağırlıklı olarak **skar dokusu** ile onarılır.

Sekonder İyileşmenin Primer Yara İyileşmesinden Farkları:

- İnflamatuvar reaksiyon daha yoğundur.
- Granülasyon dokusu daha fazladır.
- ESM birikimi ve skar dokusu daha belirgindir.
- Yara kontraksiyonu daha belirgindir.

- Böylece primer hemostatik tıkaç oluşur.

Gp1b/9 eksikliği → Bernard-Soulier sendromu
Gp2b/3a eksikliği → Glanzmann trombastenisi

- 3. Sekonder hemostaz:** Subendotelial düz kas hücreleri ve fibroblastlardan **doku faktörü (TF)** ekspresyonu 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:** endotelial hücrelerden **t-PA** ve **trombomodülin** salınır → pıhtılaşma sınırlanır, **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; türbülans akımı → arteriyel trombüs**
- Hiperkoagülabilité → **arteriyel ve venöz trombüs**

ENDOTEL HASARI

- Kalp ve arteriyel sistemde trombüs oluşumunun en önemli nedenidir. En önemli nedenleri **MI** ve **aterosklerozdur**.

ANORMAL KAN AKIMI (TÜRBÜLAN KAN AKIMI VEYA STAZ)

- Türbülans akım** sonucu **endotelial 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 homosistüri

Temel Bilimler 28. soru

Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 018

Ödem patofizyolojik nedenleri

Ödem Patofizyolojik Nedenleri	
Artmış Hidrostatik basınç	
Azalmış venöz dönüş	Arteriyel dilatasyon
Konjestif kalp yetersizliği Konstrüktif perikardit Arit (Karaciğer sirozu) Venöz tıkanıklıklar (tromboz, diğtan bası) Uzun süreli immobilizasyon	İst Nörohumeral disregülasyon
Azalmış plazma osmotik (onkotik) basıncı (hipoproteinemi) Protein kaybettiren glomerulopati (nefrotik sendromlar) Azalmış protein sentezi/hipoalbuminemi (ilerlemiş karaciğer hastalığı) Malnütrasyon Protein kaybettiren gastroenteropati (Menetrier) Sodyum retansiyonu Böbrek yetersizliğinde azın tuz alımı Sodyumun geri emiliminde artış (renal hipoperfüzyon, artmış R.A.-A sekresyonu) Lenfatik tıkanıklık: İnflamatuvar, Neoplastik; Cerrahi sonrası, Radyasyon sonrası İnflamasyon: akut inflamasyon, kronik inflamasyon, anjiyenez	

HEMOSTAZ SÜRECİ

- 1. Arteriyel vazokonstriksiyon:** nörojenik mekanizma ve **endotelin** gelişir.
- 2. Primer hemostaz:** **trombositler**, **subendotelial vWF** ve **kollajene** yapışır.
- Trombositler, **vWF** e **gp1b/9**, **kollajene** ise **gp1a/2a** ile yapışır.
- Gp2b/3a reseptörlerinin fibrinojeni bağlaması, **ADP** ve **TXA₂** ile **trombosit aggregasyonu** gözlenir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

32

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Paraneoplastik Sendromlar (Devamı)

Osteomalazi	Fosfatürik mezenkimal tümörler (FGF-23)
Myastenia	Bronkojenik karsinomu, timoma
Akantozis nigrikans	Mide/akciğer karsinomu, endometriyum karsinomu
Dermatomyozit	Bronkojenik, meme ve kolon karsinomu
Venöz tromboz (Trousseau sendromu; mûsin)	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 antikor (anti-Yo))
Limbik ensefalit	Küçük hücreli akciğer karsinomu, over teratomu • ANNA-1 antikor (anti-Hu) • NDMA ve VGKC antikorları
Jinekoma (FSH, LH)	Küçük hücreli akciğer karseni, büyük hücreli akciğer karseni
Hipertrofik osteoartropati, çömlek parmak	Akciğer adenoca

INTERMEDİER FİLAİMENTLER VE İMMÜNOHİSTOKİMYA

Anaplastik tümörlerin veya metastatik tümörlerin orijininin belirlenmesinde, hematopoetik tümörlerin sınıflandırılmasında, bazı tümörlerde prognostik ve tedaviye yönelik faktörlerin belirlenmesinde kullanılır.

İntermedier Filamentler

Sitokeratin	Karsinomlar ve mezoteliyoma
DesMin	Çizgili ve düz kas
Vimentin	Mezenkimal tümörler
LCA(CD45)	Lenfomalar
NSE, sinaptofizin, kromogronin, CD55 (NAPSİN YOK !!!)	Nöroendokrin tümörler
Glial filament (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
Kalbitonin	Medüller tiroid kanseri
Katekolaminler	Feokromositoma, nöroblastom
Onkofetal antijenler	
Alfa fetoprotein	Hepatocelüler karsinom, yolk sak tümör

Tümör Belirteçleri (Devamı)

CEA	Kolon, pankreas, akciğer, mide kanserleri
İzoenzimler	
Prostat asit fosfataz(PAP/ PAP _i , PSA)	Prostat kanseri
Nöron spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom
Spesifik proteinler	
İmmünglobulinler	Multipl myelom ve diğer gammopatiler
Mûsin ve diğer glikoproteinler	
CA-125	Over kanseri
CA-19-9	Pankreas ve kolon kanseri
CA-15-3	Meme kanseri

7

GENETİK VE PEDIATRİK 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 kanallardan benign tümördür.
- **Kavernöz** lenfanjiyomlar **Turner** sendromunda sık görülür (**kistik higroma**)

TERATOMLAR

- Totipotent germ hücresinden kaynaklanan tümörlerdir. Matür veya immatür olabilir.
- Çocukluk çağıının en sık germ hücreli tümörleridir. **Kız** çocuklarında **daha sık** görülür.
- Çocukluk çağıında **en sık sakrokoksigeeal** bölgede gelişir. Bunların **%75'i matür (benign)** teratomdur.

MALİGN TÜMÖRLER

Çocukluk çağıındaki 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: Klinik Bilimler 103

103.Basiler anjiyomatozis etkeni
Bartonella henselaeKlinik 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. henselae, B. quintana)** ailesidir. Bartonella enfeksiyonu ile **HIF-1 alfa** sentezi artar bunun sonucunda artan **VEGF** ile vasküler proliferasyon görülür.

KAPOSI SARKOMU (KS)

- HHV-8'in** neden olduğu, **endotel hücrelerinden** gelişen tümördür. **AIDS'ye en sık gelişen tümördür**.
- Klasik KS:** Yaşlı erkeklerde daha sık görülür. Genellikle **distal alt ekstremitelerde** derisinden gelişir. Yassı ve mukozal gelişim nadirdir. Deri lezyonları **yama, plak ve nodül** evresinden oluşur.
 - Yamalar** tipik olarak **alt ekstremitelerde** derisinde kırmızı ya da mor makülar lezyonlardır.
 - Plak evresinde** lezyonlar büyüyen proksimale yayılır ve mor renktir. **Mikroskopik olarak** şişkin içi hücrelerle çevrili dilate ve düzensiz damar yapıları
 - Nodül evresinde** deriden kabank mor renkli lezyonlar izlenir. **Mikroskopik olarak** vasküler yapıların ortadan kalktığı yank benzeri boşluklar içeren atipik içi hücreli proliferasyonu izlenir.
 - Tüm evrelerinde tümör hücreleri **CD31** ve **Anti-HHV8** ile pozitif boyanır.
- AIDS ilişkili (Epidemik) KS:** Sıklıkla muköz membranlar ve lenf nodlarını tutar, hızla organlara yayılan kötü prognozlu KS formudur.

ANJİOSARKOM

- Endotel hücrelerinden** gelişen, prognozu kötü malign tümörlerdir. Yaşlılarda daha sık görülür.
 - Erşkinlerin en sık **primer malign kalp** tümörüdür. Sağ **atriyum** AV okulta, 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**). İnvasivdir, 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 bozulduğu) trombotik verilmesi - Multifokal - Anevrizma ve perikardit gelişmez - Patolojik Q dalgası, ST elevasyonu yoktur (ST deprese)

PATOLOJİ

47

- Multifokal mikrofinkart:** intramural küçük damarların bozulduğudur. Mikroemboller, vaskülitler, spazm sonrası görülebilir. **Endojen katekolamin artışı (feokromasitoma, kokain)** ilişkili **vazospazm** nedenli infarktüslerdir.
 - Emosyonel stresle gelişen **Takotsubo kardiyomyopatisi** (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	İlgili Mikroskopik Değişiklikler	Elektron Mikroskopik Değişiklikler
0-30 dakika	• Yok	• Yok	• Miyofibrillerde gevşeme, glikojen kaybı, mitokondriyal şişme
1/2-4 saat	• Yok	• Genellikle yok	• Sarkolemma bozulması, mitokondriyalde amorf yoğunluklar
4-12 saat	• Bazen koyu beneklenmeler	• Koagülasyon nekrozu, ödem, kanama	
12-24 saat	• Koyu renk beneklenmeler	• Devam eden koagülasyon nekrozu, gelindeklerde piknozu, 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 içi çökük lezyon	• Granülasyon dokusu tam gelişmiştir. Yeni damarlar ve kollajen depozasyonu başlar.	
2-8 hafta	• Çevreden merkeze doğru beyaz- gri skar	• Hücrelilik azalır, kollajen miktarı artar	
>2 ay	• Skar dokusu tamamlanır	• Yoğun skar dokusu	

- Perikardit:** Transmural infarkt sonrası **2-3. günlerde fibrinöz** ya da **fibrinohemorajik** perikardit görülür.
 - Dressler sendromu** **2-10. haftalarda**, **otoimmün perikardit**dir. Geç komplikasyondur (ateş, frotnan, perikardiyal efüzyon).
 - Ventriküler anevrizma:** Geç komplikasyondur (**antero-apikal bölge**).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. hipoparatiroidi + adrenal yetmezlik + mukokutanöz kandidiazis olan hastada en uygun tetkik ?
AIRE gen mutasyon analizi

92

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- Arteriyel 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.
- Dışardan kortikosteroid alan hastalarda steroidlerin aniden kesilmesi veya akut strese yanıt verecek şekilde dozun artırılmaması.
- 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 *Nisseria meningitidis* sepsisidir. Bunun dışında *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae*, pnömokoklar da neden olabilir. Her yaşta görülebilir ancak çocuklarda daha siktir.

PRİMER KRONİK ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK (ADDİSON HASTALIĞI)

- Adrenal korteksin progresif yıkımına bağlı gelişir.
- En sık nedenleri otoimmün adrenalit, tüberküloz, mantar enfeksiyonu, enfeksiyon, ilaçlar, hipofizadenomlarıdır.

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 092

- + Otoimmün polienokrinopati sendromu-1 (APS-1)
Otoimmün regülatör geni (AIRE) mutasyonlarına bağlı gelişir. Kronik mukokutanöz kandidiazis, deri, dental enamel ve tirnak anomalileri (ektodermal distrofi) ile birlikte organ spesifik otoimmün bozukluklar (otoimmün adrenalit, otoimmün hipoparatiroidizm, idiopatik hipoparatiroidizm, pernisiyöz anemi) vardır.
- + OPS-2: Erken çocuklukta başlar. Adrenal yetmezlik + otoimmün tiroitit (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, göbük çevresinde mor çizilenme, kan basıncında yükselme, MR'da adrenal yerleşimli 3 cm nodülü, makroskopide sarı renkl.

- Fonksiyonel ya da non-fonksiyonel olabilir.
- Kortikal neoplazmların çoğu sporadiktir.
- Familial kanser sendromlarından U-Fraumeni sendromu ve Beckwith-Wiedemann sendromunda adrenokortikal kansinömler görülebilir.
- Adrenokortikal adenomların çoğu sessizdir ve otopsi veya abdominal görüntülemele 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 kansinöm olma eğilimindedir.
- Adrenokortikal kansinömler çocukluk çağında ve 5. dakatta sık görülürler ve genellikle fonksiyoneldir. Virilizasyon sık görülür. Büyük boyutlu, invaziv lezyonlardır ve kesit yüzeyinde kanama, nekroz ve kistik değişiklikler siktir. Bölgesel ve periaortik LN metastazı siktir, uzak metastazlarını akciğer ve diğer visseral organlara 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. Aışel sendromlarla birlikte olan vakalarda bu oran %50'dir:
 - %10'u malign'dir.
 - %10'unda hipertansiyon görülmez.
 - %10'u Zuckerkindi organı veya karotis cismi gibi ekstra-adrenal yerleşimlidir. Bu tümörlere paraganglioma denir. Paragangliomlarda malignite oranı %20-40'dır.
- Mikroskopide: Zellballen cisimleri denen yuvarlak şekilde kromafin hücre kümeleri izlenir. Hücrelerin sitoplazması granüler görünümde, çekirdeklerinde tuz-biber kromatin yapısı izlenir. İmmünohistokimyasal boyamada tümör hücreleri sinaptotizin, kromogranin ve 5-100 ile pozitif boyanır. Malign feokromositomaların kesin kriteri metastazdır.

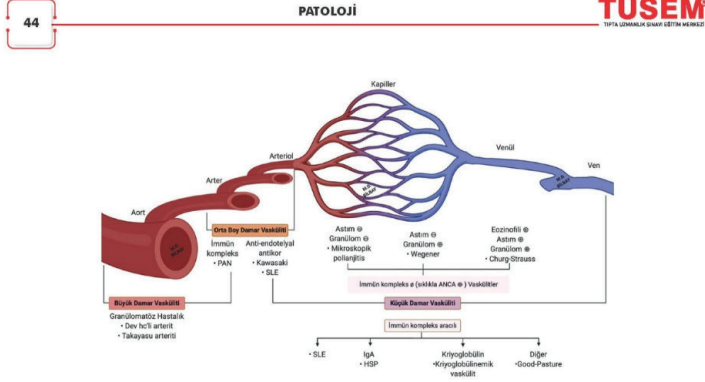
Feokromositoma Görülen Sendromlar

Sendrom	Gen	Lezyon	Diğer Durumlar
MEN2A	RET	• Feokromositoma/paraganglioma	• Medüller tiroid ca, Paratiroid hiperplazisi
MEN2B	RET	• Feokromositoma/paraganglioma	• Medüller tiroid ca, Marfanoid görünüm, Mukokutanöz gangliyonroma
NF1	NF1	• Feokromositoma	• Nörofibromatozis, Cafe-au-lait spot, Optik sinir gliomu
VHL	VHL	• Feokromositoma/paraganglioma	• RCC, Hemanjioblastom, Pankreatik endokrin neoplazm
Hereditif paraganglioma 1	SDHD	• Feokromositoma, paraganglioma	• GIST
Hereditif paraganglioma 3	SDHC	• Paraganglioma → FEO YOK	• GIST
Hereditif paraganglioma 4	SDHB	• Feokromositoma, paraganglioma	• GIST
Polistemi paraganglioma sendromu	EPAS1	• Feokromositoma, paraganglioma	• Polistemi

*Sturge - Weber: Kafenöz hemanjiyomlar (5. kranial sinir trasesinde), feokromositoma

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	Poliarteritis nodosa	Churg-Strauss sendromu	Poliarteritis nodosa	Lökositoklastik vaskülit	Buerger hastalığı	Behçet hastalığı
Tutulan damar							
Aort	+	-	-	-	-	-	-
Orta çaplı arter	+	+	+	+	-	+	+
Küçük çaplı arter	-	+	+	+	+	+	+
Kapiller	-	-	-	-	+	-	+
Venler	-	-	-	-	+	+	+
İnflamatuvar 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, ♀
PoliMyaliya Romatika	⊕	⊖
Pulmoner Mezenter	⊕	⊖
Renal arter tutulumu	⊕	⊖

Yavaş kas ağrısı, kilo kaybı, şakaklarda ağrı, ani başlayan çift görme, sedim yükselişi izlenen 60 yaşındaki kadın hasta

- **Büyük** ve orta çaplı arterleri tutan granülomatöz kronik inflamasyonla karakterizedir.
- Gelişmiş ülkelerde **yaşlı erişkinlerde en sık görülen arterittir**.
- Vertebral, oftalmik arterler ve **aort (dev hücreli aortit)** tutulur.
- **İnternal elastik lamina destrüksiyon** ve etrafında genellikle **granülomatöz inflamasyonla** karakterizedir.
- Damar lümeninde **trombüs**, intimal kalınlaşma izlenir.
- **Temporal arter trasesinde hassasiyet**, baş ağrısı, kladikasyon izlenir. **Oftalmik arter** tutulumu → tam **görme kaybı** (arteritik iskemik optik nöropati) oluşur.
- **Tanı**, **temporal arter biyopsisi** ile konur. Segmental tutulum yapığından negatif biyopsi → tanıyı dışlamaz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135.55 yaş şjogren tanılı kadın, kaşıntı şikayeti + AMA pozitifliği mevcut. En olası tanı ?
Primer biliyer kolanjit

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ

73

KALITSAL KARACİĞER HASTALIKLARI

HEMOKROMATOZİS

- Bağırsaklardan aşırı demir emilimi ve organlarda birikimi ile karakterize sıklıkla **OR (HFE)** bir hastalıktır.
- **HAMB, HFE, TFR2, HJV** mutasyonları → hepsidin ↓ → **Fe emilimi ↑ (herediter hemokromatozis)**
- Pigmentli mikronükleer **siroz, DM, deride hiperpigmentasyon** görülür (bronze diabet).
- Aritmiler, kardiyomyopati (**DKMP/RKMP**), atipik artritler görülebilir. Ölüm nedeni siroz ya da kalp yetmezliğidir.
- Tedavi edilmemiş hastalarda **HCC** gelişme **risk 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 mavisini** boyanır.

WILSON HASTALIĞI

Çocukluk çağında okul başarısında düşme, yazı yazmada bozulma, tremor ve anlaşılmaz hareketler görülür. göz muayenesinde ay çiçeği kataraktı, laboratuvarında hemolitik anemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik izlenen hastalardır.

- **ATP7B** gen mutasyonu (**OR**) ilişkilidir. Bakırın safra içerisine taşınması ve seruloplazmin oluşumunu bozular. 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 **idrarda atılımı artar**.
- Hepatositlerde bakır birikimi **rhodanin** boyası ile bakıra bağlı protein **orsen** 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 tanılarda 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 ilişkili Hastalıklar**
Neonatal hepatit, Panasinar amfizem, nekrotizan panknölit, 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 **karmızı 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

Sarılık / Kaşıntı / Hepatomegali / Akutik geyik / Koyu renkli idrar
PSK
50 Y Kadın / Küçük - orta (Sadece intra hepatik) safra kanallarında inflamatuvar hasar
Sadece intra hepatik ⇒ Tanı ⇒ Histopatoloji (biyopsi)
Safra yollarında granülomatik yıkım / Yamasal tutulum / Nodüler rejeneratif hiperplazi
Feathery / Mallory hiyalin / Kolestaz (yeşil parenkim)
PSK
35 Y Erkek / İntra ve ekstrahepatik safra kanallarında inflamatuvar hasar
Büyük kanallar (ekstrahepatik) da tutulur ⇒ Tanı ⇒ Kolanjiografi ⇒ Tanı (daralma + dilatasyon)

PSK (%70'ler hastalığı) hastalarının:

- %70' 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 aklı gelmezdir. Tanı **ERCP** ile konulabilir.
- **Akut asendan kolanjit** atakları PSK varlığı/progressyonuna işaret eder.
- **Kronik pankreatit ve kolelit** riski vardır.
- Biliyer intraepitelyal neoplazi ve **kolanjiokarsinom** gelişme riski vardır.
- Tedavide **kolestiramin, sfinkterotomi** ve ERCP ile biliyer **stenileme** faydalı olabilir.
- Son dönem karaciğer hastalığında tek tedavi **KC** transplantasyonudur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135.55 yaş şjogren tanılı kadın, kaşıntı şikayeti + AMA pozitifliği mevcut. En olası tanı ?
Primer biliyer kolanjit

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 İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (en sık ülseratif kolit), <%25 pankreatit, idiyopatik retroperitoneal fibrozis
Seroloji	%95 AMA (+) , %40 ANCA(+), %20 ANA(+)	%65 ANCA(+), %6 ANA(+), %40-5 AMA(+)
Radyoloji	Normaldir	Büyük safra yollarında boncuklanma ve striktürler (tesbih tanesi görünümü)
Histoloji	Küçük ve orta boy safra kanallarında non-süperatif, granülatöz yıkım, florid duktus reaksiyonu (lenfoplazmositik infiltrasyon/non-granülatöz inflamasyon)	Portal alanlarda sağan (zan) 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 Dehidrogenoz def.) Diffüz mikrovaziküler steatoz karakteristik Tedavisi doğumdur
Gebeliğin intrahepatik kolestazı	Kasın, sarılık, direkt bilirubin ↑, ALP ↑, koyu idrar görülür

TÜMÖR VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLARI

Karaciğerin Tümör/Tümör Benzeri Oluşumları	
Kavernöz hemanjyom	En sık izlenen karaciğer tümörü Metastaz ile karışır
Adenom	Oral kontraseptif / Anabolik steroid Portal alan yok Intraabdominal kanama
Fokal Nodüler Hiperplazi	Fokal Vasküler Hasar / Gri-beyaz stellat sentral skar Glutamin sentetazlar harita benzeri boyanma
Nodüler Rejenaratif Hiperplazi	Mikronodüler siroz benzeri (Fibrozis yok)
Von Meyenburg Kompleksi	Safra kanal Hamartomu (Metastaz ile karışır)

HEPATOSELÜLER ADENOMLAR		
İnflamatuvar Hepatoselüler Adenom EN SIK TİP	Hnf1-α İnaktif 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-α/CYPB1 gen inaktivasyonu LFABP boyanma ❗	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 telenjektatik 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 151

151. Hangi viral hepatitin karaciğerde yağlanma yapması en olası?
-Hepatit C

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ

71

14

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Klinik Bilimler 151. soru

Tusem Patoloji COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 071

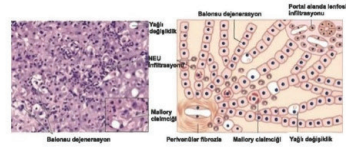
STEATOZ

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 - Valproik 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 Görülebilir Durumlar



- Alkol ve diğer steatohepatitler (NAFLD)
- Wilson
- Primer biliyer siroz
- $\alpha 1$ AT eksikliği
- HCC
- Kronik kolestaz
 - Viral hepatit** → balonlaşma dejenerasyonu + (Mallory Denk ☹️)

HÜCRE ÖLÜMÜ

- Zonal nekroz:
 - Sentrilobüler (Zon 3) nekroz**: Sağ kalp yetmezliği, alkolik ve non alkolik steatohepatitte sıklıkla.
 - Midzonal (Zon 2) nekroz**: San humma enfeksiyonunda sıklıkla.
 - Periportal (Zon 1) nekroz**: Kronik viral hepatitler, **ekdampsi** ve **kolestazda** sıklıkla.

Periportal zon (1)

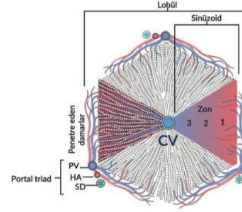
Hemoraji + atrofi + inflamasyon + fibrozis

- Metabolik karaciğer hastalıkları
- Viral hepatitler

Sentrilobüler zon (3)

Hemoraji + dilatasyon + atrofi + hemosiderin yüklü makrofağ

- Sağ kalp yetmezliği
- ilaç 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.

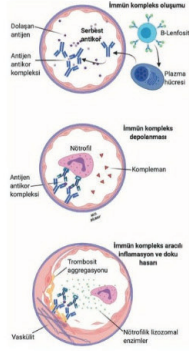
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154. Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ

23

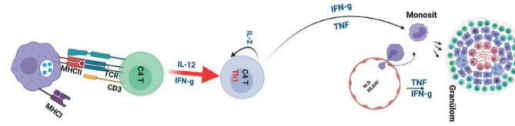


Tip 3 ADR Örnekleri

- Serum hastalığı, Arthus reaksiyonu (deneyssel), Sistemik lupus eritematozus
- Reaktif artrit, Poliarteritis nodoza, Poststreptokokal glomerulonefrit

TIP 4 ADR (T HÜCRE ARACILI HASTALIKLAR)

CD4+ T HÜCRE ARACILI İNFLAMASYON (GECİKMİŞ TIP HİPERSENSİTİVİTE)



- Th1 lenfosit → IFN γ → **aktif makrofajlar** → **kronik inflamasyon ve doku hasarı**.
- Yine bu reaksiyonlarda ortamda
- IL-23 varlığında:
 - Th17 lenfosit → IL-17 → nötrofil, monositleri toplar.
- 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 |
| • İnflamatuvar 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 **deleksyon**)

- AIRE proteinleri otoantijenleri T lenfositlere sunar. AIRE mutasyonu → **otoimmün poliendokrinopati**

- Kemik iliği: self antijenleri tanıyan immatür B lenfositlerde → **apoptoz**
- BL yok edilemezse → 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 deleksyon

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):** hematokrit (LE) cisimleri oluşur. %100 pozitif, ancak non-spesifik.
- **Anti-dsDNA:** spesifiktir. Böbrek tutulumu (glomerulonefrit) sık
- **Anti-Sm:** en spesifik
- **Anti-histone:** 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 sendromunun** en sık sebebidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

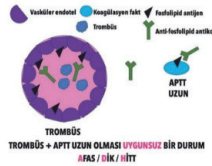
154. Lupusun ilaç ilişkili olduğunu düşündüren en olası laboratuvar bulgusu?
-Antihiston antikor

24

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Bu antikor pozitifliğinde fokal, serebral, oküler iskemiyi 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 glomerulonefrit (en az)
Class II	Mezengioproliferatif glomerulonefrit
Class III	Fokal proliferatif glomerulonefrit
Class IV	Diffüz proliferatif glomerulonefrit (en sık olan tip: %35-60) Wire loop (tel halka görünümü) (en çok)
Class V	Membranöz glomerulonefrit
Class VI	İleri sklerozan glomerulonefrit
• Tüm antikor titeri ve tüm komplemanları izlenmelidir.	

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, artroalji, miyalji	• 90

İlaçla bağlı lupus: Hidralazin, izoniiazid, prokainamid, D-penisilamin 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 sinirli sinir sistemi tutulumu son derece nadirdir. İlaç kesilince klinik geriler.

SJÖGREN SENDROMU

- Lakrimal ve tükürük bezlerinin inflamasyonu ile karakterize kuru göz (keratokonjonktivit sicca) ve kuru ağız (ksero stomi) ile giden kronik otoimmün bir hastalıktır.
- İzole (primer) formu → **Sicca sendromu**: sadece tükürük 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 elmesin) ve %50-80 ANA pozitifliği vardır.
- SS-A yüksekliği daha kötü prognoz ile ilişkilidir.
- HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 ile ilişkilidir.
- Tam net olmasada sitoskeletal bir protein olan alfa-fodrin suçlanan temel antiyendir.

KLİNİK

- En sık 50-60 yaş arası kadınlarda görülür.
- SLE'nin aksine **glomerüler lezyonlar nadirdir**, ancak **tübülointerstisyel nefrit** ve **renal tübüler asidoz** görülür.
- Tanı minör tükürük 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 folikülleri** oluşturur.
- Majör tükürük bezlerinde **B hücreli lenfoma** (marjinal zon lenfoma-MALToma) artmıştır.
 - Parotiste büyüme, C4 düşüklüğü **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 topolojimeraza karşı)** pozitif ve spesifikdir.
- Sınırlı skleroderma**: parmaklar ve yüzde sınırlı hafif deri tutulumu vardır. **Visseral tutulum geç dönemde** görülür. **CREST** (kalinosiz, raynaud, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili, telonjektazi) 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 ekstremitelerde fibrozis distalden proksimale yayılır.
- Sindirim**: **En sık özofagus** (alt 2/3) tutulur. GÖRH, **Barret metaplazi** (adenoca) ↑. Malabsorbsiyon gelişebilir.
- Akciğer**: **Pulmoner hipertansiyon**, interstisyel fibrozis sıkır.
- Böbrek**: **Malign HT benzeri değişiklikler** görülür fakat **spesifik glomerül lezyonu yoktur**.

KLİNİK

- Kadınlarda sıkır, 50-60 yaşlarında pik yapar. **En sık, erken klinik Raynaud fenomenidir**.
- Visseral organlardan en sık **distal özofagus** tutulur ve fibroze 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 163

163. Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili Lynch sendromuna eşlik eder. Sağ kolon tümörlerinde daha siktır. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

28

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- 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
- Tümörel trombüs ile met; Organ ana veninde invazyon → venöz dolaşım yönünde trombüs boyut ↑ → R kalp
 - RCC, Wilms tm, adrenal korteks karsinomu, HCC → VCI 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 dimmerleri oluşturarak DNA hasarı yapmasıdır.
- İyonize radyasyon, kromozom kırıklarına (en önemliyi çift zincir DNA kırıkları) yol açar.

MİKROBİYAL ONKOGENEZ

- EBV: Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma (lenfositlen zengin/fakir, mikst tip), nazofarinks karsinomu, ekstraselüler T/NK hücreli lenfoma, diğer bazı B hücreli Non Hodgkin lenfomalar (DBBHL) ve mide kanseri etyolojisinde gösterilmiştir. B lenfositleri ve orofarinkteki epitelial hücreleri tutar. B lenfositleri tutarken CD21'e tutunurlar.
- HTLV-1: Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma yapar. Neoplastik hücrelerde FOXP3 ekspresyonu izlenir. Onkogeneze 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 onkogenik etki eden 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 onkogenik proteini ile kaposisarkomu ve primer efüzyon lenfomasına neden olur.
- Helikobakter pylori: Cag A toksinini ile mideye marjinal zon lenfoma (MALToma) ve adenokarsinom

KANSERDE GENETİK PREDISPOZİSYON

- HCV ve HTLV-1 onkogenik RNA virüsleridir.
- HPV, EBV, HBV, Merkel hücreli polyomavirüs (Merkel hücreli deri tümörü), HHV-8 onkogenik DNA virüsüdür.
- HBV, HCV ve H.pilori 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

Gen	İlişkili sendrom
Otozomal Dominant Kanser Sendromları (sık görülenler)	
RB	• Familial retinoblastom sendromu (retinoblastom, osteosarkom, pinealoblastom)
TP53	• Li-Fraumeni sendromu
APC	• Familial adenomatöz polipozis sendromları (FAP, Gardner, Turcot)

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 028

MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	• Hereditör nonpolipozis kolon kanser sendromu (Lynch sendromu)
PYCH1	• Nevroid bazal hücreli kanser sendromu (Gorlin Gotz sendromu)
PTEN	• Cowden sendromu
BRCA1, BRCA2	• Hereditör meme ve over karsinomu
CDKN2A (p16/p14)	• Familial atipik multiple melanom sendromu: malign melanom + pankreas kanseri
MEN1	• Multiple endokrin neoplazi 1 (MEN1)
RET	• Multiple endokrin neoplazi 2 ve 3 (MEN2, MEN3)
CDH1	• Familial gastrik karsinom
DNA Tamir Defekli İle Giden Otozomal Resesif Kanserler	
Nükleotid eksizyon tamir genleri	• Xeroderma pigmentosum (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

PROTOONKOJENLER

BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİ (GFR)

- ERBB1: ERBB1 (EGFR) nokta mutasyonu akciğer adenokarsinomunda; ERBB1 overekspresyonu akciğerin skuamöz hücreli karsinomları, baş boyun kanserleri ve glioblastoma siktır.

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.

70

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

HEREDİTER NON POLİPOZİS KOLON KANSER SENDROMU (HNPCC)

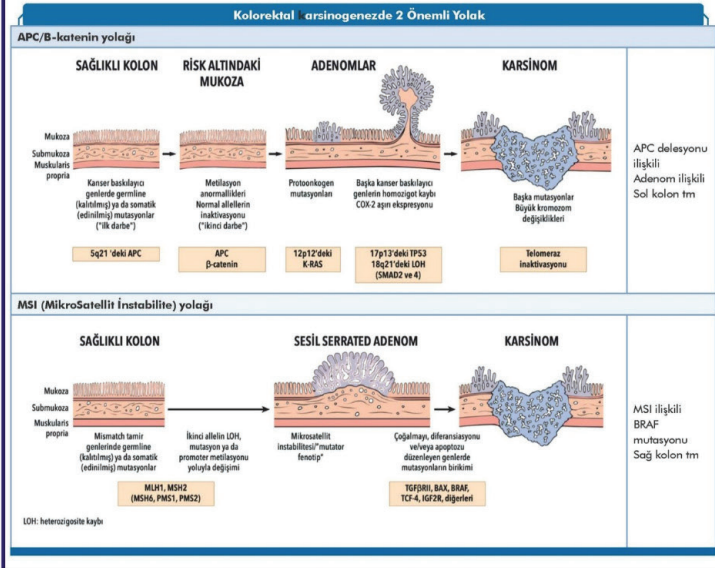
- En sık kolon kanseri gelişimine neden olan (OD) sendromdur.
- Erken yaşlarda** gelişir ve sıklıkla **sağ kolonda** lokalizedir.
- Polip vardır ancak "polipozis" yoktur! Kanser gelişimi polip dışı bölgeden olur.
- En sık mismatch (uyumsuzluk) onarım genleri: **MSH2, MSH6, MLH1** PMS1 ve PMS2'dir.
- Endometrium** (endometroid karsinom) ve **over** kanserleri (endometroid ve şeffaf hücreli karsinom) görülebilir.

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 ↓ (inflamatuvar 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 prognoza sahiptir.
- Prognosta en önemli faktör, evredir. Tümörün invazyon**

MUIR-TORRE SENDROMU

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 lömeni tkayarak akut appendisitise neden Her yaşta gelişebilir.
- Pseudomiksoma peritonei** tablosuna neden olabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167. Postsinüzoidal posthepatik portal HT sebebi...
Budd-Chiari sendromu

72

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

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 **fibrözisi daha da artırabilir**. Bu nedenle karaciğer hastalığının **progresyonunu** gösterir.
- Nekroz** ve **fibrözis** **izlenmeden** sadece **diffüz mikrovaziküller steatozisin** **ilemediği** **akut karaciğer**

VİRAL HEPATİTLER

FULMİNAN HEPATİT	KRONİK HEPATİT
Hepatit A (en sık) Hepatit B Hepatit D Hepatit E	Hepatit C (en sık) Hepatit B Bebeklik en sık BCV diğer Ülkemizde ise en sık HCV

○ **Kronikleşme riski en fazla** hepatitler:

1. **Yenidoğanın hepatit B'si**

Bereketli bebekler ya da kronik hepatit B taşıyıcıları en önemli gruplardır. Pato ve katar gen ve

genel enfeksiyon sonucu daha yaygındır.

2. **HCV + HBV süperenfeksiyonu**

3. **HCV**

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 (majör neden) - Konstriktif perikardit - Hepatik ven tıkanıklığı (Budd-Chiari sendromu)	Siroz (majör etken-sinüzoidal), sirozoma (presinüzoidal) - Masif karaciğer yağlanması - Diffüz fibrozis granülomatöz nedenler (sarkoidoz vb.) - Nodüler rejeneratif hiperplaziler - İnfiltratif maligniteler - 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 **makrovaziküller 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 (lenfoplazmatik) infiltrasyon az ya da yok	Portal alanda çok fazla mononükleer (lenfoplazmatik) infiltrasyon

OTOİMMÜN (Öİ) HEPATİT

- Kronik progresif** bir hastalıktır. Beraberinde diğer otoimmün hastalıklar sık görülür. %80'i kadındır.
- Tip 1 öi hepatit:** Daha sıkır. Bimodal yaş dağılımı vardır. 10-25 yaş ve 45-70 yaş aralığında sıkır. Karakteristik olarak **anti-nükleer (ANA)**, **anti düz kas aktin (ASMA)** pozitifdir. **Anti soluble liver antijen/liver pancreas antijen (Anti SLA/LP)** görülebilir.
- Tip 2 öi 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 yükseliği, 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, kavami yumuşamış, sarı renkli** ve **yağlı** görünümündedir.
- İlerleyen dönemde yağlanmaya inflamasyon da eşlik eder, buna **alkolik steatohepatit** denir. Alkolik steatohepatitte hiperbilirubinemi, ALP seviyelerinde yükselme, **nötrofilik lökositöz** görülür. ALT ve AST seviyeleri yükselir ancak AST daha fazla yükselir.
- Morfoloji:** hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, Mallory-Denk cismi, nötrofil infiltrasyonu
- Inflamasyondan sonra **steatofibrozis** gelişir, **santral ven etrafından (sentrilobüler)** başlar. **Zon 3'te** periselüler ve **perisinüzoidal fibrozis**, **kümes teli** görünümüne alır. 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, steatoz, sentrilobüler fibrozis izlenir. Ancak ondan farklı olarak
 - Nötrofilden ziyade **mononükleer** hücreler ön planda
 - Mallory Denk var ancak **daha az**
 - Pediyatrik** hastalarda **portal fibrozis** daha yoğun

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.

66

PATOLOJİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

MİDENİN MALİGN TUMÖRLERİ

GASTRİK ADENOKARSİNOM

- Midenin en sık görülen malign tümörü **adenokarsinom**dur. En sık yerleşim **antrum**dur.

Gastrik Adenokarsinomların Lauren Sınıflaması		
	İntestinal Tip Mide Kanseri	Diffüz Tip Mide Kanseri (GENETİK!!!)
Kronik gastrit ilişkisi	• Kronik gastrit zemininde intestinal metaplazi, displazi ve adenomlar öncüdür.	• Kronik gastrit ile ilişki göstermez. (evresel değil)
Differansiyasyon	• Diffüz tipe göre daha iyi differansiyasyon gösterir.	• Kötü differansiyedir.
Yaş ve Cinsiyet	• İleri yaş erkeklerde daha sık	• Kadın ve erkeklerde benzer oranlarda ve daha çok gençlerde görülür.
Predispozan Gen Mutasyonu	• WNT gen yoluyla mutasyon; bu mutasyon neticesinde APC gen mutasyonu ve beta-kateninde artış	• CDH geni (E-cadherin) mutasyonu
Histoloji	• Histolojik olarak glandlar ve solid adacıklar (iyi differansiyasyon) oluşturan malign tümörlerden oluşur. Hücreler bağırsak epitel hücrelerini andırır.	• E-cadherin kaybına bağlı hücreler tek tek dağılır, gland oluşumu beklenmez. Mide duvarının tamamını infiltrir olur (desmoplastik reaksiyon). Tümör hücrelerinde münin vakuoller çekirdeği köşeye iterek tipik taşlı yüzük görünümüne neden olur. Mide duvarı sert (linitis plastica)

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(11;18) ve t(11;18) varsa **H.pylori eradikasyonu** ile gerilemez ve **kemoterapiye** daha kötü yanıt verir.
- Lenfositlerin glandları infiltrat etmesi ile **lenfoepitelyal lezyon** meydana gelir. Tümör hücreleri CD20 ve CD 19 pozitifdir; CD5, CD10, BCL-6, Cyclin D1 negatifdir. CD43 pozitifliği sıktır.
- Diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşebilir.

KARSİNOİD TUMÖR (NÖROENDOKRİN TUMÖRLER) (NET)

- Vücutta en sık **GİS'de** görülür ve en sık **ince bağırsakta** gelişir. İkinci sıklıkla **trakeobronşiyal sistem** ve **akciğerlerde** görülür. Piki insidansı **6. dekattır**. **Intramural submukozal polipoid** (sert, san) kitleler oluştururlar.
- Yüzeydeki mukozal sağılam/ülser olabilir. Ol atrofik gastrit, MEN1, Zollinger Ellison sendromu risk faktörüdür.
- İyi differansiyasyon nöroendokrin tümörlerdir. **En önemli prognostik faktörler** histolojik differansiyasyon derecesi, Ki 67 proliferasyon indeksi ve mitoz sayısıdır.

- Mide ve duodenumdaki** NET'ler nadiren metastaz yapar ve genellikle rezektable'dir.
- İleum ve jejunumdaki NET'ler sıklıkla multiple ve agresiftir.

Klinik Bilimler 173. soru
Tusem Patoloji COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 066

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TUMÖRLER (GIST)

- İnteritseyal 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 paraganglioma riskini arttırır. (**Carney-Stratakis sendromu**)
- Piki insidansı **6. dekattır**. **Sıklıkla asemptomatikdir, insidental** tanı alır. **Carney triadında** (paraganglioma, GIST, pulmoner kondrom) ve **Nörofibromatozis Tip 1'de** görülebilir.
- Özenneteki mukozal sıklıkla üstesidir. **Histolojik olarak** **tipi** hücreli, **epiteloid** hücreli veya **mikst** tipte olabilir. Tanıda en önemli marlar **CD 117 (KIT)** boyasıdır. Mide GIST'lerin %95'inde pozitifdir. %70-85 oranında **CD34** pozitifdir. Klor kanal proteini olan **DOG1** (Anoctamine) GIST'ler için oldukça spesifik bir mar'ıdır.
- Prognoz **tümör boyutu, lokalizasyon** ve **mitoz** sayısı ile ilişkilidir.
- Mide GIST'leri bağırsakta gelişenlere göre **daha iyi** prognostiktir; **imatinibe** duyarlıdır.

ANKARA	Ziya Gökalp Cad. No: 3 (Sosyal İşhanı) Kat: 5 Kızılay/ANKARA 0 (312) 435 05 00
İSTANBUL	Beyazıtğa Mah. Topkapı Cad. No: 1 Kat: 3-4-5 Topkapı/İSTANBUL 0 (212) 523 10 00
ADANA	Yeni Baraj Mah. 68053 Sok. Aydın 6 Apt. No: 8/B Seyhan/ADANA 0 (322) 224 63 23
ANTALYA	Güllük cad. (Soytaş Ulukut İş Merkezi) Kat: 7 No: 10/27 Muratpaşa/ANTALYA 0 (242) 243 88 22
BURSA	Asimbey Cad. No: 12 Görükle Mah. B blok Daire: 2 Nilüfer/BURSA 0 (224) 441 74 14
EDİRNE	İstasyon Mahallesi Atatürk Bulvarı Libra Teras Evleri A blok Kat:2 No:193 D:16 MERKEZ /EDİRNE
ERZURUM	Lala Paşa Mah. İzzet Paşa Cad. Ömer Erturan İş Merkezi Kat: 1 No: 3 Yakutiye/ERZURUM 0 (442) 233 35 85
KOCAELİ	28 Haziran Mah. Turan Güneş Cad. No: 273 Kat: 1 İzmit/KOCAELİ 0 (553) 144 08 55
KONYA	Sahibi Ata Mahallesi Mimar Muzaffer Cad. Zafer Alanı Abide İş Merkezi: Kat: 4 Meram/KONYA 0 (332) 351 95 23
SAMSUN	Cumhuriyet Mah. 65. Sokak No: 3 Kat: 1 Atakum/SAMSUN 0 (362) 431 93 39



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



www.tusem.com.tr

