

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

Konu Kitabı Referansı Olarak

17

SORU

KENDİ
BRANŞINDA

23

SORU

DİĞER
BRANŞLARDA

40

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 ne kadar net kazanım elde ettiğidir.** Eğitmenlerimiz, kaynaklarımızdaki bilgileri öğrenciye en anlaşılır ve kalıcı biçimde aktarmayı esas almış, 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

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

- İlk 6 ay anneden gelen antikorlar bebeği koruduğu için 6 aydan büyük bebeklerde tekrarlayan enfeksiyonlarla kendini gösterir.
- En sık solunum yolu enfeksiyonları görülür ve en sık etkenler H. influenza, S. pnömöni ve S. aureus'tur.
- IgA sentezi bozuk olduğu için persistan giardia enfeksiyonları sıkır.
- Ayrıca canlı poliovirüs aşısı sonrası poliomiyelit ve ekovirüs enfeksiyonları sonrası fatal ensefalit görülebilir.
- İmmün yetmezliklerle paradoksal olarak bu hastalıkta artrit ve dermatomyozit gibi otoimmün hastalık görülme riski artmıştır.

YAYGIN DEĞİŞKEN (COMMON VARIABLE) İMMÜN YETMEZLİK

- B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümü bozulmuştur. Bunun sonucunda antikor üretimi bozulur.
- Genel olarak diffüz hipogamaglobulinemi vardır fakat bazen sadece IgG azalır.
- Kanda ve lenfoid dokularda B hücre sayısı normaldir ancak plazma hücre dönüşümleri bozuktur.
- Histolojik olarak lenfoid dokular hiperplaziktir.
- Familial tiplerde en sık mutasyonlar BAFF ve İCOS (CD28 homologue) 'tur.
- Her iki cinsiyeti aynı oranda tutar.
- Klinik olarak semptomlar çocukluk ya da yetişkinlik döneminde başlar.

Temel Bilimler 66. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 072

DİGEORGE SENDROMU

- Timüs gelişiminde konjenital bozukluk ile giden ve T hücre matürasyon bozukluğu ile sonuçlanan bir hastalıktır.
- 3. ve 4. faringeal yarıkların gelişim bozukluğuna bağlı hastalarda timus aplazisi veya hipoplazisi, paratiroid bez gelişiminde bozukluk (hipokalsemik tetani), dismorfik yüz, (hipertelorizm, balık ağzı) ve aort kavisinde anomaliler (fallot tetralojisi, aort koarktasyonu) izlenir.
- Vakaların %90'ında 22q11 delesyonları vardır.
- T hücreleri periferik kanda, lenf nodlarında ve dalakta yoktur, tekrarlayan viral, fungal ve protozal enfeksiyonlar görülür.

HİPER IGM SENDROMU

- Çok büyük ölçüde X'e bağlı geçiş gösteren T hücre yüzeyindeki CD40L mutasyonu ile karakterize immün yetmezlik hastalığıdır.
- CD40L (CD154) mutasyonuna bağlı olarak B hücrelerinde IgG, IgA ve IgE üretimi olmaz (IgA ve IgE yok, IgG çok az düzeyde vardır).
- IgM düzeyi normal ya da yüksek olabilir. Ayrıca T ve B lenfositlerin sayıları da normaldir.
- Tekrarlayan piyöjenik enfeksiyonlar sıkır. P jiroveci enfeksiyonları sık görülür.
- Dalasızda bulunan IgM'ler kan elemanlarına saldırıp hemolitik anemi, trombositopeni ve nötropeni yapabilir.

X'E BAĞLI LENFOPROLİFERATİF SENDROM

- Bu hastalıkta EBV'yi elimine etmede yetersizlik vardır. Bunun sonucunda ağır enfeksiyöz mononükleoz ve B hücreli lenfomalar gelişir.
- En sık saptanan defekt SLAM ilişkili protein (SLP) defektidir. Bu protein ayrıca folliküler T helper hücreleri için de gereklidir.
- Lenf nodlarına germinal merkezler gelişmemiştir. Bu kişilerde sadece EBV enfeksiyonları artar diğer viral patojenlerin sayısında artış yoktur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör...
IL-8

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

PATOLOJİ / İNFLAMASYON

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- Nörotransmitter transportu bozuk → nörolojik defisit
- Trombositlerde granül transportu bozuk → kanama
- Ayrıca mikrotübüllerdeki bozukluk sonucu kemotaksis de bozuk

NÖTROFİL EKSTRASELÜLER TUZAKLARI (NET)

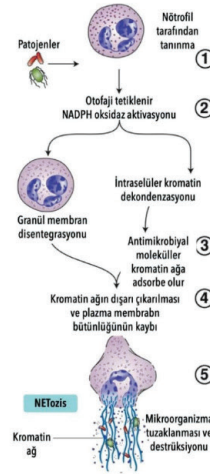
Özellikle bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı nötrofiller tarafından oluşturulmuş ekstraselüler fibriller ağlardır (nükleer kromatin içerirler).

- Bu kromatinin **antimikrobiyal peptid ve enzimleri bağlar**, dolayısıyla mikrobisid özellik gösterir. Enfeksiyon alanlarında nötrofiller mikroorganizmaları fibrillerde tuzaklayarak, fagositoz yapmadan mikroorganizmaların öldürülmesinde ek bir mekanizma sağlar. **Enfeksiyonun yayılmasını engellerler.**
- NET oluşum sürecinde nötrofillerin çekirdekleri kaybolur ve hücre ölür (**NETozis**)
- Nötrofiller dışında yanında eozinofil ve mast hücrelerinde de gözlemlenir. Bu kromatin

Temel Bilimler 67. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 015

ANTIİNFLAMATUAR AJANLAR

- IL-4/IL-10/IL-13, TGF-beta, Lipoksinler, Nitrik oksit, Resolvin-Protektin
- Hem inflammatuar hen anti-inflammatuar => NO

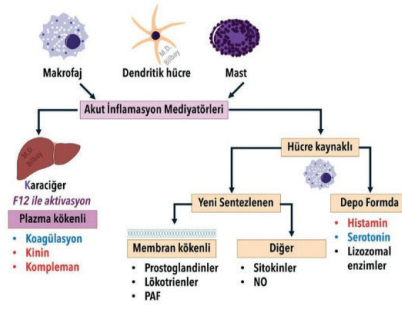


Şekil: NETozis gelişimi

İNFLAMASYONUN MEDİYATÖRLERİ

Hücreler tarafından üretilir ya da plazmada çözünür halde bulunan proteinlerdir.

- Plazma kaynaklı** mediyatörler **kompleman** sistemi, **koagülasyon** sistemi ve **kinin** sistemidir.
- Bir kısmı inflammatuar hücre granüllerinde depolanır ve hücre aktive olduğunda hızla salınarak erken dönem etkilerde rol oynarlar (**histamin, serotonin gibi**). Kalan mediyatörler ise uyarana yanıt olarak o esnada **de novo** sentezlenir.
- Akut inflamasyon mediyatörlerini üreten ana hücreler doku **makrofajları**, **dendritik** hücreler ve **mast** hücreleridir. Ancak endotel hücreleri, trombositler, nötrofiller ve epitel hücreleri mediyatörlerin bazılarının sentezine neden olurlar.
- Mediyatörlerin **çok** kısa ömürlüdür.



Şekil: İnflamasyonun kimyasal mediyatörleri

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

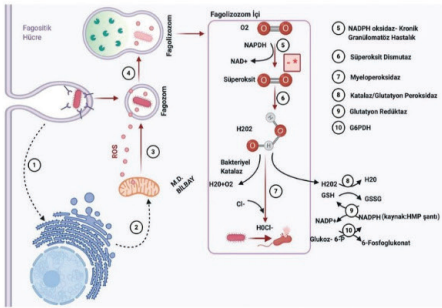
67. İnflamasyonu azaltmayan mediyatör... IL-8

Temel Bilimler 67. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 013

- **Kemotaksis:** lökositlerin **inflamasyon alanına spesifik hareketine** denir. En önemli kemotaktik moleküller;
Majör:
 - **N-formilmethyonin (Bakteride üretilir! En sık ekzojen kaynak !)**
 - Sitokinlerden özellikle **IL-8 (İnsanda üretilir! Alfa kemokin' dir ! IL-8 = alfa kemokin = C X C kemokin)**
- **Kompleman C5a**
- **Araşidonik asit metabolitlerinden Lökotrien B₄**
- Minör:**
 - **Doku yıkım ürünleri**
 - **C-C kemokinler:** Eotaksin (eozinofil için), MCP-MIP (makrofaj için), **RANTES (lenfosit için)**

Akut inflamasyonda genel olarak ilk **24 saatte** olay bölgesine önce **nötrofiller**, **24-48 saat**ten sonra **makrofajlar** gelir. Ancak bunun istisnaları olabilir. *Pseudomonas* enfeksiyonlarında **nötrofil** infiltrasyonu **günlerce** sürebilir. Bazı **viral** enfeksiyonlarda **lenfositler**, **alerjik** reaksiyonlarda **eozinofiller** **dominant** hücre olabilir.

FAGOSİTOZ VE ZARARLI AJANIN ORTADAN KALDIRILMASI



Şekil: Fagositik hücrede patojen yok etme süreci

- **Partikülün Tanınması ve Lökosit Bağlanması:**
 - Lökositler yüzeyinde bulunan mannoz ve scavenger reseptörleri gibi birçok reseptör ve opsoninler aracılığıyla mikroorganizmaları tanıyıp tutunur.
 - Bazı **konak proteinleri** mikroorganizmaları 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 makrofajlardaki MAC1 integrinine **non opsonin tanıma molekülü** denir.
- **Partikülün Hücre İçerisine Alınması ve Fagositik Vakuol Oluşumu:**
 - Bu yollarla tanınan mikroorganizmaların etrafında lökositin uzanan yalancı ayaklar ile partikülün çevresi sarılarak fagositik vakuol oluşturulur.
 - Fagositik vakuol sitoplazmada lizozom membranı ile birleşir ve **fagolizozom** meydana getirilir.
- **Partikülün Öldürülmesi ve Parçalanması:**
 - Fagositoz sonrası lökositlerde mikropun öldürülmesi, serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit radikalleri ve lizozimlerde bulunan çeşitli moleküller ile gerçekleşir.
 - Fagositoz sonrası lökositlerde, fagolizozom membranında yoğunlaşan **fagosit oksidaz (NADPH oksidaz)** oksijeni hızla **süperoksit** dönüştürür. Süperoksit, süperoksit dismutaz ile **hidrojen peroksit (H₂O₂)** dönüşür. H₂O₂, **mieloperoksiz (MPO)** enzimi ile ortamda Cl⁻ varlığında **hipoklor (HOCl⁺)** radikale döner. Hipoklor radikali mikroorganizmaları halojenizasyonla veya protein ve lipid peroksidasyonu ile öldürür.

IL-8, kemotaktik moleküldür, dolayısıyla **inflamasyonu azaltıcı** 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 Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / HEMOTOPÖETİK SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

DALAK TÜMÖRLERİ

- En sık benign tümörü kavernoöz 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.
- Diğer dalağa özgü durum ise sklerozan anjiomatoid nodüler transformasyon (SANT)'tir.

TİMUS HASTALIKLARI

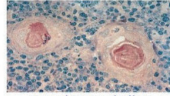
TİMİK HİPERLAZİ

- Kronik inflamasyon ve immünolojik hastalıklarda görülen, germinal merkez yapmış B hücre proliferasyonuna folliküler hiperplazi denir.
- En sık sebebi myastenia gravistir (en sık eşlik eden bozukluk → timik hiperplazi).
- Ayrıca graves hastalığı, SLE, skleroderma, romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıklarda da görülebilir.

Temel Bilimler 68. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 154

TİMOMA

- Timik epitel hücrelerden kaynaklanan tümörlerdir.
- 40 yaşından büyüklerde sıktır. Kadın ve erkekler eşit oranda etkilenirler.
- Sıklıkla alt anterior ve süperior mediastenden gelişirler
- 3 histolojik alt gruba ayrılır:
 - Benign ve non invaziv (en sık) → medüller tip epitelyal hücreler
 - Benign ve invaziv (kapsül invazyonu vardır) → kortikal tip epitelyal hücreler
 - Malign/timik karsinom: En sık skuamöz hücreli karsinom morfolojisindedir. İkinci sıklıkla EBV kaynaklı lenfoepitelyoma benzeri karsinom görülür.



Hassal Korpuskülleri

Timoma ile Birlikte Görülen Klinik Tablolar:

- Myastenia gravis (en sık)
- Hipogamaglobulinemi
- Saf eritroid aplazisi
- Graves hastalığı
- Pernisiyöz anemi
- Dermatomiyoit-polimiyozit
- Cushing sendromu

İLGİLİ NOTLAR

Ön mediasten kitlesi olduğu için öncelikle şıklardan lenfoma ve timoma akla gelir... Bu sorudaki anahtar kelimelerimiz ön mediastende kitle ve epitelyal hücreler! Bu bilgiler ışığında "en olası" yanıtımız timoma olmalı (Robbins'te nükleoller belirsizdir diyor ancak bu özellik kafa karıştırmak için verilmiş, en olasıyı sorduğu için takılmayalım bu kısma)

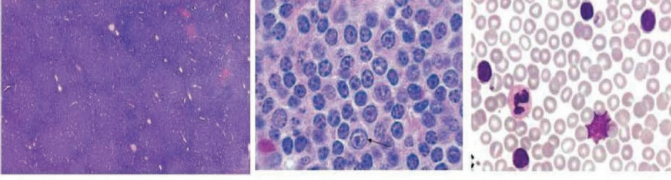
Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Ön mediastinal kitle, fibröz bantlarla ayrılmış nodüler yapı, veziküler nükleus ve epitelyal hücreler (vaka) izlenen...
Timoma

PATOLOJİ / HEMATOPOETİK SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ **TUSEM**

Temel Bilimler 68. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 137

- Klinik:**
 - Hastalar genellikle tanı esnasında asemptomatiktir. En sık bağışıklık semptomları yorgunluk, kilo kaybı ve iştahsızlıktır.
 - Generalize LAP ve HSM** sıktır. Ekstranodal tutulum nadirdir.
 - Kanda **mutlak lenfositoz** vardır fakat Ig ekspresyonu bozulduğu için **hipogamaglobulinemi** gözlenir. Bu nedenle **bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık** görülür.
 - Vakaların bir kısmında nonneoplastik B hücrelerinden üretilen antikorlar ile **otimmün hemolitik anemi** ve **trombositopeni** tablosu da gözlenebilir.
- Morfoloji:**
 - Lenf nodunda normal yapıyı ortadan kaldıran **diffüz infiltrasyon** izlenir.
 - Prolenosit tabakalarına **proliferasyon zonu** denir ve KLL/SLL için patognomiktir.
 - İmmünohistokimyasal** tümör hücreleri **CD19, CD20, PAX5, CD5 ve CD23 pozitif**dir. Genelde **CD10, BCL6 ve FMC7 negatif**dir.
 - CD20 pozitifliği** KLL/SLL'de görülürken diğer lenfomalarda görülmez.
 - Hemen hemen bütün vakalarda lenf nodu ile beraber kemik iliği, dalak ve karaciğer tutulmuştur.
 - Kemik iliğinde diffüz, interstiyel veya nodüler tutulum görülebilir.
 - Periferik yaymada prolinositlerle beraber tümör hücreleri frajil olduğu için **smudge cell (leke hücre)** izlenir.



Şekil: KLL/SLL; Lenf nodu yapısını bozan küçük lenfositlerin ve etraflarında prolinositlerin diffüz infiltrasyonu (solt), büyük büyütmelerde küçük lenfositler ve prolinositler (orta), periferik yaymada smudge cell yaygındır (sağ).

- Prognoz:**
 - Klinik seyir ve prognostik değişkendir ve hastalığın evresine ve genetik bulgularına bağlıdır.
 - Vakaların %10-15'inde **diffüz büyük B hücreli lenfomaya transformasyon (Richter sendromu)** ve **prolinositik lösemi** gelişebilir. Bu vakalarda prognostik kötüdür.

KLL/SLL'de Kötü Prognostik Faktörler

17p delesyonu
11q delesyonu
Somatik hipermutasyon **yokluğu**, doksisyayla **ZAP70 ekspresyonu**
NOTCH1 mutasyonu
β2 mikroglobulin seviyesi yüksekliği

FOLİKÜLER LENFOMA

- Geminal merkez B hücrelerinden** köken alan, genellikle **orta-ileri yaşlarda** görülen matür B hücreli neoplazidir.
- Batı dünyasında **ikinci en sık görülen non Hodgkin lenfomadır**. Kadın erkek oranı eşittir.
- Genetik:**
 - Vakaların %90'ında t(14;18) (IGH:BCL2) vardır. BCL2 overekspresyonuna bağlı **apoptoz inhibisyonu** görülür.
 - Ayrıca **yüksek** oranda (%85) **MLL2 (KMT2D)** mutasyonu görülür.
 - EZH2, EPHA7, BCL6 ve CREBBP** mutasyonlarında görülebilir.
- Klinik:**
 - Hastalarda **ağrısız generalize LAP** gözlenir.
 - Gastrointestinal sistem, SSS ve testis gibi **ekstranodal tutulumlar nadirdir**. Ayrıca dalakta beyaz pulpa ve karaciğerde portal alan tutulumu sıktır.

Lenfositik lenfoma yaşlı kişilerde görülür ve diffüz infiltrasyon yapar. Fibröz bantlarla ayrılmış nodüler yapılar görülmez. Epitelyal hücre görülmez.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Ön mediastinal kitle, fibröz bantlarla ayrılan nodüler yapı, veziküler nükleus ve epitelyal hücreler (vaka) izlenen...
Timoma

PATOLOJİ / SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

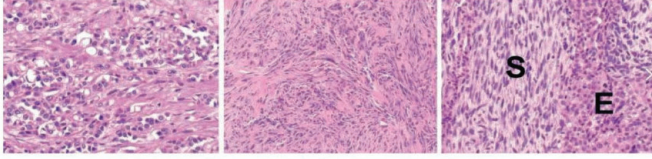
- Asbest ile ilişkisi **yoktur**.
- Mikroskopide fibroblastlara benzer iğsi hücrelerle beraber kollajen ve retikülün liflerinin girdapı yapılanması görülür. Tümör hücreleri **CD34** ve **STAT6 (+)**, **sitokeratin (-)**'dir
- Neoplastik hücrelerden insülin-like growth faktör 2 salgısı sonucu hipoglisemi gelişebilir. Buna **Doegge-Potter** sendromu denir.

MALİGN MEZOTELYOMA

- Visseral ve pariyetal plevradaki mezotelyal hücrelerinden köken alan malign bir tümördür. Nadiren periton ve perikardda da oluşur.
- Etiyolojide en önemli faktör **asbest maruziyetidir**. Asbest maruziyetinden yaklaşık 25-40 yıl sonra mezotelyoma gelişebilir. Ayrıca patogeneze SV40 virüsü de suçlanmaktadır. Sigara ile ilişkisi **yoktur**.
- Toraks duvarına ve subplevral akciğer dokusuna lokal invazyon yapar. Uzak metastaz nadirdir.
- En sık görülen mutasyon **9p delesyonudur (CDKN2A)**. **NF2** ve **BAP1** mutasyonları da görülebilir.
- Tümör hücreleri genel olarak mezotelyal belirteçler olan **sitokeratin 5/6**, **podoplanin (D2-40)**, **WT-1**, **kaletrinin** ile pozitif boyanır. Bu markılar reaktif ve hiperplastik mezotel hücrelerinde de boyanır. Bunlardan ayırmda BAP1 ve MTAP kullanılır. Mezotelyomada **BAP1** ve **MTAP** ile boyanma **izlenmez**; nonneoplastik mezotel hücrelerinde boyanır.
- **Üç Histolojik Altı Tipi Vardır:**
 - **Epiteloid mezotelyoma (%60-80):** Adenokarsinoma benzer şekilde tubüler, papiller, trabeküler yapılar içerir. Lokalizasyon ve morfolojisi nedeniyle akciğerin adenokarsinomu ve metastatik adenokarsinomlarla karışır. Ayırmda immünohistokimyasal belirteçler kullanılır.
 - **Sarkomatoid mezotelyoma (%10-12):** İğsi hücrelerden oluşur ve fibrosarkoma benzer.
 - **Bifazik mezotelyoma (%10-15):** Epiteloid ve sarkomatoid mezotelyomanın karışımından oluşur.

Temel Bilimler 68. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 185

CEA, MOC31, TTF-1, Claudin 4, Napsin A, BerEP4	Negatif	Pozitif
Calretinin, WT-1, CK 5/6, D2-40 (podoplanin)	Pozitif	Negatif



Şekil: Mezotelyoma; Epiteloid (sol), sarkomatoid (orta), bifazik (sağ).

ÜST SOLUNUM YOLU LEZYONLARI

SİNONAZAL PAPİLLOM (SCHNEIDERIAN PAPİLLOMA)

- En sık etken **HPV 6-11**'dir.
- 30-60 yaş arası, erkeklerde daha sık görülür.
- **3 Türü Vardır:**
 - **Ekzofitik papillom** (en sık tipi)
 - **Endofitik / inverted papillom** (en tehlikeli tipi)
 - **Silindirik / onkositik papillom**
- Inverted/ endofitik papillomlar duvar içine, derin stromaya ve paranasal sinüsler içerisine doğru ilerleyen lokal agresif tümörlerdir. Orbita ve kafa tabanı kemiklerinde destrüksiyon oluşturlar. Nadiren malignleşirler (%10). Endofitik papillomlarda EGFR mutasyonları görülebilir.

Soliter fibröz tümör (üstte) morfolojiye uymuyor, epitelyal hücre olmaz.

Mezotelyomada lenfositlerle karışık epitel hücresi olmaz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

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

TUSEM

PATOLOJİ / KALP HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Temel Bilimler 69. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 114

- + **Aritmojenik Sağ Ventrikül Hipertrofisi:** Sağ ventrikül yetmezliği ve aritmi ile kendini gösteren ve ani kardiyak ölüme neden olabilen OD bir hastalıktır. Sağ ventrikülde **miyositler azalır** yerini **yoğun yağ dokusu** ve bir miktar fibrozis alır. Duvar ileri derecede incelmıştır. Sıklıkla desmozomal bileşke proteinleri (**plakoglobin** gibi) ve desmozomlarla etkileşime giren protein (**desmin** gibi) mutasyonları vardır.
- + **Naxos sendromu:** Aritmojenik sağ ventrikül hipertrofisi ve palmoplantar hiperkeratoz kliniği ile giden bir hastalıktır. **Plakoglobin** mutasyonu vardır.

HİPERTROFİK KMP

- Sol ventrikülde miyokardiyal hipertrofinin görüldüğü, **diastolik disfonksiyon**la karakterizedir.
- **Tamamen kalıtsal** bir hastalıktır ve **OD** geçer.
- **Sarkomer** proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon vardır.
- En sık izlenen mutasyon **beta miyozin ağır zincir** gen mutasyonudur. Ayrıca miyozin bağlayan protein C ve troponin T mutasyonları da görülebilir.
- Sol ventrikülde hipertrofiye sekonder **daralma** oluşur. (**banana like görünümü**) Sol ventriküler septumda serbest duvara kayısla kalınlaşma daha fazladır. (**asimetrik septal hipertrofi**).
- Ventriküler septum alanında subaortik hipertrofi (**İHSS**) → **Aort stenozu benzeri klinik (senkop)** görülür.
- **Histolojik** olarak ağır **miyosit hipertrofisi**, **miyofibril düzensizliği** ve **interstisyel fibrozis** vardır.
- Komplikasyon olarak atrial fibrilasyon, sol ventriküler yetmezlik ve mural trombüs yapabilir.
- **Genç sporcularda ani ölümler** sık sebebidir.
- Freidreich ataksisi görülebilir.

RESTRIKTİF KMP

- **En az** görülen kardiyomiopati tipidir.
- **Kalbin duvarları serttir**, diastolde ventrikül dolusu azalmıştır yani **diastolik disfonksiyon** vardır.
- Mikroskopik incelemede değişken derecede interstisyel fibrozis görülür.
- **Nedenleri**
 - Sıklıkla **radyasyona** bağlı fibrozis, **sarkoidoz**, **amiloidoz**, **hemokromatozis** ve **metastatik tümörlere** bağlı ortaya çıkar.
 - Desmin ilişkili KMP
 - **Endomiyokardiyal fibrozis:** Afrika ve diğer tropikal bölgelerde çocuklarda sıktır. Yaygın fibrozis vardır.
 - **Endokardiyal fibroelastozis:** Sol ventrikül duvarında fibroelastozis kalınlaşma vardır. Kabakulak ve tafaizin gen mutasyonları ile ilişkilidir.
 - **Löffler endomiyokarditi:** Endomiyokardiyal fibroelastozise ek olarak kalp dokusunda eozinofil infiltrasyonu ve periferik eozinofili vardır. Hasan yapan esas madde majör basic proteindir. Ayrıca PDGFR mutasyonları ile de ilişkilidir.

MYOKARDİT

- En sık nedeni **viral** enfeksiyonlardır. Özellikle **Coxsackievirüs A ve B** ile diğer **enterovirüsler**dir. Bunun dışında diğer virüsler, bakteriler, parazitler neden olabilir.
- **Morfoloji:** Aktif miyokarditte interstisyel alanda **lenfositlerden zengin mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu** olur. Fokal miyosit nekrozu görülebilir. İlerleyen dönemde fibrozis eşlik eder.

Miyokardit Nedenleri

Enfeksiyöz	İmmün aracı
• Virüsler: Coxsackievirüs A ve B, ECHO, influenza, HIV, CMV • Klamidiye: C. psittaci • Riketsiya: R. typhi, tifüs ateşi • Bakteriler: C. difteria, N. meningitis, Borrelia (Lyme) • Mantar: Kandida türleri • Protozoa: T. cruzi (Chagas hastalığı), Toxoplasma • Helmin: Trisinelia (en sık miyokardit yapan helmin)	• Postviral • Poststreptokokal (ARA) • SLE • İlaç hipersensitivitesi (metildopa, sülfonamid) • Transplant reddi
	Bilinmeyen • Sarkoidoz • Dev hücreli miyokardit

Orijinal Soru: Temel Bilimler 70

70. Proksimal üretra yerleşimli tümör...
Ürotelyal karsinom

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

PATOLOJİ / ERKEK GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

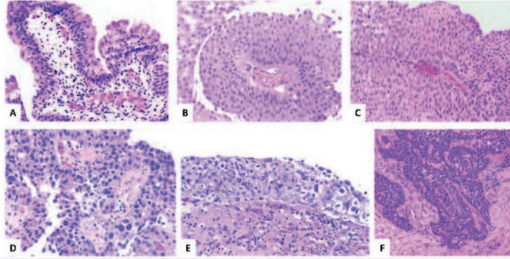
TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Tümör progresyonunda 2 ana moleküler yol vardır

- + **Kas invazyonu göstermeyen** papiller kanserlerde sıklıkla **FGFR3** ve **RAS** mutasyonları vardır. Bu tümörlerde rekürrens oranı yüksektir ancak kas invazyonu yaklaşık %20'dir.
- + **Kas invazyonu gösteren** mesane kanserlerinin çoğu flat CIS zemininde gelişirler. Bu kanserlerde **erken** dönemde **RB** ve **P53** mutasyonları dikkat çeker.
- + RB ve P53 mutasyonları papiller kanserlerde **geç dönemde** görülebilir.
- + Ürotelyal **mesane kanserinde en erken** genetik değişiklik $\Rightarrow$ **9. kromozom delesyonu**
- + **RCC**'de en erken ve en sık genetik değişiklik $\Rightarrow$ **3p delesyonu**

Ürotelyal Tümörlerde Morfolojik Değişiklikler:

- **Papillom:** Sıklıkla genç yaşlarda görülür. Normal kalınlık ve sitolojide ürotelyal hücreler ile döşeli, ortasında fibrovasküler koru bulunan papiller lezyonlardır. Benign lezyonlardır. Rekürrens ve progresyon nadirdir.
- **Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi:** Ürotelyal papilloma banzer ancak **epitel tabakası** daha **kalındır**. Hücrelerde hafif nükleer atipisi vardır. Polarite kaybı görülmez. High grade tümörlere nadiren ilerleyebilir.
- **Low grade papiller ürotelyal karsinom:** **Hiperkromatik hafif pleomorfik çekirdekli** hücrelerin **koheziv** gruplarından meydana gelir. Polarite kaybı izlenmez. Mitoz azdır. Rekürrens görülebilir, nadiren de invazyon yaparlar.
- **High grade papiller ürotelyal karsinom:** Büyük hiperkromatik nüveli, nükleol belirginliği gösteren anaplastik hücrelerin **diskoheziv gruplarından** oluşur. **Polarite kaybı** belirgindir. Atipik mitozlar sıktır. İnvazyon potansiyeli yüksektir.
- **Karsinoma in situ (CIS):** Ürotelyal hücre tabakasında **anaplastik** hücrelerin **diskoheziv gruplarından** oluşur. Sistoskopide lümeninde bir kitle görülmez; mukozada kalınlaşma vardır. Genellikle multifokaldır. Tedavi edilmezse %50-75'i invaziv kansere progresse olur.
- **İnvaziv ürotelyal karsinom:** Lamina propria veya daha derine **invazyon** gösteren ürotelyal tümörlerdir. Genellikle high grade papiller ürotelyal karsinom veya CIS zemininde gelişir.



Temel Bilimler 70. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 285

ÜRETRA HASTALIKLARI

- **Üretrit** gonokokal ve non gonokokal olmak üzere ikiye ayrılır.
- **Gonokokal üretrit** veneryal hastalıkların erken bulgularından biridir. N. gonorrhoeae erkeklerde primer olarak üretrite neden olur.
- **Non gonokokal üretrite** Chlamydia suşları (özellikle C. trachomatis) sık neden olur. Ureaplasma urealyticum da non gonokokal üretrit nadir nedenlerinden biridir.
- **Üretranın benign epitelial tümörleri** ürotelyal ve skuamöz papillomlar, invert ürotelyal papillomlar ve kondilomlar içerir.
- **Üretranın primer karsinomları** nadiren görülür. Proksimal üretrada sıklıkla ürotelyal karsinomlar, distal üretrada sıklıkla HPV ilişkili skuamöz hücreli karsinom gelişir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

PATOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- **Junktional epidermolizis bülloza (Junktional):** BPAG2, integrin, laminin 5 gibi değişik proteinlerde mutasyon vardır. Sıklıkla OR geçer.
- **Distrofik epidermolizis bülloza (Dermolitik):** Tip VII kollajen gen mutasyonu vardır. OD veya OR geçer.
- **Edinsel epidermolizis bülloza (epidermolizis bülloza acquisita)** tip VII kollajene karşı gelişen otoantikörlerle meydana gelir.

PORİFİRİA

- Hem biyosentezinde yer alan enzimlerin eksikliği ya da disfonksiyonuna bağlı gelişir.
- Çeşitli tipleri bulunmaktadır. Porfiria kutanea tarda dışındakiler herediterdir.
- **Porfiria kutanea tarda** en sık görülen porfiri tipi olup deri bulgularıyla karakterizedir. Sıklıkla 3-4. dekatlarda el sırtında bül, erozyon, pigmentasyon değişikliği görülür. Mikroskobik incelemede non inflamatuvar subepidermal ayrışma görülür.

DERİNİN DİĞER HASTALIKLARI

AKNE VULGARİS

- Sebaceöz foliküllerin inflamatuvar hastalığıdır.
- Pubertal dönemde hormonal etkiyle kal foliküllerinin olgunlaşmasındaki değişikliklerden kaynaklanır.
- Kıl foliküllerinin keratinle dolması (**komedon**) sonucu oluşur. **Açık komedon** melaninin okside olması sonucu ortası siyah renkte keratin plak içerir, inflamasyon yoktur. **Kapalı komedonda** ise folikül ağzında keratin izlenmez. Foliküllerde rüptür ve inflamasyon söz konusudur.
- Komedon dışında aşın sebum üretimi, Propionibacterium acne kolonizasyonu da akne oluşumuna neden olabilir.

ROZASEA

- Orta yaş kadınlarda sık görülen yaygın bir hastalıktır.
- En sık yanakları tutar ama bazen alın, çene ve burun da etkilenir.
- Etiyolojisi net değildir.
- Hastalarda deride **kathelisisidin** seviyesi yüksektir.
- **Hastalığın 4 evresi vardır:**
 - Flushing epizodları (pre-rozasea)
 - Eritem ve telenjektazi

Temel Bilimler 71. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 435

PANNÜKÜLİTLER

- Subkutan yağ dokusunun iltihabıdır.
- Bacaklarda daha sık görülür.

Eritema Nodosum: Pannikülitin en sık formudur. Ön tibia üzerinde ağrılı hassas kötü sınırlı nodüller karakteristiktir. Enfeksiyonlar (özellikle **β-hemolitik streptokok** ve tüberküloz), ilaçlar (sülfonamidler, oral kontraseptifler), **sarkoidoz**, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, maligniteler, **tüberküloz**, **Behçet** neden olabilir.

Eritema induratum: Subkutan damarları etkileyen granümatöz bir vaskülitir. Kadınlarda (postmenopoz) daha sık görülür. Subkutan lobüller içinde kazeifiye granümatöz inflamasyon izlenebilir. Tüberkülozda veya **altta yatan bir hastalık olmadan da** görülebilir.

Kitabımızda eritema induratum için "granümatöz vaskülit" olarak tariflenmiş. Vaskülitlerde (damar duvarında fibrinoid nekroz) ve granüloomlarda nekroz izlendiği bilgisine temel patoloji kısmından hakimiz zaten. Bu nedenle eritema induratum vaka sorusunda verilen nekrotizan vaskülit bulguları ifadesini rahatlıkla çözümleyebiliyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

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

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Hiperkalsemi bilgisi
üzerinden cevap
seçeneklerinde verilen
nefrokalsinozis varlığı
yorumla çıkarılıyor.

Temel Bilimler 72. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 141

PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİLER/DİSKRAZİLER

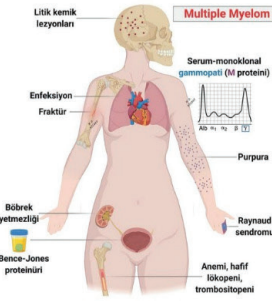
- Tek bir immünglobulin (Ig) veya tek bir hafif zincir tipini sentezleyen B hücrelerinin neoplastik çoğalmasdır.
- Serumda artan Ig hafif zincir tipine **M proteini**, idrarla atılan Ig hafif zincirlerine ise **Bence Jones proteinürisi** denir.

MONOKLONAL GAMOPATİYLE SEYREDEN KLİNİKOPATOLOJİK ANTİTELER



Şekil: Plazma hücreli neoplaziler

MULTİPLE MYELOM (PLAZMA HÜCRELİ MYELOM)



Şekil: Multipl myelom

– Yüksek IL-6 düzeyleri kötü prognozu gösterir.

- En sık malign plazma hücre neoplazisidir. Aynı zamanda en kötü prognozlu ve ölüme en çok sebep olan monoklonal gamopatidir.
- 65-70 yaşlarında ve erkeklerde sık görülür.
- **Litik kemik lezyonları, hiperkalsemi, anemi, böbrek yetmezliği, sedimentasyon yüksekliği (CRAB)** ve humoral immün yetmezlikle karakterizedir.
- En fazla artan M proteini **IgG (IgG3)** 'dir. Sonrasında ise IgA yüksekliği görülür. Serum **M protein seviyesi ≥ 3 gr/dl** dir. Protein elektroforezinde **M spike** görülmesi aşırı Ig sentezini gösterir.

Patogenez: 14. kromozomda bulunan **IgH** geninin translokasyonları vardır.

- t(11,14) ile siklin D1, t(6,14) ile siklin D3, t(4,14) ile FGFR3 translokasyonları olur.
- Ayrıca 17p (p53) delesyonları ve ileri evrelerde **MYC translokasyonları** ile plazma hücreli lösemi formu görülebilir.
- Patogenezden sorumlu temel sitokin ise **IL-6** 'dır. IL-6'nın yükselmesinin net etkisi **kemik rezorpsiyonu/litik lezyonlar**, kemik ağrıları, **hiperkalsemi** ve **patolojik fraktürler**dir.

Klinik:

- En sık etkilenen kemikler azalan sırayla **vertebralar, kostalar, kafatası**, skapula, **klavikula, pelvis** ve uzun kemiklerdir.
- **Direkt grafide** 1-4 cm çapındaki **litik lezyonlar zımba deliği** şeklinde görülürler.
- **Hiperkalsemi** nörolojik bozukluklara, güçsüzlüğe, konstipasyona ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olur.
- Normal Ig seviyelerinin azalması ile **humoral immünite bozulur** ve **tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar** görülür.
- Böbrek yetmezliğinin temel nedeni **Bence-Jones proteinürisi** 'dir. Ayrıca gelişen **AL tipi amiloidoz** da böbrek yetmezliğine katkıda bulunur.
- En sık ölüm **enfeksiyonlar** ve **sonrasında böbrek yetmezliği** nedeni ile olur.

Morfoloji:

- **Kemik iliği aspirasyonunda** matür ve immatür plazma hücreleri genellikle artmıştır. Multinükleer ve multilobüler atipik **plazma hücreleri** görülür.
- Plazma hücrelerinde sitoplazmada biriken Ig'ler alev şeklini alırsa **flame hücresi**, üzüm salkımına benzer ise **mott hücresi** denir. Ig inklüzyonları sitoplazmada ise **Russel cisimciği**, çekirdekteyse **Dutcher cisimciği** adını alır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

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

Temel Bilimler 72. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 205

Papiller Nekroz Nedenleri

- + Akut pyelonefrit
- + Orak hücreli anemi
- + Tüberküloz
- + Diabetes mellitus
- + Üriner obstrüksiyon

Transplante böbreklerde normalde latent halde bulunan ve immünsüpresyona bağlı reaktif olarak **polyomavirüs nefropatisi** görülebilir. Bu durum **greft yetmezliğine** neden olabilir. Tübül epitel hücrelerinde **nükleomegali** ve **intranükleer inklüzyonlar** izlenir.

Bağırsıklığı Baskılanmış Hastalarda

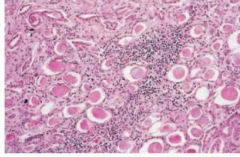
- JCV → PML
- BKV → Nefropati, hemorajik sistit, üreteral stenoz
- + BKV allograft kaybına yol açabilir

Kronik Pyelonefrit ve Reflü Nefropatisi:

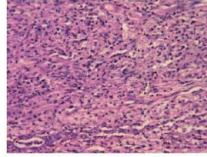
- Pelvikaliksiz sistemde skar ve deformite ile beraber kronik tübülinterstisyel inflamasyonla karakterizedir ve kronik böbrek yetmezliğinin sık nedenlerinden biridir.
- Kronik pyelonefrit **kronik obstrüktif pyelonefrit** (tıkanıklıklara sekonder tekrarlayan enfeksiyonlar) ve **reflü nefropatisi** (en sık nedeni, VUR ve intrarenal reflü üzerine tekrarlayan enfeksiyonlar) olmak üzere 2 tiptir.
- Tübülinterstisyel nefrit nedenlerinden sadece **kronik pyelonefrit** ve **analjezik nefropatisinde kaliks tutulumu** ve **pelvikaliksiz hasar** gözlenir.
- **Makroskopide papillalarda silinme** ve belirgin **kaliks şekil bozukluklarına** neden olan pelvis ve/veya kalikslerde skar dokusu izlenir.
- Tutulum kronik glomerülofritten farklı olarak **asimetrik** ve **irregülerdir**.
- **Mikroskopide** düzensiz interstiyel fibrozis ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, epitelde atrofi ve tübüllerde dilatasyon izlenir. Dilate tübüllerde pembe renkli **PAS pozitif kolloid cisimler** içerir. Buna **böbreğin tiroidizasyonu** denir.

Ksantogranümatöz Pyelonefrit:

- Kronik pyelonefritin nadir bir formudur. **Proteus** enfeksiyonları veya obstrüksiyona sekonder gelişebilir.
- Plazma hücreleri, lenfositler, nötrofiller ile beraber **köpüskü makrofaj birikimi** ile karakterizedir.
- Sarımsı renkte büyük nodüler kiteller oluştuğundan dolayı **makroskopik olarak renal hücreli karsinomla karışabilir**.



Resim: Kronik pyelonefrit, tübüllerde dilatasyon ve atrofi, bazı tübüllerde kolloid benzeri birikim, interstisyumda kronik iltihabi hücre infiltrasyonu



Resim: Ksantogranülatöz pyelonefrit, mikat tipte iltihabi hücrelerle birlikte köpüskü makrofaj infiltrasyonu

İLAÇ VE TOKSİNLERE BAĞLI GELİŞEN TİN

- En sık **penisilinler**, diğer antibiyotikler (rifampin), **diüretikler** (furosemid), **proton pompa inhibitörleri** (omeprazol), **non steroid anti inflamatuvar** ajanlar ve simetidin, **allopürinol** gibi ilaçlar ile gelişebilir.
- İlaçların kullanımına bağlı **akut interstisyel nefrit** gelişebilir. **Reversible** bir tablodur ve ilacın kesilmesi ile bulgular düzelir.
- İlaç alımını takiben **2-40 gün** içinde ateş, **eozinofili**, **deri döküntüleri** ve böbrek bozuklukları ile karakterizedir.
- İdrarda proteinüri, hematüri veya lökositüri görülebilir.
- Hastaların %50'sinde **oligüri**, **serum kreatinin seviyesinde yükselme** ve **akut böbrek hasarı** gelişir.
- Bazı ilaçlarda (metisilin, tiyazidler) **non nekrotizan granülomlar** görülebilir.
- NSAİİ kullanımı **harç** glomerüller genellikle korunmuştur.

Papiller nekroz nedenleri arasında monoklonal plazma hücre neoplazileri yok.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Human Papilloma Virus (HPV) ilişkili skuamöz lezyonlarda görülmeyen özellik...
Epitelde incelleme

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 73. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 301

VULVA TÜMÖRLERİ

KONDÜLOMA AKÜMINATA

- **Düşük riskli** HPV'ler; özellikle **HPV tip 6 ve 11**'in neden olduğu **genital sığillerdir**.
- Vulva, perineal ve perianal bölgenin yanı sıra vajen ve nadiren servikste tek veya sıklıkla multifokal papiller lezyonlardır.
- **Mikroskopik olarak** fibrovasküler kor etrafında, akantotik skuamöz epitelde dögeli dallanmış papillalar ile karakterizedir. Hücreler düzensiz sınırlı, **büyük hiperkromatik çekirdekli** ve **perinükleer halo (boşluk)** ile karakterize **koilositoz** içerirler.
- Nadir bir alt tipi immünsüprese hastalarda görülebilen **dev kondiloma akuminatum (Buschke-Lowenstein tümörü)** dur. Lokal agresif davranabilir, malign transformasyon gösterebilir.

- + Kondüloma aküminata **prekanseröz değildir**.
- + Bütün HPV enfeksiyonlarında görülen sitopatolojik değişiklik **koilositozdur**.

VULVAR (SKUAMÖZ) INTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (VIN)

- İntraepitelyal veya in situ lezyonlar, epitelde **displazi** ile karakterizedir ancak bazal membran sağlamdır.
- VIN'ler **HPV ilişkili** ya da **HPV ilişkisiz** gelişebilirler.
- Vulvada intraepitelyal lezyonların çoğunu **HPV ilişkili yüksek dereceli VIN'ler** oluşturur.
- HPV ilişkili intraepitelyal lezyonlara **klasik VIN** denir. Epitel tabakasındaki displazi derecesine göre düşük dereceli VIN (VIN1) ve yüksek dereceli VIN (VIN 2-3) şeklinde sınıflandırılır. Genç yaşlarda görülür. En sık **HPV tip 16** neden olur. Sıklıkla multisentrik ve olguların %10-30'unda beraberinde vajinal veya servikal HPV ilişkili lezyonlar bulunur. Skuamöz hücreli karsinoma ilerleme riski düşüktür.
- **HPV ilişkisiz** intraepitelyal lezyonlara **diferansiye VIN (dVIN)** denir. Postmenopozal kadınlarda gelişir. **Uzun süreli liken skleroz** zemininden gelişebilir. **TP53** mutasyonu sıktır. Malign transformasyon riski yüksektir.

VULVA KARSİNOMU

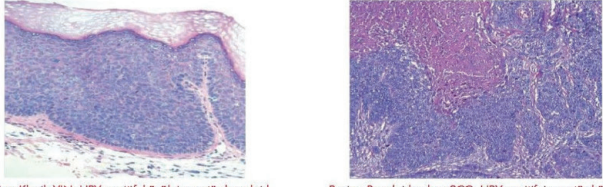
- Vulva kanserleri nadir tümörlerdir, kadınlarda tüm genital kanserlerin %3'ünü oluşturur.
- 2/3'ü **60 yaş üstü kadınlarda** izlenir. En sık labium majörde gelişir.
- En sık görülen vulva kanseri **skuamöz hücreli karsinomdur (SCC)**.
- Etiyoloji, patogenez ve histolojik özelliklerine göre vulva SCC'leri 2 gruba ayrılır:
 - **Bazaloid ve Warty Karsinomlar:**
 - **HPV tip 16** gibi yüksek riskli HPV'lerle ilişkilidir.
 - Prekürsör lezyonu **klasik VIN** dir.
 - Vulvar SCC'lerin %30'u oluştururlar ve daha genç kadınlarda (ort 60 yaş) meydana gelirler.
 - **Keratinize SCC:**
 - **HPV ile ilişkili olmayan tiptir**, daha yaşlı kadınlarda (ort 75 yaş) görülür.
 - Prekürsör lezyonu **diferansiye VIN** dir.
 - Vulvar SCC'lerin %70'ini oluşturur.
 - Uzun süreli liken sklerozu veya skuamöz hücre hiperplazisi olan kadınlarda gelişir.
- Vulvar kanserlerde metastatik yayılım riski tümörün boyutuna, invazyon derinliğine ve lenfatik invazyon varlığına bağlıdır.
- İlk olarak **bölgesel LN'larına** (inguinal, ilak, periaortik ve pelvik) yayılır. Hematojen yolla akciğer, karaciğer ve diğer organlara metastaz yapar.
- Prognozda **en önemli faktör tümörün evresidir**.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Human Papilloma Virus (HPV) ilişkili skuamöz lezyonlarda görülmeyen özellik...
Epitelde incelleme

Epitelde kalınlaşma
görülür, **incelleme değil!**

TUSEM PATOLOJİ / KADIN GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

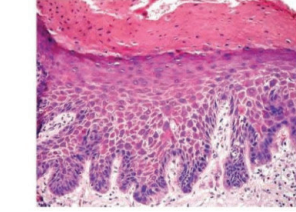


Resim: Klasik VIN; HPV pozitif, küçük immatür bazaloid hücreler ve epitelde kalınlaşma (H&E)

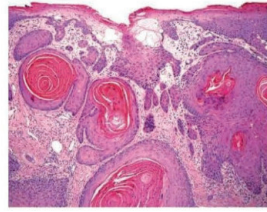
Resim: Bazaloid vulvar SCC; HPV pozitif, immatür küçük bazaloid hücrelerin invazyonu (H&E)

Temel Bilimler 73. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 302

- 6-7. dekalarda sıkır.
- **Agresif** bir tümördür ve **prognosu kötüdür.**



Resim: Diferansiye VIN; HPV negatif, bazal epitelyal hücrelerde atipi ve hiperkeratoz, süperfiyal tabakalarda matürasyon (H&E)



Resim: Vulvada keratinize SCC; HPV negatif, ortasında keratin incileri içeren invaziv tümör nestleri

GLANDÜLER NEOPLASTİK LEZYONLAR

PAPİLLER HİDRADENOM

- Labium majör ve interlabial kıvrımda gelişen **düzgün sınırlı nodüler** lezyondur.
- Ülsere olma eğiliminden dolayı klinikte kanserlerle karışır.
- **Memenin intraduktal papillomuna benzer** şekilde; yüzeyde sekretuar kolumnar hücreler, altında düz myoepitelyal hücrelerden oluşan **çift sıralı epitel**le **döşeli papiller** projeksiyonlar içerirler.

VULVAR (MEME DIŞI) PAGET HASTALIĞI

- Memenin Paget hastalığına benzer.
- Genellikle **yaşlı kadınlarda**, sıklıkla labium majörde **kaşıntılı, kırmızı, kabuklu**, harita benzeri lezyonlarla karakterizedir.
- Sıklıkla **epidermal progenitör hücrelerden** köken alır.
- Memenin Paget hastalığında her zaman **altta yatan bir karsinom** varken; vulvarın **Paget** hastalığında olguların **az** bir bölümünde **altta yatan bir tümör** mevcuttur.
- **Histolojik** olarak geniş berrak sitoplazmalı, nükleol belirginliği gösteren büyük çekirdekli hücrelerin **intraepitelyal tek tek** ya da **küçük gruplar** halinde yayılımından oluşur. Mitoz sıkır. PAS veya PAS-AB boyası ile boyanan mürin içerirler.
- İmmünohistokimyasal olarak skuamöz epitel hücrelerinden farklı olarak **sitokeratin-7** ekspresyonu görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Meme kanserini diğerlerine göre daha fazla arttıran...
Birinci derece akrabasında meme kanseri olması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / KADIN GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

ATİPİLİ PROLİFERATİF MEME HASTALIĞI

- Meme kanseri gelişme riskini orta derecede artırır.
- Bu grupta atipik duktal hiperplazi ve atipik lobüler hiperplazi bulunmaktadır.
- Atipik Duktal Hiperplazi (ADH):** Histolojik olarak duktal karsinoma in situ (DCIS)'ya benzer. Duktusları dolduran hücreler monomorfiktir ve keskin sınırlı boşluklar oluşturur. DCIS'den ayrımda en önemli kriter hücreler duktusları parsiyel doldurur.
- Atipik Lobüler Hiperplazi (ALH):** Lobüler karsinoma in situ (LCIS)'ya benzer ancak hücreler lobül içindeki asinüsleri %50'den fazla doldurmaz ve genişletmez.

MEME KANSERİ

- Dünyada kadınlarda en sık görülen ve ikinci sık ölüme neden olan visseral malign tümördür.
- ABD ve Avrupa'da 4-7 kat daha fazla görülür.
- Tüm meme kanserleri ER ve HER2 (ERBB2) protein ekspresyonuna göre 3 ana gruba sınıflandırılır:
 - Luminal kanserler:** ER pozitif, HER2 negatif kanserlerdir. En sık görülen gruptur.
 - HER2 pozitif kanserler:** Yüksek oranda HER2 overekspresyonu vardır. ER pozitif veya negatif olabilir. İkinci sık görülen gruptur.
 - Triple negatif (bazal-like) meme kanserleri (TNMK):** ER, PR ve HER2 negatif kanserlerdir.

Risk Faktörleri:

- Luminal kanserler genellikle ileri yaşlarda; HER2 pozitif ve TNMK orta yaşlarda pik yapar.
- En önemli risk faktörü **cinsiyettir**. %99'dan fazlası kadınlarda görülür.
- Cinsiyet dışında yaş, yaşam boyu östrojen maruziyeti, genetik kalıtım diğer önemli risk faktörleridir.
- Bunların dışında çevresel faktörler (organoklorin pestisidler ve bazı plastiklerin östrojenik etkisi olabilir) ve yaşam tarzı da risk faktörleri arasında sayılabilir.

Temel Bilimler 74. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 328

Meme Kanseri Gelişmesinde Risk Faktörleri	
Risk Faktörü	Rölatif risk
Kadın cinsiyeti, İleri yaş, Yüksek penetrans germline mutasyonlar, Güçlü aile öyküsü (1. derece akrabada kanser; genç yaşta kanser; multiple kanser) Geçirilmiş meme kanseri Yüksek meme densitesi	>4
Orta penetrans germline mutasyonlar Öncesinde göğüs duvarına yüksek doz radyasyon öyküsü Aile öyküsü (1. derece akrabada meme kanseri)	2,1-4
Erken menarş (<12 yaş) Geç menopoz (>55 yaş) İlk gebeliğin 35 yaşından sonra olması Nulliparite Emzirmeme Ekzijen hormon tedavisi Postmenopozal obezite Sedanter yaşam Yüksek miktarda alkol tüketimi	1,1-2

Moleküler Sınıflama ve Patogenez:

- Meme kanserleri gen ekspresyon profiline göre 3 gruba ayrılır:
 - Luminal kanserler,
 - HER2 pozitif kanserler,
 - Bazal-like kanserler.
- Bu sınıflama hücrelerin ER ve HER2 protein ekspresyonu ile koreledir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı...
Becker musküler distrofisi

PATOLOJİ / PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ, KAS HASTALILARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

İSKELET KASI HASTALIKLARI

KALITSAL İSKELET KASI HASTALIKLARI

- Musküler distrofiler doğumda normal kas fonksiyonu olan hastalarda ilerleyici kas hasarı ile ilişkilidir.

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 387

MUSKÜLER DİSTROFİLER

- Progresif kas yıkımı ve güç kaybı ile karakterize kalıtsal hastalıklardır.
- Çoğu Xp21'de lokalize **distrofin** protein **mutasyonlarından** kaynaklanır. Distrofin proteini intrasellüler kontraktıl aparatlarla ekstrasellüler bağ dokuyu birbirine bağlar.
- Kaslar yıılır, kas dokusunun yerini **fibroadipoz doku** alır.
- Erken dönemde **fasiiküler yapı korunmuştur** ve **inflamasyon yoktur**.
- İki tipi vardır:** Duchenne musküler distrofisi (**DMD**) ve Becker musküler distrofisi (**BMD**).
 - DMD** daha sıkıdır, erken başlar ve daha ağır seyreder. Çoğu hasta ergenlik döneminde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir ve erken erişkin dönemde bu hastalık nedeniyle ölür.
 - DMD'de** kas zayıflığı pelvik kaslardan başlar, üst ve alt ekstremitelere yayılır. Kaslar kalınlaşmış olarak görüldüğü halde güçleri azalmıştır (**pseudohipertrofi**). Kendi üzerine tutunarak ayağa kalkma (**Gowers bulgusu**) izlenir.
 - Yirmili yaşlarda kalp yetmezliği (dilate KMP), pulmoner yetmezlik ve enfeksiyonlara bağlı ölüm olur.
 - BMD** daha nadir ve daha az şiddetlidir. Belirtiler geç çocuklukta veya adolesan dönemde ortaya çıkar. Klinik gidiş değişkendir, çoğu hasta normale yakın bir yaşam sürerler.
 - Distrofin ile yapılan boyamada DMD'de boyanma olmaz, BMD'de azalmış boyanma izlenir.

Miyotonik Distrofi

Başka nöromusküler semptom **miyotonidir** (kasın sürekli istemsiz kasılması). **CTG** triple nükleotid tekrarlarının izlendiği bir hastalıktır ve her jenerasyonda bu tekrarlar giderek artar ve daha ağır hastalık tabloları oluşur (**Anticipation**).

- OD geçen nükleotid tekrar genişlemesi hastalığıdır. (CTG)
- %95'inden fazlası distrofin miyotonik protein kinazi (**DMPK**) gen mutasyonu
 - Mutasyona sekonder gelişen **klor kanal (CLC1)** yetmezliği miyotoni gelişimine neden olur

İYON KANAL MIYOPATİLERİ

- Miyotoni ve/veya hipotonik paralizi (egzersiz, soğuk veya karbonhidratlı yiyeceklerle tetiklenebilir) ile karakterize hastalıklardır.
- OD geçerler. **Hipotoni** veya **hipertoni** ile sonuçlanabilir.
- Hipotonik varyantları artmış, azalmış veya normal serum potasyum seviyelerine göre adlandırılır: (**Hiperkalemik/hipokalemik/normokalemik periyodik paralizi**)
- Patogenezi:** **Hiperkalemik periyodik paralizde** iskelet kasında **sodyum kanalları** kodlayan gen (**SCN4A**) mutasyona uğramıştır. Bu kanal kontraksiyonda sodyumun kas içine girişini sağlar.
- Hipokalemik periyodik paralizde** **voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanalları** bozuktur.
- Malign hipertermi** ise taşikardi, taşipne, kas spazmı ve hiperpreksi ile karakterize bir tablodur. Bu hastalıkta klinik halojenli inhalasyon anestetik maddeler ve süksinil kolin verilmesiyle ortaya çıkar.
 - Bu hastalık herediter kas hastalıkları, metabolik miyopati olanlarda daha sıktır.
 - Özellikle **L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalı**, özellikle **Ryanodin reseptörü** mutantır. Mutant reseptör kalsiyumun sarkoplazmadan salınımına ve semptomlara neden olur.

İyon Kanal Miyopatiler

- + **KCNJ2** mutasyonları: Andersen-Twail sendromu
- + **SCN4A** mutasyonları
- + **CACNA1S** mutasyonları: Hipokalemik paralizi
- + **CLC1** mutasyonları: Miyotonik distrofi
- + **RYR1** mutasyonları: Santral kor hastalığı ve malign hipertermi

387

Kas hastalıkları ve kalp hastalıkları bilgilerimizi birleştirerek rahatlıkla cevaplayabildiğimiz bir vaka sorusu...
Bacaklarda gode bırakan ödem, PAAC'de kardiyomegali, pulmoner ödem ve plevral efüzyon tarafından kalp yetmezliğini anlıyoruz. Kalp yetmezliği, ekstremitelerde kaslarında güçsüzlük ve distrofin kaybı (anti-distrofin antikor ile soluk boyanma) bizi Becker musküler distrofisine yönlendiriyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı...
Becker musküler distrofisi

PATOLOJİ / KALP HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

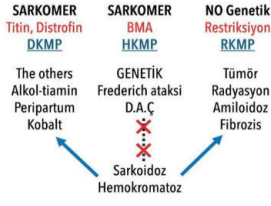
KARSİNOİD KALP HASTALIĞI

- Karsinoid tümörlü hastalarda serotonin yıkım ürünlerinin neden olduğu bir hastalıktır. İshal, flushing, dermatit, bronkokonstrüksiyon görülür.
- Serotonin ve yıkım ürünleri ile ilk sağ kalp karşılaşacağı için **en çok sağ kalp** etkilenir ve **triküspit yetmezliği** ve **pulmoner stenoz** yapabilir.
- ASD / VSD / bronşiyal kitle varsa nadiren sol kalp de tutulabilir.
- Endokard üzerinde **parlak beyaz intimal kalınlaşma** görülür.

Endokarditler ve Kapak Tutulumları

- ARA → en sık mitral, sonra aort
- NBTE → en sık aort, sonra mitral
- LSE → en sık mitral, sonra triküspit
- İE → en sık mitral (en sık subakut olduğu için)
- Karsinoid sendrom** → en sık triküspit ve pulmoner

KARDİOMİYOPATİLER (KMP)



Şekil: Kardiyomiopatiler

- İntrensek myokard disfonksiyonu ile gelişen hastalıklardır. Primer veya sistemik bir hastalığa sekonder gelişebilirler.

DİLATE KMP

- En sık KMP şeklidir.
- İlerleyici ventrikül dilatasyonu ve **kontraktil (sistolik) disfonksiyon** ile karakterizedir.
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altındadır.
- Sıklıkla **20-50 yaş**ları arasında tanı alırlar.
- Çoğu vaka aileseldir. (% 50)**

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 113

Nedenleri

- Genetik:** En sık geçiş paterni **OD'**dir ama X'e bağlı OR ve mitokondrial kalımlar da görülebilir. Mutasyonlar sıklıkla hücre iskeletini, sarkolemmayı ve nükleer zarfı kodlayan genlerdedir. En sık titin proteini kodlayan **TTN** gen mutasyonu görülür. **X'e bağlı** tipi **distrofin** gen mutasyonlarına (**Duchene** ve **Becker** ile ilişkili) bağlı gelişir ve çocukluk döneminde görülür. **Beckerinde musküler distrofiler vardır.**
- Enfeksiyonlar:** **Coxsackie virüs** (miyokardit) ve diğer enterovirüslerle bağlı gelişebilir.
- Alkol:** Alkol ve asetaldehit gibi metabolitleri **kalbe direkt toksiktir.** Kronik alkolizmde **tiyamin eksikliğine** bağlı da gelişebilir.
- Kobalt**
- Kemoterapötikler:** **Doksorubisin (Adriamisin), siklofosamid, imatinib**
- Kokain**
- Peripartum KMP:** Gebeliğin geç döneminde veya doğumdan sonra ilk aylarda ortaya çıkar. Gelişiminde gebelik ilişkili HT, aşırı hacim yüklenmesi, nutrisyonel eksiklikler, gestasyonel DM ve/veya immün yanıt rol oynar. (**Katepsin D'nin prolaktini parçalamasıyla gelişir // Tedavi: Bromokriptin**).
- Sarkoidoz**
- Aşırı demir yüklenmesi:** Herediter **hemakromatozis** ve aşırı kan transfüzyonlarına bağlı gelişebilir. Demir birikimi **restriktif KMP'ye** de neden olabilir.
- Suprafizyolojik stres:** Aşırı katekolamin sentezi kontraksiyon band nekrozlarına yol açar (feokromositoma gibi tümörlerde) Emosyonel stres durumlarında sol ventrikül etkilendiği ve sol ventrikül yetmezliği olan hastalık **Takotsubo sendromu (kırıkal kalp sendromudur). Apikal balonlaşma** görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Ekstremitelerde güç kaybı, kalp yetmezliği bulguları, kas biyopsisinde bağ doku artışı ile distrofin kaybı...
Becker musküler distrofisi

9

KALP HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

KALP YETMEZLİĞİ

- Dokuların metabolik gereksinimi karşılayacak kadar kanın **pompalanamaması** ya da daha yüksek dolma basıncı ile bunun sağlanması ile karakterize durumdur. Sistolik veya diastolik disfonksiyona bağlı gelişir.
- **Sistolik disfonksiyon** myokardın yetersiz kasılmasına bağlı gelişir. En sık nedenleri iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyondur.

Temel Bilimler 75. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 106

SOL KALP YETMEZLİĞİ

- **En sık nedenleri** iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, mitral ve aort kapak hastalıkları ve primer myokard hastalıklarıdır.
- Hastalarda **pulmoner venlerde konjesyon** gelişir, akciğer kapillerinde kan birikir. Akciğerde **konjesyon, ödem, plevral efüzyon** gelişir. Kapiller rüptürüne bağlı intraalveoler kanama gelişir, makrofajlar intraalveoler boşluklardaki kanı fagosite eder ancak hemosiderini parçalayamaz. Alveollerde **hemosiderin yükü makrofajlar** birikir, bu hücrelere **siderofaj** veya **kalp yetmezliği hücreleri** denir.
- Hastalarda **dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne** ve **öksürük** sıkır. Kalpte kardiyomegali, taşikardi, akciğer bazallerinde ince raller saptanır.

SAĞ KALP YETMEZLİĞİ

- **En sık nedeni** sol kalp yetmezliğidir.
- Bunun dışında **sağ kapak hastalıkları, pulmoner dolaşımı etkileyen her durum** sağ kalp yetmezliği yapabilir. (**KOAH, pulmoner emboli** gibi). Akciğer kaynaklı sağ kalp yetmezliği olmasına **kor pulmonale** denir.
- Sağ kalp yetmezliğinde sistemik ve portal sistemde konjesyon olur (**ilk klinik bulgu, periferik ödem**).
- **Karaciğer (en sık tutulan organ)** santal ven çevresindeki pasif konjesyon sebebiyle büyür ve ağırlaşır (**konjestif hepatomegali**). Perisantal bölgede konjesyona uğramış yerler kırmızı-kahverenkli, diğer yerler normal rengine de kaldığından karaciğer alacalı bir görünüm kazanır; bu duruma **Hindistan cevizi (nutmeg) karaciğeri** denir.
- Eğer ki sağ kalp yetmezliği uzun süreli sol kalp yetmezliği sebebiyle ortaya çıktysa tabloya sentrilobüler nekroz da eklenir. Kronik sağ kalp yetmezliği durumunda karaciğerde fibrozis gelişebilir (**kardiyak siroz**).
- Portal hipertansiyon ile dalakta masif splenomegali görülür.
- Ayrıca plevral, perikardiyal ve periton boşluklarında efüzyon, jeneralize masif subkutan ödem (anazarka) de görülebilir.

İSKEMİK KALP HASTALIKLARI (İKH)

- **Kan akımındaki yetersizlik** sonucu myokardın oksijen ve nutrisyonel gereksinimlerinin karşılanamaması ile karakterize bir grup hastalıktır.
- İskemik kalp hastalığının **en sık nedeni (%90) koroner arterlerin aterosklerozudur**.
- Bunun dışında artmış gereksinim (taşikardi veya hipertansiyon), kan volümünde azalma (hipotansiyon veya şok), azalmış oksijenizasyon (pnömoni ve KKY), oksijen taşıma kapasitesinde azalma (anemi, CO zehirlenmesi) da neden olabilir.
- **İskemik kalp hastalıklarında klinik tablolar:**
 - Anjina pektoris
 - Myokard infarktüsü (MI)
 - İKH'nin eşlik ettiği kronik iskemik kalp hastalığı
 - Ani kardiyak ölüm
- **Akut koroner sendrom** terimi üç katastrofik İKH tipi için kullanılır: **unstabil anjina, MI ve ani kardiyak ölüm**.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

LÖKODİSTROFİLER

- **Anormal myelin sentezi** veya **metabolizması** nedeniyle gelişen **kalıtsal** demyelinizan hastalıklardır. Çoğu **OR** geçişlidir.
- **Beyaz madde**de diffüz tutulum, tipik olarak **motor becerilerde gerileme**, spastisite, hipotoni veya ataksiye yol açar.
- **Sinsi** ve **progresif fonksiyon kaybı** ile giderler. Demyelinizan hastalıklara göre daha genç yaşta başlarlar.
- Demyelinizan hastalıklara göre **daha genç yaşlarda** başlar
- Görütülemde **diffüz** ve **simetrik değişiklikler** izlenir.
- Hastalarda ilerleyen dönemde tüm beyaz madde etkilenir ve **beyin atrofi** gelişir.
- **Myelin kaybına** bağlı **lipid yükü makrofajlar** belirin hale gelir.

Bazı Önemli Lökodistrofiler

Hastalık	Genetik geçiş şekli	Metabolik bozukluk
Metakromatik lökodistrofi	OR	Arit sülfolaz A eksikliği
Adrenal lökodistrofi	X'e bağlı ve OR (ABCD1 mut.)	Peroksizomal defekt (çok uzun zincirli yağ asitleri parçalanamaz) Adrenal yetmezlik (Adreno lökodistrofi)
Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı	X'e bağlı	Myelinin temel maddesi olan proteolipit proteinleri'ni (PLP) kodlayan gen defektli vardır.
Canavan Hastalığı	OR	Aspartoçilaz aktivitesinde defekt vardır.
Krabbe hastalığı	OR	Galaktoserebrozid β galaktosidaz eksikliği

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

- Özellikle kendi aralarında fonksiyonel bağlantıları bulunan nöron gruplarında **ilerleyici nöron kaybı** ile karakterize bir grup hastalıktır. Dolayısıyla farklı hastalıklar farklı nöral sistemleri tuttuğu için spesifik bulgular oluşturur.
- Nörodejeneratif hastalıklarda ortak patolojik süreç **protein agregatlarının birikimidir**.
- **Bu agregatlar:**
 - Proteinlerin yapısını bozan veya proteinlerin işlenmesi ve temizlenmesiyle ilgili yolları bozan **gen mutasyonları** sonucunda oluşabilir.
 - Genetik, çevresel ve stokastik faktörlerden dolayı **protein yapımı** ve **metabolizması** arasındaki **denge** bozulabilir.

Birçok nörodejeneratif hastalıkta nöronların ölümüne, dengesizliğe, hücre ölümüne, inflamasyona, kemoterapiye...

Temel Bilimler 76. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 396

Nörodejeneratif Hastalık ile Proteinler Arasındaki İlişki

Protein	Hastalık
Aβ	• Alzheimer hastalığı
tau (MSA'da yok)	• Alzheimer hastalığı • FTLT • Parkinson hastalığı (LRRK2 mutasyonlu)
TPD-43	• FTLT
FUS	• FTLT
α-sinüklein	• Parkinson hastalığı • MSA*
Poliglutamin agregatları	• Huntington hastalığı • Spinocerebellar ataksinin bazı formları
*Atipik parkinsonizm (parkinson plus sendromları): progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon, MSA	
FTLT: frontotemporal lobar dejenerasyon / MSA: multiple sistem atrofi / ALS: Amyotrofik lateral skleroz	

İLGİLİ NOTLAR

ALS için bazı nöroloji kaynaklarında TDP-43 ve ubiquitin birikiminden bahsediliyor ancak Robbin'te ve kitabımızda böyle bir bilgi yok (itiraz yolu açık bir soru olduğu düşünülebilir)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

• **AH'de İzlenen Histolojik Bulgular**

- **Nöritik plaka:** Dilate, lavntılı, distrofik nörit uzantılarının bir amiloid kor etrafında birikmesi ile oluşan küresel yapılardır. **Amiloid kor** A β içerir. Amiloid kor **Kongo red** ile boyanır.
- **Diffüz plaka:** Çevresinde nöritik reaksiyon olmadan A β birikimleri görülebilir. Nöritik plaklarda A β 40 ve A β 42 bulunurken, diffüz plaklarda A β 42 bulunur.
- **Nörofibriler yumak:** Çekirdeği iken veya çevreleyen sitoplazmik bazofilik çift sarmal planlardır. Hiperfosforile tau çift sarmal flamanların önemli bir komponentidir.
- **Serebral amiloid anjiyopatisi** A β 40 birikiminin damarlar çevresinde olmasıyla karakterizedir.
- **Hirano cisim:** Hipokampustaki **piramidal** hücrelerde biriken **yuvlak eozinofilik** cisimlerdir.
- **Granülovakuoler dejenerasyon:** Hipokampüste **piramidal** hücrelerde **berrak vakuoller** olarak gözlenir.

+ Nöritik ve diffüz plakların aksine nörofibriler yumaklar diğer nörodejenatif hastalıklarda da bulunur.

Temel Bilimler 76. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 398**FRONTOTEMPORAL LOBER DEJENERASYON (FTDL)**

- Terchen **frontal** ve/veya **temporal lobları** tutan, **progresif konuşma bozukluğu** ve **kılgıllık değişikliği** gibi ortak klinik özelliklerle giden çeşitli hastalıkları kapsar.
- Makroskopik olarak patolojik tipten bağımsız frontal ve temporal loblarda belirgin olan **asimetrik atrofi** izlenir.
- AH'na göre daha erken yaşlarda başlar.
- Genellikle **davranış ve dil problemleri hafıza bozukluğundan önce** gelişir (AH ile aynı anda önemli).
 - **FTLD-tau:** Tau içeren nörofibriler yumaklar izlenir. MAPT mutasyonları neden olabilir.
 - **Pick hastalığı,** yuvrak, düzgün yüzeyli Pick cisimlerinin saptandığı FTLD-tau örneğidir.
 - Karakteristik olarak **superior temporal girusun posterior 2/3 kısmı tutulmaz** ve oksipital/parietal loblar çok nadiren etkilenir.
 - **FTLD-TDP:** RNA bağlayıcı protein **TPD43** birikimleri ile karakterizedir. Normalde çekirdekte diffüz bulunan TDP43, hastalıkta intrasitoplazmik, intranükleer veya nöritislerde inklüzyonlarda birikir.

PARKİNSON HASTALIĞI (PH)

- Parkinsonizm **dopaminerjik nöronların** hasar gördüğü **tremor, rijidite, bradikinezi** ve denge ile karakterize bir klinik sendromdur.
- Parkinsonizmle giden nörodejeneratif hastalıkların en sık görüleni **Parkinson hastalığıdır**.
- **Substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kayından** kaynaklanan, **hipokinetik hareket bozukluğu** ile karakterizedir. İkinci sık tutulum alanı lokus cereleus'tur.
- Genellikle **sporadiktir**.
- **Makroskopik** olarak **substantia nigra** ve **lokus sereleusta solukluk** izlenir.
- **Mikroskopik** olarak bu alanlarda **pigmente katololaminerjik nöronlarda kayıp** ve yerine geçen gliozis izlenir. Bu bölgedeki nöronlarda intrasitoplazmik, **eozinofilik Lewy cisimleri** izlenir.
- Lewy cisimleri α -sinüklein, ubiquitin ve **nöroflamanlardan** oluşur. **İlerleyen** dönemde serebral kortekste tutularak tabloya **demans** eklenir.

ATİPİK PARKİNSONİZM SENDROMLARI

- **Tau birikimi görülenler:** progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon
- **Alfa-sinüklein birikimi görülen:** multiple sistem atrofi
- Tümünde **ortak** özellikler:
 - Parkinsonizm + **ek klinik** bulgu
 - L-DOPA yanıtının **minimal** olması

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

PATOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Progresif Supranükleer Palsi

- Progresif trunkal rijidite, sık düşmelerle karakterize dengesizlik ve istemli göz hareketlerinde zorluk ile giden nedeni bilinmeyen bir taupatidir. Genellikle 5-7. dekad arasında ve erkeklerde sıklıkla.
- Ense distonisi (nuchal distoni), pseüdobulber palsy, progresif demans görülür.
- Karakteristik özelliği nöronlarda ve glial hücrelerde tau içeren inklüzyonların varlığıdır.

Kortikobazal Dejenerasyon

- Ekstrapiramidal rijidite, asimetrik motor bozukluklar (ekstremitelerin sarsılma hareketi) ve apraksi gibi yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları ile karakterize ilerleyici bir taupatidir.
- Genel olarak kortikobazal dejenerasyon ile progresif supranükleer palsinin klinik ve patolojik özellikleri benzerdir; ancak tau içeren lezyonlar progresif supranükleer palside beyin sapı ve derin gri madde de daha fazla iken, kortikobazal dejenerasyonda ise serebral kortekstedir.

Multiple Sistem Atrofisi

- Oligodendrositlerin sitoplazmasında α -sinüklein birikimi ile karakterize, beyinde bazı fonksiyonel sistemleri etkileyen sporadik bir hastalıktır.
- Multiple sistem terimi 3 farklı sistemi etkilemesinden kaynaklanır:
 - Sitriatonigral yol etkilenir (parkinsonizm belirtileri)
 - Olivopontocerebellar yol etkilenir (ataksi gelişir)
 - Otonom sinir sisteminin santral bölgeleri etkilenir (ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon görülebilir)
- Diğer nörodejeneratif hastalıklardan tersine nöronlar değil, glial hücreler etkilenmektedir. Hastalığa nöronal dejenerasyon eşlik eder ancak inklüzyonlar görülmez.

Lewy Cisimcikli Demans

Parkinson hastalığı benzeri motor semptomlar vardır ancak farklı olarak vizüel halisünasyonlar ve demans daha fazla sıklıkla görülür.

Temel Bilimler 76. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 399

HUNTINGTON HASTALIĞI (HH)

- Hem bazal ganglion hem de korteks (frontal lob) etkilenir.
- Sitriatumun (nükleus kaudatus ve putamen) dejenerasyonu ile giden OD geçişli hareket bozukluğudur.
- Vücudun tüm bölgelerinde istemsiz sıçrayıcı hareketler, ekstremitelerde kavrınır tarzda hareketler ve progresif bunama ile karakterizedir.
- Yani hem demans hem de hareket bozukluğu görülür.
- Hastalarda artmış intihar riski bulunur.
- Poliglütamin trinükleotid tekrar hastalığıdır. Huntington proteinini kodlayan 4p16.3 yerleşimli gendeki CAG trinükleotid tekrarları nedeniyle gelişir.
- Genotip-fenotip korelasyonu çok kuvvetlidir; daha yüksek tekrar sayıları daha erken başlangıçlı hastalıkla sonuçlanır.
- Beyin küçük, nükleus kaudatus ve putamende belirgin atrofi dikkati çeker.
- Mikroskopik olarak etkilenen sitriatum bölgelerinde ağır nöron kaybı ve gliosis saptanır. Nöronlarda ubiquitininmiş huntington protein kümeleri içeren intranükleer inklüzyonlar izlenir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

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

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

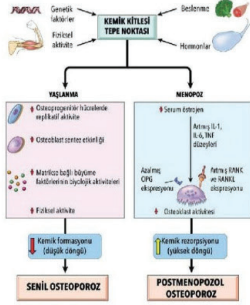
PATOLOJİ / KEMİK, EKLEM, YUMUŞAK DOKU HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 77. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 365

OSTEOPOROZ

- Azalmış kemik kütlesine osteopeni, kırık oluşturabilecek aşırı kemik kaybına osteoporoz denir.
- Osteoporoz lokalize ya da generalize olabilir.
- Generalize osteoporoz primer veya sekonder olabilir.
- Primer osteoporoz** en sık görülen şeklidir. **Postmenopozal** kadınlarda (tip 1) ve her iki cinsiyette **yaşlılarda** (senil/ tip 2) görülür.
- Osteoporozun en önemli iki nedeni menoz ve yaşlıdır.
- En sık femur boyun, vertebra ve distal radius fraktürleri görülür.



Primer Osteoporoz Patogenezi:

- Yaşa bağlı değişiklikler:** Yaşla beraber osteoblastların çoğalma ve biyosentez kapasitesi azalır ve sonuç olarak kemik yapımı azalır. Buna **senil osteoporoz** denir. Bu durum osteoporozun **düşük turn-over varyantı** olarak kabul edilir.
- Azalmış fiziksel aktivite:** Yaşla beraber **fiziksel aktivitenin azalması** senil osteoporoza neden olur. Mekanik faktörler kemik remodeling'ini sağlarlar.
- Genetik faktörler:** RANK, RANKL, OPG (osteoprotegerin) gen polimorfizmleri osteoporozda en sık saptanan nadir genetik mu- tasyonlardır.
- Diyette kalsiyum alımı:** Adölesan dönemde özellikle kadınlarda kalsiyum alımının az olması kemik kütlesini azaltır ve osteoporoz riskini artırır.
- Hormonal etkiler:** Menopoz sonrası östrojen seviyesindeki azalmaya bağlı olarak kemik yıkımı artar ve **yüksek turn-over'lı osteoporoz**ya neden olur. **Azalmış östrojen** düzeyleri monositlerden IL-6, IL-1, TNF gibi sitokinlerin salınımını artırır. Bu sitokinler OPG ekspresyonunu azaltır, RANKL osteoklast artışına neden olur.
- Osteoporozda kemikler histolojik olarak normaldir ancak miktarda azalmıştır.

Şekil: Osteoporoz patogenezi

Osteoporozun Nedenleri

Primer osteoporoz	İdiyopatik	Senil	Postmenopozal
	Endokrin Hastalıklar	Hiperparatiroidizm, Addison hastalığı	
		Tip I DM, hipertiroidizm, hipotiroidizm, hipofiz tümörleri	
	Maligniteler	Multiple myelom, bazı lösemi-lenfomalar kemiğe metastaz yapan karsinomlar	
	GIS hastalıkları	Malabsorbsiyon, malnütrisyon	
		Vitamin D ve C yetersizliği, Hepatik yetmezlik	
	İlaçlar	Alkol, antikoagülanlar, antikonvülanlar, kortikosteroidler, kemoterapötikler	
	Diğer nedenler	Anemi, homosistüni, immobilizasyon, Osteogenesis imperfecta	

RAŞİTİZM VE OSTEOMALAZİ

- D vitamini yetersizliği** ve **metabolizmasındaki bozukluklara bağlı** kemik matrisinde mineralizasyon defektleriyle karakterize hastalıklardır.

Raşitizm

- Çocukluk çağında** görülür ve **iskelet deformiteleri** belirgindir.
- İnfanlarda** ön kolda eğrilik, kraniotabes, frontal kabanklık, fontanellerin kapanmasında gecikme görülür.
- Çocuklarda** genellikle genu varum (o-bacak) veya genu valgum (x-bacak), ulna ve radius metafizlerinde çanaklaşma ile el bileklerinde genişleme, kostakondral birleşim yerlerinde belirginleşme (raşitik rozari) ve alt-ön toraks duvarında çöküklük (Harrison oluğu) görülebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

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

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

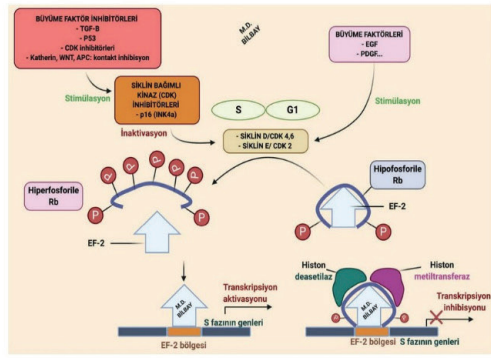
Endometriyum kanseri, Rb gen mutasyonu ile ilişkili kanserlerden değildir. Endometriyum kanseri ilişkili önemli genetik değişikliklerden konu kitabımızın 312.sayfasında detaylı bir şekilde bahsedilmiştir.

PATOLOJİ / NEOPLAZİ

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 089

RB GENİ



Hücre siklusı G1-S ve G2-M olmak üzere iki ana kontrol noktası içerir. Bunlardan en sık kontrol edilen G1-S geçişidir.

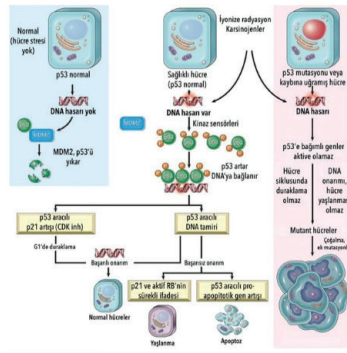
- RB proteinin hipofosforile hali E2F'e bağlı bulunarak siklusu G1-S fazında durdurur.
- Siklin D-CDK 4/6, RB proteinine bağlanıp fosforile edilerek etkisizleştirilir. EF2 serbestleşir ve hücre siklusu S fazına girer.
- RB proteininin hipofosforile hali aktif; fosforile hali inaktiftir.
- Kalıtsal Rb mutasyonlarında retinoblastom (her iki gözde) osteosarkom ve diğer sarkomların eşlik ettiği familial retinoblastom sendromu görülür.

- Sporadik Rb mutasyonlarında retinoblastom (genellikle tek gözde) osteosarkom, meme kanseri, kolon ve akciğer kanserleri görülür.

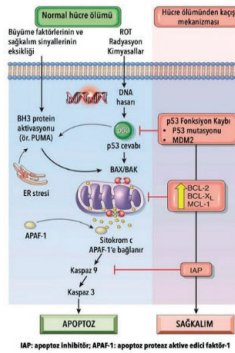
Rb'yi İnaktive Eden Mekanizmalar

Rb gen deletyonu
CDK4 ve siklin D gen amplifikasyonları
p16/INK4A gen deletyonu
HPV E7 viral proteini, simian virüs 40 ve poliyomavirüslerin büyük T antijeni, adenovirüsün E1A proteini

TP53 GENİ



Şekil: P53: Genom gardiyanı



Şekil: P53 ve Apoptoz ilişkisi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

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

PATOLOJİ / NEOPLAZİ

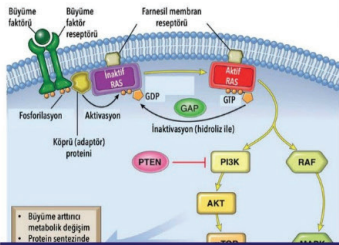
TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- **ERBB2 (HER2):** Bu da epidermal growth faktör reseptörüdür. **HER2 amplifikasyonu meme ve over kanserlerinde** sıkır. Meme kanserlerinin %25-30'unda HER2 amplifikasyonu vardır. Bir tümörde HER2 amplifikasyonu varsa kötü prognozudur.

ERBB1 → akciğer adenokanser: <45 yaş, non-smoker kadında en sık görülen akciğer kanseri

ERBB2 (HER2/NEU) → erken lenf nodu metastazı ilişkili / erken metastaz ve kötü prognoza ilişkili / tedavi; Trastuzumab / ayrıca meme dışında mide ve over ca ilişkisi vardır

- **ALK:** Tirozin kinaz reseptör ailesindendir. EML4-ALK füzyon geni **akciğer adenokarsinomlarının** %5'inde görülebilir. Ayrıca **anaplastik büyük hücreli lenfoma, nöroblastomada** da ALK mutasyonu görülebilir.
- **RET:** Tirozin kinaz reseptör ailesindendir. Nokta mutasyonu **tiroidin medüller karsinomunda** sık görülür.
- **KIT:** Tirozin kinaz reseptör ailesindendir. Nokta mutasyonu **gastrointestinal stromal tümör, seminom, disgerminom** ve mastositöz gibi lösemilerde görülebilir.



SİNYAL İLETİ PROTEİNLERİ

- **RAS (K-RAS, H-RAS, N-RAS):** İnsan tümörlerinde en sık görülen **onkogen mutasyonudur**.
- Ligand reseptöre bağlandığında GDP fosforile olarak GTP'ye döner. GDP'ye bağlı inaktif formda bulunan RAS proteini, GTP oluştuğunda aktif forma döner ve çeşitli yolları üzerinden (IP3-AKT yolu veya RAF-MAPK yolu) çekirdeğe sinyal iletir.
- RAS mutasyonunun en sık görüldüğü malignite **pankreas adenokarsinomudur**. Bunun dışında kolanjiyoselüler karsinom, akciğer ve kolon adenokarsinomlarında da sık görülür.

+ En sık bozulan onkogen → RAS

Temel Bilimler 78. soru

Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 087

HÜCRE BÜYÜMESİ

Şekil: RAS sistemi

- **ABL:** 9. kromozomda bulunur ve **non reseptör tirozin kinaz aktivasyonu** gösterir. Genellikle translokasyonla gelişir. 9. kromozomda bulunan ABL geni ile 22. kromozomdaki BCR geni arasında oluşan translokasyonu; yani t(9;22)'de BCR-ABL füzyon proteini oluşur. (**Ph kromozomu**) Buna bağlı ABL aktivitesi artar ve **tirozin kinaz aktivasyonu** ile kronik myeloid lösemi (en sık) ve akut lenfoblastik lösemi görülür.
- **ABL →** KML'de %100 BCR-ABL (**t 9;22**) görülür ve iyi prognoza ilişkilidir.
- **ALL'de** %30 BCR-ABL pozitif → kötü prognoz

PTEN – COWden

Prostat, Tiroid, Endometriyum, Meme ca (cow)

BRAFOMA

Hairy cell lösemi (%100)

Benign nevüs

Displastik nevüs

Langerhans hücreli histiyositoz

Malign melanom

Glial tümörler

Tiroid kanserleri

Tiroid papiller karsinom

Anaplastik tiroid karsinomu

Küçük hücreli akciğer karsinomu

Kolon karsinomu

Şekil: BRAF (+) Tümörler

- **BRAF:**
 - Hairy cell lösemi (%100)
 - Benign nevüs
 - Displastik nevüs)
 - Langerhans hücreli histiyositoz
 - Malign melanom
 - Glial tümörler
 - Tiroid kanserleri (papiller, anaplastik)
 - Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu
 - Kolon karsinomu (sağ kolon)

87

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 / NEOPLAZİ

Kansere Kalıtsal Yatkınlık	
Gen	İlişkili sendrom
Otozomal Dominant Kanser Sendromları (sık görülenler)	
RB	Familiyal retinoblastom sendromu (retinoblastom, osteosarkom), pinealoblastom
TP53	Li-Fraumeni sendromu
APC	Familiyal adenomatöz polipozis sendromları (FAP, Gardner, Turcot sendromu)
NF-1 (nörofibromin)	Nörofibromatozis tip 1
NF-2 (merlin)	Nörofibromatozis tip 2
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	Hereditör nonpolipozis kolon kanser sendromu (Lynch sendromu)
PTCH1	Nevroid bazal hücreli kanser sendromu (Gorlin Gotz sendromu)
PTEN	Cowden sendromu
BRCA1, BRCA2	Hereditör meme ve over kansinomu
CDKN2A (p16/p14)	Familiyal atipik multiple melanom sendromu: malign melanom + pankreas kanseri
MEN1	Multiple endokrin neoplazi 1 (MEN1)
RET	Multiple endokrin neoplazi 2 ve 3 (MEN2, MEN3)
CDH1	Familiyal gastrik karsinom
DNA Tamir Defekti İle Giden Otozomal Resesif Kanserler	
Nükleotid ekzasyon tamir genleri	Kseroderma pigmentozum (deride SCC, BCC, malign melanomlar)
ATM	Ataksi telanjektazi (lösemi lenfomalar)
BLM	Bloom sendromu (lösemi lenfomalar)
DNA tamir genleri	Fankoni anemisi (lösemi lenfomalar)

KANSERİN MOLEKÜLER TEMELİ

- Kanser genleri 4 ana grupta incelenir.
 - Protoonkogenler:** Hücrelerin çoğalmasını sağlayan proteinleri kodlayan genlere protoonkogen; bunların mutant hallerine onkogen denir. Bu genlerde tek bir alel de dahi fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar malign transformasyona neden olabilir.
 - Tümör süpresör genleri:** Kontrolsüz hücre çoğalmasını engelleyen genlerdir. Bu gen mutasyonlarında kanser gelişebilmesi için her iki alelde de inaktive edici mutasyonlar gereklidir.
 - Apoptozu düzenleyen genler:** Apoptozu indükleyen genlerde inaktive mutasyonlar, kanser gelişiminde rol oynar.
 - DNA tamirinden sorumlu genler**

PROTOONKOJENLER

Growth faktör: FGF, HGF, TGF- α , PDGF- β

Growth faktör reseptör: ERBB1 (EGFR) / ERBB2 (HER2), RET, KIT, ALK, PDGFR, FLT3

Sinyal ileti proteinleri: RAS; MAPK ve PI3K/AKT, BRAF, BCR-ABL, JAK-STAT, NOTCH1

Hücre Siklus Regülatörleri: Siklinler, Siklin bağımlı kinazlar

Nükleer Transkripsiyon Faktörleri: MYC, FOS, JUN, REL

BÜYÜME FAKTÖRLERİ (GF)

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 086

BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİ (GFR)

- Bazı büyüme faktörleri GFR'ye bağlandığında tirozin kinaz aktivitesine sahipken, diğerleri downstream proteinlerin aktivitesini uyatarak sinyal verir.
- ERBB 1:** Epidermal growth faktör reseptör ailesidir. **ERBB1 (EGFR) nokta mutasyonu akciğer adenokarsinomunda** görülebilir. (bu adenokarsinomlar sigaradan bağımsız gelişir, kadınlarda daha sık ve prognozları daha iyidir) **ERBB1 overekspresyonu akciğerin skuamöz hücreli karsinomları, baş boyun kanserleri ve glioblastomda** sıkır.

86

Akciğer adenokanseri ve skuamöz hücreli kanseri zaten soruda verildiği şekilde küçük hücreli dışı akciğer kanseri grubundandır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

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

PATOLOJİ / HEMOTOPOETİK SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- AML-M3/t(15;17) ise retinoik asit ve arsenik tuz tedavilerine iyi yanıt verir bu nedenle AML-M3 en iyi prognozlu tipidir.
- En kötü prognozlu AML tipi ise tedavi sonrası gelişen AML'dir.

Majör AML Subtiplerinin Prognozu

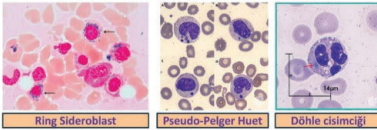
Sınıf	Prognoz	Morfolojik özellikleri
Tekrarlayan genetik anomaliler içeren Akut Myeloid Lösemi (AML)'ler		
AML, t(8;21) (RUNX1; RUNX1T1) içeren	İyi	Myelositik matürasyon tamdır. Auer rod kolaylıkla
Temel Bilimler 78. soru Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 149		
Akut promyelositik lösemi, t(15;17) (PML-RARA) içeren	Çok iyi	Bol Auer rod içeren promyelositler, DIC riski yüksek *FLT3 mutasyonu varsa kötü prognoz!
AML, t(9;11) (KMT2A;MLLT3) içeren	Kötü	Farklı derecelerde monositik diferansiasyon * Etoposid → KMT2A füzyon geni (11q23)
AML, NPM1 mutant (Nükleofosmin)	İyi	
MDS Benzeri Özellik Gösteren AML'ler	Kötü (5q, 7q del)	
Tedaviye sekonder gelişen AML	Çok kötü	
Genetik mutasyon içermeyen FAB sınıflaması tipleri	Orta	

- MDS: En sık genetik değişiklik → 5q delesyonu (Lenalidomid tedavisine iyi yanıt)
- FLT-3 tirozin kinaz inhibitörü → Midostaurin
- FLT-3 (+) dirençli AML → Gemtuzumab (CD 33)

MYELODİPLASTİK SENDROMLAR (MDS)

- Myeloid serinin **defektif diferansiasyonu** nedeniyle inefektif eritropoez karakterize hastalıklardır.
- 7. dekatta sıkır.
- Kemik iliğindeki basılanma nedeniyle **pansitopeni** gelişir.
- AML gelişme riski olan bir hastalıktır.
- **Primer** ya da radyoterapi sonrası sekonder (**t-MDS**) gelişebilir.
- t-MDS'nin **prognozu daha kötüdür** ve AML'ye dönüşme riski yüksektir.
- MDS'de trizomi 8, monozomi 5-7 ve 5q-7q-20q delesyonları görülebilir.
- 5q delesyonunda inefektif eritropoeze sebep olan protein RPS14'tür.
- Ayrıca %10 hasta p53 mutasyonu ile ilişkilidir (kötü prognoz).
- Kemik iliği sıklıkla hiposelülerdir ama bazen normoselüler ya da hiposelüler olabilir.
- Kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinde **myeloblastların oranı %20'nin altındadır**.
- Hastalarda pansitopeni bulguları görülür.
- Ortalama yaşam süresi 9-29 aydır ve AML'ye dönüşme riski %10-40'dır.
- t-MDS primer MDS'ye göre daha kötü prognozlu olup ortalama yaşam süresi 4-8 aydır.
- En sık ölüm trombositopeniye bağlı kanamalar ve nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyonlardır.

MDS'de Kemik İliği Bulguları



Bütün serilerde defektif diferansiasyon olması karakteristiktir.

- **Eritroid seri:** Perinükleer Fe birikimi → ring sideroblastlar
- **Nötrofilik seri:** İki loblu çekirdekleri olan Pseudo-Pelger Huet cisimleri, nötrofillerde sekonder granüllerde ↓ ve toksik granülosyonla oluşan Döhle cisimleri

- **Megakaryositik seri:** Multipl ayrılmış çekirdekleri olan Papanikolaou megakaryositleri ve **tek nükleer loblu megakaryositler** görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

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

Temel Bilimler 78. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 312

Endometroid ve Seröz Karsinomların Özellikleri		
Özellik	Endometroid	Seröz
Sıklık	%80	%10
Yaş	55-65	65-75
Klinik özellikler	Karşılanmamış östrojen, Obesite, HT, DM, İnfertilite, nulliparite	Atrofi, Zayıf vücut yapısı
Östrojen maruziyeti	Var	Yok
Prekürsör	Endometrial hiperplazi	Seröz endometrial intraepitelyal karsinom
Moleküler defekt	PTEN ARID1A PIK3CA (PI3K): invazyon KRAS FGF2 Mikrosatellit instabilite (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) Beta katenin (CTNNB1) POLE P53	P53 Anöploidi PIK3CA FBXW7 CCNE1 PP2A
Myometrial invazyon	Yüzeysel	Derin
Yayılım	Lenfatik	Lenfatik ve intraperitoneal
Prognoz	İyi	Kötü

MALİGN MİKST MÜLLERIAN TÜMÖR (KARSİNOSARKOM)

- Epitelyal komponenti genellikle kötü diferansiye endometroid veya seröz karsinom, mezenkimal komponenti uterusun mezenkimal komponentlerinden (stromal sarkom, leiomyosarkom) veya diğer heterolog malign hücre tiplerinden (rabdomyosarkom, kondrosarkom) oluşur.
- Bu tümörlerin prognozunda evre ve invazyon derinliği dışında mezenkimal komponentin diferansiasyon derecesi önemlidir. Özellikle heterolog komponent içerenler daha kötü prognozludur.

ENDOMETRİAL STROMANIN TÜMÖRLERİ

- Endometriyum kanserlerin %5'inden azını oluşturur.
- Bu grupta benign endometrial glandlara beraber stromal tümörler (adenosarkomlar) ve pür stromal tümörler bulunur.

ADENOSARKOM

- Malign stroma ile beraber benign ama anormal biçimli endometrial glandlar içerir.
- Low grade malign tümörlerdir.
- 40-50 yaş arası kadınlarda sıkır ve vakaların %25'inde rekürrens görülür.

STROMAL TÜMÖRLER

- Benign stromal nodül, low grade ve high grade endometrial stromal sarkomlardan oluşur.
- Benign stromal nodüller iyi sınırlı, infiltratif olmayan ve vasküler invazyon içermeyen endometrial stromal hücrelerin oluşturduğu nodüler kitlelerdir. Tümör hücreleri CD10 pozitifdir.
- Low grade stromal sarkomlarda tümör hücreleri stromal nodüle benzer ancak myometrial veya vasküler invazyon gösterirler. t(7;17)(JAZF1, SUZ12) translokasyonu bulunur. Tümör hücreleri CD10, ER ve PR pozitifdir.
- High grade stromal sarkomlar daha agresif, rekürrensleri daha erken ve daha sıkır. Low grade stromal sarkomlara göre selülarite ve sitolojik atıpi daha belirgindir. t(10;17) YWHAE-FAM22 translokasyonu sıkır. Tümör hücreleri CD10, ER ve PR negatif, Cyclin D1 ile pozitif boyanırlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Kadında parotis yerleşimli, kapsüllü, ağrısız olup mikrosid stromada epitel, miyoepitel ve kıkırdak içeren tümör...
Pleomorfik adenom

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

PATOLOJİ / GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

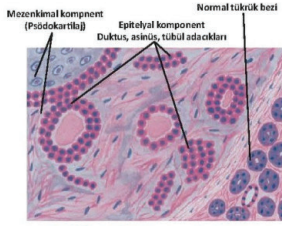
Sık Görülen Tükürük Bezi Tümörleri

Benign	Malign
Pleomorfik adenom	Mukoepidermoid karsinom
Warthin tümörü	Asinik hücreli karsinom
Onkositom	Adenoid kistik karsinom
Kanaliküler adenom	Adenokarsinom, NOS

Temel Bilimler 79. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 215

PLEOMORFİK ADENOM

- **En sık görülen** tükürük bezi tümörüdür.
- Kapsüllü ve **benign** olmasına rağmen **çevre dokulara yapışıklık** gösterebilir; bu yüzden geniş cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır.
- **Parotis tümörlerinin %60'ını** oluşturur. Submandibular bezde daha az görülür, minör tükürük bezlerinde oldukça nadirdir.
- **Radyasyon** maruziyeti riski artırır.
- Pleomorfik adenomlarda %70 oranında **PLAG1 overekspresyonu** ((8;12)) görülebilir.



Şekil: Pleomorfik adenom mikroskopisi

- **Klinikte** mandibulanın arka köşesinde, **hı sınırlı, sert, ağrısız** ve **mobil** kitle olarak palpe edilir.
- **Mikroskopik incelemede duktal (epitelial), miyoepitelial ve mezenkimal** hücre komponentlerinden oluşur. **Her hastada** bu doku komponentlerinin **oranı farklı** olabilir. (pleomorfik) **Fibröz, miksoid ve kartilajenöz** dokular izlenebilir. **Kondromiksoid** ya da **miksoid stromada epitelial ve miyoepitelial hücrelerin** yaptığı duktuslar, asinuslar, düzensiz tübüller izlenir.
- Uzun süreli tümörlerde malign transformasyon (**karsinom ex pleomorfik adenom/malign mikst tümör**) gelişebilir. 15 yıldan uzun kalan tümörlerde %10 oranda izlenir. Gelişen malign tümör tükürük bezinin **en agresif** tümörlerindendir.

WARTHİN TÜMÖRÜ (PAPİLLER KİSTADENOMA LENFOMATOZUM)

- **İkinci en sık** tükürük bezi tümörüdür.
- Büyük bir kısmı **parotisten** gelişir. **Periparotidal lenf nodlarında** da görülebilir.
- İleri yaşlarda ve **sigara içen erkeklerde** daha sık görülür.
- **Sigaranın** risk faktörü olduğu bir tükürük bezi tümörüdür.
- **Çoğu** unifokaldır ancak %10'u **multifokal**, %10'u **bilateral** olabilir.
- **Bilateral** görüme **ihhtimali en fazla** olan tükürük bezi tümörüdür.
- Diğer tükürük bezi tümörlerinde senkron veya metakron görülebilir.
- **Mikroskopik incelemede çift sıralı epitelile döşeli** papiller ve kistik yapılar içerir. Papilleri döşeyen epitelin dış tabakası **mitokondriden zengin**, eozinofilik stoplazmalı **onkositik hücreler**, iç tabakası **kolumnar hücrelerden** oluşur. Epitelin altında **germinal merkezleri aktif lenfoid foliküller** izlenir. Yani hem **epitelial** hem de **lenfoid doku** içerir. (Adenolenfoma)
- **Komplet cerrahi eksizeyon** kuraftır. Nüks oranı düşüktür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

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

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Dokunun adresini
şaşıarak olmaması
gereken yerde organize
bir şekilde yerleşmesine
ektopi ya da heterotropi
ya da koristom diyoruz.
Soruda da duodenumda
yerleşen mide bezleri
verilmiş. Bu durumu
heterotropi (ektopi) olarak
yorumlayabiliyoruz

Temel Bilimler 80. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 079

HAMARTOM

Dokuya ait hücrelerin aynı doku içerisinde organizasyon bozukluğu göstererek kitle oluşturmaya denir. Sıklıkla akciğer ve karaciğerde görülür. Hamartomlar gelişimsel malformasyonlar olarak düşünülse de çeşitli genetik değişimlerden dolayı günümüzde benign tümörler olarak kabul edilmektedir.

KORİSTOM = HETEROTROPİ = EKTOPİ

Bir organda normalde bulunmayan histolojik elemanların organize bir şekilde bulunmasıdır. Mide, duodenum, jejunum mukozasında pankreas dokusundan oluşan küçük bir nodül, özofagusta mide glandlarının bulunması örnek olarak verilebilir.

Tümörlerin İsimlendirilmesi

Köken aldığı doku	Benign	Malign
Tek parankimal hücre tipi		
Mezokimal orijinli tümörler		
Bağ dokusu ve türevleri	Fibrom, Lipom, Osteom, Kondrom	Fibrosarkom, Liposarkom, Kondrosarkom, Osteosarkom
Endotel ve benzeri hücre tipleri		
Kan damarları Lenfatik damarlar Mezotel Beyin zarları	Hemanjiom Lenfanjiom Soliter fibröz tümör, menenjiom	Anjiyosarkom, Lenfanjiyosarkom, Mezotelyoma, İnvasiv menenjiom
Kan hücreleri ve benzer hücre tipleri		
Hematopoetik hücre lenfoid doku		Lösemi Lenfoma
Kas		
Düz kas Çizgili kas	Leiomyom Rabdomiyom	Leiomyosarkom Rabdomiyosarkom
Epitelial orijinli tümörler		
Skvamöz epitel hücresi	Skvamöz hücreli papillom	Skvamöz hücreli karsinom
Derinin veya deri ektoderm bazal hücresi		Bazal hücreli karsinom
Melanositler	Nevüs	Malign melanom
Glandlar veya duktusları döşeyen epitel	Adenom, Papillom, Kistadenom	Adenokarsinom, Papiller karsinom, Kistadenokarsinom
Respiratuar sistem	Bronşiyal adenom	Bronşiyal karsinom
Renal epitel	Renal tübüler adenom	Renal hücreli karsinom
Karaciğer hücreleri (Hepatositler)	Hepatoselüler adenom	Hepatoselüler karsinom (hepatoma)
Üriner sistem epiteli	Ürotelyal papillom	Ürotelyal karsinom
Plasenta epiteli	Mol hidatiform	Koryokarsinom
Testiküler epitel (germ hücreleri)		Seminom Embriyonel karsinom
Birden fazla neoplastik hücre tipi içeren tümörler (Mikst tümörler)		
Tükürük bezi	Pleomorfik adenom	Malign mikst tümör
Renal taslak		Wilms tümörü
Birden fazla germ tabakasından köken alan tümörler		
Gonadlar veya embriyonel kalıntılardaki totipotent hücreler	Matür teratom, dermoid kist	İmmatür teratom

İsmi monofazik izlenimi veren ancak **bifazik** olan tümörler; **mezotelyoma**, **sinoviyal sarkom** (iki de malign)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

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

Temel Bilimler 80. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 246

Ektopi:

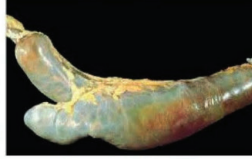
- GİS'te sık görülür.
- Ektopik gastrik mukozanın **en sık** görüldüğü yer **özofagusun üst 1/3'lük kısmıdır** ve inlet patch olarak adlandırılır. Genellikle asemptomatiktir ancak gastrik asit salgısına bağlı olarak disfaji, özofajit, Barrett özofajiti ve nadiren adenokarsinoma neden olabilir.
- Ektopik pankreas dokusu daha nadirdir, özofagus veya midede görülebilir.
- Gastrik heterotropi ince bağırsak veya kolonda ektopik gastrik mukozanın küçük yamaları şeklinde görülür ve çevre mukozada peptik ülserle bağlı **gastrointestinal kanamalara** neden olabilir.

MECKEL DİVERTİKÜLÜ

- Gerçek divertiküldür. (Bağırsak duvarının her üç tabakasını da içeren divertiküller)
- Gastrointestinal sistemin **en sık konjenital anomalisidir**.
- İleumda görülür.
- Omfalomezenterik kanalın kapanmaması sonucu oluşur.
- **Karakteristik olarak 2'ler kuralı ile tanımlanır:**

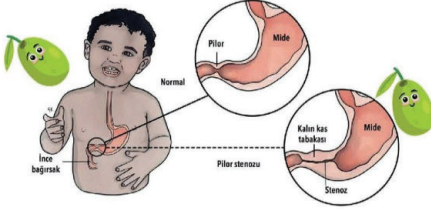
Toplumu % 2'sinde görülür.

- İleocekal valvin 2 ft (60 cm) proksimalindedir.
- Yaklaşık 2 inch (5 cm) uzunluktadır.
- Erkeklerde 2 kat daha siktir.
- Genellikle 2 yaşa kadar semptomatiktir, yalnızca %4'ü semptomatiktir.
- Divertikül genellikle **ince bağırsak mukozası ile döşelidir** ancak ektopik gastrik veya pankreatik doku görülebilir.
- GİS'deki **diğer divertiküllerin hemen hemen hepsi edinsel divertiküldür**. Bunlar **yalancı divertiküldür** ve dışarıya doğru keseciklerden sadece mukozadır. Bu basit divertiküllerin çoğu **sigmoid kolonda** görülür.



Resim: Meckel divertikülü

PİLOR STENOZU



Şekil: Pilon stenozu

- Konjenital ya da edinsel olabilir.
- En sık konjenital formu **konjenital hipertrofik pilor stenozudur**.
 - Erkeklerde 3-5 kat daha siktir.
 - Turner sendromu ve Tirozomi 18'li bireylerde daha sık görülür.
 - Klasik olarak yaşamın 3-6. haftalarında regürjitasyon, beslenme sonrası **safrazsız fışkırır tarzda kusma**; fizik muayende pilorik 1-2 cm çapta **ovoid sert abdominal kitle** palpe edilir.

- Tanı ultrasonografi ile konulabilir.
- Anatomi olarak mide çıkışı pilorik muskularis propria hiperplazisi tarafından tıkalıdır.
- Zamanında farkına varılmayıp tedavi edilmediği takdirde ciddi beslenme bozukluğu, dehidratasyon ve asit-baz dengesizliği (**hipokloremik hipokalemi alkaloz**) ile seyrederek, ihmal edilmesi halinde ölümlerle sonuçlanabilir.
- Myotomi kütatılır.

HIRSCHSPRUNG HASTALIĞI (KONJENİTAL AGANGLİYONİK MEGAKOLON)

- Enterik nöronal pleksus embriyogenez esnasında bağırsak duvarına göç eden **nöral krest** hücrelerinden gelişir. Hastalık nöral krest hücrelerinin çekimden rektuma ilerleyişindeki sorundan kaynaklanır. Bu durum **submukozal Meissner** veya **myenterik Auerbach pleksuslarını içermeyen** bir distal intestinal segment ile sonuçlanır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Tiroidin folikül epiteli kaynaklı tümörlerinde nadir rastlanan mutasyon...
TERT

PATOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

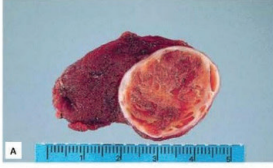
TUSEM®
TİPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- + 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.

BENİGN TÜMÖRLER

Foliküler Adenom

- Folikül epitel hücrelerinden gelişen **benign** tümörlerdir. Genellikle **soliterdir**.
- **En sık** görülen tiroid tümörleridir.
- **İyot eksikliği** olan bölgelerde daha sık görülür.
- 40-50 yaşlarda ve kadınlarda daha sıkır.
- Genellikle **non-fonksiyoneldir**, bir kısmı hormon üreterek tirotoksikozu neden olabilir; bunlara **toksik adenom** denir. Sinfigrafide sıklıkla **soğuk nodül** olarak izlenirler. (toksik adenomlar hariç)
- Genel olarak foliküler adenomlar, karsinomların öncü lezyonu değildir ancak ortak genetik değişikliklere sahip olmaları, foliküler karsinomun bir grubunun foliküler adenomdan geliştiğini düşündürmektedir.
- Toksik adenomların %50-80'inde **TSHR** ve **GNAS** mutasyonları, 1/3'ünde **EZH1** (enhancer of zeste, homolog 1) geninde aktive mutasyonlar vardır.
- TSHR, GNAS ve EZH1 mutasyonları foliküler karsinomlarda nadiren görülmektedir.



Resim: Foliküler adenom; A. Yuvarlak şekilli fibröz bir kapsülle çevrili lezyon. B. İyot diferansiyeli folikül

- Non fonksiyone foliküler adenomların %20-40'unda **RAS** mutasyonları, %5-10'unda **PPAR γ** mutasyonları vardır. Bu mutasyonlar foliküler karsinomlarda sık görülmektedir.
- **Makroskopik** olarak foliküler adenomlar yuvarlak şekilli, **kapsüllü**, ortalama 3 cm çapında lezyonlardır. Özellikle büyük adenomlarda kanama alanları, kistik değişiklikler, fibrozis, kalsifikasyon sıktır.
- **Mikroskopik** olarak kolloid içeren, folikül yapısını oluşturan uniform görümlü hücrelerden oluşur. Hücrelerde şekil, boyut ve nükleer pleomorfizm seyrek; mitoz nadiren görülür. **Foliküler adenomun** en temel özelliği **sağlam bir kapsüle sahip olmasıdır**.
- **İnce iğne aspirasyon** biyopsilerinde uniform hücrelerden oluşan küçük folikül yapıları görülür. Ancak foliküler karsinomda da benzer sitolojik bulgular görülebilir; bu nedenle İİAB ile foliküler adenom-foliküler karsinom ayrımı yapılamaz. Ayrım için mutlaka **kapsül invazyonu** ve/veya **damar invazyonu** olup olmadığı araştırılmalıdır; histopatolojik inceleme gereklidir. Bu nedenle **total tiroidektomi yapılmalıdır**.

Günümüzde total tiroidektomi yerine **TSHR** mutasyonuna bakılarak da ayrım yapılabilir.

+ TSHR mutasyonu → varsa adenom; yoksa kanser

Temel Bilimler 81. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 343

MALİGN TÜMÖRLER

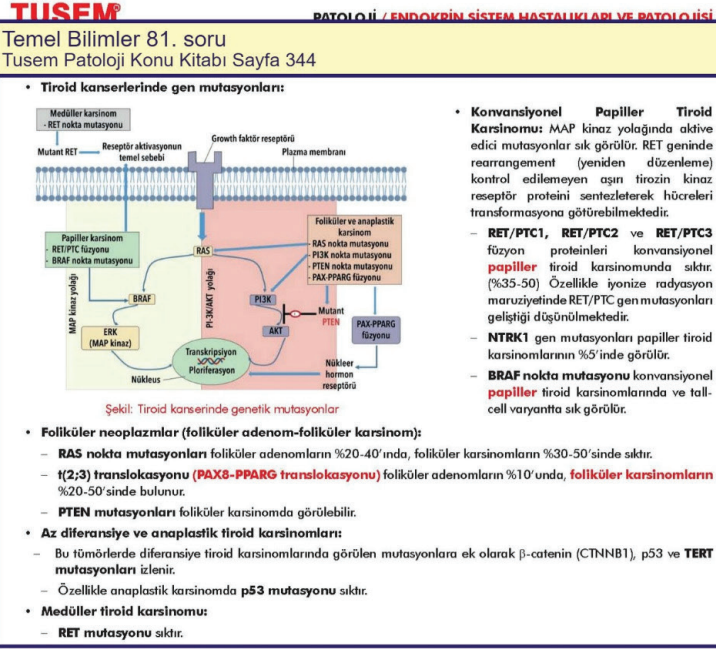
- Tiroid kanserleri **sık** görülen kanserlerdir ancak prognozları genel olarak iyidir. 5 yıllık sağ kalım oranları %98'dir.
- Tiroid kanserlerinden **medüller karsinom hariç** hepsi **folikül epitel hücrelerinden**; medüller karsinom **parafoliküler C hücrelerinden** gelişir.

Tiroid Kanserlerinin Sık Görülen Histolojik Tipleri

Histolojik Tip	Sıklık
Papiller karsinom (en sık)	%85
Foliküler karsinom	%10-15
Medüller karsinom	%5
Az diferansiyeli ve anaplastik (undiferansiyeli) karsinom	<%5

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Tiroidin folikül epiteli kaynaklı tümörlerinde nadir rastlanan mutasyon...
TERT



Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)

- **En sık** görülen tiroid kanseridir. (%85)
- Her yaşta görülebilir ancak pik insidansı 25-50 yaş arasındır. Kadınlarda daha siktir.
- Konvansiyonel (klasik) papiller karsinom tek veya multiple, kapsülsüz tümörlerdir.
- **İyonize radyasyon** maruziyetinde en sık gelişen tiroid kanseridir.
- **Nükleer özellikleri** tanıda önemli olduğundan **ince iğne aspirasyon biyopsilerinde** yüksek oranda tanısı konulabilen bir tümördür.
- Tümör 1 cm'den küçükse **papiller mikrokarsinom** denir.
- Papiller tiroid karsinomlarının çoğu tiroidde ağrısız kütle ile presente olurlar. Bazen servikal LN'da kütle ilk tanıda karışmaya çıkabilir, (izole servikal LN metastazı prognozu etkilemez.)
- En sık **lenfatik yolla** yayılır. Vakaların yarısında lenfatik yolla **servikal LN metastazı** meydana gelir. Hematojen yayılım nadirdir.
- Sintiografide soğuk nodül olarak teşhis edilir ve ince iğne aspirasyon biyopsileri ile büyük bir kısmının tanısı konulabilir.
- PTK'ların prognozları mükemmeldir, 10 yıllık sağkalım oranları %95'in üzerindedir.
- **> 40 yaş, uzak metastaz, ekstrasitroidal yayılım** varlığında **kötü prognoz** görülür.

Mikroskopik özellikleri:

- **Fibrovasküler korla** çevrili dallanan **papiller yapılar** içerir.
- Hücrelerde **nükleer uzama** siktir. Çekirdekte kromatin ince dağılmıştır ve bu durum **çekirdeğe berrak** veya **boş görünüm** verir. Bu çekirdek yapısına **Orphan Annie göz** veya **buzlu cam görünümü** denir.
- Nükleer membranın katlanılan **intranükleer inklüzyona** ve **yarıklanmaya (grooving)** neden olur.
- Papiller yapılarda hücre çekirdekleri üst üste yığılır: (**molding**)
- Vakaların yarısında tümör stromasında **konantrik kalsifiye yapılar** görülebilir. Buna **psammom cismi** denir. Psammom cismi medüller ve foliküler karsinomlarda bulunmaz.

Soru yanlış değil ancak özensiz hazırlanmış. Neoplazide patojenik mutasyonlarda gen rearanjmanı var. RET mutasyonu diyerek RET/PTC gen rearanjmanını kastedilmiş. Keşke RET/PTC deseydi... TERT mutasyonu ise anaplastik tiroid karsinomunda görülüyor. O da en az rastlanan tiroid kanseri. Tüm bunların ışığında özensiz bir soru olsa da itiraz edilecek düzeyde bir sorun gözüküyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 82

82. Radyasyon maruziyetinde erken dönem bulgusu olmayan...
Vasküler subintimal fibrozis

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

Fibrozis, radyasyonun erken etkisi değildir! Geç etkisidir!

PATOLOJİ / ÇEVRESEL HASTALIKLAR VE BESLENME BOZUKLUKLARI

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

ORAL KONTRASEPTİFLERİN YAN ETKİLERİ

Oral Kontraseptifler ve Etkileri

Meme kanseri	Risk artışı yoktur.
Endometrial ve over kanseri	Risklerinde azalma olur. (bu kanserlere karşı koruyucudur)
Servikal kanser	HPV pozitif kadınlarda risk artışı vardır.
Tromboemboli	Yenîz ve pulmoner tromboemboli riski artar.
Kardiovasküler hastalık (ateroskleroz + MI)	30 yaşından genç kadınlarda ve sigara içmeyen yaşlı kadınlarda risk artmaz fakat 35 yaşından büyük sigara içen kadınlarda risk artmıştır.
Hepatik adenom	Karaciğerde hepatoselüler adenom gelişme riski artmıştır.

ASETAMİNOFEN

- Akut karaciğer yetmezliğinin en sık sebebi asetaminofenin aşırı kullanımıdır.
- Asetaminofenin %95'i karaciğerde faz 2 enzimlerle detoksifiye edilirken %5'lik bir kısmı CYP2E1 enzimi ile reaktif metaboliti olan N-asetil-p-benzokineim (NAPQI)'e dönüşür.
- Normal şartlarda glutatyon (GSH) ile konjuge edilir fakat aşırı doz asetaminofen alımında NAPQI metaboliti karaciğerde birikerek sentriolobuler nekroz ve karaciğer yetmezliğine sebep olur.
- Toksikasyonun ilk 12 saatine kullanılan N-asetilsistein ile GSH düzeyleri restore edilerek tedavide kullanılır.

RADYASYON HASARI

- Noniyonize radyasyon (UV-B, infrared ışık, mikrodalga, ses dalgaları) elektron bağlarına zarar veremezken; iyonize radyasyon (x-ışınları ve gama ışınları, alfa partikülleri ve beta partikülleri) elektron bağlarına zarar verirler.

UVB: En karsinojen UV tipi olup pirimidin dimerleri oluşumuna yol açar

- İyonize radyasyon DNA hasarı yaptığı için bölünen hücrelerde, nöronlar ve kas dokusu gibi bölünmeyen hücrelerden daha erken hasar görülür. Bu nedenle kemik iliği, gonadlar, lenfoid dokular, GIS mukozası radyasyondan daha fazla etkilenirler.
- Hücre siklusunda özellikle G2-M aşamasında etki ederler.

Temel Bilimler 82. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 101

- Radyasyonun Hematopoetik ve Lenfoid Sistem Akut Etkileri**
 - Lenfoid: Akut hasar ile saatler içerisinde lenfopeni gelişir.
 - Hematopoetik: 1. hafta sonunda trombositopeni, 2. hafta içerisinde nötropeni, 2-3. haftalarda anemi gelişir. Aşırı dozlarda aplastik anemi görülebilir.
 - En son etkilenen sistem SSS !!!
 - Radyasyon ile Sıklığı Artan Maligniteler**
 - Lösemi (AML) (en sık) (KLL radyasyon ile ilişkili değildir.)
 - Cilt kanseri (SCC, BCC, MM)
 - Lenfoma
 - Tiroid kanserleri (özellikle papiller tip)
 - Osteosarkom
 - Meme kanseri
 - Akciğer kanseri
 - Tükürük bezi tümörleri
 - Malign mikst müllerian tümör
- Radyasyonun geç dönem etkisi fibrozistir!

Orijinal Soru: Temel Bilimler 82

82. Radyasyon maruziyetinde erken dönem bulgusu olmayan...
Vasküler subintimal fibrozis

Temel Bilimler 82. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 102

Radyasyonun Sebep Olduğu Morfolojik Değişiklikler	
Beyin	Embriyonik dönemde haftalar-aylar içinde nöron ve glial hücre hasarı olur.
Cilt	Eritem şdem (erken dönem), Dispigmentasyon (geç evre) Atrofi, kanser (geç evre)
Akciğer	Ödem, ARDS İnterstitiyel fibrozis (geç evre)
Lenf nodları	Akut doku kaybı Atrofi ve fibrozis (geç evre)
Gis	Mukozal hasar ve ülserasyon (erken evre), Fibrozis (geç evre) Karaciğer → Siroz, tümörler, venokluziv hastalık
Gonadlar	Testis ve overlerde hasar (erken evre), Atrofi ve fibrozis (geç evre)
Kan ve kemik iliği	Aplastik anemi, trombositopeni, granülositopeni, anemi, lenfopeni (erken evre)

BESLENME HASTALIKLARI

MALNÜTRİSYON

- Diyetle alınması gereken besin ve vitaminlerin **eksikliğine** denir.
- **Primer malnütriyonda** besin alınmada eksiklik varken; **sekonder malnütriyonda** besin ve vitaminlerin alımı normaldir. Ancak bunların malabsorpsiyonu, depolanması, bozulmuş kullanımı, aşırı kayıplar ve artmış gereksinimden kaynaklanır.

AKUT AĞIR MALNÜTRİSYON (SAM)

- SAM vücudun ihtiyacı için gerekli olan protein ve enerjinin yetersiz alınmasıdır.
- Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre **ağırliğin boya oranının 3 standart sapmanın altında olmasına** SAM denir.
- Yoksul ülkelerde yaygındır.
- Spektrumun en uç noktaları **marasmus** ve **kwashiorkor**dur.
- **Vücutta iki protein kompartmanı vardır:** iskelet kaslarındaki proteinlerle temsil edilen **somatik kompartman**, **visseral organlarda (özellikle karaciğerde) protein depolarıyla temsil edilen visseral kompartman**.
- Marasmusta **somatik kompartman**, kwashiorkorda **visseral kompartman** daha ağır şekilde etkilenir.
- **Marasmus:**
 - Diyetle çok ciddi kalori eksikliğine bağlı gelişir.
 - **Büyüme geriliği ve kas kitle kaybı** belirgindir.
 - **Visseral kompartman korunduğu için serum albümin düzeyi normal veya hafif düşüktür.**
 - Kas proteinleri ile beraber deri altı yağ dokusu da yakıt olarak kullanılır.
 - Leptin üretimi düşüktür.
 - Hastalarda ekstremiteler zayıf; kafa vücuda oranla büyük görünür.
 - Anemi ve multivitamin eksiklikleri ile beraber T hücre aracılı immün yanıt bozulur.
- **Kwashiorkor:**
 - **Protein kaybı toplam kalorideki azalmadan daha fazla olduğunda** gelişir.
 - Özellikle erken süten kesilmiş ve sadece karbonhidrat diyeti ile beslenen Afrikalı çocuklarda görülen en yaygın SAM şeklidir.
 - Visseral protein kompartmanında ciddi kayıp, **hipoalbuminemi** ve yaygın ödeme neden olur.
 - **Subkutan yağ dokusu ve kas kütlesi genellikle normaldir.**
 - Deride hipopigmentasyon-hiperpigmentasyon-deskuamasyon alanlarından oluşan lezyonlar; **saçlarda** dölleşme, incelme, **renk değişiklikleri**; isteksizlik, uyuşukluk ve iştah kaybı vardır.
 - Marasmusun aksine **karaciğer büyük ve yağlıdır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

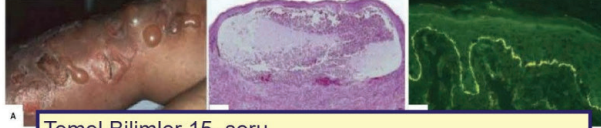
15. Epiteli bazal laminaya bağlayan bağlantı tipi...
Hemidesmozom ve fokal adezyon

TUSEM®

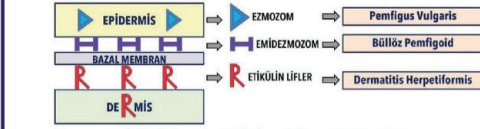
PATOLOJİ / SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

BÜLLÖZ PEMFİGOİD

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



Temel Bilimler 15. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 434



Şekil: İnflamatuvar bülöz hastalıklardan ve ilişkili antikorlar

DERMATİTİS HERPETİFORMİS

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

EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

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

24

DERİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

DERİ HİSTOLOJİSİ

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

Temel Bilimler 15. soru

Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 419

Keratinositleri dermise bağlayan:

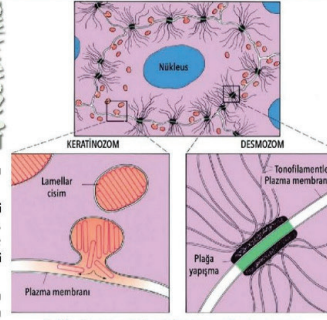
- + Hemidesmozom (BPAG 1 ve 2)
- + BPAG 1 ve 2'ye karşı IgG antikorlar; **Bülöz pemfigoid**

Deride keratinositleri birbirine bağlayan:

- + **Desmozom** (DSG 1 ve 3)
- + DSG 1 ve 3'e karşı IgG antikor ⇒ keratinositler ayrışır ⇒ akantolizis ⇒ **Pemfigus**

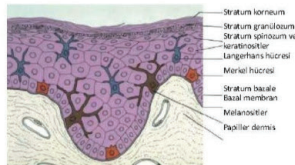
– **Epidermiste epitel hücreleri ile birlikte başka hücreler de bulunur:**

- **Melanositler:** Bazal tabakada yer alan nöral krest kökenli dendritik hücrelerdir. Melanin pigmenti sentezlerler. Melanositler birleşir ⇒ nevüs Nevüslerin öncül lezyonu; junctional (sınır) - dermis / epidermis sınırında yerleştiği için bu isim verilmiştir (dermoepidermal bileşke).
- **Langerhans hücreleri:** Stratum spinosum tabakasında bulunan antijen sunan hücrelerdir. Sitoplazmalarında Birbeck granülleri vardır. CD1a ekspres ederler.

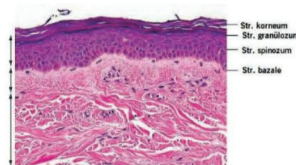


Şekil: Keratinosit, hemidesmozom ve desmozom

- **Merkel hücreleri:** Epidermiste az miktarda bulunan nöroendokrin hücrelerdir ve mekanoresepsiyonda görevlidir. Rutin kesitlerde görülemezler. Derinin merkel hücreli kanseri, bu hücrelerden kaynaklanır.
- Epidermisi dermisten bazal membran ayırır.
- **Dermis** papiller ve retiküler dermis olmak üzere 2 bölümden oluşur:
 - **Papiller dermis:** Dermisin yüzeysel tabakasıdır. Rete ridge'ler (epiderminin aşağı doğru uzantıları) arasında yerleşir. H&E boyalı kesitlerde soluk boyanan ince kollajen demetleri içerir.
 - **Retiküler dermis:** Dermisin derin tabakasıdır. Burada kollajen lifler büyük, kaba ve parlak eozinofiliktir. Adneksiyal yapıların çoğu burada bulunur.
- **Subkutan doku** derinin en alt tabakasıdır. Yağ lobülleri ve kollajen bantlardan oluşur.
- **Deri ekleri** kl follikülleri, sebaseöz bezler, ekrin bezler ve apokrin bezler içerir.



Şekil: Deri histolojisi



Rasim: Deri histolojisi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

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

4

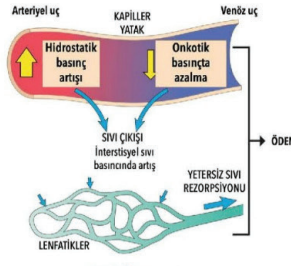
HEMODİNAMİK HASTALIKLAR

HİPEREMİ VE KONJESYON

- **Hiperemi:** Arteriyoller dilatasyona bağlı olarak oksijenden zengin kanın birikmesi ile dokunun kırmızı görünmesidir. Aktif bir süreçtir. İnflamasyon yerinde veya egzersiz sırasında iskelet kaslarında görülür.
- **Konjesyon:** Venöz kan akımının bozulması sonucu anoksiyene kanın birikmesine bağlı dokunun mavi-kırmızı görünmesine denir. Pasif bir olaydır. Kalp yetmezliğine bağlı sistemik veya izole venöz tıkanıklarda lokal gelişebilir. Uzun süreli kronik konjesyonda dokuda hipoksiye bağlı hücre ölümü ve fibrozis görülebilir.

ÖDEM

- **İnterstisyel mesafede sıvı birikimine** ödem denir.
- Sıvı birikimi plevra (hidrotoraks), periton (hidroperiton veya asit), perikard (hidroperikardiyum) gibi vücut boşluklarında olursa efüzyon olarak isimlendirilir.
- **Anazarka,** subkutan dokuların ve vücut boşlukların şiddetli ödemine denir.
- Damar ve interstisyel boşluklar arasındaki sıvı hareketi, hidrostatik basınç ve plazma kolloid osmotik (onkotik) basınç olmak üzere birbirine zıt iki basınç ile kontrol edilir.
- Damar içindeki sıvının yaptığı basınca hidrostatik basınç, albümin gibi plazma proteinlerinin yaptığı basınca kolloid osmotik veya onkotik basınç denir.
- Hidrostatik basınç sıvıyı damar dışına doğru iterken; osmotik basınç sıvıyı damar içinde tutan bir basınçtır.
- **Mikrovasküler doluşmada;**
 - Arteriyel uca hidrostatik basınç osmotik basınçtan daha yüksek olduğu için bir miktar sıvı damar dışına çıkar.
 - Venöz uca osmotik basınç daha yüksek olduğundan dışarı çıkan sıvının büyük kısmı geri emilir.
 - Ancak bir miktar sıvı interstisyel mesafede kalır, bu sıvı da lenfatik kanallarla emilerek tekrar dolaşıma kazandırılır.
 - Basınç farkları dışında inflamasyonda olduğu gibi vasküler permeabilite artışlarında da interstisyel alanda sıvı birikimi görülür.



Şekil: Ödem patogenezi

Temel Bilimler 28. soru

Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 033

Ödemin Patofizyolojik Nedenleri

Artmış Hidrostatik basınç	
Azalmış venöz dönüş	Arteriyoller dilatasyon
Konjestif kalp yetmezliği Konstrüktif perikardit Asit (Karaciğer sirozu) Venöz tıkanıklıklar (tromboz, dıştan baskı) Uzun süreli immobilizasyon	İsı Nörohumoral disregülasyon
Azalmış plazma osmotik (onkotik) basıncı (hipoproteinemi)	
Protein kaybettiren glomerülopatiler (nefrotik sendromlar) Azalmış protein sentezi/ hipoalbuminemi (ilerlemiş karaciğer hastalığı)	
Malnütrisyon Protein kaybettiren gastroenteropatiler (Menetrier)	
Sodyum retansiyonu Böbrek yetmezliğinde aşırı tuz alımı Sodyumun geri emiliminde artış (renal hipoperfüzyon, artmış R-A-A sekresyonu)	
Lenfatik tıkanıklık: İnflamatuvar, Neoplastik, Cerrahi sonrası, Radyasyon sonrası	
İnflamasyon: akut inflamasyon, kronik inflamasyon, anjiyogenez	

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

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

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / NEOPLAZİ

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 096

Tümör Belirteçleri

Hormonlar	
HCG	Trofoblastik tümörler non seminomatöz testis tümörleri
Kalsitonin	Medüller tiroid kanseri
Katekolaminler	Fekromositoma, nöroblastom
Onkofetal antijenler	
Alfa fetoprotein	Hepatocelüler karsinom, yolk sak tümör
CEA	Kolon, pankreas, akciğer, mide kanserleri
İzoenzimler	
Prostat asit fosfataz(PAF/PAP), PSA	Prostat kanseri
Nöron spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom
Spesifik proteinler	
İmmünglobulinler	Multipl myelom ve diğer gammopatiler
Müsin ve diğer glikoproteinler	
CA-125	Over kanseri
CA-19-9	Pankreas ve kolon kanseri
CA-15-3	Meme kanseri

Önemli Translokasyonlar

Kronik myeloid lösemi,	t(9;22)
Akut myeloid lösemi	t(8;21) ve t(15;17)
Burkitt lenfoma	t(8;14)
Manif cell lenfoma, multiple myelom	t(11;14)
Ewing sarkom	t(11;22)
Prostatik adenokarsinom	t(7;21), t(17;21)

PATOLOJİDE KANSERE YÖNELİK LABORATUVAR TETKİKLERİ

1. Morfolojik Yöntemler → İnce iğne aspirasyonu, sitolojik yayma (smear)
2. İmmünHistoKimya → Monoklonal antikor
3. Akam (flow) sitometri → Lösemi, lenfoma subtip ayrımı
4. Tümör Belirteçleri
5. Moleküler tanı yöntemleri → PCR, FISH
 - Prognoz tayini, Yeniden dizileme, MRD tayini, herediter eğilim, tedavi kararı

İMMÜNHİSTOKİMYA

- İndifferansiye malign tümörlerin sınıflandırılması:
 - Sitokeratin boyanma ile indifferansiye karsinomların, sarkom ve lenfomalardan ayrılması.
 - Kasten köken alan neoplazmlar desmin pozitif boyanırken hematolojik neoplazmlarda desmin saptanmaz.
 - CD boyamaları ile lenfomaların tiplendirilmesi.
- Metastatik alandaki kitlenin primer odağının saptanması:
 - Vertabradaki kemik kitlesinin PSA pozitif boyanması ile primer tümörün prostat kaynaklı olduğu anlaşılır

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103.Basiler anjiyomatozis etkeni
Bartonella henselae

PATOLOJİ / DAMAR HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

LENFANJİOMLAR

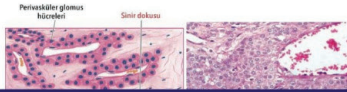
KAPİLLER (BASİT) LENFANJİOM

- Sıklıkla baş, boyun ve aksilla subkutan dokudan gelişen, birkaç cm çapında, yüzeiden hafif kabank lezyonlardır.
- Histolojisi kapiller hemanjioma benzer; farklı olarak boşluklarda kan içermezler.

KAVERNÖZ LENFANJİOM (KİSTİK HİGROMA)

- Çocuklarda sıklıkla boyun ve aksillada gelişen, büyük boyutlu, kapsülsüz lezyonlardır.
- Lenfoid agregatlar içeren, endotel hücreleri ile döşeli, genişlemiş lenfatik boşluklardan oluşur.
- Turner sendromunda sık görülür.

GLOMUS TÜMÖRÜ (GLOMANJİOMA)



- Termoregülasyonda görev yapan glomus cisimciklerinin özelleşmiş düz kas hücrelerinden gelişen **benign** ancak **ağrılı** tümörlerdir.
- En sık parmak uçları ve tırnak altında gelişir.
- Tedavisi eksizyondur.

Klinik Bilimler 103. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 129

BASİLLER ANJİOMATOZİS

- AIDS gibi **immünsuprese** hastalarda görülen **vasküler proliferasyonlardır**.
- Etkeni gram negatif basıl olan **Bartonella** (**B. henselae**, **B. quintana**) ailesidir.
- Cilt, kemik ve beyin başta olmak üzere pek çok organ etkilenebilir.
- Bartonella enfeksiyonu ile HIF-1 alfa sentezi artar bunun sonucunda artan VEGF ile vasküler proliferasyon görülür.

BORDERLINE VASKÜLER TÜMÖRLER

KAPOSI SARKOMU (KS)

- Bozulmuş immüniteye bağlı, **HHV-8'in** neden olduğu, **endotel hücrelerinden** gelişen tümördür.
- **AIDS'te** en sık gelişen tümördür.

KLASİK KS

- **Yaşlı erkeklerde** daha sık görülür.
- Genellikle **distal alt ekstremitelerde** derisinden gelişir.
- HIV ile ilişkisi **bulunmaz**.
- Visseral ve mukozal gelişim nadirdir.
- Deride kırmızı **mor deri plakları** ya da **nodülleri** şeklindedir.
- **Lokal agresif** davranır ancak **deriye sınırlı** lezyonlardır. **Metastaz** yapmaz.

ENDEMİK (AFRİKA TİPİ) KS

- Daha genç (40 yaş civarı) yaşlarda görülen, HIV ile ilişkisi bulunmayan sessiz ya da agresif davranabilen bir lezyondur.
- Lenf nodları klasik forma göre daha sık tutulur.
- Şiddetli formu ergenlik öncesi görülür ve seyri kötüdür. 3 yıl içerisinde ölüm görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

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

TUSEM®

PATOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

ADRENOGENİTAL SENDROMLAR

- Androjen fazlalığına bağlı gelişen hastalıklardır. Gonadal veya adrenal bez kaynaklı olabilir.
- Androjen fazlalığının adrenalde ait nedenleri arasında **adrenokortikal neoplaziler** (genellikle karsinomlarda görülür) ve **konjenital adrenal hiperplaziler (KAH)** yer alır.
- **KAH** OR, adrenal steroidlerin biyosentezinden sorumlu bir enzimin herediter kusuruyla karakterize, kalıtsal bir grup hastalıktır. En sık enzim kusuru **21 hidrokortikaz eksikliğidir** (%90) Artmış androjenik aktiviteye bağlı kadınlarda maskülenizasyon (klitoris hipertrofisi, oligomenore, aşırı kıllanma, akne), erkeklerde dış genital organların büyümesi ve puberte prekoks görülebilir. Erkekler fertildir ancak oligospermi vardır.

ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK

- **Üç majör tipi:** Primer akut adrenokortikal yetmezlik (adrenal kriz), **primer** kronik adrenokortikal yetmezlik (**Addison hastalığı**), **sekonder** adrenokortikal yetmezlik.
- Hastalarda ilerleyici güçsüzlük ve yorgunluk, anoreksi, bulantı, kilo kaybı ve ishal sık görülür. Primer yetmezlikte MSH artışına bağlı deride hiperpigmentasyon, aldosteron sentezinin azalmasına bağlı hiperkalemi, hiponatremi ve hipotansiyon görülür.

PRİMER AKUT ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK

Nedenleri:

- Kronik adrenokortikal yetmezliği olan hastalarda **herhangi bir stres sonrası**.
- Dışardan kortikosteroid alan hastalarda **steroidlerin aniden kesilmesi** veya **akut strese yanıt verecek şekilde dozun arttırılmaması**.
- **Masif adrenal kanamalar** (uzamış ve zor doğum, DİK, antikoagülan tedavi alanlarda cerrahi sonrası)
- **Waterhouse-Friderichsen sendromu:** Bazı bakteriyel enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsisin bir komplikasyonudur. En sık nedeni **Neisseria meningitidis** sepsisidir. Bunun dışında *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae*, pnömokoklar da neden olabilir. Her yaşta görülebilir ancak çocuklarda daha sıktır.

PRİMER KRONİK ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK (ADDİSON HASTALIĞI)

- Adrenal korteksin **progresif yıkımına** bağlı gelişir. Tipik klinik belirtiler korteksin %90'ından fazlası yıkıldığında görülür.
- **En sık nedenleri otoimmün adrenalit, tüberküloz**, mantar enfeksiyonları, AIDS, sarkoidoz, hemakromatozis, amiloidoz gibi infiltratif hastalıklar ve metastatik kanserlerdir. (özellikle akciğer ve meme kanserleri)
- **Otoimmün adrenalit** enfeksiyöz nedenlerin nadir görüldüğü gelişmiş ülkelerde Addison hastalığının **en sık** nedenidir.
- Olguların %80-90'ını oluşturur. **Steroid üreten hücrelerin otoimmün yıkımı** vardır.

Klinik Bilimler 111. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 356

- **Otoimmün poliendokrinopati sendromu-1 (APS-1)** Otoimmün regülatuar geni (AIRE) mutasyonlarına bağlı gelişir. Kronik mukokutanöz kandidiazis, deri, dental enamel ve tırnak anomalileri (ektodermal distrofi) ile birlikte organ spesifik otoimmün bozukluklar (otoimmün adrenalit, otoimmün hipoparatiroidizm, idiyopatik hipogonadizm, pernisiyöz anemi) vardır.
- **OPS-2;** Erken çocuklukta başlar. Otoimmün adrenalit, otoimmün tiroid ve Tip 1 DM görülür.

SEKONDER ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK

- Hipotalamus ve hipofizde metastatik kanser, enfeksiyon, infarktüs ve radyasyon gibi ACTH üretiminin azaldığı durumlarda **hipoadrenalizm** gelişir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112.prolaktin yüksek + diğer hipofiz hormonları azalmış hastada hipofiz bezinde kitle, stalkta kalınlaşma ve retroperitoneal fibrozis varlığında en olası tanı ?
Immunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit

PATOLOJİ / İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

MİKS KONNEKTİF DOKU HASTALIĞI

- SLE, skleroderma ve polimiyozit hastalıklarının kliniklerinin karşımından oluşur.
- Parmaklarda sinovit, Raynaud fenomeni ve hafif sinovitis ile gider.
- Hastalarda genelde ılımlı ve steroid tedavisine iyi yanıt veren renal tutulum vardır.
- Karakteristik olarak ribonükleoproteinlere karşı gelişen anti-U1-RNP pozitifdir.

IgG4 İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

- Yoğun fibrozis ve obliteratif flebit ile ilişkili IgG4 üreten plazma hücre ve T lenfosit infiltrasyonu ile karakterize fibro-

Klinik Bilimler 112. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 067

IgG4 ilişkili Hastalıklar:

- Mikulicz's sendromu
- Ormond hastalığı (idiyopatik retroperitoneal fibrozis)
- Kuttner tümörü (kronik sklerozan sialoadenit)
- Riedel tiroiditi
- Tip 1 Otoimmün pankreatit
- Orbitanın, akciğerlerin ve böbreklerin inflamatuvar psödötümörleri
- Primer sklerozan kolanjit

Sistemik Otoimmün Hastalıklarla ilişkili Otoantikorlar

Hastalık	Otoantikorlar	% pozitif	Hastalıklarla ilişkisi
Sistemik lupus eritematoz	Çift sarmal DNA	40-60	Nefrit, SLE için spesifik
	Smith antijen	20-30	SLE için spesifik
	U1-RNP	30-40	
	Ro (SS-A)	30-50	Konjenital kalp bloğu, neonatal lupus
	Fosfolipid protein komplekleri (anti-PL)	30-40	Antifosfolipid antikor sendromu
Sistemik skleroz	Birden çok nükleer antijen (ANA)	95-100	Bir çok otoimmün hastalıkta bulunur, spesifik değil.
	DNA topoizomera 1	30-70	Diffüz deri hastalığı, akciğer hastalığı, sistemik sklerozis için spesifik.
	Sentromerik proteinler (CENPs)	20-40	CREST sendromu
	RNA polimeraz III	15-20	Akut başlangıç, skleroderma renal krizi, kanser
Sjögren sendromu	Ro/SS-A	75	Daha sensitif
	La/SS-B	50	Daha spesifik
Otoimmün myozit	Histidil aminoasit tRNA sentetaz, Jo-1	25	Dermatomyozit
	Mi-2 nükleer antijen	5-10	Vasküler deri lezyonları, interstisyel akciğer hast
	MD45	20-35	Dermatomyozit, kanser
Romatoid artrit	CCP	60-80	Romatoid artrit için spesifik
	Romatoid faktör	60-70	Spesifik değil

TRANSPLANT REJEKSİYONU

- Greft antijenlerine karşı üretilen antikorların ve T lenfositlerin grefte karşı reaksiyon göstermesine ve grefti tahrip etmesine rejeksiyon (red yanıt) denir.
- Verici (donör) ile alıcı arasındaki majör antijenik farklılık HLA alellerindeki farklılıklardır ve bu durum transplant rejeksiyonuna yol açar.
- HLA genlerindeki polimorfizmden dolayı tek yumurta ikizleri hariç, bireyler arasında her zaman farklılıklar vardır.
- Transplantasyondan sonra, alıcının T hücreleri greftteki donör antijenlerini tanıyıp ve bu durum sitotoksik T lenfosit ve Th1 aktivasyonuna neden olur.

67

Retroperitoneal fibrozis ve sert tiroid bezi (Riedel tiroiditi) bize hemen IgG4 ilişkili hastalık düşündürüyor!

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini artırır

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / HEMOTOPÖETİK SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

AZALMIŞ ERİTROPOEZE BAĞLI OLAN ANEMİLER

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 158

- Vücutta demir miktarının arttığı durumlarda hepatositler tarafından sentezlenen **hepsidin** demir absorpsiyonunu engelleyen esas proteindir. Artan hepsidin bağırsak epitelinde **ferroportine** bağlanır ve demir emilimini engeller. Vücutta demir miktarı azaldığı zaman ise hepsidin sentezi azalmaktadır.
- Hepsidin miktarı kronik hastalık anemisinde, primer ya da sekonder hemokromatozite ve TMRSS6 mutasyonlarında artar ve anemiye sebep olur.
- Demir eksikliği anemisinde **hipokrom mikrositer anemi** gözlenir. Kemik iliğinde demir depoların gösteren ferritin ve hemosiderin azalırken, düşük kan transferin saturasyonu ve serumda demir bağlama kapasitesi artar. Ayrıca kemik iliğinde makrofajlarda Prusya mavisi ile boyanabilen demir miktardan da azalmıştır. Ek olarak **poliklositoz** (kalem hücreler) görülmesi de tipiktir.
- Diyetle yetersiz alım, absorpsiyon bozuklukları, ihtiyacın artması ve kronik kan kaybı durumlarında görülür. Gastrektomi sonrası proksimal duodenum asiditesi azalır bu nedenle emilim bozulur. Gastrektomi sonrası en sık görülen anemi türüdür.
- Klinikte anemiye ait non spesifik bulgular görülür. Ek olarak derin anemi durumunda pika, huzursuz bacak sendromu, alopesi, kolonisi, Plummer-Vinson sendromu (hipokrom mikrositer anemi+ atrofik glossit+ özefagial web) gelişebilir.

KRONİK HASTALIK ANEMİSİ

- Hastanede yatan hastalarda en sık görülen anemi türüdür.
- Kronik inflamasyona sekonder artan İL-6'nın etkisiyle karaciğerde hepsidin sentezinin artması sonucu ortaya çıkar.
- Serum ferritin düzeyi artmış, total demir bağlama kapasitesi azalmış ve kemik iliğinde makrofajlarda yoğun demir birikimi ile demir eksikliği anemisinden ayrılır.

Megaloblastik Anemi:

- **DNA sentezinde bozukluk sonucu anormal büyük eritroid prekürsörler ve eritrositlerin oluşumuyla karakterizedir** (inefektif eritropoez).
- Majör sebepleri pernisiyöz anemi (B12 eksikliği) ve folik asit eksikliğidir.
- Eritrositlerde **makrositoz-ovalsitoz**, ortadaki santral solukluk kaybına bağlı hiperkromik görüntü olur (ama MCHC artmaz). Ayrıca eritrositler boyut farklılıkları (**anizositoz**) ve şekil farklılıkları (**poliklositoz**) gözlenir.
- Nötrofillerde **irileşme** ve **hipersegmentasyon** görülür (beş ve beşten büyük nükleer lobülleri vardır).
- Retikülosit sayısı düşmüştür. Kemik iliğinde eritroid öncüllerde megaloblast, granülosit öncüllerinde dev metamiyolositler ve band formasyonu görülür.
- Kemik iliği eritropetin salgısına bağlı olarak **hiperseülülerdir** ama **inefektif eritropoez** vardır. Oluşan bu anormal hücreler apoptoza uğrar ve **pansitopeni** gelişir.

PERNİSİYÖZ ANEMİ

- Midede **oksinitik mukozada** otoantikörler ve immün sistem hasarı sonucu **kronik atrofik gastrit** gelişir. Parietal ve esas hücreler azalır, intrinsek faktör üretimindeki yetersizlik sonucu Vit B12 eksikliği gelişir.
- **Normal B12 metabolizması:**
 - Vit B12 midedeki **pepsin**'in etkisiyle yiyeceklerden serbestleşir ve tükürük bezinden salgılanan **haptokorrine** bağlanır.
 - Dudoenumda pankreatik proteazların etkisiyle **haptokorrinden serbestleşir** ve intrinsek faktöre bağlanır.
 - İleumda IF reseptörleri (kübülün) ne bağlanır ve transkobalamin II ile dokulara taşınır.
- Pernisiyöz anemide 3 tip otoantikör bulunur:
 - **Tip 1:** IF ün B12'ye bağlanmasına,
 - **Tip 2:** IF-B12 kompleksinin cubulin reseptörlerine bağlanmasına,
 - **Tip 3:** Midedeki proton pompalarına karşı gelişir. Tip 3 pernisiyöz anemi ile ilişkili idiopatik kronik gastritlerde de görülür.
- Medulla spinaliste dorsal ve lateral traktüslerde miyelin dejenerasyonu ile özellikle bacaklarda spastik parapareziler, sensöryal ataksiler ve pareteziler görülür. Pernisiyöz anemi ile hashimoto tirodit ve otoimmün adrenalit arasında güçlü bir ilişki vardır.
- Hastalarda homosistein seviyelerinin artmasına bağlı ateroskleroz ve tromboz sıklığı artar ayrıca metimalonat seviyeleri de artar.
- Pernisiyöz anemide gastrik kansinomların gelişme riski de artmıştır.

158

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini artırır

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / HEPATOBİLİYER SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

Sekonder Hemokromatozis Nedenleri

Paranetral asırı kan transfüzyonları:

- Kronik hemolitik anemiler (arak hücreli anemi gibi)
- Şiddetli talasemiler
- Kemik iliği yetmezliği (aplastik anemi gibi)

Artmış demir alımı:

- β -talasemi
- Myelodisplastik sendrom

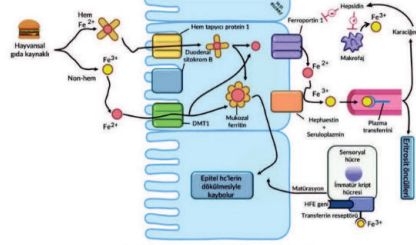
Oral demir alımının artması:

- Afrikan demir yüklenmesi (Bantu siderozis)

Konjenital atransferinemi

Kronik karaciğer hastalığı:

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 260



Şekil: Hemokromatozis patogenezi

- Toplam vücut demiri yetişkinlerde 2-6 gr. arasındadır. Bunun 0,5 gramı karaciğerde hepatositler içerisinde depolanır. Herediter hemokromatoziste yılda 0,5-1 gr demir birikir. Bulguların ortaya çıkması için 20 gramdan fazla demirin birikmesi gerekir.
- Hepsidin dolaşımda bulunan ve barsaklardan demir emilimini azaltan bir hormondur. HAMP geni tarafından kodlanır. HFE geni hepatositlerde hepsidin üretimini düzenleyen bir molekülü kodlar.
- HAMP, HFE, TFR2, HJV genlerinde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar, hepsidin düzeyini veya fonksiyonunu azaltarak barsaklardan demir emilimini artırır ve herediter hemokromatozise neden olur.
- Herediter hemokromatozis hastalarında en sık 6. kromozumda bulunan HFE gen mutasyonu görülür. En sık görülen HFE mutasyonu 282. aminoasidin sisteinden tirozine değişimidir. (C282Y)
- HAMP ve HJV mutasyonları **jüvenil hemokromatoziste** sık görülür.
- Herediter hemokromatozis tipik olarak **yaşlı erkeklerin** hastalığıdır. Erkeklerde 7 kat daha fazladır ve sıklıkla 5-6. dekatta klinik verir.

Herediter Hemokromatozis

Hastalık	Gen	Geçiş şekli	Görülme yaşı
Hemokromatozis Tip 1	HFE	OD	Geç
Jüvenil Hemokromatozis Tip 2A	HJV (hemojüvelin)	OR	Erken
Jüvenil Hemokromatozis Tip 2B	HAMP (hepsidin)	OR	Erken
Hemokromatozis Tip 3	TFR2	OR	Erken
DMT-1 Hemokromatozis	SCL11A2 (DMT-1)	OR	Erken
Ferroportin Hastalığı Tip B	SLC40A1 (ferroportin)	OD	Geç

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114.banyo sonrası kaşıntı + eritrositozu olan hastada en öncelikli test hangisi ?
JAK2 V617F

PATOLOJİ / HEMATOPOETİK SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- Bazen tek semptom **masif splenomegali** → sol üst kadranda ağrı olabilir.
- Klinik seyir yavaştır ortalama survey 3 yıldır.

Lökemoid Reaksiyon

- Etiyoloji: inflamasyon
- Eritrosit, trombosit sayısı N
- HSM olabilir
- Lökositroblastik tablo e
 - Sadece öncül myeloid seri ↑
- WBC < 50.000

KML

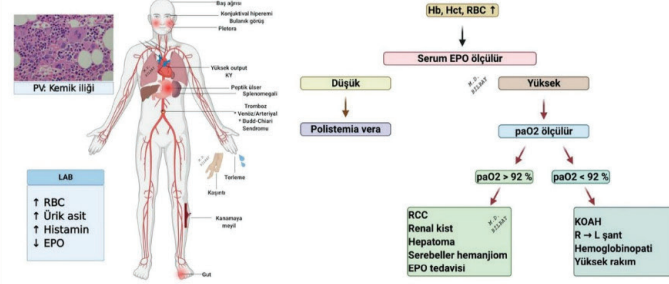
- Etiyoloji: t(9,22) / BCR-ABL füzyonu
 - Philadelphia kromozomu
- Lökositroblastik tablo ⊕
 - PY: ilik gibi
- LAP skoru ↓↓↓↓↓↓ (KML, PNH)
- Bazofil > %10

Masif splenomegali nedenleri

- KML, PV, ET
- İndolent lenfomalar
- Hairy cell lösemi**
- β-talasemi majör
- Visseral Leishmaniazis
- İnfiltratif hastalıklar (Gaucher)

Klinik Bilimler 114. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 151

POLİSİTEMİA VERA (PV)



- Kemik iliğinde multipotansiyel myeloid kök hücrelerin neoplastik transformasyonu ve aşırı proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır.
- Tüm serilerde artış** vardır (panmiyelozis) fakat **eritroid serinin proliferasyonu** en baskın olanıdır.
- Vakaların hemen hemen tamamında **JAK2 mutasyonu (JAK2 V617F mutasyonu)** vardır. Bu mutasyon ile progenitor hücreler çoğalmak için eritropoetine ihtiyaç duymazlar. Hastalarda mutlak eritrositoz vardır ve **eritropoetin seviyeleri azalmıştır**.
- Kemik iliği **hiperselülerdir**. Özellikle eritroid progenitörler artmıştır.

Klinik Bilimler 114. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 151

- Hastanın en önemli bulgusu **eritrositoz** (göğüs ve bacakta kızamıkçık benzeri lezyonlar) ve **eritrositoz** ile **eritrositoz** nedeniyle **hepatosplenomegali** görülür.
- %1 hastada **AML'e dönüşme** riski vardır

Klinik:

- Çoğu semptom **eritroid serinin artmasına** bağlıdır. Periferik kandaki deoksijene kandan dolayı **siyanotik** ve **plethorik** bir görünümüne sahiptir. Baş ağrısı, sersemlik, bas dönmesi sıkıdır.
- Bazofillerin sayısının artmasıyla **histamin** salgısının artmasına bağlı olarak şiddetli kaşıntı ve peptik ülserler sık görülür.
- Ortaya çıkan aşırı turn-over nedeniyle **hiperürisemi** ve **semptomatik gut** %5-10 hastada gözlenir.
- Anormal kan akımı ve trombosit fonksiyonlarında bozulmalar ile hem **trombozlar** hem de **kanamalar** sık görülür. **%25 hastada DVT, MI, inme**ler, bazen hepatik venin oklüzyonuyla **Budd-Chiari sendromu** gözlenir.
- Bunlara ek olarak **epistaksisler**, eklem içine kanamalar da sıkıdır ve %5-10 hastada hayatı tehdit eden kanamalar görülür.
 - Kanamalar ve trombozlar** PV'da en sık ölüm nedenidir.
 - Tedavide **flebotomiler** ve **JAK2 inhibitörleri** kullanılır.
- Ruxolitinib → JAK 1 ve 2 inhibitörü, dalak boyutunda ↓, oral uygulanır

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116.hangisinin pankreas kanseri etiyolosinde rol oynaması daha az olasıdır ?
kronik PPI kullanımı

PATOLOJİ / SAĞRA KESESİ, PANKREAS HASTALIKLARI

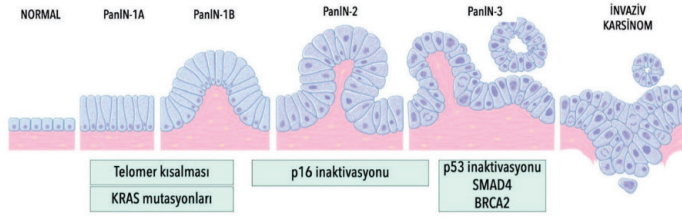
TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- Pankreas kanserlerinin **öncü** lezyonu küçük duktuslardan köken alan pankreatik intraepitelyal neoplazi (**PanIN**)'dir. Pankreas kanserlerinin **%90'ından fazlası** PanIN zemininde gelişir.
- Kalan kanserler kistik lezyonlardan köken alır.

Pankreas kanserlerinde sık görülen somatik mutasyonlar:

- KRAS mutasyonu:** Pankreas kanserlerinde **en sık** görülen **onkogen** mutasyondur. (tersi de doğrudur) Genellikle nokta mutasyonları görülür. Vakaların %95'den fazlasında görülür.
- P53 mutasyonu:** Pankreas kanserlerinin **%50-80'inde** görülür. Tümör süpresör bir genidir.
- CDKN2A mutasyonu:** Pankreas kanserlerinin **%95'inde** görülür. Tümör süpresör bir genidir. 2 önemli proteini kodlar; p16/INK4A ve ARF.
- SMAD4 mutasyonu:** Tümör süpresör genidir ve pankreas kanserlerinin **%55'inde inaktif** haldedir. Bu gen TGF-β reseptörünün sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir proteini kodlar.
- Diğer organ kanserlerinde nadiren SMAD4** mutasyonu görülür.

* Rubin's patolojide oranlar: P53 (%50-75), p16/CDKN2A (%95), SMAD4/DPC-4 (%55), krom 18 del (%90)



Şekil: Pankreas kanseri gelişimi için progresyon modeli

- Makroskopik olarak sert, gri beyaz renkli ve infiltratif düzensiz sınırlı kitlelerdir.
- Mikroskopik incelemede **desmoplastik stromada mûsin salgılayan glandlar** ve hücre kümeleri oluşturan **agresif ve infiltratif** büyüme gösteren, orta ya da az diferansiye adenokarsinom şeklinde görülür. Perinöral ve lenfovasküler

Klinik Bilimler 116. soru

Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 279

Pankreas Kanserlerinde Kalıtsal Predispozisyon

Sindrom	Gen	Risk artışı (kat)
Peutz-Jeghers sendromu	STK11	130
Hereditör pankreatit	PRSS1, SPINK1	50-80
Familiyal atipik multiple melanom sendromu	CDKN2A	20-35
Alle öyküsü	?	14-32
Hereditör meme ve over kanseri	BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM	4-10
Hereditör non polipozis kolon kanser sendromu	MLH1, MSH2, PMS2	8-10

- Dalak, adrenal bez, mide ve transvers kolona invazyon gösterirler.
- Peripankreatik, gastrik, omental, portohepatik ve mezenterik LN metastazı sıktır.
- Uzak metastazlarını sıklıkla karaciğer ve akciğere yaparlar.
- Hastaların %10'unda Trousseau sendromu (gezici tromboflebit) görülür.
- CEA ve CA19-9 yüksekliği görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116.hangisinin pankreas kanseri etiyolosinde rol oynaması daha az olasıdır ?
kronik PPI kullanımı

TUSEM®

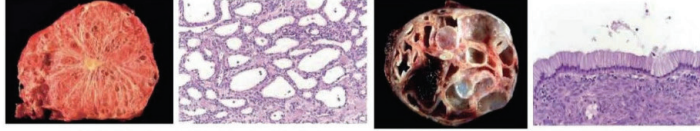
PATOLOJİ / SAFRA KESESİ, PANKREAS HASTALIKLARI

Intraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi

- Müsinöz kistik neoplazilerin aksine erkeklerde daha sık ve genellikle **pankreas başında** gelişir.
- Pankreatik duktuslardan** (ana pankreatik kanal veya onun büyük dalları) gelişir ve ovarian stroma bulunmaz. (**müsinöz kistik neoplaziden ayırma önemli**)
- Bu tümörlerin de epitelinde değişen derecede displazi bulunur ve bir bölümü invaziv adenokarsinoma ilerler.
- KRAS (%80), RNF43 (%50)** mutasyonları içerirler. **İnvaziv kansere** transforme olduğunda **P53** ve **SMAD4** mutasyonları görülebilir.
- GNAS** gen mutasyonları 2/3'ünde görülür; pankreasın **diğer kistik tümörlerinde görülmez**.
- Pankreasın kolloid karsinomları intraduktal papiller müsinöz neoplazilerin malign transformasyonunu yansıtır ve yaygın hücre dışı müsin yapımı ile karakterizedir → **endoskopide balık ağzı/gözü deformitesi** görülür.

Solid Psödopapiller Neoplazi

- Genellikle **genç kadınlarda** görülen **büyük** boyutlu nadir görülen kistlerdir ve karn ağrsına neden olurlar.
- Solid ve kistik komponent içeren düzgün sınırlı lezyondur. Lümende hemorajik debris bulunur.
- WNT/beta-catenin** yolu bozuktur, CTNNB1 mutasyonu içerirler.
- Diğer kistik tümörlerde görülen KRAS, GNAS, RNF43, VHL mutasyonları **görülmez**.
- Cerrahi rezeksiyon kütatifir.



Resim: Seröz kistik neoplazi; makroskopik (sol) ve mikroskopik görüntüsü (sağ)

Resim: Müsinöz kistik neoplazi; makros-kopik (sol) ve mikroskopik görüntüsü (sağ)

Klinik Bilimler 116. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 278

PANKREAS KARSİNOMU

İnfiltratif Duktal Adenokarsinom:

- Pankreasın **en sık** görülen **malign** tümörü infiltratif duktal adenokarsinomdur ve pankreas tümörlerinin %85'ini oluşturur. Klasik olarak pankreas kanseri olarak da kullanılır.
- Genellikle 60-80 yaş aralığında ortaya çıkar.
- 5 yıllık sağ kalım oranı %10'dur.
- En güçlü çevresel ajan **sigara** kullanımıdır. Uzun süreli **kronik pankreatit** ve **DM** de pankreas kanser riskini hafifçe artırır. Visseral obezite ve vücut kitle indeksi yüksek olanlarda risk artmıştır.
- Pankreas kanserlerinin **%10'unda ailesel** kümelenme izlenir ve familial pankreas kanserlerinde en sık **BRCA2** mutasyonları görülür.
- Klinikte ilk bulgu ağrıdır. **Tıkanma sarılığı** pankreas başı kanserlerinde görülebilir. İştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı ve halsizlik ilerlemiş hastalığın belirtileridir. **Yeni başlayan DM** hastalığın ilk bulgusu olabilir.
- Pankreas kanserlerinin **%60'ı baş** kısmından, **%15'i gövde**, **%5'i kuyruk** kısmından gelişir. Kalan kısmı ise tüm organı diffüz şekilde tutar.
- Pankreas başı kanserleri genellikle **ana safra kanalında** tıkanıklığa neden olur ve hastalarda **sarılık** gelişir. Kuyruk ve gövde kanserleri tanı esnasında genellikle büyük boyutlu ve ileri derecede yayılmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 117

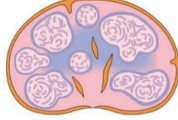
117. Makrofaj Aktivasyon Sendromunda (MAS) görülmeyen bulgu...
nötrofili

TUSEM®

PATOLOJİ / HEMOTOPOETİK SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

KRONİK NONSPESİFİK LENFADENİT

• Foliküler Hiperplazi:



- Humoral immüneye sebep olan bakteriyel enfeksiyonlardan sonra görülür.
- Ayrıca romatoid artrit, toxoplazma, HIV'in erken dönemlerinde de gözlenir.
- **Morfolojik özellikleri** Foliküller ve germinal merkezler genişler. Foliküllerde çok sayıda aktive B lenfositler, dağınık T lenfositler, tingel body makrofajlar ve foliküler dendritik hücreler içerir.
 - Foliküler lenfoma ile karışabilir.

• Parakortikal Hiperplazi:



- T lenfosit artışına neden olan viral enfeksiyonlarda görülür.
- Hücrel immün sistem aktive olmuştur.
- En iyi örnek enfeksiyöz mononükleozdur.

• Sinüs Histiositozu (Retiküler Hiperplazi):



- Kanser dokusunu drene eden lenf nodlarında görülür.
- Sinüslerde makrofaj ve endotel hücre artışı vardır.

Klinik Bilimler 117. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 132

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOZİTOZ (HLH)

- Sitopeni ve makrofaj aktivasyonu nedeniyle oluşan sistemik inflamasyon bulguları ile karakterizedir. Bir diğer adı da **makrofaj aktivasyon sendromudur**.
- Aşırı makrofaj ve sitotoksik T lenfosit aktivasyonu ve yoğun sitokin üretimi (**sitokin fırtınası** → **kemik iliği supresyonu**) olur.
- TNF-alfa, interferon gama, IL-6, IL-12 ve IL-2R (CD25) seviyeleri artar.
- En sık sebebi **EBV enfeksiyonlarıdır**.
- **Klinikte** ateş, hepatosplenomegali siktir.
- **Laboratuvar**da anemi, trombositopeni ve yüksek plazma ferritin ve IL-2R seviyeleri görülür. Ayrıca KCFT ve trigliserit seviyeleri gelişen hepatit nedeniyle bozulur.
- Hastalarda DIC gelişme riski artmıştır.

BEYAZ KAN HÜCRELERİNİN NEOPLASTİK PROLİFERASYONLARI

- Üç ana kategoriye ayrılır:
 - **Lenfoid neoplaziler:** B lenfosit, T lenfosit ve NK hücre orijinli tümörlerdir. Bu grupta **lenfositik lösemiler, Hodgkin lenfomalar, Non Hodgkin lenfomalar ve plazma hücreli tümörler** bulunur.
 - **Miyeloid neoplaziler:** Miyeloid seri elemanlarından gelişen tümörlerdir. Bu grupta **akut myeloid lösemiler, miyelodisplastik sendromlar ve miyeloproliferatif neoplaziler** ve yeni tanımlanan alt gruplar bulunur.
 - **Histiyositik neoplaziler:** Makrofaj ve dendritik hücrelerin proliferatif lezyonlarını içerir. Bu grupta en önemli hastalık grubu **langerhans hücreli histiositoz**dur.

Sitopeni dendiğinde aklımıza nötropeni geliyor, nötrofili değil!!! Küçük bir akıl yürütme ile rahatlıkla yorumlanabilecek bir soru.

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

PATOLOJİ / DAMAR HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Primer Vaskülitlerin Genel Özellikleri

	Dev hücreli arterit	Polianjinitisi granümatöz	Churg-Strauss sendromu	Poliarteritis Nodosa	Lökositoklastik vaskülit	Buerger hastalığı	Behçet hastalığı
Tutulan damar							
Aort	+	-	-	-	-	-	-
Orta çaplı arter	+	+	+	+	-	+	+
Küçük çaplı arter	-	+	+	+	+	+	+
Kapiller	-	-	-	-	+	-	+
Yeniler	-	-	-	-	+	+	+
İnflamatuvar hücreler							
Lenfosit	+	+	+	±	±	±	±
Makrofaj	+	+	+	±	±	±	±
Nötrofil	Nadir	+	+	±	±	±	Zorunlu
Eozinofil	Nadir	±	Gerekli	±	±	±	±
Diğer özellikler							
Granülom	±	Gerekli	±	-	-	-	-
Dev hücreler	Sık	±	-	-	-	-	-
Tromboz	±	±	±	±	±	Gerekli	±
ANCA (+)'liği	-	+	+	-	±	-	-

- + Behçet tanısı için mutlaka gerekli olan hücre infiltrasyonu → nötrofil
- + Nötrofilin görülmediği arter hastalığı → ateroskleroz
- + Churg-Strauss tanısı için mutlaka gerekli olan hücre infiltrasyonu → eozinofil
- + Venöz tutulum görülenler → lökositoklastik vaskülit, Buerger, Behçet
- + Behçet hastalığı, aort dışında (yeniler dahil) tüm damarları tutar.
- + Aort tutulumu görülür → Dev hücreli arterit

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 121

TEMPORAL (DEV HÜCRELİ) ARTERİT

- Büyük ve orta çaplı arterleri tutan granümatöz kronik inflamasyonla karakterizedir.
- Gelişmiş ülkelerde **yaşlı erişkinlerde en sık görülen arterittir.**
- Büyük ve orta çaplı arterleri tutan granümatöz kronik inflamasyonla karakterizedir.
- Gelişmiş ülkelerde **yaşlı erişkinlerde en sık görülen arterittir.**
- **Kadınlarda** 3 kat daha sıktır.
- Vertebral, oftalmik arterler ve **aort (dev hücreli aortit)** yaygın tutulur.
- **Kraniyal arterler** (temporal arter, oksipital arter ve **oftalmik arter**) sık tutulur. **Ekstrakraniyal** torasik aorta, **karotis arter**, subklavian, aksiller ve vertebral arterler sık tutulur.

+ En sık görülen vaskülit → lökositoklastik vaskülit

PATOGENEZ VE MORFOLOJİ

- Etiyolojisi bilinmemektedir. Tanımlanmamış damar duvarı antijenine karşı oluşan **T hücre** aracılı immün yanıt gelişmektedir.
- Tutulum **segmentaldir.**
- Tutulmuş damarda **internal elastik lamina destrüksiyon** ve etrafında genellikle **granümatöz inflamasyonla** (multinükleer **dev hücreler**, makrofajlar, lenfositler) karakterizedir.
- Akut dönemde damar lümeninde **trombüs**, kronik dönemde intimal kalınlaşma, tunika mediada yıkım ve adventisyal fibrozis ile karakterize nodüler oluşum izlenir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşında erkek hasta baş ağrısı ve ateş ile başvuruyor. Sağ temporal trasede ağrısı olan hastanın sağ tarafta görme kaybı mevcut. Sağ göz muayenesi iskemik optik nöropati ile uyumlu saptanıyor. En olası tanı...
Temporal arterit

TUSEM

PATOLOJİ / DAMAR HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

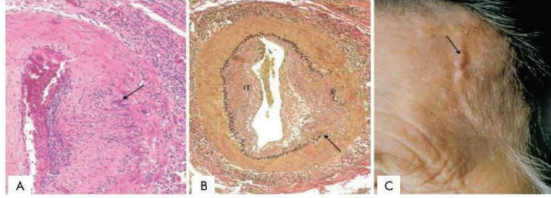
Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 122

KLİNİK

- Genel olarak **50 yaşından sonra** görülür.
- Genel semptomlarla (ateş, halsizlik, yorgunluk, ateş) beraber **temporal arter trasesinde hassasiyet**, baş ağrısı, kladkasyo izlenir.
- Ofthalmik arter tutulumuna bağlı aniden ortaya çıkan diplopiden tam **görme kaybına** (arteriyel iskemik optik nöropati) kadar değişen bulgular izlenir.
- Vakaların yarısında **polimiyaljiya romatika** hastalığı eşlik eder.
 - Laboratuvarda** sedimantasyon ve CRP yükseldiği izlenir.
 - Tanı temporal arter biyopsisi** ile konur. Segmental tutulum yaptığından negatif biyopsi klinik şüphe varlığında tanıyı dışlamaz.
 - Tedavide** kortikosteroidler veya anti-TNF tedavileri kullanılır.

TAKAYASU ARTERİTİ (NABİZSİZLIK HASTALIĞI)

Klinik Bilimler 119. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 122



Şekil: Dev Hücreli Arterit; A. İnternal elastik laminada yıkım ve çevresinde granümatöz inflamasyon, B. gümüş boyamada elastik laminada yıkım seçilebilir, C. temporal arterin süperfisiyal dalında segmental nodüler tutulum

- Sıklıkla **20-40 yaş** arasında gelişir ve **kadınlarda** daha sıktır. Asya toplumlarında daha sık görülür.
- Morfolojik bulgular** temporal arterite benzer. (orta-büyük arterlerde transmural kronik inflamasyon, granülomlar, fibrozis)
- Morfolojik bulgular temporal arterite benzediğinden bu iki hastalık ayırımında en önemli kriter **yaştır**. Takayasu arteriti genel olarak 50 yaşından önce, temporal arterit 50 yaşından sonra gelişir.

KLİNİK

- Başlangıçta kilo kaybı, yorgunluk, ateş gibi non spesifik semptomlar görülür.
- Arkus aortanın dallanma bölgeleri tutulduğundan ilerleyen dönemde üst ekstremitelerde üst ekstremitelerde zayıflama, kollarda güçsüzlük, kan basıncında düşme sıklığı (iki kol arasında nabız ve basınç farkı)
- Nörolojik defisitler, görme alanı kusurları, tam görme kaybı, retinal kanamalar görülebilir.
- Pulmoner arter tutulumuna bağlı pulmoner hipertansiyon, renal arter tutulumuna bağlı hipertansiyon, koroner ostiumların tutulumuna bağlı miyokard infarktüsü görülebilir.
 - Laboratuvarda** CRP, sedimantasyon ve IL-6 yükseldiği sıklıkla. IL-6 yüksekliği hastalığın şiddeti ile koreledir.
 - Tanı** anjiyografi ile konulur.
 - Tedavide** kortikosteroidler, anti-TNF, anti-IL6R kullanılır.

Granülom görülen vaskülitler:

- + Temporal arterit
- + Takayasu arteriti
- + Tromboanjitis obliterans (Buerger hastalığı)
- + Polianjitis Granümatözis (Wegener Granümatozu)
- + Churg-Strauss Sendromu (Alerjik Granümatozus ve Anjinitis)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.DNA tamir defekti+BCC+SCC+Melanom
Kseroderma Pigmentozum

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / NEOPLAZİ

Kansere Kalıtsal Yatkınlık

Gen	İlişkili sendrom
Otozomal Dominant Kanser Sendromları (sık görülenler)	
RB	Familiyal retinoblastom sendromu (retinoblastom, osteosarkom), pinealoblastom
TP53	Li-Fraumeni sendromu
APC	Familiyal adenomatöz polipozis sendromları (FAP, Gardner, Turcot sendromu)
NF-1 (nörofibromin)	Nörofibromatozis tip 1
NF-2 (merlin)	Nörofibromatozis tip 2
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	Hereditör nonpolipozis kolon kanser sendromu (Lynch sendromu)
PCH1	Nevoid bazal hücreli kanser sendromu (Gorlin Gotz sendromu)
PTEN	Cowden sendromu
BRCA1, BRCA2	Hereditör meme ve over kansinomu
CDKN2A (p16/p14)	Familiyal atipik multiple melanom sendromu: malign melanom + pankreas kanseri

Klinik Bilimler 124. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 086

DNA Tamir Defekti ile Giden Otozomal Resesif Kanserler

Nükleotid ekzasyon tamir genleri	Kseroderma pigmentozum (deride SCC, BCC, malign melanomlar)
ATM	Ataksi telanjenektazi (lösemi lenfomalar)
BLM	Bloom sendromu (lösemi lenfomalar)
DNA tamir genleri	Fankoni anemisi (lösemi lenfomalar)

KANSERİN MOLEKÜLER TEMELİ

- Kanser genleri 4 ana grupta incelenir.
 - Protoonkogenler:** Hücrelerin çoğalmasını sağlayan proteinleri kodlayan genlere protoonkogen; bunların mutan hallerine onkogen denir. Bu genlerde tek bir alel de dahi fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar malign transformasyona neden olabilir.
 - Tümör süpresör genler:** Kontrolsüz hücre çoğalmasını engelleyen genlerdir. Bu gen mutasyonlarında kanser gelişebilmesi için her iki alelde de inaktive edici mutasyonlar gereklidir.
 - Apoptozu düzenleyen genler:** Apoptozu indükleyen genlerde inaktive mutasyonlar, kanser gelişiminde rol oynar.
 - DNA tamirinden sorumlu genler**

PROTOONKOJENLER

Growth faktör: FGF, HGF, TGF- α , PDGF- β

Growth faktör reseptör: ERBB1 (EGFR) / ERBB2 (HER2), RET, KIT, ALK, PDGFR, FLT3

Sinyal ileti proteinleri: RAS; MAPK ve PI3K/AKT, BRAF, BCR-ABL, JAK-STAT, NOTCH1

Hücre Siklus Regülatörleri: Siklinler, Siklin bağımlı kinazlar

Nükleer Transkripsiyon Faktörleri: MYC, FOS, JUN, REL

BÜYÜME FAKTÖRLERİ (GF)

- Glioblastomlarda PDGF ve PDGF reseptör mutasyonları görülebilir.
- Ayrıca pek çok sarkomda TGF- α ve EGFR mutasyonları görülür.

BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİ (GFR)

- Bazı büyüme faktörleri GFR'ye bağlandığında tirozin kinaz aktivitesine sahipken, diğerleri downstream proteinlerin aktivitesini uyarak sinyal verir.
- ERBB 1:** Epidermal growth faktör reseptör ailesidir. ERBB1 (EGFR) nokta mutasyonu akciğer adenokarsinomunda görülebilir. (bu adenokarsinomlar sigaradan bağımsız gelişir, kadınlarda daha sıktır ve prognozları daha iyidir) ERBB1 overekspresyonu akciğerin skuamöz hücreli kansinomları, baş boyun kanserleri ve glioblastomda sıktır.

86

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131.Ebe eli + uzun QT
Hipokalsemi

PATOLOJİ / ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM

Klinik Bilimler 131. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 353

HIPOPARATIROIDİZM

- En sık nedeni tiroidektomi veya diğer boyun cerrahileri sırasında yanlışlıkla paratiroid bezlerin çıkarılmasıdır.
- Hipoparatiroidizm sık nedenleri:
 - Cerrahi eksizyon (en sık)
 - Otoimmün poliglandüler sendrom 1 (APS1): AIRE gen defekti vardır. Otoimmün adrenalit, otoimmün hipoparatiroidizm, kandidiyazis, ektodermal displazi (kronik mukokutanöz kandidiyazis deri, diş, tırnak anomalileri) ve idiyopatik hipoparatiroidizm görülür.
 - Familial izole hipoparatiroidizm (OD/OR): OD formu PTH prekürsör peptid geni mutasyonu, OR formu ise GCM2 gen mutasyonu ile ilişkilidir.
 - Di George sendromu (22q11 delesyonu)
- Hastalarda hipokalsemiye bağlı olarak nöromusküler irritabilite (karıncalanma, kas spazmları, tetani, yüzde kasılmalar ve karpopedal spazm), kardiyak aritmiler görülür.

ADRENAL BEZ HASTALIKLARI

- Adrenal bez, korteks ve medulladan oluşur.
- Adrenal korteks dıştan içe doğru 3 tabakadan oluşur.
 - Zona glomerulozada mineralokortikoidler üretilir. En önemlisi aldosterondur.
 - Zona fasikulata korteksin %75'ini oluşturur. Glukokortikoidler esas olarak bu tabakada üretilir. En önemlisi kortizoldür. Glukokortikoidlerin çok az bir kısmı zona retikülariste de üretilir.
 - Zona retikülariste seks steroidleri (östrojen ve androjenler) salgılanır.
- Adrenal medulla katekolaminleri üreten kromafin hücrelerden oluşur.

Adrenal Korteks Hastalıkları

Adrenokortikal hiperfonksiyon (Hiperadrenalizm)	• Cushing sendromu (Ağır kortizol sentezi ile karakterizedir.) • Hiperaldosteronizm (Ağır aldosteron sentezi ile ilişkilidir.) • Adrenogenital veya virilizan sendromlar (Ağır androjenlerden kaynaklanır.)
Adrenokortikal yetmezlik	• Primer akut adrenokortikal yetmezlik (Adrenal kriz) • Primer kronik adrenokortikal yetmezlik (Addison hastalığı) • Sekonder adrenokortikal yetmezlik

ADRENOKORTİKAL HİPERFONKSİYON (HİPERADRENALİZM)

- 3 majör klinik sendrom vardır: Cushing sendromu, hiperaldosteronizm, adrenogenital veya virilizan sendromlar.

HİPERKORTİZOLİZM (CUSHİNG SENDROMU)

- Glukokortikoid seviyelerinin yükselmesine Cushing sendromu denir.
- Eksojen veya endojen nedenlerle oluşabilir.
- Cushing sendromunun en sık nedeni eksojen glukokortikoid tedavisidir. (iyatrojenik Cushing sendromu). Bu hastalarda adrenal bezler atrofikdir.
- Endojen nedenler ACTH bağımlı (hipotalamus-hipofiz kaynaklı veya ektopik ACTH sentezleyen neoplaziler) ve ACTH bağımsız (primer adrenokortikal patolojiler) olabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

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

PATOLOJİ / HEPATOBİLİYER SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

NEONATAL KOLESTAZ

- Doğumdan 14-21 gün sonra devam eden sarılık olarak tanımlanır.
- **Konjuge bilirubin yüksekliği ve hepatobiliyer fonksiyon bozukluğu ile karakterize klinik bir tablodur.**
- **Neonatal Kolestaz Nedenleri:**
 - **Obstrüktif biliyer hastalıklar:** Ekstrahepatik biliyer atrezi (yaşamın ilk 3 ayında ekstrahepatik safra yollarının parsiyel ya da total obstrüksiyonu ile karakterizedir. Neonatal kolestaz vakalarının 1/3'ünü oluşturur ve çocuklarda karaciğer transplantasyonu endikasyonu konulan vakaların %50-60'ını meydana getirir.). **Alagille sendromu** (safra kanallarının gelişiminde duraksama ile karakterize OD bir hastalıktır. NOTCH veya JAG1 mutasyonları neden olur. Hastalarda beraberinde kelebek vertebra, kardiyak anomaliler (VSD, pulmoner stenoz), dismorfik yüz (geniş alın, alt çenenin küçük olması), göz defektleri (gözlerin ayrık ve derinde lokalizasyonu) bulunmaktadır.)
 - **Non obstrüktif hastalıklar:**
 - o **Neonatal enfeksiyon:** CMV, bakteriyel sepsis, üreter enfeksiyonlar, sifiliz.
 - o **Genetik hastalıklar:** Tirozinemi, Galaktozemi, Nieman-Pick hastalığı, safra transport anormallikleri (progresif intrahepatik kolestaz), safra asit sentez defektleri, kistik fibrozis, α 1 antitripsin eksikliği, Alagille sendromu
 - o **Diğer:** Şok, TPN, hipopitüitarizm, idiyopatik neonatal hepatit

Klinik Bilimler 135. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 265

PRİMER BİLİYER KOLANJİT (PBK)

- Hastaların çoğu erken evrede teşhis edildiğinden eski adı olan primer biliyer siroz tanımı artık kullanılmamaktadır.
- **Küçük ve orta boy intrahepatik safra duktuslarının non süpüratif inflamatuvar yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.** Büyük intrahepatik safra duktusları ve ekstrahepatik safra duktusları etkilenmez.
- Beraberinde Sjögren sendromu, sistemik sklerozis, Graves hastalığı, romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklar görülebilir.
- **Kadınlarda 9 kat daha sıkır ve pik insidansı 4-5. dekadattır (orta yaş kadınların hastalığı).**
- Hastalığın **en karakteristik bulgusu Pürivat dehidrogenaz kompleksinin E2 (PDH-E2) komponentine karşı gelişmiş anti mitokondriyal antikorlar (AMA)** 'nın bulunmasıdır.
- Patogeneze AMA'nın rolü bilinmemektedir. AMA titresi ile hastalığın ciddiyeti, progresyonu ve tedaviye yanıtı korele değildir.
- Çoğu hasta asemptomatik dönemde iken serum **ALP yüksekliği** ya da **şiddetli kaşıntı** nedeniyle yapılan araştırmada saptanır. **ALP, AST ve ALT** yüksektir. **Hiperkolesterolemi** sıkır. %95 hastada **AMA pozitifliği**.
- Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konulur. İlerleyen dönemde hastalarda deride hiperpigmentasyon, ksantalezma, steatore, D vitamini malabsorpsiyonu, osteoporoz görülür.
- PBK'nın tipik histolojik özelliği; **lenfositik ve/veya granülomatöz safra duktus destrüksiyonudur. (florid duktus lezyonu)** Florid duktus lezyonu varlığı **tanısal**dır. Portal lenfoplazmositik infiltrasyon ve duktuler reaksiyon sık görülür. Hastalığın ilerlemesi küçük intrahepatik safra kanallarının kaybına (duktopeni) neden olur. **Periportal hepatositlerde tüysü dejenerasyon ve Mallory Denk cismi** görülebilir.
- Medikal tedavide **ursodeoksikolik asit** faydalıdır.
- İleri evre karaciğer hastalığı olanlarda **en iyi tedavi seçeneği KC transplantasyonudur.**
- PBK, **hepatoselüler karsinom** riskini artırır.

PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT (PSK)

- **Büyük intrahepatik ve ekstrahepatik safra duktuslarının inflamasyonu ve obliteratif fibrozisi ile karakterizedir.**
- **Segmental tutulum** yapar ve korunmuş alanlarda dilatasyona neden olur.
- Düzensiz biliyer striktürler ve dilatasyonlar, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının **MRI** incelenmesinde **boncuk dizisi görünümüne** neden olur.
- **Erkeklerde 2 kat daha sıkır ve pik insidansı 3-5. dekadattır.**
- PSK'lı hastaların %70'inde **beraberinde sıklıkla ülseratif kolit** olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunur.
- **IgG4 ilişkili hastalıklara** da eşlik edebilir
- Primer biliyer kolanjitin aksine otoantikor profili karakteristik değildir. Hastaların %65'inde **p-ANCA** pozitifdir.

265

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148. Akut piyelonefritin en sık etkeni?
-E coli

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

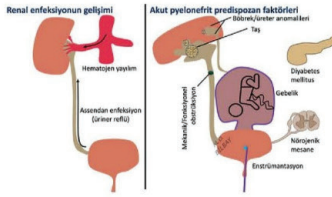
PATOLOJİ / BÖBREK HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

- Akut ya da kronik TIN olarak 2 gruba ayrılır:
 - Akut TIN** hızlı bir klinik başlangıcı vardır ve interstisyel ödem, lökosit infiltrasyonu ve tübül hasarı ile karakterizedir.
 - Kronik TIN** belirsiz mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, interstisyel fibrozis ve yaygın tübül atrofisi ile karakterizedir.

TIN Nedenleri	
İnfeksiyonlar	Toksinler
Akut bakteriyel pyelonefrit Kronik pyelonefrit Diğer enfeksiyonlar (virüsler, parazitler)	Akut hipersensitiv interstisyel nefrit Analjezikler Ağır metaller, kurşun, kadmilyum
Metabolik hastalıklar	Fiziksel faktörler
Ürat nefropatisi Nefrokalsinozis Oksalat nefropatisi	Kronik üreter trakt obstrüksiyonu Neoplazmlar Multiple myelom
İmmünolojik reaksiyonlar	Vasküler hastalıklar
Transplant rejeksiyonu Şişgren sendromu Sarkoidoz	Diğer Nefronofitizis İdiyopatik interstisyel nefrit

PYELONEFRİT VE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

- Pyelonefrit tübül, interstisyum ve renal pelvisin bakteriyel enfeksiyonu ile oluşan yaygın pürülan inflamasyondur.
- Akut pyelonefrit üreter kanalı bakteriyel enfeksiyonu ile oluşur.
- Kronik pyelonefrit ise daha kompleks bir hastalıktır; başlıca vезіkоlоrеtеrаl reflü (VUR) ve obstrüksiyon gibi faktörlerle oluşur.



Klinik Bilimler 148. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 204

Akut Pyelonefrit:

- Sıklıkla enterik gram negatif basiller neden olur.
- En sık nedeni *E. coli*'dir. Diğer önemli nedenleri Proteus, Klebsiella, Enterobacter ve Pseudomonas türleridir.
- Bakteri böbreğe hematogen ya da asendan yolla gelebilir. En sık ve en önemli yol altı üriner traktan asendan yolla bakterinin böbreğe gelmesidir. Hematogen yayılım sepsis, enfektif endokardit sırasında bakterilerin böbreklere elâlimi ile oluşur.

Pyelonefrit Gelişiminde Predispozan Durumlar:

- Cinsiyet ve yaş (1-40 yaş arası kadınlarda daha sık)
- Üriner staz** (gebelik, BPH gibi)
- VUR** (asendan enfeksiyonun en önemli nedeni)
- Mesane kataterizasyonu**
- Diabetes mellitus**
- İmmünsüpresyon ve immünyetmezlik durumları
- Kortekste sanırsal çizgiler halinde medüllaya uzanan süpürasyon odakları veya sarımsı renkte yüzeyden kabank apse odakları izlenebilir.
- Karakteristik histolojik özelliği polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve hiperemi ile tübüllerden başlayan ve parankime ilerleyen **apse** oluşumu ve **likefaksiyon nekrozudur**. Tutulum karakteristik olarak yamalı tarzdadır. Glomerüller genellikle **etkilenebilir**.
- Komplikasyonları:**
 - Pyonefroz (renal pelvisin püy ile dolması)
 - Nekrotizan papillit (papilla nekrozu)
 - Perinefritik apse
 - Şok ile seyreden gram negatif sepsis

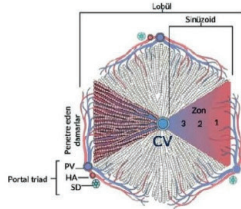
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

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

15

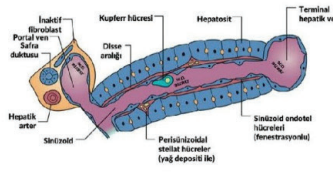
HEPATO BİLİYER SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

KARACİĞERİN NORMAL HİSTOLOJİSİ



Şekil: Karaciğer normal histolojisi

- Karaciğerin kanlanmasının %60-70'ini portal ven, kalanını hepatik arter sağlar. Hepatik arter ve portal ven, porto hepatisten karaciğere girer ve 10-12 kez dallara ayrılır. Dallara ayrılan portal ven, hepatik arter ve safra kanalları portal alanlar içerisinde birbirine paralel uzanır.
- Karaciğer 1-2 mm çapında altıgen şeklinde **lobüllerden** oluşur. Lobüllerin köşelerinde **portal triad** (hepatik arter, portal ven ve safra kanalı dalı) ve orta kısmında **santral ven** bulunur.
- Lobüllerin orta kısmında bulunan santral venden (terminal hepatik ven) iki köşede bulunan portal triadlara doğru uzanan üçgen şeklindeki yapılara **asinus** denir.
- Santral vene yakın hepatositler **sentrilobüler (Zon 3)**, portal bölgeye yakın hepatositler ise **periportal hepatositler (Zon 1)** olarak isimlendirilir. Her bir zon metabolik aktivite ve belirli hasar tiplerine göre birbirinden farklılık gösterir.
- Hepatositler portal alandan terminal hepatik vene doğru uzanan ve birbiriyle anastomozlar yapan kordonlar şeklinde organize olmuşlardır. Bu kordonlar arasında vasküler sinüzoidler yer alır. Kan sinüzoidler içerisinde geçerek terminal hepatik vene dökülür. Sinüzoidler, perisinüzoidal boşluğu (Disse mesafesi) kaplayan **pencereli endotel hücreleri** ile döşelidir. Hepatositlerin mikrovillusları da bu boşluğa doğru uzanır.
- Sinüzoidlerde dağılmış halde doku makrofajları olan **Kupffer hücreleri** bulunur. **Hepatik stellat hücre (TTO hücre)** de Disse aralığında bulunur ve A vitamini depolanmasında rol oynar.
- Birbirine bitişik duran hepatositler arasında **safra kanallıkları** vardır. Bu kanallar, intralobüler Hering kanallarına, periportal safra duktuslarına ve oradan da portal safra duktuslarına drene olurlar.



Şekil: Hepatik sinüzoidler

Klinik Bilimler 151. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 249

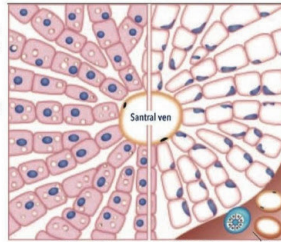
STEATOZ

- Hepatosit sitoplazmasında **yağ birikimidir**.
- Yağ birikimleri küçük damlacıklar (**mikroveziküler**) veya büyük damlacıklar (**makroveziküler**) halinde olabilir.

Mikroveziküler steatoz

Hepatosit disfonksiyonu ve karaciğer yetmezliği görülür. Prognoz daha kötü izlenir.

- Alkolik karaciğer hastalığı
- Gebelikte oluşan akut karaciğer yağlanması**
- Reye sendromu
- Valporik asit toksisitesi
- Tetrasiklin toksisitesi**



Makroveziküler steatoz

Kronik hastalıklarla ilişkilidir.

- Alkolik karaciğer hastalığı**
- Diabetes mellitus**
- Obezite
- Hepatit C enfeksiyonu (viral hepatitlerden sadece hepatit C'de yağlanma görülür)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153. Glomerüler proteinüri en az olası olan?
-Lowe sendromu

PATOLOJİ / BÖBREK HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

TUSEM

Nefritik Sendrom ve Nefrotik Sendrom Karşılaştırması

Nefritik Sendrom	Nefrotik Sendrom
Büyük kompleks GBM'i delip geçemez → subendotelial birikim: Glomerülü tıkar → Nefritik GMN kliniği Dolaşımdaki inflammatuar hücrelerin bölgeye göçü tıkalı bölgede hç ↑ → glomerüler reaksiyon - Glomerüllerde yaygın inflammatuar hücre infiltrasyonu (endokapiller hücre proliferasyonu) ile karakterizedir.	Küçük kompleks GBM'i delip geçer → subepitelial birikim – Eritrosit geçecek kadar delemmez → Hematüri e – Filtrasyonda geçici ↑ → Nefrotik GMN kliniği – Inflammatuar hücreler GBM'in ardını göremez → inflammatuar hücre göçü ↓, hücre proliferasyonu ↓
Bu büyük komplekslerden biri GBM'i delerse; nefritik → nefrotik değişimi görülebilir	
Akut Nefritik Sendrom ↔ İnflamasyon - Oligüri → Azotemi • Hipertansiyon - Su, tuz tutulması → Periorbital ödem - Hematüri → Eritrosit silindriller - Hafif-orta proteinüri; < 3.5 gram - Sedimentte sıklıkla NEU ⊕	Akut Nefrotik Sendrom ↔ Proteinüri - Proteinüri; > 3.5 g/gün. • Hipoproteinemi - Anazarka ödem • Hiperlipidemi - Progresyon → hasarlı glomerüller ↑

Klinik Bilimler 153. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 195

Glomerül Hastalıkları

Primer Glomerül Hastalıkları: - Minimal değişiklik hastalığı - Membranöz nefropati - Fokal segmental glomerüloskleroz - Akut postenfeksiyöz GN	
Sistemik Hastalıklara Sekonder Glomerülopatiler: - Lupus nefriti - Diabetik nefropati Multiple myeloma sekonder glomerülopati - Goodpasture sendromu - Mikroskopik PAN	
Hereditör Bozukluklar: Alport sendromu	
- IgA nefropatisi - Membranoproliferatif glomerülofrit Dens depozi hastalığı - Pollanjinis granülomatozis (Wegener granülomatozu) - Henoch-Schönlein purpurası - Bakteriyel endokarditle ilişkili glomerülofrit - Trombotik mikroangiopati - Benign familial hematüri	

NEFROTİK SENDROMLA SEYREDEN GLOMERÜLONEFRİTLER

Nefrotik Sendrom Nedenleri

Neden	Çocuklar (prevalansı-%)	Erişkinler (prevalansı-%)
Primer Glomerül Hastalıkları	95	60
Minimal değişiklik hastalığı	75	8
Fokal segmental glomerüloskleroz	10	35
Membranöz nefropati	3	30
Membranoproliferatif GN	10	10
IgA nefropatisi ve diğerleri	2	17

Klinik Bilimler 153. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 195

Amiloidoz
SLE
İlaç kullanımı (NSAİİ, penisilamin, eroin)
Enfeksiyonlar (HBV, HCV, malarya, sifiliz, HIV)
Maligniteler (lenfomalar, karsinomlar)
Diğerleri (an sokması allerjisi, hereditör nefritler)

195

Kitabımızda sorunun doğru cevabı olan ve tübüler proteinüriye yol Lowe sendromu yer almıyordu ancak diğer 4 seçenekte yer alan glomerüler proteinüri nedenlerinin tamamı kitabımızda mevcut. Bu soruya **dolaylı referans** verdiğimiz kabul etmek mümkün.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

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

PATOLOJİ / İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- **Halkasal veya periferik boyanma paterni:** Sıklıkla çift sarmal DNA'ya bazen de nükleer zarf proteinlerine karşı antikorların varlığını gösterir.
- **Sentromerik patern:** Sentromere özgü antikorları gösterir. Sınırlı skleroderma ve primer biliyer kolanjitte pozitif olabilir.
- **Benekli (granüler) patern:** En sık görülen ve en az spesifik paternidir. Sm antijeni, SS-A, SS-B, RNP'lere (Scl-70) karşı gelişen antikorlardır. Sağlıklı bireylerde de görülebilir.
- **Nükleolar patern:** RNA'ya karşı antikorları temsil eder. En sık sistemik skleroziste pozitifdir.
- **Anti-dsDNA:** Çift sarmal DNA'ya karşı gelişen antikorlardır. SLE'li hastaların %40-60'ında bulunur ve SLE için spesifiktir. Böbrek tutulumu sıkır.
- **Anti-Smith:** Smith (RNP'lerin core protein) antijenine karşı gelişir. SLE hastalarının %20-30'unda bulunur ve SLE için en spesifik antikordur.
- **Anti-histon:** Histon proteinlerine karşı gelişen antikorlardır. Özellikle ilaca bağlı lupus hastalarında sıklıkla görülür.
- **Anti Ro (SS-A), Anti-La (SS-B):** SLE hastaların % 30-50'sinde pozitifdir. Özellikle neonatal lupus ve konjenital kalp bloğu ile ilişkilidir.

ANA Boyanma Paternleri

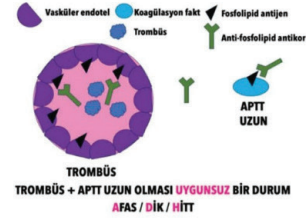
Periferik → ds-DNA	Homojen → Histon	Sentromerik → Sentromer
Granüler → Ro/La/U1-RNP/Sm/Scl → En kalabalık gruptur. Yol göstericiliği düşüktür, bu nedenle ENA (Extractable Nuclear		

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 063

Antinükleer Antikorlar ve İlişkili Olduğu Hastalıklar

Antinükleer Antikorlar	İlişkili Bağ Doku Hastalığı
Anti ds-DNA, Anti Smith	SLE
Anti Ro, Anti La	Sjögren sendromu, ANA (-) lupus, Neonatal lupus, Subakut kutanöz lupus
Anti histon, Anti ss-DNA	İlaça bağlı lupus
Anti U1-RNP	Mikst konnektif bağ doku hastalığı, SLE
Anti Scl-70 (Anti-topoizomeras-1)	Diffüz skleroderma
Anti sentromer	Limitli skleroderma
Anti Jo-1	Anti-sentetaz sendromu (eskiden dermatomyozitin alt grubuydu)

SLE'DE GÖRÜLEN DİĞER OTOANTİKORLAR



- Eritrositlere, trombositlere, lenfositlere karşı antikorlar gelişebilir sorumludur.
- **Anti fosfolipid antikorlar:** Bu antikor protrombin, annexin V, beta2 glikoprotein 1, protein S ve C ye karşı gelişir. SLE hastalarının %30-40'ında pozitifdir. Beta2 glikoproteine karşı gelişen antikor aynı zamanda kardiyolipin antijenini de bağlar bu nedenle yalancı sifiliz testi pozitifliği olur. SLE sekonder antifosfolipid sendromunun en sık sebebidir. Bu antikor pozitifliğinde fokal serebral ve veya oküler iskemiyeye neden olabilen tekrarlayan arteriyel ve venöz trombozlar, tekrarlayan abortuslar ve trombositopeniler görülür.

SLE'DE KLİNİK VE MORFOLOJİK BULGULAR

- SLE'de sistemik lezyonların çoğundan immün kompleksler (Tip3 ADR) sorumludur.
- **Kan damarları:** Çoğu dokuda kapiller, arteriyel ve küçük arterleri tutan akut nekrotizan vaskülit görülür. Akut dönemde arter duvarında fibrinoid nekroz, kronik dönemde lümeninde damar tıkanıklığı yapar.
- **Böbrek:** İmmün komplekslerin glomerüllerde depolanması ile ilişkili farklı tiplerde glomerülofritler görülür. Ayrıca tübül ve interstiyel değişiklikler de görülebilir. Glomerül tutulumuna göre 6 hastalık paterni (Class I-VI) tanımlanmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

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

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

SLE'de Glomerül Tutulum Paternleri

Class I (Minimal mezengial lupus nefriti)	En az görülen tip. Mezengiumda immün kompleks depolanması var. Işık mikroskopisi normal.
Class II (Mezengial proliferatif lupus nefriti)	Mezengiyal hücre proliferasyonu ile beraber immün kompleks ve kompleman depolanması var.
Class III (Fokal lupus nefriti)	Tüm glomerüllerin %50'sinden azında segmental veya globüler tutulum ile karakterize. Etkilenen glomerüllerde liskosit birikimi, kapiller nekroz ve endotelial ve mezengiyal hücre proliferasyonu var.
Class IV (Diffüz lupus nefriti)	En sık ve en şiddetli şekli. Class III'e benzer ancak etkilenen glomerül sayısı %50'den fazladır. Subendotelial immün komplekslerin birikimine bağlı kapiller duvar kalınlaşır ve ışık mikroskopunda tel halka (wire loop) görünümü oluşturur.
Class V (Membranöz lupus nefriti)	Subepitelial immün kompleks depolanmasına bağlı kapiller duvarın diffüz kalınlaşması görülür.
Class VI (İleri sklerozan lupus nefriti)	Glomerüllerin %90'ından fazlasında skleroz vardır ve son dönem böbrek yetmezliği ile karakterizedir.

- Deri:** Hastaların %50'sinde nazolabial kıvrımların korunduğu her iki yanağı yayılan **kelebek kanadı görüntüsü** şeklinde eritemli döküntüler (**malar rash**) görülür. Saçlı deri ve yüzde **diskoid deri döküntüleri**, tüm vücutta makülopapüler lezyonlar, bül ve ürtikeryal döküntüler görülebilir.
- Eklemler:** Tutulum sıkı ancak deformite azdır. (**non eroziv sinovit**)
- Seröz yüzey tutulumu:** Plevral veya perikardiyal efüzyonlar görülebilir.
- Kardiyovasküler sistem:** Semptomatik veya asemptomatik **perikardit** en sık tutulum şeklidir. Myokardit nadirdir. Günümüzde steroid kullanımından dolayı az görülen ancak SLE'ye spesifik kapak hastalığı **Libman Sacks endokarditidir**. Herhangi bir kalp kapağının her iki yüzünde steril vejetasyonlarla karakterizedir.
- Dala:** Splenomegali, kapsüller kalınlaşma, **foliküler hiperplazi** sıkıdır. Ayrıca santral penisiler arterlerde konstriktör düz kas kalınlaşması sonucu **onion-skin (soğan zarı)** görüntüsü gelişir.

SLE'de Klinik ve Patolojik Bulgular

Klinik Bulgular	Hastalarda yaygınlık (%)
Hematolojik sistem	100
Artrit, artralji, myalji	90
Deri	85
Ateş	55-85
Halsizlik	80-100
Kilo kaybı	60
Renal	50-70
Nöropsikiyatrik	25-35
Seröz zarlar (perikardit, plevrit)	25-45
Periferik nöropati	15

DİĞER SLE TİPLERİ

- Kronik diskoid lupus eritematozus:** Sistemik tutulum son derece nadirdir. cilt tutulumuyla ağıdır. Eleve eritematoz

Klinik Bilimler 154. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 064

- İlaça bağlı lupus:** Hidralazin, İzoniiazid, prokainamid, D-penisilamin ve anti-TNF ajan kullananlarda görülür. Bu ilaçları kullanan kişilerde %80 ANA (+) olmasına rağmen 1/3'ünde klinik bulgular vardır. Anti-histon antikorları yüksektir ama anti-dsDNA negatiftir. Böbrek ve santral sinir sistem tutulumu son derece nadirdir. **İlaç kesilince klinik geriler.**

SJÖGREN SENDROMU

- Lakrimal ve tükürük bezlerinin inflamasyonu** ile karakterize **kuru göz (keratokonjonktivit sicca)** ve **kuru ağız (kserosomi)** ile giden kronik otoimmün bir hastalıktır.
- Lakrimal ve tükürük bezlerinde **başta CD4+ T lenfositler** olmak üzere **B lenfositler** ve plazma hücrelerinden oluşan **yoğun lenfositik infiltrasyon** görülür.

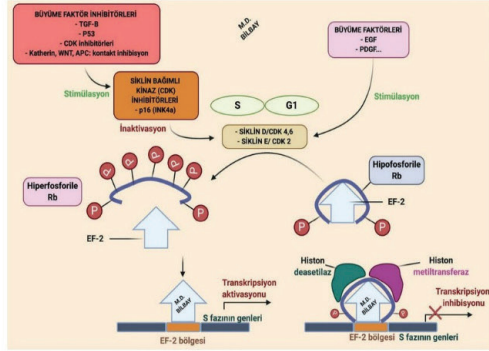
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157. Tumor süpresör olmayan?
-ABL

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 089

TÜMÖR SÜPRESÖR GENLER

RB GENİ



Hücre siklusu G1-S ve G2-M olmak üzere iki ana kontrol noktası içerir. Bunlardan **en 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.**
- RB proteininin **hipofosforile** hali **aktif; fosforile** hali **inaktiftir.**
- **Kalıtıl Rb mutasyonlarında retinoblastom (her iki gözde) osteosarkom ve diğer sarkomların eşlik ettiği familial retinoblastom sendromu görülür.**

- **Sporadik Rb mutasyonlarında retinoblastom (genellikle tek gözde) osteosarkom, meme kanseri, kolon ve akciğer kanserleri görülür.**

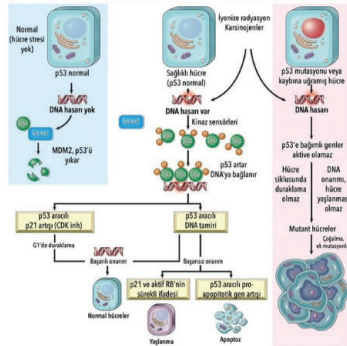
Rb'yi İnaktive Eden Mekanizmalar

Rb gen delezasyonu

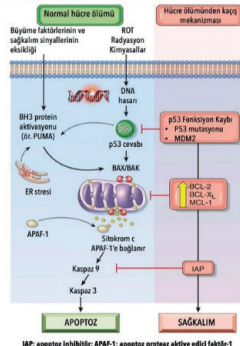
CDK4 ve siklin D gen amplifikasyonları

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 089

TP53 GENİ



Şekil: P53: Genom gardiyanı



Şekil: P53 ve Apoptoz ilişkisi

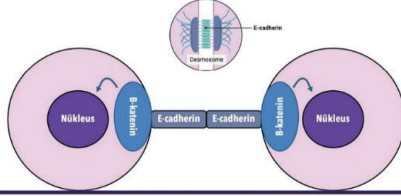
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157. Tümör süpresör olmayan?
-ABL

PATOLOJİ / NEOPLAZİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

E-CADHERİN (CDH1)



E-cadherin proteini epitelial hücrelerde interelüler bağlanılarda bulunur.

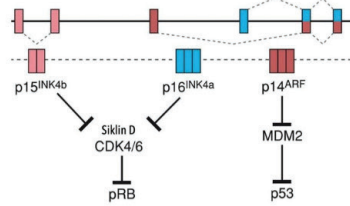
- **Kontakt inhibisyonu** sağlar. Bu fonksiyonunu nörofibromin 2 (merlin) proteini aracılığıyla ya da β-catenine bağlanarak gösterir.
- Ayrıca epitelial hücrelerin bir arada durmasını (**kohezyon**) sağlar.
- E-cadherin kaybında malign tümör hücrelerinde **diskohezyon** gelişir ve bu durum tümör hücrelerinin **lokal invazyon ve metastazını kolaylaştırır**.

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 091

BRCA-1 VE BRCA-2

- Tümör süpresör genler ancak **DNA onarımında** görev yapar.
- BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu ile giden kalıtsal kanser sendromu **herediter meme ve over kansinomudur**.
- **BRCA1**: kadınlarda meme (**triple negatif**) ca ve overde tip 1 yüksek grade seröz + tubal kansinomlar
- **BRCA2**: kadın ve erkeklerde meme ca, prostat, pankreas ca, KLL

CDKN2A (SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ İNHİBİTÖRÜ 2A)



Bu gen lokusunun p16/INK4a ve p14/ARF olmak üzere 2 elemanı vardır.

- **p16** CDK4 ve CDK6'yı **inhibe** ederek RB proteinin **hipofosforile** kalmasını sağlar. Hücre siklusunu **G1-S fazında durdurur**.
- **p14** ise **MDM2 inhibisyonu** yaparak **p53 yıkımını engeller**.
- CDKN2A'nın **kalıtsal** mutasyonunda **familiyal melanom sendromu** görülür. **Somatik** mutasyonlar **baş-b boyun tümörleri, ALL ve kolanjikarsinomda** görülebilir.

PTEN

- PI3K/AKT yolunu inhibe eden kromozom 10q23 lokusunda lokalize bir tümör süpresör genidir.
- Kalıtsal mutasyonunda **Cowden sendromu** görülür. Bu sendromda **prostat, tiroid (foliküler), endometrium, meme** kanseri riski artar.

NF-1

- **Nörofibromin 1** proteinini kodlar. Bu proteinin görevi **RAS inhibisyonu** yapan **GTPaz aktivitesidir**. Yani mutasyonunda RAS yolu aşırı aktive olur.
- Kalıtsal kanser sendromu **nörofibromatozis tip 1**'dir. (multiple nörofibromlar, malign periferik sinir kılıfı tümörleri görülebilir)
- Sporadik mutasyonlar nöroblastomda, juvenil myeloid lösemilerde görülebilir.

NF-2

- **Merlin (nörofibromin 2)** proteinini kodlar.
- **Mutasyonunda** hücreler **kontakt inhibisyonu** duysız hale gelir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157. Tumor süpresör olmayan?
-ABL

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

PATOLOJİ / NEOPLAZİ

- NF-2 kalıtsal kanser sendromu **nörofibromatozis tip 2**'dir. (bilateral akustik schwannom, meningiomlar görülebilir)
- Somatik mutasyonu schwannom, meningiom ve ependimomlar da görülebilir.

TGF-β

- Çoğu normal **endotelial, epitelial ve hematopoetik hücre proliferasyonun** güçlü bir **inhibitörüdür**.
- TGF-β, reseptörüne bağlandığında CDK inhibitörlerinin aktivitesini artırır.
- TGF-β sinyal yolunda görevli SMAD4'ün inaktivasyonu pankreas kanserlerinde sıklıkla görülür.

PTCH (PATCHED)

- PTCH geni **hedgehog sinyal yolunu inhibe** eden **PATCHED1** proteinin kodlar.
- PTCH kalıtsal delesyonlarında **medüloblastom** ve **multiple bazal hücreli deri kanseriyle ilişkili Gorlin sendromu** (Nevroid bazal hücreli kanser sendromu) görülür.
- Somatik mutasyonlarında da yine BCC ve medüloblastom görülebilir.

WT-1

- Bu gen renal ve gonadal diferansiasyonda rol oynar.
- **11p13 (WT-1)** delesyonunda **Wilm's tümörü** görülür.
- WT-1 **Wilm's tümöründe** **tümör süpresör** olarak görev gösterir. Yani bu gen hem tümör süpresör hem de

Klinik Bilimler 157. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 092

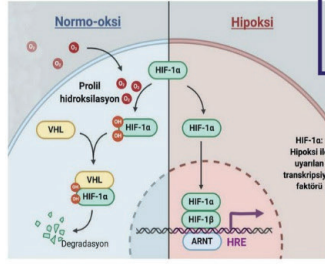
VHL

Kromozom 3p lokusunda bulunan ve HIF1-alfa'yı inhibe eden bir tümör süpresör genidir.

- Kalıtsal delesyonunda **von Hippel-Lindau sendromu** gelişir.
- Mutasyonunda HIF-1 alfa artışına bağlı VEGF, PDGF, GLUT1 ve pek çok glikolitik enzim artar. Bu sendromda serebellar hemangioblastom, retinal anjiom, berrak hücreli RCC ve feokromositoma sıklıkla artar.
- VHL'nin sporadik mutasyonları berrak hücreli RCC'de sık görülür.

Von Hippel Lindau Sendromu (HARPP):

- + Hemangioblastom (retina, **serebellum**, spinal kord), retinal Anjiomatozis, **RCC**, Polistemi, **Pheokromositoma**



STK11 (LKB1)

- Bu gen selüler metabolizma üzerine etkilidir. Glukoz alımı, glukoneogenez, protein sentezi, mitokondriyal biyogenez ve lipid metabolizması üzerine etkileri vardır.
- Kalıtsal delesyonunda **Peutz-Jeghers sendromu** (GIS'de hamartomatöz polipler, GIS ve pankreas kanserleri) görülür.

WARBURG ETKİSİ

- Tümör hücreleri ortamda oksijen olsa bile glukozu alarak **aerobik glikoliz** ile onu laktata çevirerek enerji elde eder. Buna Warburg etkisi denir.
- Yani tümör hücreleri **glukozu aç** hücrelerdir.
- Warburg etkisinin bu özelliği ile **PET tarama** yöntemi geliştirilmiştir (fluorodeokglukoz verilir).
- Warburg etkisinden sorumlu olanlar MYC, PI3K/AKT yolağı ve reseptör **tirozin kinaz** aktivasyonudur.
- **PTEN, STK11** ve **P53** Warburg etkisini **inhibe** ederler.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 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.

PATOLOJİ / GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

ADENOMATÖZ POLİPLERLE SEYREDEN SENDROMLAR

FAMİLYAL ADENOMATOZİS POLİPOZİS (FAP)

- APC gen mutasyonu (5q21 delesyonu) ile karakterize OD geçişli kalıtsal kanser sendromudur.
- Vakaların %75'i kalıtsal, geri kalanı ise de novo mutasyonlarla gelişir.
- Genç yaşlarda kolorektal bölgede çok sayıda adenomatöz polip ile karakterizedir. Kolon dışında ince bağırsakta adenomlar, midede adenomlar ve fundik gland polipleri de görülür.
- Klasik FAP tanısı için en az 100 polip bulunması gerekir.
- Tedavi edilmemiş vakalarda 50 yaşına kadar %100 kolon adenokarsinomu gelişir. Kanserler en sık rektosigmoid bölgede görülür.
- Tedavide profilaktik kolektomi yapılmalıdır.
- Kolektomi, kolorektal kanser gelişimini önlese de diğer yerlerdeki malignite riski azalmaz (ampulla vateri, mide).
- FAP sendromunda retinal pigment epitelinde konjenital hipertrofi vardır. Erken tarama yöntemi olarak tanıda kullanılabilir.
- Spesifik APC gen mutasyonları FAP varyantları olan Gardner sendromu ve Turcot sendromunda bulunmaktadır.

ADENOMATÖZ POLİPOZİSLER

Sendrom	Kalıtım ve Gen	GİS Lezyonu	Ekstraintestinal Bulgular
Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP)			
Klasik FAP	OD; APC	• Multiple adenomlar	• Doğumda konjenital retinal epitel hipertrofisi için taranmalı
Attenüe FAP	OD; APC	• Multiple adenomlar	
Gardner	OD; APC	• Multiple adenomlar • Duodenal (ampulla vateri) ca riski ↑	• Multiple osteomlar (mandibula, kafatası ve uzun kemiklerde), epidermal kistler, fibromatozis (desmoid tümör), dış anormallikler, RPE hipertrofisi, tiroid ca riski ↑
Turcot	OD; APC	• Multiple adenomlar	Multipl kolon polipleri + Beyin tümörleri • %65 APC mutasyonu → Medüloblastom • %35 DNA onarım defekti → Glioblastom
MYH ilişkili	OR; MYH	• Multiple adenomlar • İleri yaşta attenüe FAP benzeri polip gelişimi	

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 241

HEREDİTER NON POLİPOZİS KOLON KANSER SENDROMU (HNPCC)

- En sık kolon kanseri gelişimine neden olan sendromdur ve tüm kolorektal kanserlerin %2-4'ünü meydana getirir.
- Lynch sendromu olarak da bilinir.
- DNA replikasyonu sırasında oluşan hataların tanınması, eksizyonu ve onarımından sorumlu proteinleri kodlayan genlerin mutasyonundan kaynaklanan OD kalıtsal kanser sendromudur.
- Kolon kanserleri sporadik kanserlerden daha erken yaşlarda gelişir ve sıklıkla sağ kolon ve çekumda lokalizedir.
- Polip vardır ancak "polipozis" yoktur! Kanser gelişimi polip dışı bölgeden olur.
- En sık mismatch (uyumsuzluk) onarım genleri: MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS1, PMS2'dir.
- Lynch 1 sendromunda sadece kolon kanserleri varken; Lynch 2 sendromunda beraberinde endometrium (endometroid karsinom) ve over kanserleri (endometrioid ve şeffaf hücreli karsinom) görülebilir.

MUIR-TORRE SENDROMU

- Lynch varyantıdır (MSH/MLH bozuk). Kolonda polip ve genitouriner sistem hastalıkları görülür.
- Sebace deri tümörleri ve visseral maligniteler içeren OD herediter bir hastalıktır.
- Hastaların yarısında kolon kanseri, kadın hastaların %15'inde endometrial karsinom vardır.
- Kolon kanserleri sıklıkla proksimal kolondadır.

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.

PATOLOJİ / GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 243

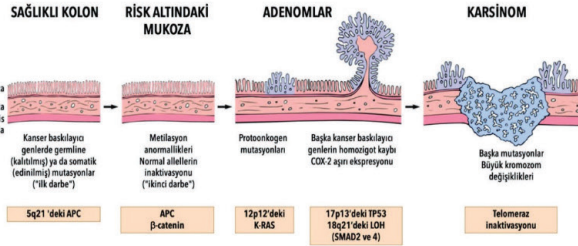
Kolorektal Karsinogenezde İki Önemli Yolak

APC/B-katenin yolu

- APC deleasyonu ilişkili
- Adenom ilişkili
- Sol kolon tm

MSI (MikroSatellit instabilite) yolu

- MSI ilişkili
- BRAF mutasyonu
- Sağ kolon tm

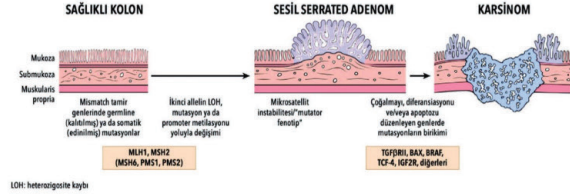


Şekil: Kolorektal karsinogenezde APC/β-katenin yolu

APC/β-Katenin Yolu

- Sporadik kolon tümörlerinin %80'inde, FAP'lı hastaların hepsinde APC gen mutasyonu vardır.
- Normal kolonik epitelin displastik epitele dönüşmesinde ilk mutasyon APC (5q21 deleasyonu) geninde olur. APC tümör süpresör gen mutand olduğunda β-katenin birikerek nükleusa geçer ve burada MYC, Cyclin D1 genlerini aktive eder.
- Bunu bir takım ek mutasyonlar izler.
- İlerleyen süreçte apoptozu sonlandıran ve büyümeyi uyarın KRAS mutasyonları gelişir.
- Neoplastik progresyonda TGF-β sinyalizasyonda efektif olan SMAD2 ve SMAD4'ü kodlayan tümör süpresör

Klinik Bilimler 163. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 243



Şekil: Kolorektal karsinogenezde mikrosatellit instabilite yolu

Mikrosatellit İstabilite Yolu

- DNA mismatch tamir kusuru olan hastalarda mikrosatellit tekrarlarında mutasyonlar (özellikle MSH2 ve MLH1) birikir.
- Bu mutasyonlar genelde sessizdir ancak bazı mikrosatellit dizileri TGF-β reseptörü ya da BAX proteinlerini kodlayan genlere yakın lokalizasyondadır.
- TGF-β kolon epitel hücre proliferasyonunu inhibe ettiğinden, mutant TGF-β reseptörü kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur, BAX kaybı anormal klonların hayatta kalmasına neden olur.
- Bu yolda BRAF mutasyonları da sıktır.

243

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

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

PATOLOJİ / HEPATOBİLİYER SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

KRONİK ZEMİNDE AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

- Uzun yıllar stabil kalan, kompanse seyreden kronik karaciğer hastalığı zemininde aniden akut karaciğer yetmezliğinin gelişmesidir.
- **Nedenleri:**
 - Kronik hepatit B hastalarında hepatit D süperenfeksiyonu,
 - Viral hepatiti olan kişilerde tedaviye direnç gelişmesi,
 - Primer sklerozan kolanjitli hastalarda asendan bakteriyel kolanjit gelişimi,
 - Primer veya metastatik karsinomun parankimin yerini alması,
 - Bazı durumlarda sepsis, akut kalp yetmezliği ya da tabloya eklenen bir toksik hasar iyi kompanse olmuş bir sirotik hastayı karaciğer yetmezliğine sokar.

PORTAL HİPERTANSİYON

- Portal kan akımına karşı direnç gelişmesine denir.
- Portal hipertansiyonun en sık nedeni **siroz**dur.

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 253

Portal Hipertansiyon Nedenleri		
Prehepatik nedenler	Posthepatik nedenler	Intrahepatik nedenler
• Portal ven trombozu • Portal venin karaciğere girmeden daralması	• Sağ kalp yetmezliği (major neden) • Konstriktif perikardit • Hepatik ven tıkanıklığı	• Siroz (major etken-sinüzoidal) • Şistozoma enfeksiyonu (presinüzoidal) • Masif karaciğer yağlanması • Diffüz fibrozan granüloamatöz nedenler (sarkoidoz vb.) • Nodüler rejeneratif hiperplaziler • İnfiltratif maligniteler • Amiloidoz • Venoklüzif hastalık (postsinüzoidal)

Sonuç: Asit, portosistemik venöz şantlar (hemoroid, özofagus varisleri, göbekte "meduza başı" görünümlü) konjestif splenomegali (hipersplenizm gelişebilir, büyümüş dalakta özellikle kapsül altındaki fokal hemorajiler sonucu fibrozis ve demir yüklü siderotik nodüller "**Gamma-Gandy nodülleri**" gelişir) ve hepatik ensefalopati oluşur.

Portal Hipertansiyonun Komplikasyonları:

- Hepatik ensefalopati
- Asit (periton boşluğunda sıvı birikimine denir. %85 nedeni sirozdur. Portal hipertansiyonda genellikle seröz sıvı birikimi görülür, nötrofil ve eritrositler içermez.)
- Portosistemik şantlar (özofagogastrik varisler, hemoroidler, periumbilikal kaput medusa)
- Konjestif splenomegali (Hipersplenizme bağlı trombositopeni veya pansitopeni gelişebilir)
- Hepatopulmoner sendrom (Sirozlu ve portal hipertansiyonu olan hastaların %30'unda görülür. İntrapulmoner kapiller damarların dilatasyonuna bağlı sağdan sola şantlar gelişerek ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve hipoksiye neden olur. Dispne oturur pozisyonda artarken, yatar pozisyonda düzelir.)

VİRAL HEPATİTLER

HEPATİT A VİRÜSÜ (HAV)

- HAV en sık kontamine su ve yiyeceklerle **fekal-oral** yolla bulaşır.
- Viremi geçicidir bu yüzden **kronik hepatite** ve **taşıyıcılığa** neden **olmaz**.
- Genellikle benign seyirli ve kendiliğinden iyileşen **akut hepatite** neden olur. Dünyada klinik veren akut hepatitlerin %25'ni oluşturur. Nadiren **fulminan hepatite** neden olabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

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

TUSEM®

PATOLOJİ / HEPATOBİLİYER SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

DOLAŞIM BOZUKLUKLARI

PORTAL VEN OBSTRÜKSİYONU VE TROMBOZU

- Ekstrahepatik ya da intrahepatik portal ven tıkanıklıkları görülebilir.
- Ekstrahepatik portal ven tıkanıklığı nedenleri:**
 - İdiyopatik (1/3)
 - Neonatal umbilikal sepsis ya da umbilikal ven kataterizasyonu
 - İntraabdominal enfeksiyonlar (divertikülit ya da akut appendisit gibi)
 - Kalıtıl ya da edinil hiperkoagülopatiler (Faktör V Leiden mutasyonu, polistemia vera, kalıtsal trombofililer, anti fosfolipit antikor sendromu)
 - Travma (cerrahi ya da diğer)
 - Pankreatit ve pankreas kanserleri (splenik ven trombozuna neden olabilir ve portal vene uzanabilir)
 - Hepatoselüler karsinom (portal ven invazyonu yaparak tıkanıklık yapabilir)
 - Siroz (Hastaların %25'inde portal ven trombozu görülebilir)
- Portal ven dallarının intrahepatik tıkanması **akut tromboz** nedeniyle olabilir.
- Küçük portal ven tıkanıklığının en sık nedeni **şiştomezomiyazidiz**.
- Intrahepatik kan akımının bozulmasının en sık nedeni **siroz**dur.

PELİOZİS HEPATİSİ

- Hepatik kan akımının bozulmasına sekonder gelişen, kendine özgü bir sinüzoidal dilatasyon şeklindedir. Karaciğerde idi

Klinik Bilimler 167. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 268

HEPATİK VEN TROMBOZU

Budd-Chiari Sendromu:

- Hepatik ven akımındaki tıkanmaya bağlı gelişen bir sendromdur.
- Venöz tıkanıklık sağ atriumun vena kava inferior'la birleşim yerinden küçük hepatik venlere kadar venöz yolu herhangi bir seviyesinde olabilir. Hepatik venoklüziz hastalık ve kardiyak bozuklukların yol açtığı akım obstrüksiyonu bu tanının dışındadır.
- Hepatik ven obstrüksiyonun majör nedeni **tromboz**dur. Tromboza eğilimi olan hastalarda gebelik ya da oral kontraseptif kullanımı, polistemia vera, hepatoselüler karsinom, antifosfolipit antikor sendromu, kalıtsal ya da edinil hiperkoagülopatiler neden olabilir.
- Etkilenen karaciğer alanında **sentrilobüler konjesyon** ve **nekroz** görülür.
- Tedavi edilmemiş vakalarda mortalite yüksektir.

Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu:

- Tıkanıklık hepatik venin en küçük intrahepatik dallarında (**terminal hepatik venüller**) meydana gelirse sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (veno-oklüzif hastalık) olarak isimlendirilir.
- Bu sendromun en sık nedeni pirolizidin alkaloidi içeren Jamaika çalı çayı tüketimidir. Bunun dışında kemik iliği nakli sonrası ilk 3 haftada ya da kemoterapi alan kanser hastalarında görülebilmektedir.
- Akut tıkanıklıkta sentrilobüler konjesyon, nekroz ve hemosiderin yüklü makrofaj birikimi; kronik hastalıkta terminal hepatik venüllerde fibrozis ve obliterasyon görülür.

TÜMÖR VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLARI

- Non neoplastik kitle lezyonları:** Fokal nodüler hiperplazi, rejeneratif nodüller, karaciğer abseleri
- Neoplastik kitle lezyonları:**
 - Benign tümörler** (hepatoselüler adenom, kavernoöz hemanjiom, hemanjiendoteloma)
 - Primer malign epitelyal tümörler** (HCC, intrahepatik kolanjiokarsinom, hepatoblastom)
 - Primer malign mezenkimal tümörler** (anjiosarkom)
 - Metastatik tümörler**

268

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.

PATOLOJİ / GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PATOLOJİSİ

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

- MALTomalar uzun süre kalırsa diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşebilir. Bu durum özellikle p53 ve p16 mutasyonları ile ilişkilidir.
- **Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBHL):**
 - Yüksek dereceli mide lenfomalarının çoğu DBHL'dir.
 - Midedeki primer lenfomaların ikinci en sık görülen tipidir.
 - Düşük dereceli lenfomaların (MALToma, foliküler lenfoma veya KLL/SLI) transformasyonu ile gelişebilir.
 - **H. pylori enfeksiyonuna** bağlı geliştiği düşünülmektedir.
 - Lenfositlerin diffüz infiltrasyonu vardır ancak mide pit ve glandları korunmuştur.
 - MALToma'nın aksine lenfopitelyal lezyon sık görülen bir bulgu değildir.

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (NET)

- NET'ler vücutta en sık **GİS'de** görülür ve %40'ından fazlası **ince bağırsakta** gelişir. GİS'ten sonra ikinci sıklıkla **trakeobronşiyal sistem** ve **akciğerlerde** görülür.
- Gastrointestinal NET'lerin pik insidansı **6. dekattır**.
- Nöroendokrin tümörler **intramural** veya **submukozal polipoid** kitleler oluştururlar.
- Midede tipik olarak **oksintik mukozada** gelişirler. Yüzeyindeki mukoza sağlam veya ülser olabilir. Bağırsakta gelişenler mezenterin içine invaze olurlar.
- **Mide NET'lerin Subtipleri:**
 - Histamin salgılayan ECL hücreli NET (tip1, tip2, tip 3) → **korpus/fundusta**
 - **Tip 1:** otoimmün atrofik gastrit zemininde gelişir.
 - **Tip 2:** Gastrinoma zemininde gelişir. (MEN1, Zollinger Ellison sendromu)
 - **Tip 3:** Normal oksintik mukozadan gelişir.
 - Somatostatin salgılayan D hücreli NET → **antrumda**
 - Gastrin salgılayan G hücreli NET → **antrumda**
 - Serotonin salgılayan EC hücreli NET → **korpus, fundus, antrumda**
 - Nöroendokrin karsinom (küçük hücreli ve büyük hücreli) → **midenin her yerinde ancak sıkdılda antrum ve kardiya**.
- **Histolojik** olarak iyi differansiye NET'ler **tuz biber kromatin** paternine sahip **oval yuvarlak çekirdekli, pembe dar granüler stoplazmalı hücrelerin adalar, kordonlar ve tabakalarını** içerir. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri kromogranin A ve sinaptofizinin pozitifdir. Az differansiye nöroendokrin tümörler (**nöroendokrin karsinom**) mitoz oranı ve Ki 67 proliferasyon indeksi yüksektir. Nöroendokrin karsinomlar ekstraintestinal bölgelerdekine benzer şekilde p53 ve RB mutasyonları sıktır.
- Gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde **en önemli prognostik faktörler** histolojik differansiasyon derecesi, Ki 67 proliferasyon indeksi ve mitoz sayısıdır. Davranışı etkileyen diğer önemli faktörler tümörün boyutu, hücre tipi, lokalizasyonu ve bölge spesifik evresidir.
- **Mide ve duodenumdaki** NET'ler nadiren metastaz yapar ve genellikle rezektable'dir.
- İleum ve jejunumdaki NET'ler sıklıkla multiple ve agresiftir.

Klinik Bilimler 173. soru
Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 229

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLER (GIST)

- GIST'ler musküleris propriada bulunan ve motiliteyi kontrol eden **İnteritsiyel Cajal** (pacemaker hücreleri) hücrelerinden köken alır ve abdomenin en sık **mezenkimal tümördür**.
- En sık **mideden** köken alır. İkinci sıklıkla **ince bağırsaktan** (özellikle duodenum) gelişir.
- GIST'lerin yaklaşık **%95'inde** tirozin kinaz reseptörü **KIT** geninde mutasyon vardır ve mutasyonlu tümör hücreleri **CD117** ile **pozitif** boyanır. %8'inde **PDGFRA** mutasyonu vardır. Bunların dışında **mitokondriyal süksinat dehidrogenaz** (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) mutasyonları da görülebilir. Süksinat dehidrogenaz kaybına neden olan bu mutasyonlar, GIST ve paraganglioma riskini artırır. (**Carney-Stratakis sendromu**)
- GIST'lerin pik insidansı **6. dekattır**. Çocuklarda çok nadirdir. Çocuklarda **Carney triadında** (paraganglioma, GIST, pulmoner kondrom) bir komponent olabilir ve kaz çocuklarında daha sıktır. Yine **Nörofibromatozis Tip 1**'de görülebilir.
- Mide GIST'leri **30 cm** çapa ulaşabilir. Bunlar öncelikle **musküleris propriaya** veya **submukozayı** tutar. Genellikle iyi sınırlı, soliter ve etsi tümörlerdir. Üzerindeki mukoza sıklıkla ülseredir. Metastazları karaciğer ve peritoneal kavitede **multiple serozal nodül** oluşturur ancak batın dışına yayılım nadirdir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188. Radyolüsen taş
Ürik asit taşı

Tusem Konu Kitabı

Tusem Konu Kitabı

İLGİLİ NOTLAR

PATOLOJİ / BÖBREK HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ FORMLARI

- **Tipik HÜS (Epidemik, Klasik, Diyare Pozitif):** Olguların %75'i Shiga benzeri toksin üreten **E. Coli** (özellikle O157:H7 suşu) ile intestinal enfeksiyondan sonra gelişir. Genellikle **enfekte et tüketimi** sonrası gelişir. **Çocuk ve adütlerde** sık görülür. Diyare semptomları sonrası ani başlayan **hematemez, melena, hematüri, oligüri** gözlenir. Trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve nörolojik bulgular gözlenir.
- **Atipik HÜS (Non Epidemik, Diyare Negatif):** Alternatif kompleman yolağının aktivasyonunu basılayan **faktörlerin** kalıtsal ya da edinseleksiğine bağlı gelişir. En sık **Faktör H** eksikliğine bağlı gelişir. Faktör I ve CD 46 mutasyonları da neden olabilir. Bu faktörlerin yokluğu komplemanın aşırı aktivasyonuna yol açar. Sonuçta vasküler hasar ve intravasküler trombüs oluşur. Tedavide C5 yıkımını önleyen **ekulizumab** kullanılır.
- **Trombositopenik Trombotik Purpura (TTP):** **ADAMTS13**'ün kalıtsal ya da edinseleksiğine bağlı gelişir. Bu proteazın eksikliğinde trombositleri kendiliğinden aktive eden, **anormal büyük** boyutlu von Willebrand Faktör (**vWF**) multimerlerin oluşumuna neden olur. Böylece birçok organda tromboz meydana gelir. Diğerlerinden farklı olarak nörolojik bulgular hastalığın en belirgin özelliğidir. **Klasik TTP pentadı ateş, trombositopeni, nörolojik semptomlar, MAHA ve renal yetmezlik**tir.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

- Herhangi bir tip böbrek hastalığı ile gelişen ilerleyici nefron kaybı ile karakterize klinik antitedir.
- Sonuç olarak böbreklerde skleroze glomerüller, tübüller, interstisyum ve damarlar içeren son evre böbrek ile sonuçlanır.
- Hastalar diyaliz veya transplantasyon ile tedavi edilmezse ölüm ile sonuçlanır.
- Böbrekler simetrik büzümüşür.
- Mikroskopik olarak tüm olgularda glomerüllerde ileri derecede skleroz izlenir. Tübüllerde atrofi, eksilme, interstisyel fibrozis izlenir. Küçük ve orta çaplı arterlerde duvarda kalınlaşma ve lümeninde daralma vardır.

ÜRİNER TRAKT OBSTRÜKSİYONU (OBSTRÜKTİF ÜROPATİ)

- Böbrek fonksiyon kaybının sık görülen nedenlerinden biridir. Nedenlerin çoğu erken dönemde tanı konulduğunda tedavi edilebilir.
- Tıkanmalara sekonder enfeksiyon ve taş oluşumu sıkır.
- Tedavi edilmezse kalıcı böbrek atrofisine neden olur.
- Tıkanıklıklar akut veya sinsi, tam veya kısmi, tek taraflı veya bilateral gelişebilir.
- **Obstrüktif Üropatinin Sık Nedenleri:**
 - **Konjenital anomaliler:** Posterior üretral valv, üreter darlıkları, şiddetli VUR
 - Üriner taşlar
 - Benign prostat hipertrofisi
 - Mesane, üreter, prostat, renal pelvis tümörleri
 - **Enfeksiyonlar:** Prostatit, üretrit, üreterit, retroperitoneal fibrozis
 - Kan pıhtıları ve nekrotik papilla
 - Gebelik
 - Uterus prolapsusu veya sistosel
 - **Fonksiyonel bozukluklar:** Nörojenik mesane

ÜROLİTHİAZİS

- Böbrek taşları her seviyede olabilir ama en sık renal pelviste gelişir.
- Renal taşların %70'ini **kalsiyum oksalat taşları** oluşturur. Kalsiyum oksalat taşları küçük, sert, sivri köşeli taşlardır. Aşağı inerken mukozaya hasar verir. **Radyopak** taşlardır.

Klinik Bilimler 188. soru

Tusem Patoloji Konu Kitabı Sayfa 207

- **Ürik asit taşları radyolüsen** taşlardır. Gut veya lösemi gibi hücre turnover'ının hızlı olduğu kişilerde hiperürisemiye bağlı gelişir. Asidik idrar bu taşların oluşumunda predispoze faktördür.

207

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

