

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ



2026

**ROBBINS PATHOLOGIC
BASIS OF DISEASE
BİLGİLERİ İLE UYUMLU**

Patoloji

Güncelleme Notu

www.tusem.com.tr

TUSEM®

TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2025 Ağustos TUS'unda

200 SORUDA 190 REFERANS

TEMEL BİLİMLER: 94 SORU / KLİNİK BİLİMLER: 96 SORU

PATOLOJİ

TOPLAM **200/40** REFERANS



PATOLOJİ KONU KİTABINDA

18 BRANŞ SORUSUNDA

17 SORU
Kendi Branşında

23 SORU
Diğer Branşlarda

40 SORU
200 Soruda Referans



CompactUS ÖZET KİTABINDA

18 BRANŞ SORUSUNDA

12 SORU
Kendi Branşında

11 SORU
Diğer Branşlarda

23 SORU
200 Soruda Referans

www.tusem.com.tr • www.tusemportal.com



tusemegitim

1

HÜCRE HASARI, HÜCRE ÖLÜMÜ VE ADAPTİF DEĞİŞİKLİKLER

- Fizyolojik atrofi: (*uterusun postpartum dönemde hızla küçülmesi çıkarıldı.)
- ✦ Otofaji hücre ölümlerinden çıkarılmıştır.

PIROPTOZİS

- Hem kanonik hem de kanonik olmayan yollar aracılığıyla aktive edilir.
- Kanonik yolda mikrobiyal ürünler inflamazomu aktiveştirir. Bu Kaspaz-1'i aktiveştirir. Kanonik olmayan yol, hücrel lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olur ve bu durum kaspaz-4 ve kaspaz-5'in aktivasyonuna yol açar. Hem kaspaz-1, hem de kaspaz-4/5, gasdermin D (GSDMD) adlı proteini parçalar. Parçalanmış GSDMD plazma zarında porlar (delikler) oluşturur.
- Mikroorganizma ile enfekte hücrelerde görülür.

4

HEMODİNAMİK HASTALIKLAR

Edinsel Hiperkoagülobilite nedenlerine 2 yeni hastalık eklendi:

- Heparin ile ilişkili Trombositopeni:
- VITT (Aşı ile İndüktenen Trombotik Trombositopeni): COVID-19 aşıları sonrası, bazı adenoviral vektör aşılarla PF4'e karşı antikor oluşumu ve ciddi trombozlarla karakterizedir.

Hiperkoagülasyon Nedenleri isimli Tabloda Alt Başlık "Tromboz için diğer risk faktörleri" olarak değiştirildi.

- VITT (Aşı ile İndüktenen Trombotik Trombositopeni):
- COVID-19 aşıları sonrası, bazı adenoviral vektör aşılarla PF4'e karşı antikor oluşumu (HITT'te olduğu gibi) ve ciddi trombozlar ile karakterizedir. Tromboz, serebral venöz sinüsleri (kanama ile birlikte), bacağın derin venlerini, pulmoner arterleri ve splanknik damarları etkileyebilir.

AMNİYON SIVI EMBOLİSİ

Gelişmiş ülkelerde anne ölümünün sık nedenidir (en sık değil).

Amniyon sıvısında bulunan faktör II, VII, X ve doku faktörü gibi trombojenik maddelere bağlı dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişimi karakteristiktir (Eskiden sadece tromboplastin nedeniyle yazılıyordu).

6

İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

T Helper Lenfositler

	Th1 (Foliküler T Helper)
Üretilen majör sitokinler	IL-21, IL-4, IL-13
Hücreyi uyaran sitokinler	?
İmmünolojik reaksiyonu	Antikor üretimi
Etkili olduğu mikroorganizmalar	Ekstraselüler patojenler
Hastalıklarda rolü	Otoimmünite (otoantikor üretimi)

AŞIRI DUYARLILIK (HİPERSENSİTİVİTE) REAKSIYONLARI (ADR)

- ✦ Alerjik hastalıklar prototipik tip 2 inflamatuvar hastalıklardır; Th2, Tfh ve grup 2 innate (doğal) lenfoid hücreler (ILC) rol oynar. Bu yanıtlar topluca "tip 2 immün yanıtlar" olarak adlandırılır. Grup 2 innate lenfoid hücreler (ILC), Th2 ile aynı sitokinleri üretebilir
- ✦ Th1 ve ILC1 yanıtlarına tip 1 yanıtları, Th2, ILC2 ve Tfh aracılı yanıtlara tip 2 yanıt denir (Tip 1-2 hipersensitivite ile karıştırma).

SLE'DE GÖRÜLEN OTOANTİKORLAR

Sentromerik patern: Sentromerlere spesifiktir. Sistemik skleroz, primer biliyer kolanjit, Sjögren sendromu ve nadiren SLE'de görülebilir. Ayrıca Raynaud fenomeni ile saptandığında sistemik skleroz gelişimi açısından uyarıcıdır.

GREFT REJEKSİYON MEKANİZMALARI

Greft Rejeksiyonu Morfolojik Bulgular

Hiperakut Rejeksiyon	Akut Rejeksiyon		Kronik Rejeksiyon
Siyanotik, benekli görünüm ve anüri - Endotelde antikor birikimi + kompleman aktivasyonu → tromboz - Fibrin trombüs (glomerüler iskemik hasar)	Hücresel (T hücre)		- İntimal kalınlaşma, vasküler oklüzyon - GBM'de duplikasyon (peritübüler kapillerit ile) - Mezengiyal matris artışı - Glomerülit - İnterstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve arteriyoskleroz
	Tubulointerstisyel patern	Vasküler patern	
	- İnterstisyel inflamasyon - Tübülit - Endotelit	- Peritübüler kapillerit - Kompleman birikimi (peritübüler kapiller, glomerül)	

AMILOİDOZ SINIFLAMASI

Amiloidoz Sınıflaması

Klinikopatolojik sınıf	İlişkili hastalıklar	Majör fibril proteini	Kimyasal ilişkili prekürsör protein
Sistemik (jeneralize) Amiloidozis			
AL (amiloid hafif zincir) amiloidozu	Multiple miyelom ve diğer monoklonal plazma hücre proliferasyonları	AL	İmmünglobülin hafif zincirleri, başlıca kappa tipi
ATTR (transtiren)	Yaşlanma (erkeklerde >70 yaş)	ATTRwt	Transtiretin
AA (amiloid A) amiloidozu	Kronik inflamatuvar durumlar (örn. romatoid artrit, Crohn hastalığı)	AA	SAA (Serum amiloid A)
Herediter Amiloidozis			
Ailevi Akdeniz ateşi		AA	SAA
Ailevi amiloid nöropatileri (çeşitli tipler); kardiyak amiloidoz		ATTRv	Transtiretin (varyant)
Lokalize Amiloidozis			
Senil serebral	Alzheimer hastalığı	AP	APP (Amiloid Prekürsör Protein)
Endokrin	Tip 2 diyabet Tiroidin medüller karsinomu Langerhans adacıkları	ACal AIAPP	Kalsitonin Adacık amiloid peptidi
İzole atriyal amiloidozis		AANF	Atrial natriüretik faktör

AL TİP AMILOİDOZ (ESKİDEN PRİMER)

AA TİP AMILOİDOZ (ESKİDEN SEKONDER)

HEREDİTER FORM AMİLOİDOZLAR

Ailevi amiloidik polinöropati: OD geçer. **Mutant transtiretin** formları (**ATTRv**) periferik sinirler ve diğer dokularda amiloid oluşturur. **Ailevi kardiyomiyopatide** de bu tip **ATTRv** birikebilir.

SENİL KARDİYAK (SİSTEMİK) AMİLOİDOZ:

- Yaşlılarda sıklıkla doğal **transtiretin** birikir.
- Transtiretin amiloidi (ATTR)**, tiroksin ve retinol taşıyan bir plazma proteini olan transtiretinden oluşur. En yaygın formu **edinsel** olanıdır; bu formda normal (wild-type) transtiretin, genellikle 70 yaş üstü erkeklerde kalpte birikir (**ATTRwt**).
- Sistemik amiloidozun 2. sık nedenidir.

22Q 11 DELESYON SENDROMU

- 22q 11 delesyon sendromu yüz, kalp, timüs ve paratiroidleri etkilemektedir. Bu sendromda 2 hastalık ortaya çıkmaktadır;
 - DiGeorge sendromu:** 3. ve 4. farengeal cepler defektifdir. Timik hipoplazi, T hücre yetmezliği, paratiroid hipoplazisi ve hipokalsemi görülür.
 - Velokardiyofasial sendrom:** Konjenital kalp ve damar anomalileri, fasial dismorfizm ve gelişme geriliği yer alır.
 - 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarda **şizofreni ve bipolar bozukluk** gibi **psikotik hastalıkların** sıklığı artar.
- Bu sendroma sahip erişkinlerin %25'inde şizofreni, çocukların %35'inde hiperaktivite bozukluğu görülmektedir. 2q11 delesyonu olmayan DiGeorge sendromu vakalarının bir kısmında **TBX1 mutasyonları** saptanmıştır.

PRİMER İMMÜN REGÜLATÖR BOZUKLUKLAR (YENİ İMMÜN YETMEZLİK)

- Genetik mutasyonlarla ortaya çıkan ve bağışıklık sisteminin dengesiz çalışmasına neden olan yeni bir hastalık grubudur. Temel özellikleri:
- Otoimmünite, enfeksiyona yatkınlık ve lenfoproliferasyon** birlikte görülür; bazı hastalarda **kanser riski** de artar.
- Nedenleri arasında:
 - Sitokin sinyallerini artıran** mutasyonlar (STAT1, STAT3, JAK1)
 - Inhibitör sinyali azaltan** veya **uyarıcı sinyali artıran** değişiklikler (CTLA-4 eksikliği, APDS)
 - Regülatör T hücre fonksiyonunu bozan** mutasyonlar (FOXP3, STAT5B) yer alır.
- Genellikle **erken yaşta başlar**.
- Bazı olgular **JAK inhibitörleriyle** tedavi edilebilir.
- Kemik iliği nakli** çoğu vakada başarılı olmamıştır.

9**KALP HASTALIKLARI PATOLOJİSİ****KARDİYOMİYOPATİLER (KMP)**

İsim değişikliği: Aritmojenik Sağ Ventrikül Hipertrofisi, "**Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomyopatisi**" olarak değiştirilmiş.

RESTRIKTİF KMP

Restriktif KMP'de sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %45-90'dır (**eskiyen %35-55'ti**).

MYOKARDİT**Myokardit Nedenleri****Enfeksiyöz**

- Sars-COV2:** Bu enfeksiyonunda miyokardite bağlı kardiyak disfonksiyon olabilir ama nadirdir. Covid 19 hastalarında sıklıkla kalp bulguları mikrotrombüslerden kaynaklanan miyokardiyal nekroza bağlıdır.

10

DAMAR HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

ARTERİOSKLEROZ

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz Risk Faktörleri

Majör Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen (Yapısal): Aile öyküsü (en önemli bağımsız)

✦ Ateroskleroz esas olarak **elastik ve musküler arterleri** etkiler, hipertansiyon **küçük musküler arterler ve arteriyolları** etkiler.

- Ateroskleroz patogeneğinde inflamazom aktivasyonu **piroptozis** ile hücre ölüm yolağını tetikler.

ATEROSKLEROTİK PLAKTA GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

- **Plağın lümen bakan yüzünde yırtılma, ülserasyon ya da erozyon:** Bunlara bağlı olarak trombojenik maddeler açığa çıkar ve trombüs oluşabilir. Trombüse bağlı lümen kısmen ya da tamamen tıkanabilir. Bu durum küçük arterlerde gelişirse beslediği organda infarktüse neden olabilir. (myokard infarktüsü ve akut koroner sendromlar, stroke, periferik damar hastalığı) **Akut plak değişikliğini tetikleyen olaylar:** plak yapısı ve kompozisyonu; kan basıncı, platelet reaktivitesi, vazokonstriksiyon; adrenerejik stimülasyon; yoğun emosyonel stres
- **Anevrizma oluşumu:** Aterosklerotik plaklar lümeninden media tabakasına diffüzyon mesafesini artırır, **düz kas hücre iskemisine** yol açar, duvar zayıflaması ve **anevrizma** oluşumu ile sonuçlanır. Özellikle abdominal aorta gibi büyük arterlerde bu durum aort anevrizması ve diseksiyonuna neden olabilir.

VASKÜLİTLER

KAWASAKİ HASTALIĞI (MUKOKUTANÖZ LENF NODU SENDROMU)

✦ **Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C):** SARS-CoV-2 ile enfekte çocuklarda Kawasaki-benzeri hastalık olarak tanımlanmıştır.

MALİGN VASKÜLER TÜMÖRLER

ANJİOSARKOM

- **Endotel hücrelerinden** gelişen, prognozu kötü malign tümörlerdir. Yaşlılarda daha sık görülür.
 - Erişkinlerin **en sık primer** malign kalp tümörüdür. Sağ atriyum AV olukta, hemorajik kitle olarak görülür.
 - Dalağın **en sık non-lenfoid primer** malign tümörüdür.
- Hızlı gidişli fatal lezyonlardır. En sık izlendiği yerler deri, yumuşak doku, **meme ve karaciğerdir.**
- **Kötü diferansiye tümörlerde endotelial orijin immünohistokimyasal olarak CD31 veya von Willebrand faktör ile gösterilebilir.**
- Etiyoloji:
 - Kimyasallar (Arsenik, polivinil klorid ve Thorotrast; özellikle karaciğer)
 - Meme kanseri nedeni ile radikal mastektomi olmuş kişilerde lenfödeme bağlı (**Stewart-Treves sendromu**)
 - Vücutta kalan yabancı cisimler ve radyoterapi
- Mikrokopisinde diferansiyasyonun her derecesi görülebilir.
- Ayrıca meme kanserinde **radikal mastektomi sonrası** ipsilateral lenfödem zemininden **lenfanjiosarkom** gelişebilir. (Stewart-Treves sendromu) İnvasivdir ve metastaz yapar.

11

HEMATOPOETİK SİSTEM HASTALIKLARI
VE PATOLOJİSİ

LENFOİD NEOPLAZİLER

Neoplazmların Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırması

IV. Periferik T-Hücreli ve NK*-Hücreli Neoplazmlar

- Nodal T-foliküler helper hücreli lenfoma

V. Hodgkin Lenfoma

- Klasik alt tipler
 - Nodüler skleroz
 - Mikst sellülarite
 - Lenfositlen zengin
 - Lenfositlen fakir
- Nodüler lenfositik-predominant B hücreli lenfoma

PREKÜRSÖR LENFOİD NEOPLAZİLER

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ/LENFOMA (ALL)

- B-ALL'de PAX5, TCF3, ETV6, RUNX1, BCR::ABL1, KMT2A (eski adı MLL) ve PBX1 genlerindeki mutasyonlar sıktır.

ALL'de Prognostik Faktörler

İyi prognoz

- Yaşın 2-10 arasında olması

Kötü prognoz

- 2 yaşından küçük olmak
 - İnfantil ALL vakalarının büyük ölçüde KMT2A gen mutasyonu ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ilişkisi olmasından dolayı

MATÜR B HÜCRELİ NEOPLAZİLER

FOLİKÜLER LENFOMA

- **Genetik:**
 - KMT2D gen mutasyonu foliküler lenfoma patogeneğinde önemlidir.
 - Yaklaşık %25'inde EZH2 geninde mutasyonlar tespit etmiştir. EZH2 farklı histon modifiye edici enzimleri (epigenetik) kodlar. MYC translokasyonları edinen tümörlü hastaların prognozu özellikle kötüdür.
- **Morfoloji:**
 - SLL'de ise patern diffüzdü ama hücreler matüre yakın olduğu için iyi differansiye / prognozlu idi. Demek ki; hücre büyüklüğü paternden daha önemli bir prognostik göstergedir.

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA (DBHL)

- CD79B, MYD88, EZH2 ve NOTCH1/2 genlerindeki edinsel mutasyonlar saptanabilir.
- Bu lenfomanın önemli subtipleri:
- İmmün yetmezlik ile ilişkili büyük hücreli lenfoma:
 - Şiddetli T hücre yetmezliğinde ortaya çıkar (AIDS, allojenik kemik iliği trasnplantasyonu). EBV ile ilişkilidir.
- Primer efüzyon lenfoması:
 - Malign plevral efüzyon veya asit ile gelirler. İleri HIV enfeksiyonlarında görülürler. KSHV/HHV-8 etkendir.
- Primer Mediastinal Büyük B-Hücreli Lenfoma:
 - Genellikle mediastende büyük bir kitle olarak ortaya çıkar.

- Bazı durumlarda süperior vena kava sendromuna (yüzde ve boyunda şişlik) neden olabilir.
- Tümör hücreleri sıklıkla immün kaçışta rol oynadığı düşünülen **PD-L1** ekspresyon geninin amplifikasyonunu gösterir.
- **İntravasküler Büyük B-Hücreli Lenfoma:**
 - Nadirdir.
 - Ekstravazasyon yeteneği olmadığı için organlarda kitle oluşturmak yerine, vücut boyunca özellikle küçük venüllerin içinde büyür.
 - Hastalar genellikle lokalize olmayan santral sinir sistemi belirtileri ile başvurur.
 - Tanı genellikle cilt biyopsisi ile konabilir, ancak uzun yıllar boyu tanı zor olduğu için atlanabilir ve birçok vaka sadece postmortem incelemede teşhis edilir.
- **MYC ve BCL2 Yeniden Düzenlenmeleri Olan Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma:**
 - DLBCL'nin nadir ama oldukça agresif bir alt kümesidir.
 - MYC aşırı ekspresyonu nedeniyle olağanüstü yüksek büyüme hızları gösterir.
 - BCL2'nin anti-apoptotik etkileri nedeniyle tedaviye dirençlidir.
 - De novo (yeni ortaya çıkan) olarak gelişebileceği gibi, altta yatan bir foliküler lenfomanın dönüşümüyle de ortaya çıkabilir.

MATÜR T VE NK HÜCRELİ NEOPLAZİLER

YETİŞKİN T HÜCRELİ LÖSEMİ/LENFOMA

- Agresif formlarda **TP53** ve **CDKN2A** gibi tümör süpresör genlerdeki edinilmiş mutasyonların ve edinilmiş **kromozomal kopya varyantları** yaygın görülür.

EKSTRANODAL NK/T HÜCRELİ LENFOMA

- Patogeneizde **JAK/STAT** yolu, epigenetik düzenleyiciler ve **TP53** mutasyonları saptanabilir.

NODAL T-FOLİKÜLER HELPER HÜCRELİ LENFOMA (NTFHCL)

- Dönüşmüş T-foliküler helper (Tfh) hücrelerinden kaynaklanan bir periferik T-hücreli lenfoma alt tipidir.
- İmmün disregülasyon, klonal hematopoez ve EBV-kaynaklı B-hücre proliferasyonları ile yakından ilişkilidir.
- **Hipergammaglobulinemi ve otoimmün hastalık (otoantikörler, otoimmün sitopeniler)** riski artar.
- Burada sık görülen **TET2** ve **DNMT3A** gen mutasyonları, klonal hematopoezdeki en yaygın mutasyonlardır.
- **EBV Pozitif B-Hücre Proliferasyonları:** Etkilenen lenf düğümlerinde sıkça EBV-pozitif B hücreleri bulunur.
- Genellikle lenfadenopati, immün anormallikler, enfeksiyon veya inflamatuvar sitokin salınım semptomları ile başvurur.
- **CD4+ Tfh belirteçleri (PD-1, CXCL13, CXCR5, CD10, BCL6)** eksprese eden **CD4+ T hücre popülasyonu** izlenir. Ayrıca belirsiz nodüler/foliküler patern, artmış vaskülarite, EBV-pozitif immünoblastlar görülebilir.
- **Prognoz:** Değişkendir. Çoğunlukla yaşlı erişkinlerde görülür. Kemoterapiye yanıtlar genellikle **geçicidir**. Çoğu hasta tanıdan sonraki **5 yıl içinde hastalığa bağlı nedenlerle kaybedilir**.

HODGKİN LENFOMA (HL)

HL Sınıflaması:

- **Klasik HL (%90)**
 - Nodüler sklerozan HL (%65-70-en sık)
 - Karışık hücreli (mikst selüler) HL (%20-25-ileri yaşlarda sık)
 - Lenfosit zengin HL(%5)
 - Lenfosit fakir HL (%1-3)
- **Nodüler lenfositik-predominant B hücreli lenfoma (%10-en iyi prognozlu)**

HODGKİN LENFOMA

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin (**PD-1** blokerleri) tedavi yeri vardır. Hodgkin lenfomanın bu inhibitörlere çok duyarlıdır ve yeni tanı almış hastalarda bile bu durum geçerlidir. **PD-1 blokajı, Hodgkin lenfomada sadece dirençli vakalarla değil, hastalığın erken evrelerinde de kullanılabilir.**

MYELOİD NEOPLAZİLER

KLONAL HEMATOPOEZ

- **Tanım ve Yaygınlık:** Normal kan sayımı olan bireylerde bir kanser geninde en az bir edinilmiş patojenik mutasyon içeren hematopoietik hücre klonunun varlığı olarak tanımlanır. 50 yaşından önce nadir olup, 70 yaşında bireylerin yaklaşık %10'unda, 90 yaşında ise %30'unda görülür.

- **Patogenez:** Çoğunlukla sitozin veya metil-sitozinin spontan deaminasyonundan kaynaklanan mutasyonlarla ilişkilidir. En sık mutasyona uğrayan genler, DNA metilasyonunu düzenleyen tümör süpresör genleri olan **TET2** ve **DNMT3A**'dır.
- **Klinik Önemi:** Hematolojik neoplazm gelişme riskini artırır (yılda yaklaşık %1). Ayrıca **ateroskleroz, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıkların şiddetini artıran proinflamatuvar bir durum yaratır**. Özellikle TET2 mutasyonlarıyla ilişkili klonal hematopoezde, monositleri ve makrofajları proinflamatuvar uyarılara karşı aşırı duyarlı hale getiren epigenetik yeniden programlama söz konusu olabilir.
- **Tanısız Belirteçler:** Hastalar genellikle asemptomatik olup, kan sayımları normaldir. Artmış **kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW)** ilişkilidir.

KLONAL HEMATOPOEZ: KLİNİK ÖZELLİKLER

- **Tanıdaki Durum:** Tanı anında hastaların kan sayımları normaldir ve hematolojik anormalliklerle ilişkili semptomları yoktur.
- **Artmış Mortalite Riski:** Buna rağmen, klonal hematopoezli hastalar, kardiyovasküler hastalık ve diğer kronik inflamatuvar bozukluklar nedeniyle **kanser dışı mortalite riskinde artışa** sahiptir.
- **Laboratuvar Bulgusu:** Klonal hematopoez ile ilişkili bir laboratuvar bulgusu, **artmış eritrosit dağılım genişliği (RDW)** değeridir.
 - o Bu ilişkinin nedeni belirsizdir, ancak yüksek RDW de artmış **mortalitenin** bağımsız bir **prediktörüdür**.
- **Tanı Yöntemi:** Kanserlerin DNA dizilemesinin birçok merkezde rutin hale gelmesiyle, akciğer kanseri gibi solid tümörlerin kan hücreleriyle "kontaminasyonu" yoluyla **TET2 veya DNMT3A mutasyonları saptandığında** klonal hematopoez sıklıkla teşhis edilmektedir.

AKUT MYELOİD LÖSEMİLER (AML)

Akut Myeloid Lösemi (AML) Sınıflandırması

Sınıf	Prognoz	Morfoloji / Diğer Özellikler
I. Spesifik Genetik Anomalilere Sahip AML Alt Tipleri		
t(8;21) (q22;q22); RUNX1::RUNX1T1 füzyon geni içeren AML	İyi	Geniş myelositik maturasyon; Auer çubukları kolaylıkla görülür; sitoplazmik granül anomalileri
inv(16) (p13;q22); CBFB::MYH11 füzyon geni içeren AML	İyi	Myelositik ve monositik farklılaşma; eozinofilik prekürsörlerde bazofilik granül anomalileri
t(15;17) (q22;11-12); PML::RARA füzyon geni içeren AML	Çok iyi	Bireysel progranüositlerde sıklıkla demet halinde Auer çubukları; primer granüller genellikle belirgin, mikrograüler varyantta daha silik; yaygın DİK riski
t(11q23;q); KMT2A yeniden düzenlenmesi içeren AML	Kötü	Genellikle belirli düzeyde monositik farklılaşma
NPM1 mutasyonlu AML	İyi	DNA dizileme ile saptanır
Myelodisplazi ile ilişkili genetik anormallik taşıyan AML	Kötü	5q veya 7q kromozom delesyonu ya da aşağıdaki gen mutasyonları ile ilişkilidir: SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR, STAG2
II. Farklılaşmaya Göre Tanımlanan AML		
Minimally different AML (minimal farklılaşmış)	Orta düzey	Myeloperoksidaz negatif; myeloid antijenler akım sitometrisi ile gösterilebilir
AML without maturation (maturasyon göstermeyen AML)	Orta düzey	%3'ten fazla blast myeloperoksidaz pozitif
AML with maturation (maturasyon gösteren AML)	Orta düzey	Geniş myelositik maturasyon
Myelomonositik maturasyon gösteren AML	Orta düzey	Myelositik ve monositik farklılaşma
Monositik maturasyon gösteren AML	Orta düzey	Nonspesifik esteraz pozitif monoblastlar ve promonositler kemikte baskındır; kanda monosit veya blastlar görülebilir
Eritroid maturasyon gösteren AML	Orta düzey	Eritroid/myeloid alt tip: %50'den fazla displastik eritroid prekürsör ve >%20 myeloblast; saf eritroid alt tip: %80'den fazla eritroid prekürsör ve myeloblastsız
Megakaryositik maturasyon gösteren AML	Orta düzey	Megakaryositik kökenli blastlar hakimdir; GPIIb/IIIa antikorları ile saptanır; kemik iliği fibrozisi ile ilişkili olabilir, Down sendromunda sık

Klinik Bulgular:

- Miyelodisplazi ile ilişkili genetik anormalliklere sahip AML: yeni bir ana alt tip olup ve bu kategoriyle ilişkili spesifik gen mutasyonları: SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR veya STAG2 olarak belirtilmiştir.
- Patogeneze, TP53 mutasyonları "eritroid farklılaşma" ile ilişkilidir.
- Tanımlayıcı genetik değişiklikler varsa %20'den az blast ile AML tanısı konur.

MYELODİPLASTİK NEOPLAZMLAR (MDS)

- MDS'de trizomi 8 (myc kopya artışı), monozomi 5-7 ve 5q-7q-20q delesyonları görülebilir.

MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER**Miyeloproliferatif Hastalıkların Özellikleri**

Subtip	Mutasyon	Sıklık	Diğer
Eozinofili ve tirozin kinaz gen mutasyonları ile birlikte Miyeloid/lenfoid neoplaziler	Çeşitli füzyonlar - FGFR1 - PDGFRB - PDGFRA - JAK2	%100	

LANGERHANS HÜCRELİ HISTİYOSİTOZLAR

- En sık Ras mutasyonu, sonra BRAF ve MAPK1 gen mutasyonu saptanır (eskiden en sık BRAF'tı).

✦ Üç özel isim var → 2-10 yaşta görülür → Hand-Schüller-Christian hastalığı

Langerhans Hücreli Histiyositozların Özellikleri

Subtip	Seyir	Klinik
Letterer-Siwe (akut dissemine LHH) • Multifokal multisistem tutulum	Malign	• En az görülen! Agresif seyirli! • Genellikle 2 yaştan önce görülür. Rekürren otitis media ve mastoidit izlenir.
Eozinofilik granülom • Unifokal/multifokal unisistem tutulum	Benign	• En sık görülen! En iyi prognozlu!
Hand-Schüller-Christian • Multifokal unisistem tutulum	Malign	• Genellikle 2-10 yaş arası görülür • Çoğu olguda spontan regresyon görülür • Prognoz; eozinofilik granülomdan kötü, Letterer-Siwe' den iyidir

12**SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ****KONJENİTAL AKCİĞER HASTALIKLARI**

- Foregut kistleri: En çok hilum veya orta mediastene yerleşir. Kistin epiteline göre bronkojenik (en sık), özofageal veya enterik olarak sınıflanırlar. Nadiren trakea-bronşiyal sistemle bağlantılıdır. Yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel içerirler. Enfekte olabilirler. Cerrahi küratiftir.

AKUT AKCİĞER ZEDELENMESİ VE AKUT RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU (AAZ/ARDS)

Patogeneze: Sonuçta tip 2 pnömositlerde çoğalma görülür. Granülasyon dokusu oluşmaya başlar ifadesi kaldırıldı.

OBSTRÜKTİF VE RESTRIKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

AMFİZEM

İRREGÜLER (PARASKATRİSYEL) AMFİZEM

Amfizem Patogenezi:

- Ayrıca alveol epitel hücrelerini oksidatif stresten koruyan gen **NRF2**'dir. **NRF2'yi kodlayan NFE2L2 gen inaktivasyonu** gen mutasyonunda amfizem ile ilişkilidir. **NRF2 sigara ilişkili akciğer hastalıkları** gelişimi ilişkili **mutasyon** olarak bilinir.

BRONŞİAL ASTIM

Atopik Astım Patogenezi:

- Dokuda yerleşik grup 2 innate (doğal) lenfoid hücreler (ILC), Th2 ile aynı sitokinleri üretebilir ve astımın başlamasına katkıda bulunabilir. Th2 ve ILC2'ler aynı tip bağışıklık reaksiyonuna katıldıkları için bu tip bağışıklık yanıtına tip 2 immünite denir. **Th1 ve ILC1 yanıtına tip 1 yanıtı, Th2, ILC2 ve Tfh aracılı yanıtı tip 2 yanıtıdır.** (Tip 1-2 hipersensitivite ile karıştırma).

Astımda Genetik

- Adolesanlarda ve yetişkinlerde tedavisi zor ve **şiddetli astım tedavisi için, IL-4 reseptörü, IL-5 ve TSLP** gibi inflamatuvar mediyatörleri **hedef alan biyolojik tedaviler** mevcuttur.

KRONİK DİFFÜZ İNTERTİSYEL (RESTRIKTİF) AKCİĞER HASTALIKLARI

FİBROZAN HASTALIKLAR

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF)

- Progresif interstisyel pulmoner fibrozis** ve solunum yetmezliği ile giden bir hastalıktır.
- Hasarlanmış olan tip 1 alveol epitel hücrelerinden salınan fibrojenik **TGF-β** salgısı **fibrozis** oluşmasından sorumludur. Ayrıca bu hastalarda akciğerlerde fibrozisi inhibe eden caveolin-1 miktarında azalma saptanmıştır. **Aktive olmuş fibroblastlarda, PI3K/AKT** yolu üzerinden artan sinyalizasyon anormallikleri saptanmıştır.

PNÖMOKONYOZLAR

- Asbestin Maruziyetiyle Gelişen Patolojiler: Granülom yok !!! (granülom görülen → berilyozis)**
 - Sistemik otoimmün hastalıklarda ve kardiyovasküler hastalıklarda artış ifadesi kaldırılmıştır!!**

İLAÇ VE RADYASYON İLİŞKİLİ AKCİĞER HASTALIKLARI

- Nitrofurantoin** kullanımı **pulmoner fibrozise** neden olduğu tespit edildi.

AKCİĞER TÜMÖRLERİ

AKCİĞER KARSİNOMLARI (BRONKOJENİK KARSİNOMLAR)

- Etyolojide en önemli faktör **sigaradır**. Kadınlar sigarada bulunan karsinojenlere daha duyarlıdır. Sigara bırakılırsa akciğer kanseri gelişme riski azalır fakat sıfırlanmaz. Pasif içicilikte de risk artar.
- Sigara içenlerde ve içmeyenlerde en sık görülen akciğer kanseri adenokanserdir.**
- Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların neredeyse hepsi sigara içmektedir.**

Akciğer Kanseri Sınıflaması

Epitelyal Tümörler:	Nöroendokrin Tümörler:
Adenokarsinom: - Lepidik, asiner, mikropapiller, papiller veya solid (büyüme paterni) - İnvaziv müsinöz adenokarsinom - Minimal invaziv adenokarsinom (müsinöz olmayan, müsinöz) - Kolloid adenokarsinom - Enterik tip adenokarsinom - Fetal adenokarsinom	Nöroendokrin karsinom - Küçük hücreli karsinom - Kombine küçük hücreli karsinom - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Skvamöz Hücreli Karsinom Keratinizan, non-keratinizan, bazaloid	Karsinoid (nöroendokrin) tümör: - Tipik (düşük grade) - Atipik (intermediate grade)
Diğer Nadir Tipler: - Büyük hücreli karsinom - Adenoskuamöz karsinom - Sarkomatoid karsinom: pleomorfik karsinom, karsinosarkom, pulmoner blastoma	- Diğerleri: lenfoepitelyoma-benzeri karsinom ve NUT karsinomu - Tükürük bezi tipi tümörler: adenoid kistik karsinom, epiteliyal-myoepitelyal karsinom, mukoepidermoid karsinom

- Akciğer karsinoid tümörlerin derecelendirmesi (grade) morfolojik kriterlere göre yapılır. Diğer organ karsinoidlerinde kullanılan **tümör proliferasyon belirteçleri (Ki67)** kullanılmaz.

BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM

- Nöroendokrin kökenli olabilir ya da olmayabilir.

✦ Büyük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom farklı iki tümördür. Büyük hücreli karsinom morfolojik ve immünohistokimyasal olarak diferansiyasyon göstereyen hücrelerden oluşur. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ise nöroendokrin morfoloji ve immünohistokimyasal özellikleri gösterir.

- Nöroendokrin kökenli olmayan tipinin tanısı diğer histolojik tipler ekarte edilerek konulur. Nöroendokrin karsinomun sitolojik özelliklerini taşımayan ve glandüler ve skuamöz diferansiyasyon göstermeyen anaplastik hücrelerden oluşur. Kötü prognozludur.
- Hücreler **nöroendokrin markırlar**, **TTF-1** ve **p40** ile boyanmazlar.
- Hücreler büyük ve anaplastiktir; kannibalizm gösterirler. Dev hücreli, iğsi ve berrak hücreli formları da vardır.

Sınıflandırılmayan Bazı Tümörler

- Hamartom:** Hamartom denilse de 6p21 veya 12q14-q15. kromozomal aberasyonlarının görülmesi neoplazi olduğunu göstermektedir. **Koin** lezyon (etrafı kalsifiye lezyon) karakteristiktir. Yaşla sıklığı artar. Histolojide en çok **kıkırdak** içerir.
- Lenfanjiyoleiomyomatozis:**
 - Doğurma çağındaki **genç kadınları** etkiler.
 - Perivasküler epitelioid hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Bu hücreler TSC2 tümör süpresör gen mutasyonu içerirler. (**TSC2**, mTOR aktivitesini baskılar).
 - Bu hücreler melanosit ve düz kas markırları ekspres ederler.
 - Sonuçta kistik, amfizem benzeri boşluklar oluşur, lenfatik damarlar tıkanır.
 - Tümör hücreleri **östrojen reseptörü** içerebilirler.
 - Klinikte dispne ve spontan **pnömotoraks** görülür. Sadece akciğer transplantasyonu küratiftir.
- İnflamatuvar Miyofibroblastik Tümör:** **Çocukluk** çağında görülür (K = E). Çoğu kalsifikasyon içerir. **ALK** geni patogeneze rol oynar. Histolojide örümcek şekilli fibroblastlar vardır.

Malign mezotelyoma ile akciğer adenokarsinomu ayırımında İHK'sal panel

Akciğer Adenoca	Mezotelyoma
Asit mukopolisakkarit boyanma ⊖ Periferik keratin boyanma ⊖ Kalretinin ⊖ Sitokeratin 5/6; WT-1; D2-40 ⊖ BerEP4 ⊕	Asit mukopolisakkarit boyanma ⊕ Perinükleer keratin boyanma ⊕ Kalretinin ⊕ Sitokeratin 5/6; WT-1; D2-40 ⊕ Uzun mikrofilyament ⊕
Uzun mikrofilyament ⊖ Çokça tonofilament ⊖ Podoplanin ⊖ CEA ⊕ Klaudin 4 ⊕	Çokça tonofilament ⊕ Podoplanin ⊕ CEA ⊖ Klaudin 4 ⊖

- İmmünohistokimyasal boyalarla akciğer adenokarsinomundan ayırabiliriz. **Mezotelyomaların çoğu** keratin, WT-1, kalretinin, podoplanin ile pozitif boyanır; adenokarsinomların aksine **Claudin 4** ve **BerEP4** (Epitelyal Hücre Adezyon Molekülüne karşı antikor) gibi epitelyal farklılaşma markırları **negatiftir**.
- Benign mezotelyoma (soliter fibröz tümör)** → CD34 (+) / Keratin (-)
- Malign mezotelyoma** → CD34 (-) / Keratin (+)

ÜST SOLUNUM YOLU LEZYONLARI

SİNONAZAL PAPİLLOM (SCHNEIDERIAN PAPİLLOMA)

- **Üç formu vardır; İnvert (veya endofitik – en yaygın varyant), onkositik veya ekzofitik olabilirler.**
- **Endofitik formu alttaki stromaya invajine olabilir. Benign olmasına rağmen lokal agresif olup orbita ve kafa tabanına invaze olabilir. %5 vaka malignleşir. Çoğu endofitik papillomlar EGFR mutasyonu içerir. Bir kısmında HPV 6-11 izole edilmiştir.**

NAZOFARİNGEAL ANJİOFİBROM

- **CTNNB1 geninde, β-katenin proteinini kodlayan mutasyonlar, sporadik nazofaringeal anjiyofibromların çoğunda mevcuttur.**
- **FAP sendromunun bir parçası olarak görülebilir.**

OLFAKTÖR NÖROBLASTOM (ESTEZYONÖROBLASTOM)

- Nadir izlenen, ileri derecede malign gidişli bir tümördür. Nöroblastlara benzeyen küçük yuvarlak hücrelerden oluşan hücre kümelerinden oluşur. **Olfaktör nöroblastomlar, mukozadaki nöroektodermal kökenli olfaktör hücrelerden, özellikle nazal kavitenin üst kısmı ve kribriform plaka bölgesinden köken alır. Her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık 50'li ve 60'lı yaşlarda ortaya çıkar. Hastalar genellikle burun tıkanıklığı ve/veya epistaksis (burun kanaması) ile başvururlar.**
- Tüm diğer küçük hücreli tümörle ayırıcı tanıya girer. Tümör nöroendokrin hücrelerden köken aldığından immünohistokimyasal olarak NSE (nöron spesifik enolaz), S-100, kromogranin, sinaptofizin, CD56, **INSM1** pozitifliği tipiktir.

LARİNGS TÜMÖRLERİ

LARİNGEAL SKUAMÖZ PAPİLLOM VE PAPİLLOMATOZİS

- En önemli etiyolojik faktör **HPV 6-11**'dir.
- **HPV (+) kişiyle temas ile veya doğum kanalından geçer. Sıklıkla nükseder, malign transformasyon nadirdir ve sigara içenlerde veya radyasyon maruziyetinde görülür.**

13

BÖBREK HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

NEFROTİK SENDROMLA SEYREDEN GLOMERÜLONEFRİTLER

MİNİMAL DEĞİŞİKLİKLERLE BİRLİKTE DİFFÜZ PODOSİTOPATİ (MİNİMAL DEĞİŞİKLİK HASTALIĞI (LİPOİD NEFROZ))

- **İmmünfloresan mikroskop negatif olabilir, ancak sıklıkla kompleman aktivasyonu olmaksızın, podositler üzerinde IgG için belirgin olmayan, difüz (yaygın), global, ince granüler boyanma gözlenir.**

FSGS SINIFLAMASI VE TİPLERİ

Kollaps Glomerülopatisi:

- FSGS'nin daha şiddetli bir formu olup prognozu **kötüdür.**
- Glomerüler yumağın kollapsı ve visseral epitel hücrelerinin hipertrofi ile karakterizedir.
- **HIV ilişkili nefropati (HIVAN), Covid-19 ilişkili nefropati (COVAN), yüksek riskli APOL1 allelleri taşıyan hastalar, pamidronat hasarı, vaskülo-oklüzif hastalıklar ve renal infarktüs ile ilişkili olabilir.**

MEMBRANÖZ NEFROPATİ

- Hastaların %60-70'i **M tipi fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R)** karşı gelişen antikorlarla oluşur.
- Ayrıca **NELL1, THSD7A, EXT1/2'ye karşı antikorlar da görülebilir.**

İMMÜN KOMPLEKS ARACILI MPGN

C3-BASKIN GLOMERÜLOPATİ

- Dens depozit hastalığı** (eskiden tip II MPGN olarak adlandırılırdı) ve **C3 glomerülonefriti (C3GN)** içerir.

DENS DEPOZİT (YOĞUN BİRİKİM) HASTALIĞI

- Elektron mikroskopisinde GBM'nin lamina densası** içeriği bilinmeyen materyal birikimi sonucunda **düzensiz, şerit şeklinde oldukça elektron yoğun yapılara** dönüşür.
- Çift kontür ya da tramvay rayı** görünümüne ek olarak **kurdele benzeri (Ribbon-like) birikim** olur.
- Dens depozit hastalığının birikimleri apolipoprotein E'den zengindir.**

C3 GLOMERÜLONEFRİT (C3GN)

- Ultrastrüktürel olarak **belirsiz sınırlı, bulutsu mezanjial, intramembranöz ve subendotelyal birikimle** karakterizedir.

HIZLI İLERLEYEN (KRESENTİK) GLOMERÜLONEFRİT

Rapidly Progressive (Kresentik) GN

Tip II RPGN (İmmün kompleks): - Fibriler glomerülonefrit - C3 glomerülonefrit

ALPORT SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

- GBM proteinlerini kodlayan gen mutasyonlarının neden olduğu hastalıklardır.
- Bu gruptaki hastalıklar **Alport sendromu** ve **ince membran hastalığı (benign familial hematüri)** hastalığıdır.

İNCE MEMBRAN HASTALIĞI (BENİGN FAMILİYAL HEMATÜRİ)

- GBM'nin **diffüz incilmesi** ile karakterizedir. **Çoğunlukla otozomal kalıtım** gösterir.
- Hafif veya orta derecede proteinüri görülebilir ancak renal fonksiyonlar normaldir.
- Familiyal asemptomatik hematürinin sık nedenlerindendir bilgisi ve prognoz mükemmeldir ifadesi kaldırıldı.**

RENAL PAPİLLER ADENOM

- Renal tübüler epitelden gelişen, otopsi serilerinde %7-22 oranında saptanabilen bir tümördür.
- Genellikle **1,5 cm'nin altında, kortekste** yerleşmiş, sarı-gri renkli iyi sınırlı nodüler lezyonlardır.
- Mikroskopik olarak dallanmış papiller yapılar içerir.
- Şu ifadeler kaldırıldı:**
- Renal papiller adenomlar potansiyel olarak malign kabul edilirler.**
- Prognozda en önemli faktör tümörün çapıdır. 3 cm'nin üzerinde olanlarda metastaz riski yüksektir.**

14

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PATOLOJİSİ

ORAL KAVİTENİN ÜLSERATİF VE İNFLAMATUAR LEZYONLARI

FİBRÖZ PROLİFERATİF LEZYONLAR

- **İrritasyon Fibromu:** Travmatik fibrom veya fokal fibröz hiperplazi olarak da adlandırılır. Genellikle **yanak mukozasında (ısırık hattı boyunca)** veya **diş etinde** görülen, **fibroz bağ dokusundan oluşmuş submukozal nodüler bir kitledir**. Tekrarlayan travmaların tetiklediği **reaktif bir süreç** olduğu düşünülmektedir. Tedavisi cerrahi eksizyondur.
- **Piyojenik Granülom:** **Çocukların, genç erişkinlerin ve hamile kadınların (gebelik tümörü) diş etlerinde** görülür. Bu **ekzofitik inflamatuvar lezyon**, **kırmızıdan mora kadar** renkte olabilir ve sıklıkla ülseredir. Hızla büyümesi durumunda **malignite ile karışabilir**. Histolojik olarak, **organize granülasyon dokusunun yüksek damarlanmış proliferasyonlarıdır**. Piyojenik granümler kendiliğinden gerileyebilir, yoğun fibröz kitlere dönüşebilir, veya **periferik ossifiye fibromaya** dönüşebilir. Tedavisi cerrahi eksizyondur.
- **Periferik Ossifiye Fibroma:** **Sık görülen ve reaktif olduğu düşünülen bir diş eti büyümesidir** (neoplastik değil). Bazıları, uzun süreli bir piyojenik granülomdan köken alırken, bir kısmı ise periodontal ligaman hücrelerinden (**kendiliğinden**) gelişir. Kırmızı, ülserli ve nodüler lezyonlardır. En sık **genç kadınlarda** görülür. **Nüks oranı %15-20** olduğundan, **periosta kadar uzanan tam cerrahi eksizyon** gereklidir.
- **Periferik Dev Hücreli Granülom:** **Ağız boşluğunda nadir görülen** ve büyük olasılıkla **reaktif inflamatuvar bir süreç** olan bir lezyondur. Genellikle **sağlam diş eti mukozasıyla örtülüdür**, ancak **ülserasyon** da olabilir. Histolojik olarak, **fibroanjiyomatoz stroma** ile ayrılmış **multinükleer, yabancı cisim tipi dev hücre agregatları** içerir. Kapsülü yoktur. Ancak genellikle **iyi sınırlıdır ve kolaylıkla çıkarılabilir**. Ayırıcı tanıda brown tümör (hiperparatiroidi) ve santral dev hücreli tümör yer almaktadır.

HAİRY (TÜYLÜ) LÖKOPLAKİ

- Ayırt edici mikroskopik görünüm, **hiperparakeratoz** ve **akantozis** ile birlikte, **Str. spinosum üstünde "balon hücreleri"** bulunmasıyla karakterizedir.

LÖKOPLAKİ

- Eritroplaki ve lokoplaki sıklıkla ileri yaşta görülür ve erkekte daha sıktır.
- Ağız boşluğunun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir; ancak en sık: **Yanak mukozası, ağız tabanı, dil alt yüzeyi (ventral yüz), damak ve diş etinde** görülür.
- Bu lezyonların **%5 ila %25'i premaligndir (SCC gelişimi)**.

ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

- En sık görülen oral kavite malignitesidir. Hemen daima 40 yaşından sonra görülür.
- **Risk faktörleri:**
 - Lökoplaki
 - Eritroplaki
 - Tütün
 - Alkol
 - HPV (tip 16,18)
 - Kronik irritasyon
 - Aktinik radyasyon (güneş ışığı) - Özellikle alt dudak kanseri
- Baş-boyun bölgesindeki skuamöz hücreli karsinom, HPV ilişkili ve HPV ilişkisiz olmak üzere ikiye ayrılır.
- **TP53 (en sık), CDKN2A, PIK3CA, NOTCH1 ile kadherin ailesinden FAT1 mutasyonları** görülebilir.
- **HPV negatif tümörler**, HPV pozitif olanlara kıyasla daha fazla somatik mutasyon içerir
- **HPV-negatif, keratinize SCC:** Sıklıkla **dil alt yüzeyi (ventral), ağız tabanı, alt dudak, yumuşak damak, diş eti** yerleşimlidir. Genellikle **lökoplaki** veya **eritroplaki** gibi premalign lezyonlardan gelişir. **Predispozan lezyon tam kat displaziye (karsinoma in situ)** ilerleyebilir veya direkt olarak **alt bağ dokusuna invazyon** gösterebilir. Genellikle **önce lokal olarak infiltre** olur, ardından metastaz yapar. Histolojisi; **iyi diferansiyeden, anaplastik ve sarkomatoid** alt tiplere kadar değişebilir. **Histolojik diferansiyasyon derecesi (keratinizasyon düzeyi), tümör davranışı (büyüme hızı)** ile ilişkili değildir.

- **HPV ile ilişkili SCC:** Genellikle **keratinize olmayan** tümörlerdir. En sık görüldüğü yerler; **tonsil kript epitelinde, dil kökü, yumuşak damak ve farenks'tir. Sıklıkla belirgin bir displastik (prealign) lezyon olmadan gelişir. p16 proteininin yüksek ekspresyonu, HPV varlığı ile güçlü ilişkilidir.**
- Ağız kanserleri en sık **servikal lenf nodlarına, uzak metastaz olarak mediastinal lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemiğe** metastaz yapar.
- Çoğu zaman **primer lezyon tanındığında uzak metastazlar da mevcuttur.**

✦ Orofaryngeal kanserlerinin en sık nedeni yüksek riskli HPV (özellikle HPV-16) enfeksiyonudur.

TÜKRÜK BEZİ HASTALIKLARI

İNFLAMASYONLARI

SİALADENİT

- Sialadenitin **sık** nedeni mukoseldir. Genelde travma ile birlikte. En sık alt dudakta görülür. Her yaşta görülebilir. Mavi fluktuasyon veren şişlik şeklinde görülürler.
- Viral etkenli bir hastalık olan **kabakulak (etken paramiksovirüs)** sık görülür ve parotisi tutar.
- Sjögren sendromu otoimmün sialadenit yapar.
- Bakteriyel sialadenitler sıklıkla taş nedenli obstrüksiyonla (**sialolitiazis**) olur. Etken S.aureus ve Strep. viridans'tır.
- Sialolitiazis en sık **submandibular bezde** oluşur.

Sık Görülen Tükürük Bezi Tümörleri

Benign		Malign	
Pleomorfik adenom	Kanaliküler adenom	Mukoepidermoid karsinom	Tükürük bezi kanal karsinomu
Warthin tümörü	Bazal hücreli adenom	Asinik hücreli karsinom	Pleomorfik adenom ex karsinom
Onkositom	Diğer adenomlar	Adenoid kistik karsinom	Diğer karsinomlar

ADENOİD KİSTİK KARSİNOM

- Parotis harici; **özellikle minör tükürük bezlerinin en sık malign tümörüdür.** Ayrıca lakrimal gland, nazofarinks, nazal kavite, sinüsler ve akciğere de yerleşebilir.
- Özellikle **perinöral invazyon (pankreas ve prostat kanseri gibi)** oluşturması ile tanınır, bu nedenle çok ağırlı olabilir. Parotis kaynaklılara göre daha kötü prognozudur.
- **Histolojik olarak silindroma ile karışır.**
- **MYB-NFIB** gen rearanjmanı bu tümörün bir alt grubunda görülür. Bir kısmında, **aktive edici NOTCH1 mutasyonları** tespit edilmiştir. **NOTCH1 mutasyonlu** tümörlerde **sağkalım oranları daha düşüktür.** Bu tümörler, özellikle **kemik ve karaciğere metastaz eğilimi** gösterir.

ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

ÖZOFAGUS TIKANIKLIKLARI

AKALAZYA

- **Primer akalazy** nadirdir ve dilatasyonu sağlayan NO üreten nöronlar defektiftir. İdiopatikdir bilgisi kaldırılmıştır.

ÖZOFAJİTLER VE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

REFLÜ ÖZOFAJİT

- **Gastro-özofageal reflüde,** semptomların şiddeti ile histolojik hasar arasında korelasyon yoktur. Tanı için endoskopi ve biyopsi gerekmez.

BARRET ÖZOFAGUSU (BARRET DİSPLAZİSİ)

- **Mikroskobik olarak** skuamöz epitelin yerini **goblet hücreleri** içeren **intestinal tip kolumnar epitel** alır. Epitelde displazi sık görülür. Goblet hücreleri **Barrett özofagusu** için tanısaldır; bu hücreler, soluk mavi renkte boyanan belirgin mukus vakuolleri içerir ve sitoplazmanın geri kalanına **şarap kadehi** şeklinde bir görünüm kazandırır. Displazi low grade-high grade olarak ayrılır.

GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI

- Mikroskobik değişiklikler deri tutulumuna benzer. Belirgin akut inflamatuvar infiltratlar olmaksızın mukozal atrofi, submukozal fibrozis ve bazal hücre apoptozisi ile karakterizedir.

ÖZOFAGUS TÜMÖRLERİ**SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM (SCC)**

- **Risk Faktörleri:** Alkol ve tütün kullanımı, HPV, fakirlik, kostik özofagus yaralanması, **akalazya**, **Plummer-Vinson sendromu**, **sıcak içecek tüketimi**, asetaldehit içeren fermente süt (Mursik) ve mediastene radyoterapi alınmasıdır. **Tylosis OD** geçen el içi-ayak tabanında hiperkeratoz ile karakterize bir hastalıktır ve **riski çok artırır**.

Skuamöz hücreli karsinomunun (SCC) birkaç moleküler genetik alt tipi vardır:

- **Birinci alt tip, baş ve boyun bölgesi skuamöz hücreli karsinomlarında** da görülen mutasyonlarla örtüşen değişikliklerle karakterizedir. Bu grupta özellikle **oksidatif stres yanıtlarını düzenleyen Nrf2 yollarıyla** ilişkili genlerde mutasyonlar bulunur.
- **İkinci alt tip, Nrf2 yolak gen mutasyonları içermez**, ancak belirgin **immün hücre infiltrasyonu** ve **artmış kaspaz-7 (executioner caspase-7) parçalanması** gösterir.

Bu iki alt tip, **kromozomal olarak kararsız** olup, hücre farklılaşması ve hücre döngüsü düzenlemesi ile ilişkili genlerde ortak **mutasyonlar veya amplifikasyonlar** taşır.

- Daha nadir görülen **üçüncü moleküler alt tip** ise genellikle **SMARCA4** (kromatin yapısını düzenler) geninde **missense mutasyonları** ve ayrıca **PIK3CA** ya da **PTEN** genlerinden birinde mutasyon içerir. Ancak bu alt tip, ilk iki alt tipin aksine **kromozomal olarak stabildir**.

ADENOKARSİNOM

- **Risk faktörleri;** Reflü ve **alt özofagus sfinkteri basıncını azaltan diğer nedenlerdir** (obesite, sigara kullanımı, nitrozaminler, radyasyon maruziyeti). Skuamöz hücreli karsinomunun aksine, **alkol kullanımı, adenokarsinom risk artışıyla ilişkili değildir**.
- Buna karşılık, **taze meyve, sebze, tam tahıllar, lif, C ve B6 vitaminleri ile folat** açısından zengin diyetler, bu riski azaltır. Bazı **Helicobacter pylori serotipleri**, muhtemelen **mide atrofisine** neden olarak asit sekresyonunu azaltıp reflü kaynaklı özofagus hasarını sınırladıkları için, **özofagus adenokarsinomu riskini azaltma** ile ilişkilidir.

OTOİMMÜN GASTRİT

- **H. pylori** ve **NSAİİ** kullanım sonrası, **otoimmün atrofik gastrit**, kronik gastritin en sık görülen nedenidir.
- **Otoimmün Atrofik Gastritin Karakteristik Özellikleri:**
 - **Oksintik atrofi**, goblet hücrelerinin varlığıyla tanınan **intestinal metaplazi** ile ilişkilidir ve **mide adenokarsinomu riskinde belirgin artışla** karakterizedir. **Adenokarsinom riski**, en fazla otoimmün metaplastik atrofik gastritte görülür.
 - **H. pylori gastritine** özgü olan **yüzeyel lamina propria inflamasyonunun** aksine, **otoimmün atrofik gastritte inflamasyon daha derindedir** ve **gastrik glandlar üzerinde yoğunlaşmıştır**; ayrıca **nötrofiller** belirgin değildir.

H.pylori ve Otoimmün Kronik Gastritin Karakteristik Özellikleri

Özellik	H. plori gastriti	Otoimmün atrofik gastrit
Asit salgısı	Artmış- hafif azalmış (Gastrin düzeyi normal-artmış)	Azalmış

Kronik Gastrit Komplikasyonları

- ✦ **Mukozal atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve gastritis sistikadır.**

Diğer Gastrit Tipleri**Lenfositik Gastrit**

Erişkin kadınlarda daha fazladır.

MİDENİN MALİGN TÜMÖRLERİ

GASTRİK ADENOKARSİNOM

- **En sık malign tümör adenokarsinomlardır.** Bunu lenfomalar ve mezankimal malign tümörleri izler.
- **En sık küçük kurva tür üzeri antropilorik bölgede yerleşirler.**
- **Gastrik kardiya ve distal özofagus adenokarsinomları,** genellikle **TP53** ve **KRAS** mutasyonları ile birlikte **intestinal tip morfoloji** gösterirler ve **benzer klinik davranışlar** ile **tedavi yanıtları** sergilerler.
- **Büyük kurvatür en az görülen yerleşim yerlerinden biridir ama bunların malign ülser olma oranları daha yüksektir.**

İki morfojik tip izlenir (Lauren sınıflaması):

- **İntestinal Tip:**

- Sıklıkla **kronik gastrit** zemindeki **intestinal metaplazi, displazi ve adenomlardan** gelişir. İntestinal metaplazi komplet ve inkomplet olabilir. İnkomplet metaplazi daha tehlikelidir.
- Diffüze göre daha **iyi differansiyedir** ve ekspansif büyüme özelliğindedir. Görülme sıklığı azalmaktadır.
- **50 yaş** üzerinde ve daha çok **erkeklerde** izlenir.
- Histolojik olarak glandlar ve solid adacıklar oluşturan malign tümör hücrelerinden oluşur. Hücreleri bağırsak epitel hücrelerini andırır.

İntestinal tip mide kanserleri, üç ana moleküler alt tipe ayrılır;

1. **Kromozomal instabilite (CIN)**
2. **Mikrosatellit instabilitesi (MSI)**
3. **Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili tümörler.**

1. CIN (Kromozomal İstabilite) Alt Tipi:

- **Aneuploididir** (anormal kromozom sayısı) ile karakterizedir.
- **Reseptör tirozin kinaz-RAS** sinyal yolunu aktive eden mutasyonlar içerir:
 - **ERBB2 (HER2), EGFR, MET, KRAS, VEGFA** da fonksiyon kazancı mutasyonları bulunur.
- Ayrıca **Wnt** yolu genlerinde (örn. **APC, CTNNB1**), **TGF-β** yolu genlerinde (**SMAD2, SMAD4**), **TP53**'te mutasyonlar sık görülür.
- En çok **antrum ve pilorik kanalda** görülür.

2. MSI (Mikrosatellit İstabilitesi) Alt Tipi:

- Daha çok **midenin korpusunu** (gövdesini) tutar.
- Genellikle **MLH1** geninin **inhibe olması** ile ilişkilidir. Bu durum, **CpG** adası **hipermetilasyon** fenotipinin (**CIMP**) bir parçasıdır. Benzeri **MSI** kolon kanserlerinde de görülür (DNA onarım protein mutasyonu olmadan).
- Ayrıca, **BRAF** mutasyonları ve **mitoz düzenleyici gen** mutasyonları yaygınken **TP53** ve **KRAS** mutasyonları ise nadirdir.

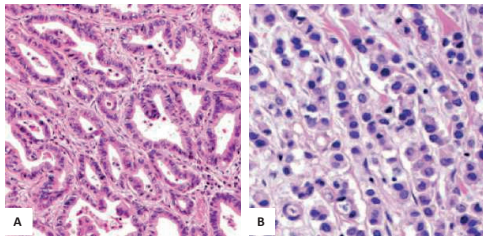
3. EBV-pozitif mide kanserleri:

- Tüm mide kanserlerinin yaklaşık %10'u bu gruptadır.
- Genellikle **fundus ve proksimal mide korpusu bölgesindedir.**
- **MSI** tümörlerine kıyasla daha yaygın şekilde **promotör hipermetilasyonu** gösterirler.
- **CDKN2A** inhibe olmuştur, ancak **MLH1** inhibe olmamıştır.
- Sıklıkla **PIK3CA** mutasyonları, **PD-L1/PD-L2** ekspresyon artışı görülür. Bu durum **Lenfositik infiltrasyonların** nedenini ve **İmmün kontrol noktası inhibitörlerine** verilen olumlu yanıtı açıklayabilir.

- **Tümör** sıklıkla **polipoid** veya kenarları kalkık ortası çökük lezyon (**ülser**) olarak görülür.
- **Diffüz Tip:**
 - Kronik gastritle ve *H. pylori* ile ilişki göstermez.
 - **CDH geni (E-cadherin)** mutasyonu ve **A kan grubu** riski artırır. Sporadik diffüz mide kanserleri ise ayrıca **RHOA** mutasyonları veya **CLDN18-ARHGAP26** füzyonları ile ilişkilidir.
 - **Kötü** differansiyedir (sıklıkla **taşlı yüzük hücre tipinde**) ve infiltratif büyüme özelliğindedir.
 - Kadın ve erkekte eşit, gençlerde daha sık görülür.
- Histolojisinde tümör hücrelerinin mide duvarına tek tek dağıldıkları, intestinal tiptekinin aksine gland oluşturmadıkları görülür. Sıklıkla **desmoplastik** reaksiyon içerirler.
- Özel bir tipi; tümör hücre sitoplazmalarında müsin vakuolleri görülen (asla ekstrasellüler değil) ve bu yüzden çekirdeği kenara itilmiş görünümde hücrelerle karakterize **taşlı yüzük hücreli** tiptir. Bu tipin hücreleri mide epitel hücrelere benzer.
- Mide kanserlerinde başlangıçta sıklıkla atrofi - displazi bulunur, takiben erken gastrik karsinom gelişir ve sonuçta bu lezyon ileri karsinomlara döner.

Gastrik Adenokarsinomların Lauren Sınıflaması

	İntestinal Tip Mide kanseri	Diffüz Tip Mide Kanseri (GENETİK!!!)
Kronik gastrit ilişkisi	Kronik gastrit zemininde intestinal metaplazi, displazi ve adenomlar öncüdür.	Kronik gastrit ile ilişki göstermez.
Differansiyasyon	Diffüz tipe göre daha iyi diferansiyasyon gösterir.	Kötü diferansiyedir.
Yaş ve Cinsiyet	İleri yaş erkeklerde daha sık	Kadın ve erkeklerde benzer oranlarda ve daha çok gençlerde görülür.
Predispozan Gen Mutasyonu	WNT gen yolağında mutasyon; bu mutasyon neticesinde APC gen mutasyonu ve beta-kateninde artış	CDH geni (E-cadherin) mutasyonu
Histoloji	Histolojik olarak glandlar ve solid adacıklar oluşturan malign tümörlerden oluşur. Hücreler bağırsak epitel hücrelerini andırır.	E-cadherin kaybına bağlı hücreler tek tek dağılır, gland oluşumu beklenmez. Tümör hücrelerinde münis vakuoller çekirdeği köşeye iterek tipik taşlı yüzük görünümüne neden olur.



Resim: Gastrik adenokarsinom; A. İntestinal tip, B. Diffüz tip

- Gastrik karsinomlar **invazyon derinliğine göre** erken ve ileri mide kanseri olarak sınıflandırılır:
 - Erken mide kanseri:** Lenf nodu metastazına bakılmaksızın invazyon derinliği en fazla **submukozaya sınırlı** olan tümörlere denir. Tedavi edilmezse ileri mide kanserlerine dönüşür. Prognozu **çok iyidir**. Cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları %90'ın üzerindedir.

Erken Mide Kanseri

- Lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın mukoza-submukozaya sınırlı kanserdir. İyi prognozludur.
- Tip 1: Yüzeye doğru polipoid çıkıntı yapar
- Tip 2: Yüzeyeldir, hafif eleve veya deprese olabilir
- Tip 3: Ülseredir.

- İleri mide kanseri:** Lenf nodu metastazına bakılmaksızın invazyon derinliği submukozayı aşmış kanserlerdir. Prognozları kötüdür. 5 yıllık sağ kalım oranları %20'nin altındadır.
- Mide karsinomlarında makroskopik olarak şu büyüme patternleri (Borrmann) izlenir:
 - Polipoid**
 - Ülserovejetan (en sık)**
 - Ülseroinfiltran**
 - Diffüz infiltratif (Linitis plastika) (matara mide):** Mide duvarını yaygın ve tam kat tutan ve rijit kalınlaşma yapan yayılım paternidir. Akciğer ve meme tümörlerinin mide metastazları da bu tipte olabilir. Diffüz tip mide karsinomu (özellikle **taşlı yüzük hücreli tip**) bu patterni sever.
- Mide tümörlerinde %50 **CEA** ve %30 **CA19-9** yüksek olarak saptanır.
- Tüm gastrik karsinoma varyantları midenin tüm katlarını geçerek serozaya ulaşır bölgesel (en sık metastaz) ya da uzak lenf nodlarına metastaz yapabilir. Bazen en erken lenf nodu metastazı supraklavikular lenf nodudur (**Virchow nodu**).
- Taşlı yüzük hücreli mide kanseri overlere metastaz yaparsa Krukenberg tümörü olarak bilinir. Krukenberg tümörü en sık mide kanserine ikinci sıklıkla kolon kanserine sekonder oluşur.
- Aksillaya metastaz yaparsa **Irish**, göbek çevresine metastaz yaparsa **Sister Marry Joseph** ve rektuma metastaz yaparsa **Blumer's shelf** denir.
- Mide kanserinde **en güçlü prognostik** göstergeler, **invazyon derinliği ile lenf nodu ve uzak metastazların yaygınlığıdır**.

Gastrik Karsinomlarda Görülmesi Beklenen Paraneoplastik Sendromlar

- Deri sendromları:** Akantozis nigrikans, dermatomiyozi, sirsinat eritem, pemfigoid, seboreik keratoz (Lesser-Trelat bulgusu).
- Santral sinir sistemi bulguları:** Demans, serebellar ataksi.
- Farklı sistemler:** Tromboflebit, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, membranöz nefropati.

GASTRİK LENFOMA

• **MALT Lenfoma (MALToMa):**

- En sık t(11;18) görülür. Daha az oranda t(1;14), t(14;18) ve t(3;14) saptanabilir.
- Histolojik olarak, **mide MALToması, lamina propria yoğun lenfositik infiltrasyon** şeklinde görülür. **Neoplastik lenfositler, mide glandlarını infiltre ederek lenfoepitelyal lezyonlar** oluşturur. Tümör hücreleri CD20 ve CD 19 pozitifdir; CD5, CD10, BCL-6, Cyclin D1 negatifdir. CD43 pozitifliği sıktır.

İNCE BAĞIRSAK VE KOLON HASTALIKLARI

MALABSORBSİYON VE DİYARE

ÇÖLYAK HASTALIĞI (GLUTEN DUYARLI ENTEROPATİ)

- Çölyak hastalığı, çevresel bir uyarana (glüten), genetik yatkınlığa (HLA DQ2/8) ve doku transglutaminaz 2'ye (TG2) bağlı olarak gelişen immün kökenli bir enteropatidir. Buğday, arpa, çavdar gibi gluten içeren gıdalarda gliadine karşı gelişen immün aracılı bir bozukluktur.

MİKROVİLLUS İNKLÜZYON HASTALIĞI (DAVIDSON HASTALIĞI)

- Anormal veziküller, elektron mikroskobu ile veya fırçası kenar proteini villin için yapılan immün boyama ile tanımlanabilir. CD10 immünohistokimyası, hem mikrovillus inklüzyonlarını hem de diğer sitoplazmik yapıları boyadığı için tanıda da kullanılmaktadır.

ABETALİPOPROTEİNEMİ

- Trigliserit açısından zengin lipoproteinleri birleştirememe ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Bu durum, mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTP) genindeki bir mutasyondan kaynaklanır.

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI (İBH)

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etiyopatogenez

- Genetik:**
 - NOD2** (en önemli), **ATG16L1**, **IRGM** mutasyonları yalnızca Crohn hastalığında görülür.
 - HNFA** ve **ECM1** genleri ise yalnızca ülseratif kolit gelişimi ile ilişkilidir.
 - IL-23 reseptör** polimorfizmleri hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığında rol oynar.
 - Proinflamatuvar (**gama-interferon**) ve anti-inflamatuvar (**IL-10 ve reseptörü**) genlerdeki polimorfizmler: **IL-10 reseptör mutasyonu** olan kişilerde (erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığında yaygın) makrofajlar aşırı düzeyde **IL-1 beta** salgılar.
 - Aberan Mukozal İmmün Yanıt:**
 - Th1** ve **Th17** aktivasyonu her iki hastalıkta da rol alır.
 - Th2** aktivasyonu ülseratif kolit patogenezinde yer alır. (Th2'nin IL-13 salgılaması ülseratif kolit patogenezinde yer alır.)
 - Diğer:**
 - Apandisit atağı** geçirmek ülseratif kolit riskini azaltır.
 - Sigara içmek:**
 - Ülseratif kolit riskini azaltır
 - Crohn hastalığı riskini artırır
- Crohn hastalığı riskini artıran ancak ülseratif kolitte koruyucu etki gösteren **NOD2** ve **PTPN22** varyantlarıdır.
- Dysbiosis (barsak florasının bozulması) de risk faktörlerindendir.

Hastalık	İlgili Antikor
Ülseratif kolit	p-ANCA
Crohn hastalığı	Anti-saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA)

ÜLSERATİF KOLİT (ÜK)

- Sadece kolonda, sadece mukoza ve submukoza tutulumu ile karakterizedir.
- Tutulum diffüzdür, segmenter lezyonlar oluşmaz.
- Atlamalı (skip) lezyonlar olmamakla birlikte, sol taraflı ülseratif kolitte bazen fokal apendiküler veya çekal inflamasyon görülebilir; bu durum "çekal kırmızı nokta" (cecal red spot) olarak adlandırılır. Duvar kalınlığı normal izlenir.

Crohn Hastalığı ile Ülseratif Kolit Arasındaki Farkları

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Özellikleri

	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Yerleşim	- Tam kat atlamalı tutulum - En sık terminal ileum yerleşimi - Tüm GİS tutulumu	- En sık rektosigmoid bölge tutulur - Nadiren terminal ileum tutulumu (Backwash ileitis) Sol taraflı ülseratif kolitte bazen fokal apendiküler veya çekal inflamasyon görülebilir; bu durum "çekal kırmızı nokta" olarak adlandırılır

- ✦ Hem ÜK hem de kolonik Crohn hastalığında kolon kanser riski artar. Özellikle; hastalık başlangıcından 8-10 yıl geçmişse, pankolit varsa, sık ve şiddetli ataklar oluyorsa, sklerozan kolanjit varsa, yoğun nötrofil infiltrasyonu varsa risk artar.

KRONİK KOLİTİN DİĞER NEDENLERİ

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

- Kolon ve ince bağırsağın vericinin lenfosit infiltrasyonuna uğramasıdır. Sulu diyare vardır.

SİGMOİD DİVERTİKÜLİT

- Edinsel divertiküller kolonda en sık sigmoid bölgede yer alır. Sıklıkla asemptomatiktir. Divertikül genellikle kendiliğinden iyileşir, çok az bir kısmı cerrahiye gerek duyar. Divertikül etiyojisinde düşük lifli gıda ve kolonik spazm yer almaktadır.

APOPTOTİK ENTEROKOLİT

- Gastrointestinal (GI) epitelde **apoptotik hücre sayısının artmasıyla** karakterize bir durumdur.
- İmmün kontrol noktası inhibitörleriyle** tedavi edilen **onkoloji hastalarında** görülebilir ve hastalık şiddeti, tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeye ulaşabilir.
- Bu ilaçlara bağlı gelişen enterokolitte en yaygın histolojik özellik **epitelyal apoptozistir** ve bu görünüm **graft-versus-host hastalığına (GVHD)** benzerdir.
- Mikofenolat mofetil** gibi **immünsüpresif ajanlara** bağlı enterit ve kolit formları da **apoptotik enterokolit** tablosu ile ilişkilidir.

- ✦ Gerek **GVHD'de**, gerekse **kontrol noktası inhibitörü kaynaklı kolitte**, belirgin şekilde **epitelyal apoptozis** izlenir.

İNCE BAĞIRSAK VE KOLON POLİPLERİ

NON NEOPLASTİK POLİPLER

Hamartomatöz Poliplerle Seyreden Sendromlar

- ✦ **Hamartomatöz polipozis** sendromlarından sadece **juvenil polipozis** ve **Peutz-Jeghers sendromunda** bağırsak kanser riski vardır.

NEOPLASTİK POLİPLER

- Kolorektal adenomlar, epitelyal displazi varlığı** ile karakterizedir. Histolojik olarak, epitelyal displazinin temel özellikleri **Nükleer hiperkromazi** (çekirdeğin koyu boyanması), **nükleer elongasyon** ve **nükleer stratifikasyondur**.

- ✦ **İntramukozal Karsinom:** Displastik hücreler L. Propriyayı geçebilir ve M. mukozaya uzanabilir (geçemez). Lenfatikler mukozada bulunmadığı için metastaz potansiyeli çok azdır/yoktur. Sıklıkla polipektomi küratiftir.

- + **Ailevi adenomatoz polipozis (FAP)** ve **herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC)**, **ailesel kolorektal kanserin en yaygın iki formudur. (Eskiden en sık HNPCC yazıyordu)**
- + HNPCC hastalarında polip sayısı çok daha azdır ve kanser gelişimi FAP hastalarına göre daha geç yaşta, ancak sporadik kolorektal kanseri olanlara göre daha erken yaşta gerçekleşir.

APPENDİKS HASTALIKLARI

Akut Appendisit

- **Akut apandisit**, en sık **çocuklar** ve **ergenlerde** görülür. Başlangıcında, **bağırsak lümeninde artmış basınç** ve **venöz drenağın bozulması** yer almaktadır.

Appendiks Tümörleri

- Müsin, duvar boyunca diseke olarak **periton yüzeyine ulaşabilir** ve bu durum **appendiks rüptürüne** neden olabilir. Tümörler, histolojik özelliklerine göre ikiye ayrılır:
- **Düşük dereceli appendiks müsinöz neoplazisi (LAMN)**
- **Yüksek dereceli appendiks müsinöz neoplazisi (HAMN)**

GNAS geni sıklıkla **mutasyona uğrar** ve bu mutasyonun **aşırı müsin üretimine katkı sağladığı** düşünülmektedir. **KRAS mutasyonları** da yaygındır.

Kolon kanserinde rol alan **APC**, **TP53** ve **SMAD4** gibi genler sıklıkla **LAMN'de sağlamken, HAMN'de mutasyona uğramış** olabilirler.

KONJENİTAL ANOMALİLER

PİLOR STENOZU

- Erkeklerde 3-5 kat daha sıktır. İlk çocuk olmak, prematürite, genç anne yaşı risk faktörleridir. 2 haftadan önce çıkması aile hikayesi ile ilişkilidir.

HİRSCHSPRUNG HASTALIĞI (KONJENİTAL AGANGLİONİK MEGAKOLON)

- Ailesel olguların çoğunda tirozin kinaz reseptörü **RET** gen mutasyonu vardır. EDNRB veya EDN3gen mutasyonları saptanabilir.
- Tanı histolojik olarak etkilenen segmentte **ganglion hücrelerinin yokluğu** ile konur. Normalde ganglion hücreleri immünohistokimyasal olarak asetil kolin esteraz (+) boyanırlar.

15

HEPATOBLİYER SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

PORTAL HİPERTANSİYON

Portal Hipertansiyon Nedenleri

Prehepatik nedenler: Artmış splenik kan akımına bağlı splenomegali

VİRAL HEPATİTLER

- **"Viral hepatit"** terimi, en yaygın olarak, hepatit A, B, C, D ve E'yi içeren **hepatotropik virüslerin** (karaciğere özgü eğilim gösteren virüsler) karaciğeri etkilemesidir.
- Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü, adenovirüs ve sarı humma virüsü gibi **non-hepatotropik virüsler** de, genellikle sistemik bir enfeksiyonla ilişkili olarak hepatite neden olabilir.
- **SARS-CoV-2** de dahil olmak üzere çok çeşitli diğer sistemik viral enfeksiyonlarda karaciğer tutulumu meydana gelebilir; ancak bu tutulum genellikle hafif ve çoğunlukla subklinitir.

- ✦ Kronik viral hepatitin tanımlayıcı histolojik bulgusu **fibrozis** ile birlikte portal lenfoplazmositik inflamasyondur.
- ✦ Karaciğer biyopsisi kronik hepatit tanısını koymak, inflamatuvar aktivite (grade) ve fibrozis (stage) belirlemek için yapılır.

YAĞLI (STEATOTİK) KARACİĞER HASTALIĞI

- **Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı ve metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) pek çok benzerliğe sahiptir.**

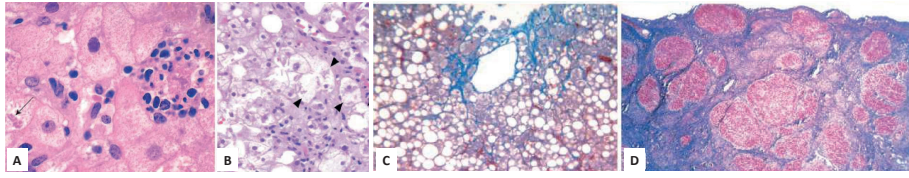
ALKOLLE İLİŞKİLİ KARACİĞER HASTALIĞI

- Batı Dünyasında karaciğer sızozunun en sık nedeni alkol tüketimidir.
- **Kronik alkol tüketiminin neden olduğu patolojiler, steatoz (yağlı değişiklik); alkolik steatohepatit ve siroza yol açan fibrozistir.**
- Aşırı alkol tüketenlerin çoğunda **yağlı karaciğer** gelişir. Bunların bir kısmında **alkolik steatohepatit** görülürken, kronik alkoliklerin %10-15'inde **siroz** meydana gelir. Alkolik siroz hastalarının da bir kısmında HCC gelişir.
- **Steatoz, alkolik steatohepatit ve siroz sırasıyla ya da birbirinden bağımsız** gelişebilir.

Alkol Metabolizması:

- ✦ Etanol, alkol DHG ve asetaldehit DHG metabolizması ile **NADH** ortaya çıkar.
- ✦ NADH etkisiyle substratlar katabolizmadan kaçarak **lipid biyosentezine** yönelir.
- ✦ Net etki **hücre içi lipid artışıdır.**
- ✦ Asetaldehit **lipid peroksidasyonunu** başlatır ve membran fonksiyonlarını bozan asetaldehit-protein komplekslerinin oluşumunu sağlar.
- ✦ Alkol direkt olarak mitokondri fonksiyonlarını ve membran akışkanlığını etkiler.
- ✦ Etanolün mikrozomal etanol oksidasyon sistemi tarafından oksidasyonu sırasında **reaktif oksijen türevleri** ortaya çıkar. Bunlar membran ve protein yapılarına zarar verir.
- ✦ Alkol ilişkili karaciğer hastalığında bağırsaktan gelen **PAMP'ler** (pathogen-associated molecular patterns) ve ölen hepatositlerden salınan **DAMP'ler** (damage-associated molecular patterns) **aracılığıyla inflammasom aktivasyonu** (IL-1 β ve kaspaz-1 artışı) saptanır.

- **Asetaldehit ve serbest radikaller** en çok **sentrilobüler bölgede (Zon3)** üretildiğinden bu bölge karaciğerin toksik hasarlarına en duyarlı bölümüdür.
- **Demir yüklenmesi**, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (**MASH**) ve **HCV/HBV** enfeksiyonu, gibi durumlarda alkol kullanımı da varsa sinejistik etki ile karaciğer hastalığının şiddetini artırır. Bu iki durumun kesişimini tanımlamak için, MASLD'si olup haftada **140 gramdan fazla (kadınlar)** veya **210 gramdan fazla (erkekler)** alkol tüketen bireyler için **"MASLD ve artmış alkol alımı" (MetALD)** kategorisi oluşturulmuştur.
- Alkolik karaciğer hasarında değişiklikler **sentrilobüler alandan** başlar ve hasarın şiddetine bağlı olarak portal alana doğru yayılır.
- Alkolün ilk etkisi **hepatik steatoz**dur. Hepatositlerde yağlanma meydana gelir ve reversible bir değişikliktir. Özellikle makroveziküler steatoz görülür. Alkolik hepatosteatozda karaciğer büyümüş, kıvamı yumuşamış, sarı renkli ve yağlı görünümde izlenir. Alkolik hepatosteatozda hastalar genellikle asemptomatiktir, hafif bilirubin ve ALP yüksekliği ile seyreden hepatomegali saptanır.
- İlerleyen dönemde yağlanmaya inflamasyon da eşlik eder, buna **alkolik steatohepatit** denir. Alkolik steatohepatitte hiperbilirubinemi, ALP seviyelerinde yükselme, **nötrofilik lökositoz** görülür. ALT ve AST seviyeleri yükselebilir ancak **AST** daha fazla yükselir.
- **Alkolik steatohepatitin morfolojik özellikleri:**
 - **Hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu:** Hepatositler protein, yağ ve su birikimine bağlı tek tek ya da dağınık odaklar halinde şişer ve nekroze gider. En sık sentrilobüler bölgede görülür.
 - **Mallory-Denk cismi:** Parsiyel yıkılmış veya ubiquitinlenmiş keratin 8 ve 18 intermediyer filamentlerin sitoplazmada birikimidir. Balonlaşmış hepatositlerin sitoplazmasında eozinofilik inklüzyonlar şeklinde görülür.
 - **İnflamasyon ve nekroz:** Alkolik hepatitte **nötrofil infiltrasyonu** daha belirgindir. Özellikle balonlaşmış ve Mallory-Denk cismi içeren hepatositlerin etrafında yoğunlaşmıştır. Lobüler ve portal lenfositik infiltrasyon ve makrofajlar görülebilir. Karaciğerde genellikle spotty nekroz görülür ancak şiddetli vakalarda konfluen nekroz görülebilir.
 - Hepatositlerde balonlaşma ve Mallory-Denk cismi alkolik steatohepatitte sık görülür ancak spesifik değildir. Non alkolik steatohepatit, Wilson hastalığı ve kronik safra yolu hastalılarında da görülebilir.
- Alkol alımında inflamasyondan sonra **steatofibrozis** gelişir. Alkolik karaciğer hastalığında **fibrozis santral ven etrafından** başlar. **Zon 3'de** periselüler ve **perisinüzoidal fibrozis, kümes teli** görünümüne neden olur. Hasar devam ettikçe periportal ve portal fibrozis, en sonunda köprüleşme fibrozisi ve siroz gelişir. Vakaların çoğunda **mikronodüler siroz (Laennec sirozu)** görülür. **Alkolik sirozda karaciğer yetmezliği** bulguları görülür.



Resim: Alkolik karaciğer hastalığı; A. Alkolik hepatit; balonlaşan hepatositler, Mallory-Denk cismi (ok) ve inflamatuvar hücre kümeleri, B. Balonlaşan hepatositler (ok), C. Makroveziküler steatoz ve Masson trikrom boyasında mavi renkli santral ven etrafında fibrozisin oluşturduğu kümes teli görüntüsü, D. Mikronodüler siroz: 3 mm'nin altında etrafı fibrotik septumlarla çevrili rejener hepatositler

METABOLİK DİSFONKSİYONLA İLİŞKİLİ STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞI (MASLD)

- Tanım:** Önceden **non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)** olarak adlandırılan **Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)**, aşağıdaki özelliklere sahip bireylerde hepatik steatozun (karaciğer yağlanması) varlığı olarak tanımlanır: (Eski NASH tanımına, ek olarak bir adet kardiyovasküler risk faktörü bulunması eklendi)
 - **Alkol** tüketmeyen veya çok az miktarda tüketen,
 - **Sekonder** hepatik hasara yol açacak başka bir **nedeni olmayan** (örn. HCV, Wilson hastalığı, ilaçlar),
 - Ayrıca beş **kardiyometabolik risk** faktöründen (DSÖ – Metabolik sendrom kriterleri tablosu) **en az birine** sahip olan kişiler.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (Kardiyometabolik Risk Faktörleri)

Yandakilerden biri bulunmalı:	• Diabetes mellitus • Bozulmuş glukoz toleransı • Bozulmuş açlık glukozu • İnsülin direnci
En az ikisi bulunmalı:	• Kan basıncı: $\geq 140/90$ mm Hg • Dislipidemi: – Trigliserit (TG) ≥ 1.695 mmol/L – HDL-Kolesterol: - o ≤ 0.9 mmol/L (erkek) - o ≤ 1.0 mmol/L (kadın) • Santral obezite (karın tipi): • Bel-kalça oranı > 0.90 (erkek) • 0.85 (kadın) • Veya vücut kitle indeksi (VKI) > 30 kg/m² – Mikroalbüminüri: • İdrarda albümin atılım hızı ≥ 20 µg/dk • Veya albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g

- Kriptojenik karaciğer sirozunun en sık nedenidir.
- Günümüzde **kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir.**
- **MASH: "Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit" (MASH)** terimi, alkolle ilişkili steatohepatite benzer histolojik özellikler gösteren MASLD hastaları için kullanılır. MASH tanısı, ileri **fibrotik** karaciğer hastalığı geliştirme **riskini artırır.**
- MASH, alkolle ilişkili steatohepatit ile birçok morfolojik özelliği paylaşır; tanı için **steatoz (hepatositlerin $\geq 5\%$), lobüler inflamasyon ve balonlaşmış hepatositler** gereklidir.
- **MASH tanısı için temel mikroskopik özellikler:** Steatoz, mikst tipte inflamasyon, hepatosit balonlaşması ve/veya perisantal fibrozisdir.
 - **Anlamlı steatoz** $\geq 5\%$ 'den fazla makroveziküler yağlanma olarak tanımlanır ve perisantal bölgede belirgindir.

- İnflamasyon genellikle hafiftir ve lobül içinde daha belirgindir. Portal inflamasyon yok ya da hafiftir. Nötrofiller alkolik hepatite oranla daha az sayıdadır ve balonlaşmış hepatositleri çevreler. Lenfositler ve histiositler daha sık görülür.
- Hepatositlerde **balonlaşma dejenerasyonu** sıktır. **Mallory-Denk cisimleri** görülebilir.
- **Fibrozis** santral ven çevresinden başlar. Zon 3'teki sinüzoidleri tutan **periselüler fibrozis kümes teli** ya da örümcek ağı paterni oluşturur. İlerleyen dönemde periportal fibrozis, köprüleşme fibrozisi ve siroz gelişir.

MASH tanısı için temel mikroskopik özellikler

- ✦ Alkolik hepatit benzeri histopatoloji;
 - Balonlaşma dejenerasyonu, steatozis, sentrilobüler fibrozis izlenir
- ✦ Ancak ondan farklı olarak
 - Nötrofilden ziyade **mononükleer** hücreler ön planda
 - Mallory Denk var ancak **daha az**
 - **Pediyatrik** hastalarda **portal fibrozis** daha yoğun

- Kriptojenik siroz vakalarının $\geq 90\%$ 'inin MASH'a bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Hastalığın insülin direnci ile ilişkisi yüksektir.
- MASH'da karaciğer hasarında IL-1, TNF- α , reaktif oksijen ürünleri, mitokondri disfonksiyonu ve ER stresi rol oynar.
- Artık **risk faktörleri varsa ve diğer nedenler dışlanmışsa, kriptojenik siroz vakaları kriptojenik SLD (steatotik liver disease)** olarak da değerlendirilebilir.

NEONATAL KOLESTAZ

Neonatal Kolestaz Nedenleri:

- Obstrüktif biliyer hastalıklar: **Ekstrahepatik biliyer atrezi** (yaşamın **ilk 2-6 haftası** ekstrahepatik safra yollarının parsiyel ya da total obstrüksiyonu ile karakterizedir.

+ Kaybolan Safra Kanalı Sendromu (Vanishing Bile Duct Syndrome) (Yeni Eklendi)

Bu terim, **safranın kanallarının edinilmiş kaybı** sonucunda **duktopeniye** (portal traktların %50'sinden fazlasında safra kanalının kaybı) yol açan durumu tanımlamak için kullanılır.

+ Kaybolan safra kanalı sendromu en sık olarak ilaçlara bağlı karaciğer hasarında görülür, ancak aşağıdaki diğer safra kanalı hasarı etiyolojilerinde de gözlemlenebilir:

- Otoimmün safra yolu hastalıkları** (örn. **Primer biliyer kolanjit, Primer sklerozan kolanjit**),
- Enfeksiyonlar** (örn. **CMV, EBV, COVID-19, HIV**),
- İskemik hasar,**
- Sarkoidoz,**
- Hematolenfoid neoplaziler** (özellikle **Hodgkin lenfoma**),
- Graft versus host hastalığı** (çoğunlukla kemik iliği nakli yapılan hastalarda),
- Kronik duktopenik rejeksiyon** (karaciğer allogreftlerinde).

TÜMÖR VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLARI

NON NEOPLASTİK KİTLE LEZYONLARI

FOKAL NODÜLER HİPERPLAZİ (FNH)

- Karaciğer parankiminin **kanlanmasıdaki lokal değişikliklere** bağlı gelişen, hepatositlerin aşırı büyümesi ile karakterize tek ya da multiple hiperplastik nodüler lezyondur.
- Erişkin kadınlarda en sık** görülen, **iyi huylu ve neoplastik olmayan** bir lezyondur.

BENİGN TÜMÖRLER

HEPATOSELÜLER ADENOM

- β -catenin aktive hepatoselüler adenomlar:** Malignite riski çok yüksektir. **Beta-catenin** geninde (CTNNB1) mutasyon vardır. Bol miktarda **glutamin sentetaz** eksprese eder. Ayrıca WNT yolağındaki **APC**'de de mutasyon olabilir. Asemptomatik olsalar da çıkarılması gerekir. OKS ve anabolik steroid kullanımı ile ilişkilidir. **Kadın ve erkekte (%40)** görülürler.
- Sonic hedgehog adenom:** **GLI1** füzyon genleriyle ilişkili, **sonic hedgehog yolunun aktivasyonu, yüksek kanama riski.**

PRİMER MALİGN TÜMÖRLER

HEPATOBLASTOM

- Çocukluk çağıının en sık** görülen **karaciğer** tümörüdür.
- Epitelyal ve epitelyal-mezenkimal tip olarak tipleri vardır.
- WNT/Beta-catenin** mutasyonu vardır.
- Ailevi polipozis koli** ve **Beckwith-Wiedman sendromu** ile birlikte olabilirler.
- Beckwith-Wiedman sendromunda **IGF-2'de artış, CDKN1C geninde kayıp** görülür.
- CDKN1C** kaybı **p53** proteinin kaybına neden olur.

16

SAFRA KESESİ, PANKREAS HASTALIKLARI

PANKREAS HASTALIKLARI

ÖNEMLİ KONJENİTAL ANOMALİLERİ

Pankreas Konjenital Anomalileri

Pankreatik divisium	- Pankreasın en sık konjenital anomalisidir. Genellikle asemptomatiktir. - Wirsung kanalı sadece pankreas başını drene eder, dar ağızla ampullaya açılır. - Kanalda tıkanma riski nedeniyle pankreatit gelişebilir.
Ektopik Pankeas	- Pankreasın duodenum 2. kıtasını halka şeklinde sarmasıdır. Duodonal bölgede obstrüksiyon gelişebilir.
Anüler Pankreas	Ventral tomurcuğun rotasyonunu tamamlayamaması sonucu oluşur. Görüntüleme yöntemlerinde insidental olarak saptanabilir. - En sık mide ve duodenumda görülür. - Bunu sırayla jejunum, Meckel divertikülü ve ileum izler.
Agenezis	PDX1 mutasyonu içerir.

KRONİK PANKREATİT

Otoimmün Pankreatit Tip 3

- İleri evre malignitelerin tedavisinde kullanılan immün kontrol noktası inhibitör tedavisine bağlı olarak gelişen nadir bir immün ilişkili advers olaydır.
- Kombinasyon kontrol noktası inhibitör tedavisi ile tekli tedaviye kıyasla daha sık görülür ve olguların çoğunda semptomlar hafif seyreder.
- Histolojisi net değildir, çünkü hastaların çoğuna görüntüleme incelemeleri ve anormal pankreas enzimleri temelinde tanı konulmakta olup, immün kontrol noktası inhibitörlerinin kesilmesiyle durum gerilemektedir.

PANKREAS PSÖDOKİSTLERİ

- Psödokistler, pankreatik kistlerin % 35'ini oluşturur. (Eski baskıda % 75 dediği için en sık kist kabul ediyorduk. Yeni baskıda diğer kistlerin sıklığı hakkında bir veri yok.) Enfeksiyon, travma, genetik patolojiler ve neoplazi zemininde de gelişebilir.

PANKREAS NEOPLAZMLARI

KİSTİK NEOPLAZİLER

İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi

- KRAS (%80), RNF43 (%50)** mutasyonları içerirler. **İnvaziv kansere transforme** olduğunda **P53** ve **SMAD4** mutasyonları görülebilir. %10 oranında **BRAF** mutasyonu saptanabilir.

Pankreas kanserlerinde sık görülen somatik mutasyonlar:

- ✦ Pankreas karsinomunda **GNAS** ve **RNF43** mutasyonu görülebilir.

- BRCA2** ve **ATM'nin** germline mutasyonları (her ikisi de DNA onarım proteinleri kodlar), ailevi pankreas kanserinin en sık iki bilinen nedenidir; aynı DNA onarım ailesindeki diğer genlerdeki (ör. BRCA1, PALB2) mutasyonlar da ömür boyu değişken düzeyde risk artışı ile ilişkilidir; bu risk, birinci derece akrabada pankreas kanseri varsa daha da artar. (Eski Robbins sadece BRCA2'yi "en sık" derken, diğerlerini "ilişkili" olarak eklemiş.)

17

ERKEK GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI
VE PATOLOJİSİ

TESTİS VE EPİDİDİM HASTALIKLARI

KRİPTORŞİDİZM

- Genellikle izole bir anomalidir, bazen **hipopadias** beraber görülebilir ya da **Prader-Willi** ve **Noonan sendromu** ilişkili olabilir.
- Kriptorşidizmde **GCNIS ilişkisiz tümörler** (spermatositik seminom, prepubertal yolk sac ve prepubertal tetratom) **hariç** diğer bütün germ hücreli tümörler gelişebilir.

TESTİS TÜMÖRLERİ

Testis Tümörlerinin Patolojik Sınıflaması

Germ Hücreli Neoplazi In Situ'dan Gelişen Germ Hücreli Tümörler	
Noninvaziv germ hücreli neoplazi - Germ hücreli neoplazi in situ - Gonadoblastom	- Yolk sac tümörü (postpubertal tip) - Koryokarsinom - Teratom (postpubertal tip) - Somatik tip malignite içeren teratom
Tek histolojik tipe sahip tümörler (saf formlar) Seminom	Birden fazla histolojik tipe sahip seminom dışı germ hücreli tümörler Mikst germ hücreli tümör
Seminom dışı germ hücreli tümörler Embriyonal karsinom	
Germ Hücreli Neoplazi In Situ ile İlişkili Olmayan Germ Hücreli Tümörler	
- Spermatositik tümör - Teratom (prepubertal tip)	- Yolk sac tümörü (prepubertal tip) - Mikst teratom ve yolk sac tümörü (prepubertal tip)
Seks Kord-Stromal Tümörler	
- Saf tümörler - Leydig hücreli tümör	- Sertoli hücreli tümör - Diğerü

SPERMATOSİTİK TÜMÖR

- GHNİS ve i(12p) bulunmaz, bunun yerine karakteristik olarak kromozom 9q kazanımı (cinsiyet belirleme ve gonadal gelişimde rol alan bir gen olan **DMRT1' içeren kromozom 9'un kısa kolunun amplifikasyonu dahil) ile ilişkilidir.**
- KIT** ve **SALL4** pozitifler.

PROSTAT HASTALIKLARI

PROSTATİK ADENOKARSİNOM

- Öncü lezyonu **yüksek derece prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN)'dir.**

18

KADIN GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

VULVA HASTALIKLARI

NON NEOPLASTİK EPİTELYAL HASTALIKLAR

LİKEN SİMPEKS KRONİKUS

- Liken simpleks kronikus premalign olarak kabul edilmese de bazen HPV'den bağımsız vulvar kanserlerin kenarlarında mevcuttur.

VULVA TÜMÖRLERİ

VULVA KARSİNOMU

- Keratinize SCC:**
 - En sık uzun süren liken skleroz veya liken simpleks kronikuslu bireylerde görülür ve HPV ile ilişkili değildir.
 - P53 genindeki somatik mutasyonlar genellikle diferansiye VIN ve HPV'den bağımsız vulvar skuamöz hücreli karsinomlarda bulunur.

SERVİKS HASTALIKLARI

SERVİKS KANSERİ

- HPV'den bağımsız, gastrik tip diferansiyasyon gösteren, STK11 ve TP53 mutasyonları taşıyan ve Peutz-Jeghers sendromu (germline SMT11 mutasyonları) ile ilişkili agresif bir servikal adenokarsinom subtipi de tanımlanmıştır.

UTERUS HASTALIKLARI

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

- Atipik endometrial hiperplazi tanısı konulan kadınlarda histerektomi yapıldığında %40'a varan oranlarda karsinom saptanmaktadır.

Endometroid ve Seröz Karsinomların Özellikleri

Özellik	Endometroid	Seröz
Prekürsör	Endometrial hiperplazi	Endometrial intraepitelyal kanser

KARSİNOSARKOM

- Malign epitelyal ve mezenşimal** komponenti olan bifazik tümördür. Epitelyal komponenti kötü diferansiye endometrioid veya seröz karsinom iken, mezenşimal komponenti malign düz kas, çizgili kas veya kıkırdak içerebilir. PTEN, TP53 (en sık) mutasyonları sık görülür. Bu yüzden mezenşimal diferansiyasyon gösteren epitelyal malignite kabul edilmektedir. Sıklıkla post menopozal kanama ile prezente olurlar. Sıklıkla epitelyal komponenti metastaz yapar. Prognoz invazyon derinliği ve evreye bağlıdır. Ayrıca mezenşimal komponentin diferansiyasyonu da önemlidir.

ENDOMETRIAL STROMANIN TÜMÖRLERİ

STROMAL TÜMÖRLER

- **Endometriyal stromal sarkom:** Düşük dereceli ve yüksek dereceli olabilir. Düşük derecelilerde **JAZF1-SUZ12** mutasyonu, yüksek derecelilerde **YWHAE-NUTM2A/B** ve **ZC3H7B-BCOR** füzyonu görülür.

MYOMETRIUM TÜMÖRLERİ

LEIOMYOM (FİBROİD)

- Çoğunda **MED12** gen mutasyonu bulunmaktadır.
- Kromozom 6 ve 12 reanjanı sonucu **HMG1Y** ve **HMGIC** genleri arasında füzyon görülebilir.
- Uterin leiomyomlar, aynı zamanda herediter leiomyom ve renal hücreli karsinom (HLRCC) sendromu ile de ilişkili olabilir. Bu sendrom, **fumarat hidrataz (FH)** genindeki germline mutasyonlardan kaynaklanır. Ayrıca, FH geninde edinilmiş (sporadik) mutasyonlar, sporadik leiomyomlarında da görülebilir.

LEIOMYOSARKOM

- Leiomyomlar gibi **MED12** mutasyonu sıktır. **Leiomyomların aksine, leiomyosarkomlar, sıklıkla tümör baskılayıcı genlerde ve onkogenlerde (örn. TP53, RB, PTEN) delesyonlar ve mutasyonlar içerir.**
- Leiomyosarkom tanısı için **nekroz, atipi, mitoz** alanları görülmelidir. Tek başına mitoz **genç** kadınlarda **leiomyomda** da görülebilir. Genç veya hamile kadınlarda mitotik olarak aktifler ve yanlışlıkla sarkom tanısı alabilirler. Malignite tanısı koyabilmek için 3 kriterinde olması gerekir.
- Özellikle **atipi** ve **nekroz** varlığında 10 büyütmede **10'dan fazla** mitoz **sarkom** tanısını koydurur. **Atipi-dev hücreler** varlığında 10 büyütmede **4 mitoz** sarkom tanısını koydurur. (eskiden 5' ti)

OVER TÜMÖRLERİ

Epitelyal-Stromal Tümörler*

Epitelyal-stromal: - **Adenosarkom** - **Karsinosarkom**

EPİTELYAL STROMAL TÜMÖRLER

Müsinöz Tümörler:

- Overde benign müsinöz epiteli bulunmaz. Güncel veriler, bazı primer müsinöz tümörlerin **teratomlarda** veya **Brenner tümörlerinde** bulunan **müsinöz bezlerden köken** alabileceğini, diğerlerinin ise **müsinöz farklılaşma geçirmiş müllerian epitel**den gelişebileceğini düşündürmektedir.

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Disgerminom:

- En sık 2-3. dekatlarda görülür. **Gonadal disgenezi** hastalarda daha sıktır. **İzokromozom 12p** ile güçlü ilişkilidir.

Yolk Sak (Endodermal Sinüs) Tümör:

- **Tipik histolojik özelliği** damarların etrafında tümör hücrelerinin dairesel dizilimi ile karakterize **glomerüloid cisim (Schiller-Duval cismi)** içerirler. Tümör hücre sitoplazmasında ve ekstraselüler alanlarda **hyalin adacıklar** sık görülür.
- **RUNX3** gen hipermetilasyonu ve **GATA-4** aşırı ekspresyonu **yolk kesesi tümörlerinin patogenezinde rol oynayabilir.**

SEKS-KORD STROMAL TÜMÖRLER

Granüloza Hücreli Tümör (GHT):

- **Juvenil granüloza hücreli tümörlerin**, yaklaşık %60'ında **AKT1** ve %30'unda **GNAS** onkogenlerinde mutasyon gösterir. Bazı tümörler ise genetik sendromlar zemininde ortaya çıkar; bunlar arasında **DICER1 sendromu**, **Ollier hastalığı** ve **Maffucci sendromu** yer alır.
- **FOXL2** mutasyonu ise **adult granüloza hücreli tümörde** görülür.

Sertoli Leydig Hücreli Tümör (Androblastom):

- **DICER1 mutasyonu**, özellikle **intermediate** ve **kötü diferansiye** tümörlerde görülür.

GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTALIKLAR**EKSTRAVASKÜLER TROFOBlastLARIN TÜMÖRLERİ****PLASENTAL YATAK TROFOBlastİK TÜMÖRÜ**

- Miyometriyumu infiltre eden **intermediate trofoblastlardan** (**ekstravillöz trofoblast**) köken alır.
- **HPL sentezler**. HPL kısa ömürlü olduğu için hCG ile izlenmelidir.
- Vakaların **yarısı normal gebelik** sonrasında, **sonra abortus** ve **mol hidatiform** sonrasında

EPİTELOİD TROFOBlastİK TÜMÖR (ETT)

- En sık olarak **gebelikten sonra amenoreyle** birlikte ortaya çıkar ve bazen ele gelen kitle oluşturur; çoğu **intrauterin** veya **servikaldir**, ancak ektrauterin tümörler de görülür. Genellikle bol miktarda berrak sitoplazmaya sahip olan, **plaseental bölge trofoblastik tümörünün belirgin invaziv özelliklerinden yoksun** ancak çoğunlukla akciğerlere ve kemiğe metastaz yapabilen mononükleer trofoblast hücrelerinin bir neoplazmidir.

PREEKLAMPSİ / EKLAMPSİ

- Genellikle **20. haftadan sonra hipertansiyon, proteinüri, ödem** gelişmesi preeklampsidir. %5-10 gebede, özellikle >35 yaş ilk gebeliklerde olur. **Konvülsif nörolojik bulguların** eklenmesi ise **eklampsidir**. DİK'e yol açabilir.
- Plaseental yataktaki spiral arterlerin gelişim bozukluğu ve buna bağlı plaseental hipoperfüzyon (**iskemi**) sonucu olduğu düşünülmektedir.
- **Morfolojik Değişiklikler:**
 - **Plaseental değişiklikler:**
 - İnfarkt
 - Retroplaseental kanama
 - Plaseentada dejeneratif değişiklikler (villuslarda ödem, hipovaskülerizasyon ve sinsityal epitel tomurcuklanmaları)
 - **Damarlarda akut ateros** (duvarda fibrinoid nekroz, kalınlaşma, lipid yüklü makrofaj birikimi).
 - **Multiorgan değişiklikleri:**
 - DİK'i yansıtır. Başta böbrekler olmak üzere beyin, hipofiz, kalp ve diğer organlarda da mikrovasküler trombüsler iskemik lezyonlara yol açabilir.

† Preeklampsili hastalarda **çözünür FMS benzeri tirozin kinaz (sFlt1)** ve **endoglin** düzeyleri artmıştır, VEGF ve TGF-beta etkisini antagonize ederek **antianjiyogenetik etkiye** neden olur.

19**MEME HASTALIKLARI PATOLOJİSİ****BENİGN EPİTELYAL LEZYONLAR****ATİPİSİZ PROLİFERATİF MEME HASTALIĞI**

- **Radial skar:** Klinik ve mamografik olarak meme kanserine benzer. **Sklerozan adenozis, kist, papillom ve duktal hiperplazi** içeren **grandüler yapılar** ile çevrili **stromayı ifade eder**. **Radial skar** 1 cm'nin üzerinde ise **kompleks sklerozan lezyon** olarak adlandırılır. **Travma ile ilişkisi yoktur**.

ATİPİLİ PROLİFERATİF MEME HASTALIĞI

- **Kolumnar Hücre Lezyonları:** Sıklıkla mikrokalsifikasyonlarla birlikte olan, **değişken genişlikteki asinüsleri** döşeyen kolumnar epitelial hücrelerle karakterizedir.
- **Yassı epitelial atipi (eskiden non-proliferatifeydi):** Sitolojik atipi içeren bir kolumnar hücre lezyonudur.

MEME KANSERİ

Famlyal Meme Kanserlerinin Patogenezi:

- Famlyal meme kanserleri ile ilişkili yüksek penetrans tümör süpresör gen mutasyonları: **BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, STK11, CDH1, PALPB2. (APC yok !!!)**
- Famlyal meme kanserleri ile ilişkili orta penetrans tümör süpresör gen mutasyonları: ATM, CHEK2. **NF-1 ve RAD51C,RAD51D genleri**

Moleküler Sınıflama ve Patogenezi

Bazal Tip

- Metaplastik tükrük bezi benzeri tümör

İnvaziv Meme Kanserinin Moleküler Altıpları

Özellikler	Luminal (ER+ HER2-)	HER2(+)	TRİPLE (-) ER, PR, HER2(-)
Sıklık	%40-55 (hafif orta proliferasyon)	%10 (yüksek proliferasyon)	
mRNA profil grubuna göre sınıflama	Luminal A (BRCA2)	Luminal B (BRCA2)	HER2 zengin (ER-), Luminal B (ER+)
Yaygın genomik değişiklikler	PIK3CA (%45), TP53 (%12)	PIK3CA (%29), TP53 (%29)	TP53 (%70-80), PIK3CA (%39)
Grade	Grade 1-2	Grade 2-3	Grade 3
Histopatolojik tip	Tübüler, kribriiform, müsinöz, Papiller (iyi), lobüler	Lobüler, mikropapiller	Apokrin, mikropapiller (kötü)
Hasta grubu	Yaşlı kadın, erkek, mammografik taranada tespit edilen kanserler	Genç kadın, BRCA-2 mutasyon taşıyıcısı	Genç kadın, TP53 mutasyon taşıyıcısı
Neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt	<%10	Yaklaşık %10	ER(+) ise yaklaşık %15, ER- ise yaklaşık %30-%60
Metastaz paterni	Çoktan aza doğru (kemik, iç organlar, beyin)		
Relaps paterni	Geç, tanıdan > 10 yıl	Tanıdan < 10 yıl	Bimodal erken ve geç (> 10 yıl) pik

MEME KARSİNOM TİPLERİ

DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU (DCIS)

- DCIS, düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılır.
 - Düşük dereceli DCIS tipik olarak östrojen reseptörü (ER) pozitif ve HER2 negatif ve düşük dereceli meme neoplazisine ait 16q kaybı ve 1q kazancı moleküler değişikliklerine sahiptir.
 - Buna karşılık, yüksek dereceli DCIS ER negatif ve/veya HER2 pozitif olabilir ve yüksek dereceli invaziv kanserlerde görülen moleküler değişiklikleri (genomik instabilite, kromozomal değişiklikler)'i gösterir.

LOBÜLER KARSİNOMA İN SİTU (LCIS)

- Bazal membran ile üstteki luminal hücreler arasında neoplastik hücrelerin varlığı ile tanımlanan pagetoid yayılım, meme kanallarında sıklıkla görülür, ancak Paget hastalığı (meme başı derisinin tutulumu) nadirdir.

MEME KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

MAJÖR PROGNOSTİK PARAMETRELER

- Tümör boyutu:** 1 cm'den küçük nod-negatif kanserli kadınlarda 10 yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerinde iken, 2 cm'den büyük kanserlerde sağ kalım oranı %77'ye düşmektedir.

EK RİSK FAKTÖRLERİ

- **Histolojik tip ve grade:** 30 yıllık yaşam süreleri intraduktal kanser için %74, infiltratif duktal için %29'dur.
- **Kötü diferansiye tümörlerin** prognozu daha kötüdür. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar kötü prognozlu iken tübüler ve kribriform karsinomlar oldukça iyi prognozludur.

STROMAL TÜMÖRLER

- **Malign Stromal Tümörler**
 - Sekonder anjiyosarkomun moleküler ayırt edici özelliği, floresan in situ hibridizasyonla saptanabilen ve vakaların %90'ından fazlasında bulunan yüksek düzeyde MYC amplifikasyonudur.

FİBROADENOM

- Memenin **en sık benign tümörüdür**. Sıklıkla **20-30'lu yaşlarda** görülür; genellikle **multiple** ve **bilateraldir**.
- Vakaların 2/3'ünde **MED12** mutasyonu izlenir. **Vakaların 1/3'ünde ise, Retinoik asit reseptörü alfa'yı kodlayan RARA'da mutasyonlar** barındırır.

FİLLOİDES TÜMÖR

- **Palpable, büyük kitle** olarak saptanırlar. Genellikle **ileri yaşlarda** görülürler.
- **Çoğunda MED12 ve RARA gen mutasyonu** izlenir, **malign olanlara ise TERT mutasyonu, p53 ve Rb** gibi ek mutasyonlar eklenir.

BENİGN STROMAL LEZYONLAR

- **İnterlobüler stromadan** köken alırlar. Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi, fibröz tümör, fibromatozis bu grupta yer alır.

MALİGN STROMAL TÜMÖRLER

- **İnterlobüler stromadan** köken alırlar. Anjiyosarkom, liposarkom vb. bu gruptadır.
- **Anjiyosarkomlar** sporadik veya radyoterapi ile ilişkili olabilirler. Sporadik olanlar 35 yaş civarında başlar ve kötü prognozludur. RT'den sonra 5-10 yıl içinde %0.3 gelişebilir. Anjiyosarkomların çoğu deriden başlar. **Anjiyosarkom memenin en sık stromal malignitesidir**.
- **Sekonder anjiyosarkomun** moleküler ayırt edici özelliği, floresan in situ hibridizasyonla saptanabilen ve vakaların %90'ından fazlasında bulunan yüksek düzeyde MYC amplifikasyonudur.

- ✦ Miyofibroblastoma interlobüler stromadan köken alan; kadın ve erkekte **eşit** olarak görülen tek meme tümörüdür.
- ✦ Memenin metastatik tümörleri nadir olup en sık görülenler **melanom** ve **over** tümörleridir.
- ✦ Memede en sık görülen lenfomalar **B hücreli** lenfomalardır.

20

ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ**TİROİD BEZİ HASTALIKLARI****HİPERTİROİDİZM****GRAVES HASTALIĞI (GH)**

- Pk insidans yaşı **"20-50 yaş"tır**.
- Genetik yatkınlıkta immün fonksiyon genleri; sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA- 4), protein tirozin fosfataz-22 (PTPN-22) ve HLA-DR3 mutasyonu izlenir.

- ✦ **Orbital preadiposit fibroblastlar TSH reseptörleri** taşırlar. **Retroorbital** dokunun **CD 8'lerle** inflamasyonu, **ekstraoküler kaslarda ödem, GAG sentezi ve adiposit artışı egzoftalmus** mekanizmalarıdır.

TIROIDİTLER

HASHİMOTO TIROIDİTİ (KRONİK LENFOSİTİK TIROIDİT)

- **Mikroskopik incelemede:**
 - Follikül epitel hücrelerinde **onkositler** (önceden **Hürthle hücreleri** olarak bilinen) (Askanazi veya oksifilik hücre) izlenir. Hurthle hücreleri, follikül epitel hücrelerinin metaplazisi sonucu gelişen geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı hücrelerdir.

DİFFÜZ VE MULTINODÜLER GUATR

- Multinodüler guatr **tiroid büyümesinin en sık sebebidir.**
- **En sık sebebi endemik iyot eksikliğidir.**
- Sporadik guatr daha az görülür. Genç erişkin ve pubertede, kadınlarda sıktır (tiroksine ihtiyacın fazla olduğu dönemler). Tiroid hormon senteziyle etkileşen bazı maddeleri (guatrojenler) içeren besinlerin alınımı önemli bir etkidir. Herediter enzim defektleri nedeni ile de (familial dishormonogenesis) olabilir.

Morfoloji:

- **Diffüz non toksik guatr (simple)**
- **Hiperplastik**
 - Diffüz simetrik büyüme
 - Kalabalık kolumnar epitel+papiller çıkıntılar (Graves'teki gibi)
 - Bazı foliküller büyük bazıları küçük
- **Kolloid Faz**
 - Kesit yüzeyi kahverengi, translusen
 - Follikül epitel düz-kübik
 - Kolloid çok
- **Multinodüler Guatr**
 - Asimetrik büyüme
 - Bası bulguları+
 - İrregüler kolloid dolu nodüller+
 - Eski nodüllerde hemoraji, kalsifikasyon, kistik değişiklik, fibrozis+
- Foliküler epitel düz (bası) ve hiperplastik olabilir
- **Foliküler neoplaziden farklı olarak bası altında kalan tiroid parankimi ve hiperplastik nodül arasında kapsül bulunmaz!**
- **Klinik Özellikler:**
 - Baskın bulgular kitle etkisine bağlıdır. Solunum zorluğu, disfaji ve boyun damarlarına bası oluşabilir.
 - Çok az hastada guatrda **hiperfonksiyone nodül** gelişebilir (**Plummer sendromu; toksik guatr**). Bu durumda Graves'ın oftalmopati ve dermatiti gelişmez. Ancak kardiovasküler semptomlar görülebilir.
 - Çok daha az oranda hipotiroidizm de görülebilir.
 - <%5 oranında malignite gelişebilir. Boyutta ve semptomlarda ani değişiklik malignite gelişimini düşündürmelidir.

TIROID NEOPLAZMLARI

- ✦ Tiroid malignite gelişimi için en önemli risk faktörü **radyasyondur.**
- ✦ Baş-boyun RT (özellikle ilk iki dekad) öyküsü olanlarda en sık tiroid **papiller karsinomu** gelişir.
- ✦ İyot eksikliği görülen bölgelerde en sık tiroid **foliküler karsinomu** izlenir.

↓ Tiroid Tümör Sınıflaması

- **Benign:** Foliküler adenom
- **Düşük riskli neoplaziler:**
 - NIFTP: Papiller-benzeri nükleer özellikler içeren non invaziv foliküler neoplazi: **kapsüllü non-invaziv foliküler varyant papiller tiroid kanserinin yeni adıdır.** Bu tümörler invaziv değildir ve agresif tedavi gerektirmez (ancak kesin tanı için cerrahi gereklidir).
 - Malign potansiyeli belirsiz foliküler tümörler
 - Hyalinize trabeküler adenom
- **Malign tiroid tümörleri:**
 - **Folikül Epiteli Kökenliler**
 - Papiller karsinom
 - Foliküler karsinom
 - Az diferansiye tiroid karsinomu
 - Anaplastik karsinom
 - **Parafoliküler C hücre Kökenliler**
 - Medüller kanser

↓ **Tiroid karsinomları için prekürsör lezyon; nonfonksiyonel foliküler adenomdur. Foliküler karsinom için prekürsördür.**

↓ **Papiller karsinomun en sık subtipi yazmıyor artık.**

↓ **Az diferansiye ve anaplastik kanser:** İyi diferansiye tiroid kanserlerinden köken aldıkları düşünülür. Hastaların yaklaşık dörtte biri daha önce iyi diferansiye foliküler neoplazi öyküsüne sahiptir

BENİGN TÜMÖRLER**Foliküler Adenom**

- Genel olarak foliküler adenomlar, karsinomların öncü lezyonu değildir ancak ortak genetik değişikliklere sahip olmaları, foliküler karsinomun bir grubunun foliküler adenomdan geliştiğini düşündürmektedir.
- Özellikle nonfonksiyonel olan adenomların %20-40'ında RAS, %5-10'unda **PPARY** mutasyonu bulunur ve bunlar karsinoma ilerleyebilir.
- Toksik adenomlarda **TSH, GNAS ve EZH1 mutasyonları** görülebilir. Fonksiyonel adenomların karsinoma dönüşme ihtimalleri çok düşüktür.

MALİGN TÜMÖRLER**Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)**

- Papiller karsinomun histolojik alt tipleri:
 - Papiller karsinomun en sık subtipi yazmıyor artık.
 - Tiroid karsinomları için prekürsör lezyon; nonfonksiyonel foliküler adenomdur. Foliküler karsinom için prekürsördür.
 - Tall-cell variant, eozinofilik** sitoplazmalı **uzun** kolumnar hücrelerden oluşur. Daha yaşlı kişilerde görülür. Prognozu kalsik tipe göre **daha kötüdür**. Klasik papiller karsinoma göre **hematojen** yayılım, ekstraparioidal yayılım, servikal LN ve **uzak metastaz** daha sık görülür. Vakalarda **BRAF** nokta mutasyonu ve **RET/PTC** mutasyonu (özellikle RET/PTC3) beraber bulunur.
 - Diffüz sklerozan varyant** nadiren görülür. Genellikle **çocukları** ve gençleri etkiler. Tiroid bezinde yaygın diffüz **fibrozis** ve Hashimoto benzeri **yoğun lenfositik infiltrasyon** izlenir. Prognozu klasik papiller karsinoma göre daha **kötüdür**. Tümörde **BRAF** mutasyonları izlenmez ancak yarısında **RET/PTC** mutasyonları vardır.
 - Non-invaziv foliküler tiroid neoplazmi**

Non-invaziv Foliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP)

- Geçmişte, hiçbir invazyon göstermeyen bu tip lezyonlar "**PTK'nın non-invaziv enkapsüle foliküler varyantı**" olarak adlandırılıyordu.
- Retrospektif değerlendirmelerde, bu lezyonların nüks veya metastaz riskinin çok düşük (neredeyse sıfır) olduğu görülmüştür. Bu nedenle, tanı kriterleri karşılandığında, bu lezyonlara verilen isim "**papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazmi**" veya kısaca **NIFTP** olarak değiştirilmiştir.
- Kapsüller, vasküler veya intratiroidal (tiroid bezi içi) invazyon gösteren lezyonlar ise **invaziv kapsüllü foliküler varyant PTK** olarak adlandırılır.
- Genetik ve Özellikler:**
- Bu neoplazmların temelinde, foliküler adenom ve karsinoma benzer şekilde, **RAS genindeki mutasyonlar** bulunur.
- Yine foliküler karsinoma benzer şekilde, vasküler invazyona ikincil olarak **hematojen yolla metastaz** yapma eğilimindedirler.

Medüller Karsinom

- %70'i **sporadik**, kalanı **MEN-2A** ve **MEN-2B** gibi ailesel vakalarda görülür.

- MEN** ile birlikte olanlar **erken** yaşlarda ve **agresif** olurken, **sporadik** ve **ailevi** olanlar **ileri** yaşlarda olur.
- Sporadik olanlar ve **MEN-2B** ile ilgili olanlar (**en agresif olanı**) daha agresif lezyonlardır ve hematojen metastaz yapma eğilimindedirler. 5 yıllık yaşam %50'dir.
- MEN ile ilişkiz ailevi vakalar daha sessizdir.
- Harrison 2026:**
 - Genel olarak **MEN 2B**'de görülenler MEN 2A'ya göre **daha agresiftir**.
 - Ailesel** olanlar, sporadik vakalardan **daha agresif** seyredir.

Anaplastik (Undiferansiye) Tiroid Karsinomu

- Yüksek grade'li** ve **en kötü prognozlu** tiroid kanseridir.
- Majör tiroid tümörlerinin içinde en az görülendir. **İyi diferansiye tiroid kanserlerinden köken aldıkları düşünülür**. Hastaların yaklaşık dörtte biri daha önce iyi diferansiye foliküler neoplazi öyküsüne sahiptir.

HİPOFİZ NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ (PİTNETS) VE HİPERPİTÜTARİZM**LAKTATROP PİTNET****SOMATOTOP PİTNET****KORTİKOTROP PİTNET**

- **Hiperpigmentasyonun** nedeni, potansiyel olarak, yine **POMC**den (Pro-opiomelanokortin) türetilen **melanosit uyarıcı hormon (MSH)** seviyelerindeki artışa veya potansiyel olarak **yüksek kortikotropin** seviyelerinin kendisinin melanositlerdeki **MSH reseptörüne bağlanabilmesine** bağlıdır.

NULL CELL PİTNET**GONADOTROP PİTNET****TRİOTROP PİTNET****HİPOPİTÜTARİZM**

- **Hipofiz apopleksisi:** En sık nedeni **hipofiz adenomundaki ani kanamadır**.
- **Genç yaşta, bromokriptin** kullanan erkek hastada **ani** gelişen **şiddetli baş ağrısı, diplopi, hipopituitarizm** kliniği varsa düşünülmesi! **Kortikotropin** kaybı **akut adrenal yetmezliğe** ve **hipotansiyona** yol açabilir. **Şiddetli vakalarda ölüm** neden olabilir.

POSTERİÖR HİPOFİZ SENDROMLARI**DİABETES İNSİPIDUS**

- **ADH yetmezliği "arginin vazopressin eksikliği (AVP-D)"** olarak geçiyor.

PARATİROİD BEZ HASTALIKLARI**HİPERPARATİROİDİZM****PRİMER HİPERPARATİROİDİZM**

- **Paratiroid karsinomları** nadirdir. Genellikle glandların birinde, sınırlı veya invaziv, gri beyaz renkli bir kitle olarak göze çarpar.
- Paratiroid karsinomlarında **CDC73** mutasyonu izlenirken, adenomlarda bu mutasyon nadirdir. Bu mutasyon ayrıca **hiperparatiroidizm çene tümörü sendromunda da izlenir**.

ATİPİK PARATİROİD NEOPLAZMLAR:

- Atipik paratiroid neoplazmları, karsinom olasılığını düşündüren, ancak tanısal olmayan özelliklere sahip (fibrozis, kistik değişiklik, makronükleoli) neoplazmlardan oluşan yeni tanımlamadır. Birçoğu immünohistokimya ile **parafibromin kaybı** gösterir, bu da altta yatan **CDC73 mutasyonunu** ve/veya **delesyonunu** yansıtır. **Parafibromin eksikliği** olan paratiroid neoplazmları veya paratiroid karsinomları olan hastalar, germline **CDC73 gen mutasyonu** açısından taranmalıdır, çünkü paratiroid karsinomlu hastaların %30'a kadarında altta yatan bir HPT-JT sendromu (Hiperparatiroidizm-Çene Tümörü sendromu) olabilir.

ADRENAL BEZ HASTALIKLARI

PRİMER KORTİKAL HİPERPLAZİ(KORTİKOTROPİN-BAĞIMSIZ HİPERPLAZİ)

- ✦ Kortikotropin-bağımlı adrenal kortikal hiperplaziden daha az görülür.

BİLATERAL MAKRONODÜLER ADRENAL HİPERPLAZİ (BMAH)

- ✦ Genellikle sıklık <%1'dir. Nodüller genellikle 10 mm'den büyüktür.
- ✦ Normalde adrenal bezde ACTH için reseptör olması gerekir ancak bazı hastalarda durum farklıdır.
- ✦ Özellikle bazı adrenal tümörlerde (hiperplazi, adenom) beta adrenerjik ajanlar, serotonin, **gastrik inhibitör peptit (GIP), LH ve ADH (vazopressin)**, koryonik gonadotropin duyarlı reseptörler bulunabilir. Bu reseptörler ilgili maddelerine yazıt vererek Cushing sendromuna yol açabilirler.
- ✦ Bu aberan reseptörler daha sıklıkla bilateral makronodüler hiperplazilerde görülürler.
- ✦ Familial vakalar **ARMC5** genindeki mutasyonlarıyla ilişkilidir. Sporadik vakalarının %50'sinde ARMC5 mutasyonları bulunur.

MİKRONODÜLER HİPERPLAZİ

- ✦ Kortikotropin-bağımsız bilateral hiperplazi, mikronodüler (<10 mm boyutunda) de olabilir. İki durumda ortaya çıkar:
- **Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık**
- **Carney kompleksi:** Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık + atriyal miksoma
 - Her ikisi de genellikle **cAMP'ye bağımlı protein kinazın düzenleyici alt biriminin (PRKAR1A geni tarafından kodlanan)** mutasyonlarıyla ilişkilidir.
 - Bu mutasyonlar, **hücre içi cAMP seviyelerinin artışı**na yol açar.

MC-CUNE ALBRIGHT SENDROMU

- ✦ Postzigotik somatik mutasyon sonucu gelişir.
- ✦ Cafe au lait lekeleri ve kemiklerde polioistotik fibröz displazi vardır.
- ✦ Otonom endokrin hiperfonksiyon (Gs proteinde aktive edici mutasyon – GNAS1)
 - Puberte prekoks
 - Akromegali/gigantizm
 - Cushing sendromu
 - Hipertiroidi
 - Hiperparatiroidi

ADRENOKORTİKAL NEOPLAZİLER

- Adrenokortikal adenomların çoğu **sessizdir** ve otopsi veya abdominal görüntülemeye tesadüfen saptanır (**adrenal insidentaloma**). **Ortalama 2,5 cm çapında, düzgün sınırlı, kesit yüzeyi lipid içeriğinden dolayı sarı renklidir.** Histolojik olarak adenomlar normal adrenokortekste bulunanlara benzer hücrelerden oluşur.

- ✦ Adrenal insidentaloması olan hastalarda genellikle hafif yüksek kortizol seviyesi saptanır. Buna **subklinik Cushing sendromu** veya **hafif otonom kortizol salgısı (MACS)** adı verilmiştir.

- **Fonksiyonel adenomlar** sıklıkla hiperaldosteronizm ve Cushing sendromu ile birlikte görülürken, **virilizasyona** yol açan tümörler daha çok **karsinom** olma eğilimindedir.

ADRENAL MEDULLA TÜMÖRLERİ

FEOKROMOSİTOMA

- Adrenal medulladaki sustantatüler hücreler ile çevrili **kromafin** hücrelerden köken alır.
- Aşırı katekolamin sekresyonu nedeniyle hipertansiyon ile karakterizedir. 30-50 yaş arası sıktır.
- **Ailevi tümör sendromlarında %50'ye kadar bilateralite** görülebilir.
- Tüm feokromasitoma ve paragangliomalar potansiyel maligndir. Ekstraadrenal olanların ve germline mutasyonu olanların %20-40'i metastatiktir. %10'u hipertansiyon ile ilişkili değildir.
- İdrarda serbest katekolaminler ve yıkım ürünleri olan valin mandelik asit **homovalinik asit** düzeyi yüksektir.

21

KEMİK, EKLEM, YUMUŞAK DOKU HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

KEMİK TÜMÖRLERİ VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLARI

- Benign tümörlerden en sık **osteokondrom** ve **fibröz kortikal defekt** görülür.

KEMİK SENTEZİ YAPAN TÜMÖRLER

OSTEOSARKOM

- Rb** (Sporadik oranlarda %70-riski 1000 kat artırır), **p53**, **p16** ve **p14**'ü kodlayan **INK4a**, **MDM2** ve **CDK4** genlerinde mutasyon olabilir. Ayrıca **MYC** amplifikasyonu osteosarkomların yaklaşık yarısında görülür ve kötü prognoza ilişkilidir.

MEZENKİMAL KÖKENLİ DİĞER KEMİK TÜMÖRLERİ

- Ewing sarkom, dev hücreli kemik tümörü, anevrizmal kemik kisti, non-ossifiye fibrom, fibröz displazi

NON-OSSİFİYE FİBROM

- Osteoklast tip dev hücreler içeren benign bir işi hücre tümörüdür. Multipl non-ossifiye fibromlar, **nörofibromatozis tip 1 (NF1)** ve **Jaffe-Campanacci sendromu** zemininde ortaya çıkabilir.
- Sporadik tümörlerde **KRAS** ve **FGFR1** genlerinde aktive edici mutasyonlar tanımlanmıştır.
- NF-1** ve **Jaffe-Campanacci hastalarında ise NF-1 geninde mutasyonlar bulunur.**
- Bu bulgular, non-ossifiye fibromların sınırlı büyüme potansiyeline sahip gerçek neoplazmlar olduğunu ve **RAS** yolunun aktivasyonu ile oluştuğunu göstermektedir.
- Non-ossifiye fibromlar, ince bir skleroz kenarı ile çevrili, keskin sınırlı radyolüsent kitlelerdir.
- Makroskopik olarak gri-sarımsı kahverengidir ve mineralizasyon içermez.

FİBRÖZ DISPLAZİ

- Sık izlenmeyen, benign, **tümör benzeri lezyonlardır.**
- Kemikte lokalize gelişim durmasıdır.
- Normal trabeküler kemiğin, yoğun fibröz doku proliferasyonu ve bunun arasında bozuk adalar halinde (**Çin harfi ya da çengel şekilli**) malforme kemiğin bulunuşu şeklindedir. Patolojide normal kemiğin tüm komponentleri vardır ancak bunlar diferansiye olup matürleşemez. Fibröz displazi radyografisinde **buzlu cam görünümü** vardır.
 - Monostatik** (tek kemik tutulumu) (en sık form): Adölesan çağda, kemik büyüme tamamlandıktan sonra saptanır. En sık kostaları, femur, tibia ve çene kemiklerini tutar.
 - Polyostatik** (multipl kemik tutulumu): Daha erken yaşta izlenir. Kraniofasiyal tutulum ve anlamlı fasiyel deformite söz konusudur. Patolojik kırıklara neden olabilirler.
 - Polyostatik** hastalık ve cafe-au-lait lekeleri, endokrin anomaliler, puberte prekoks, hipertiroidi, pitüiter adenomlar (Özellikle GH salgılayan), primer adrenal hiperplazi ile birlirteliği olan form (**McCune-Albright sendromu**). Bu formda **GNAS gen mutasyonu** ve **cAMP artışı** vardır. Klinikte ağrı, kemik anomalileri ve kırıklarla gelirler. Polyostatik formları nadiren sarkoma dönüşebilir.

† McCune-Albright sendromu: polioostatik **fibröz displazi**, deride **cafe au lait lekeleri**, puberte prekoks

† Mazabraud sendromu: polioostatik fibröz displazi, yumuşak doku miksomları

KÖKENİ BİLİNMEYEN TÜMÖRLER

SİNOVİYAL SARKOM

- Sadece **%10'u intraartiküler** yerleşimli (diz ve uyluk çevresi).
- Bazen eklemlerle hiçbir ilişkisi olmayan dokularda da görülür. **Ergenlerde** ve **genç erişkinlerde** görülür.

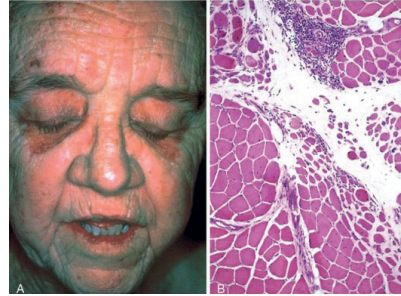
UNDİFERANSİYE YUMUŞAK DOKU SARKOMU (ESKİDEN UNDİFERANSİYE PLEOMORFİK SARKOM (MALİGN FİBRÖZ HİSTİYOSİTOM))

- Morfoloji, immünofenotip veya genetik özellikler ile başka bir kategoriye **sınıflandırılmayan malign mezenkimal tümörleri** içerir.
- Bu grubun majör alt tipi olan **undiferansiye pleomorfik sarkom**, orta yaşlı veya ileri yaştaki erişkinlerde özellikle **uyluk bölgesinde derin yumuşak dokularda** ortaya çıkar. Genomik instabiliteye bağlı olarak tipik şekilde kompleks karyotipe sahip anaplastik bir tümördür.
- **Undiferansiye pleomorfik sarkomlar** genellikle gri-beyaz renkte, etli görünümlü ve oldukça büyük boyutlara ulaşabilen (10–20 cm) kitlelerdir. Nekroz ve hemoraji yaygındır. Mikroskopik olarak en sık, hiperkromatik, düzensiz, bazen garip görünümlü çekirdekler içeren büyük, anaplastik, poligonal hücrelerden oluşan tabakalar halinde gözlenirler. Diğer undiferansiye yumuşak doku sarkomları ise çoğunlukla içi ya da yuvarlak hücrelerden oluşabilir.
- Atipik ve asimetrik şekiller de dahil olmak üzere mitotik figürler bol miktarda bulunur. Tanımı gereği, tümör hücreleri tanınmış farklılaşma hatlarına özgü herhangi bir özelliğe ya da tanı koydurucu genetik anormalliklere sahip değildir.
- **Undiferansiye pleomorfik sarkomlar** agresif malignitelerdir; tedavi cerrahi, adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi ile yapılır. Prognoz genellikle kötüdür. Vakaların %17 ila %50'sinde metastaz gelişir.

22

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ, KAS HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ**İSKELET KASI HASTALIKLARI****İNFLAMATUAR MİYOPATİLER****DERMATOMİYÖZİT**

- **Dermatomyozit**, dermatomyozit-spesifik antikorlar (**DMSA'lar**) ve belirgin tip I interferon (**IFN**) sinyal yolak aktivasyonu ile karakterize bir grup inflamatuvar miyopatidir.
- Tip I IFN sinyal yolunun aktivasyonu, dermatomyozitin bazı sistemik otoimmün hastalıkların (özellikle lupus) bir özelliğidir. Kapiller endotel hücrelerinde **tubuloretiküler inklüzyonların varlığı** ve IFN ile indüklenen bir antiviral protein olan **MxA'nın aşırı ekspresyonu** (kas ve damar hasarı yapar), anormal IFN sinyalizasyonunun histopatolojik belirteçleri olarak kabul edilir.
- **Tipik perifasiküler atrofi** yalnızca vakaların %50'sinde görülür ve özellikle **anti-TIF- γ** ve **anti-Mi-2** antikorları ile ilişkilidir.
- **Perifasiküler bölgelerdeki kapillerlerde** kompleman sisteminin membran atak kompleksi olan **C5b-9** birikimi, bazı olgularda izlenir ve kapiller kaybının altında yatan mekanizma olduğu düşünülmektedir.
- **Anti-TIF- γ** : belirgin deri tutulumu, disfaji, 38 yaş üstü kanser ilişkisi; **Anti-Mi2**: ciddi kas tutulumu, yüksek CK, belirgin nekroz; **Anti-MDA5**: hafif kas tutulumu veya hiç olmaması, hızla ilerleyen akciğer hastalığı ya da eklem tutulumu; **Anti-NXP-2**: kas zayıflığı, sınırlı deri tutulumu, yüzeysel yumuşak dokularda kalsinozis, mikroiinfarktlar.
- **Çocuk hastalar** sıklıkla anti-NXP-2 antikorlarına sahip grupta yer alır.
- Deri ve iskelet kasını tutmasıyla karakterizedir.
- **İç organ malignitelerine eşlik edebilir.** Çocukları ve erişkinleri etkiler.
- Klasik deri döküntüsü, periorbital ödem ile üst göz kapaklarında leylak rengi veya **pembemsi-kırmızı tarzındadır (Heliotrop raş)**. Ayrıca el eklemleri, dirsek ve dizde kabarıp kırmızı erüpsiyonlar (**Gotttron lezyonları**) sıklıkla görülür.
- Kas güçsüzlüğü, yavaş başlar ve tipik olarak **proksimal kas gruplarını** ve **bilateral simetrik** olarak etkiler.
- 1/3 olguda orofarengeal-özofageal kas tutulumu sonucu disfaji gelişir.
- Ekstramüsküler tutulumları, interstisiyel akciğer hastalığı, vaskülit ve miyokardittir.

**ANTİSENTETAZ SENDROMU**

- Kas ve diğer dokuları etkileyen bir hastalık olup, **aminoasit transfer RNA sentetazlara karşı serum antikorları** mevcuttur. En yaygın ve prototipik formu **anti-Jo-1 antikorlarıyla** ilişkilidir; ancak **anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ ve anti-Ha gibi diğer antisentetaz** antikorlarıyla görülen vakalar da tanımlanmıştır.

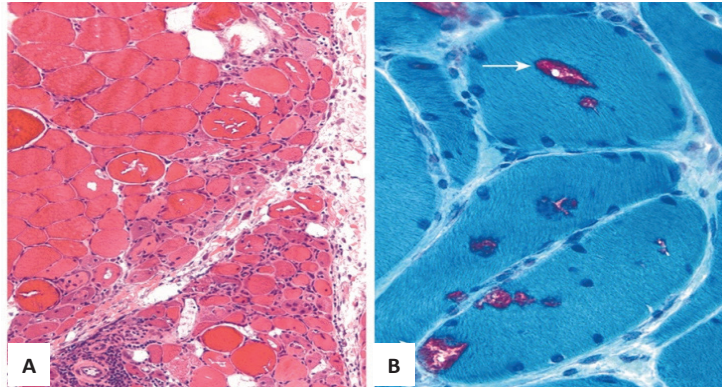
- Antisentetaz sendromunun klinik belirtileri arasında kas hastalığı (kas zayıflığı ve miyaljilerle birlikte seyreden miyozit), interstisyel akciğer hastalığı ve artrit yer alır. Diğer nadir görülen özellikler arasında artraljiler, ateş, Raynaud fenomeni ve deri bulguları bulunur.
- Deri bulguları arasında “mekanikçi eller” olarak tanımlanan, parmakların radyal yüzeylerinde ve başparmağın ulnar yüzeyinde görülen hiperkeratotik, çatlaklı yamalar yer alır.
- Miyozitin histopatolojik özellikleri sıklıkla **perifasiküler atrofi** ve **nekroz** içerir; bu durum dermatomiyoziti taklit edebilir, ancak bazı vakalarda nekrotik kas liflerinin daha düzensiz dağıldığı görülür.

POLİMİYÖZİT

- Polimiyozit, **başlangıçta dermatomiyozit ve inklüzyon cisimcikli miyozit ile birlikte tanımlanan üçlü inflamatuvar miyopatiden biriydi**; ancak geçmişte polimiyozit olarak sınıflandırılan vakalar **artık immün aracılı nekrotizan miyopati, antisentetaz sendromu veya sporadik inklüzyon cisimcikli miyozit olarak kabul edilmektedir**.

SPORADİK İNKLÜZYON BODY MİYÖZİTİ

- Genellikle 50 yaş üstü bireylerde görülen ve **65 yaş üzerindeki popülasyonda en sık rastlanan** inflamatuvar miyopatidir.
- Klinik tablo, yavaş ilerleyen **proksimal alt ekstremité** (özellikle **kuadriseps**) ve **distal üst ekstremité** kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. **Disfaji**; fareneal ve özofageal kas tutulumuna bağlı olarak sık görülen bir semptomdur. Serum kreatin kinaz düzeyleri genellikle hafif artmıştır ve bu bulgu, hastalığın kronik ve sinsi seyrini yansıtır. Birçok olguda sitozolik 5'-nükleotidaz 1A (**cN1A**) antikorları saptanabilir.
- Histopatolojik olarak; **endomisial CD8+ T lenfosit infiltrasyonları**, normal görünümüne miyofiberlerin fokal invazyonu, sarkolemda artmış MHC sınıf I ekspresyonu ve karakteristik “**rimmed vakuoller**” ile tanımlanır. Bu vakuoller, lizozomal içeriklere ve **beta-amiloid**, **TDP-43**, **ubiquitin** gibi **nörodejeneratif hastalıklarla** ilişkili protein agregatlarına sahiptir. Elektron mikroskopisi, lizozomal yapılarda belirgin filamentöz agregatların varlığını gösterebilir.
- Hastalık, hem idiyopatik inflamatuvar miyopatilerle hem de nörodejeneratif hastalıklarla örtüşen özellikler göstermektedir. Ayrıca, benzer histopatolojik bulgulara sahip ancak inflamasyon içermeyen kalıtsal inklüzyon cisimcikli miyopatiler de tanımlanmıştır.
- Sporadik inklüzyon cisimcikli miyozit, **tedaviye dirençli** bir tablo olup, kortikosteroidler ve diğer immünsüpresif ajanlara yanıt genellikle yetersizdir.



Şekil: İnflamatuvar miyopatilerin mikrokopisi; A. Dermatomiyozit: Perifasiküler ve paraseptal atrofi. B. Inklüzyon cisim miyoziti: Boşluklu **vakuoller** (rimmed vacuoles) **içeren miyofiberler** (Gomori-Trichrome boyası).

İMMÜN ARACILI NEKROTİZAN MYOPATİ (NEKROTİZAN OTOİMMÜN MYOPATİ)

- Belirgin kas nekrozu, **yüksek kreatin kinaz (CK) düzeyleri** ve hızla ilerleyen **proksimal kas güçsüzlüğü** ile karakterizedir.
- **Deri değişiklikleri, artrit ve interstisyel akciğer hastalığı** gibi sistemik belirtiler yalnızca küçük bir hasta alt grubunda görülür.
- **Anti-SRP** antikorları pozitif olan hastalarda genellikle daha ağır klinik tablo, disfaji ve kardiyak tutulum gelişme riski daha fazladır.
- **EMG’de spontan aktivite ve fibrilasyon** görülebilir.
- Kas biyopsilerinde genellikle belirgin **miyofiber hasarı**, **nekrotik** ve rejeneratif miyofiberlerin rastgele dağılımı, ancak **çok az inflamatuvar hücre infiltrasyonu** izlenir.
 - **Anti-HMG-CoA redüktaz antikorları** ise genellikle daha önce **statin kullanmış** hastalarda görülmekle birlikte, statin kullanmamış bireylerde de bildirilmiştir.

23

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI
VE PATOLOJİSİ

DEMYELİNİZAN HASTALIKLAR

MULTIPLE SKLEROZ (MS)

- **IL-2 ve IL-7 reseptör gen polimorfizmleri** hastalık sıklığını arttırmaktadır.
 - Özellikle ergenlikte geçirilen geç **EBV** enfeksiyon, MS riskini 40 kat artırmaktadır. EBV proteinleri (örneğin EBNA1) ile bazı insan glial proteinleri arasında bağışıklık sisteminde çapraz reaktivite göstermektedir.
 - Ayrıca **gri cevherde yaygın, büyük ölçüde subpial demyelinizasyon** vardır. Subpial kortikal lezyonlar MS'in ayırt edici özelliğidir, **başka hiçbir hastalıkta görülmez.**

NÖROMYELITİS OPTİKA

- Eş zamanlı **bilateral optik nörit** ve **spinal kord demyelinizasyonu** ile karakterizedir.
- **Kadın** predominası daha belirgindir. **Monofazik** klinik vardır.
- AQP4 antikorları astrositlere ve kan-beyin bariyerine zarar vererek, **primer inflamatuvar astrositopatiye** ve bunun sonucunda **sekonder demyelinizasyona** yol açar. BOS'da **nötrofiller** yaygındır.
- Daha nadiren, **miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG)** antikorları bulunur; bu durum **MOG antikor ilişkili hastalık (MOGAD)** ile uyumludur. Bu vakalarda kadın baskınlığı görülmez ve hastalık genellikle monofaziktir.
- **Beyaz maddede** hasar alanlarında **nekroz**, nötrofil ve eozinofillerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu, vasküler immünglobulin ve kompleman birikimi izlenir.

AKUT DİSSEMİNE ENSEFALOMYELIT (ADEM)

- **Bu hastalık miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor ile ilişkili hastalık (MOGAD)'ın en yaygın klinik formudur.** MOGAD'ın diğer formlarında olduğu gibi bu sunumda da cinsiyetler arasında fark yoktur ve hastalık çocuklar ile genç erişkinlerde daha sık görülür. Hastaların çoğu tamamen iyileşir ve **sekonder progresyon gözlenmez.**

SANTRAL PONTİN MYELİNOZİS

- Hastalık oligodendrositlerin hasarına bağlı gelişir, lezyonlar senkronize olduğundan bütün lezyonlarda **myelin kaybı aynı evrededir. İnflamasyon aynı evrededir ifadesi kaldırıldı.**
- **İnflamasyon yoktur, nöron ve aksonlar korunmuştur.** Periventriküler ve subpial bölgeler korunmuştur.

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

ALZHEİMER HASTALIĞI (AH)

- Plazma β -amiloid düzeylerinin ölçümü tanı koymaya yardımcı olabilir.

SSS TÜMÖRLERİ

- **Düşük dereceli veya benign tümörler bile,** beyindeki yerleşim yerine bağlı olarak **kötü klinik sonuçlara** yol açabilir.

GLİOMLAR

EPANDİMOM (GRADE II)

- Ependimom prognozları **lokasyon ve moleküler** belirteçlere göre tanımlanmaktadır
- **ZFTA:RELA füzyonu** → supratentorial kötü prognoz
- **YAP1 füzyonu** → supratentorial iyi prognoz
- **H3K27me3 kaybı** → posterior fossa A (PFA) tipi
- **MYCN amplifikasyonu** → spinal - kötü prognozlu alt tip

EMBRYONEL TÜMÖRLER

MEDULLOBLASTOM

- Hem radyoterapiye hem de kemoterapiye karşı **yüksek duyarlılık** gösterir.
- Moleküler subtipleri:**
 - SHH-activated/TP53-mutant** ve **Grup 3 (Myc mutasyonu)** en kötü prognoza sahipken, **WNT-aktif grup** en iyi sağkalıma sahiptir.

MENİNGİOMLAR

- Grade 1 (Menenjiom):** Sinsityal (meningotelyal), fibroblastik, transisional, psammomatöz, sekretuar, mikrokistik tipler
- Grade 2 (Atipik Menenjiomlar):** 10'luk büyütmeye 4 veya daha fazla mitoz/veya en az 3 atipi kriteri (artmış selülarite/ yüksek nükleus-sitoplazma oranı/patternsiz büyüme/nekroz): **Şeffaf hücreli ve kordoid tipler**
- Grade 3 (Anaplastik-Malign Menenjiom):** 10'luk büyütmeye 20'den fazla mitoz: **Papiller ve rabdoid tipler**

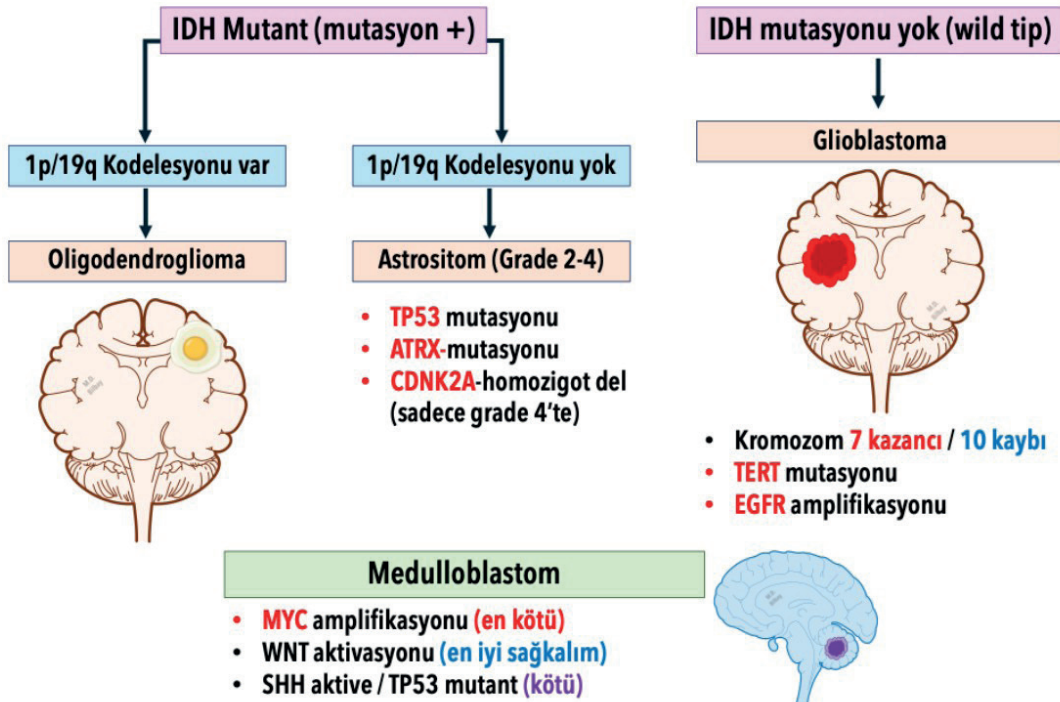
- ✦ **NF-2 mutasyonu taşımayan menenjiomlarda**, en yaygın mutasyonlar **TRAF7, KLF4, AKT1, SMO** ve **PIK3CA** genlerinde görülür; bu tümörlerin çoğu kafa tabanı yerleşimlidir ve malign progresyon riski daha düşüktür.
 - Nadir ve daha agresif olan **şeffaf hücreli ve rabdoid** alt tipler sırasıyla **SMARCE1** ve **BAP1** gen mutasyonlarıyla ilişkilidir.
 - TERT** mutasyonu veya **homozigot CDKN2A** delesyonu tek başına **grade 3 menenjiom** tanısı koydurur.

- ✦ **Foster Kennedy Sendromu:** Bir optik diskte ödem, diğerinde atrofi, hiposmi- anosmi ve kafa içi kitle ile karakterize bir tablodur. Bu sendroma en sık **menenjiom** neden olur.

Beyin Tümörlerinin Gradelemesi

- ✦ **Grade 1:** Piloitik astrositom, gangliogliom, DNET, menenjiomlar (sinsityal, fibroblastik, transisional, psammomatöz, sekretuar, mikrokistik)
- ✦ **Grade 2:** Diffüz astrositom, ependimom, şeffaf hücreli ve kordoid menenjiom, pleomorfik ksantostrositom, oligodendrogliom, santral nörositom
- ✦ **Grade 3:** Anaplastik astrositom, anaplastik oligodendrogliom, anaplastik ependimom, papiller ve rabdoid, menenjiom
- ✦ **Grade 4:** Medulloblastom, glioblastom, atipik teratoid/rabdoid tümör

SSS Tümörleri - Moleküler Sınıflama



WHO 2021'e Göre Gliomların Moleküler ve Morfolojik Özellikleri

Özellik	Astrositom, IDH-mutant (WHO Grade 2-4)	Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonlu (WHO Grade 2 veya 3)	Glioblastom, IDH-wildtype (WHO Grade 4)
IDH durumu	Mutant	Mutant	Doğal (wild) tip
Diğer genetik özellikler	P53 mutasyonu ATRX mutasyonu CDKN2A homozigot del (sadece grade 4'te)	1p/19q kodelesyonu	+7/-10 pTERT mutasyonu EGFR amplifikasyonu
Tipik morfoloji	Nükleer atipi; Grade 3'te mitozlar; Grade 4'te MVP ve/veya nekroz	Yuvarlak nükleus, şeffaf halo, MVP ve/veya grade 3'te nekroz	Nükleer atipi, mitoz, MVP, nekroz

MVP:mikrovasküler proliferasyon

SUBARAKNOİD KANAMA (SAK)

- Vasküler malformasyonlar** arteriovenöz malformasyonlar (AVM), kavernöz malformasyonlar, kapiller telenjektaziler ve venöz anjiomlar olmak üzere dört tipi bulunmaktadır. En sık görüleni **AVM**'dir. Erkeklerde daha sıktır, 10-30 yaş arası nöbetler, intraserebral veya subaraknoid kanama görülür. **PIK3CA geninde mutasyon bulunabilir.**

MSS'NİN TRAVMALARI

TRAVMATİK BEYİN (PARANKİMAL) HASARI

KRONİK TRAVMATİK ENSEFALOPATİ (KTE)

- Kronik travmatik ensefalopati (**eski den boksör bunaması**), tekrarlayan kafa travmaları sonrasında gelişen demansla seyreden bir hastalıktır. Klinik bulgular; davranışsal, bilişsel, duygudurumla ilişkili ve motor semptomları içerir. **Beyin atrofik, ventriküller genişlemiştir.**
- Histopatolojide;** frontal ve temporal lob kortekslerinin giral derinlikleri ile perivasküler bölgelerinde karakteristik bir paternle **tau içeren nörofibriller yumaklar** birikir (**ancak β -amiloid plakları bulunmaz**),
- Beyaz cevherde seyrelme ve hipokampal skleroz** görülebilir; hipokampal nöronlarda **TDP-43 proteini içeren inklüzyonlar** da gelişebilir.

24

DERİ HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

DERİ LEZYONLARININ İSİMLENDİRİLMESİ

- Lezyonların isimlendirilmesinde lezyon boyutları için sınır **10 mm** olarak güncellendi.

MALİGN MELANOM (MM)

Malign Melanom Genetik Mekanizmaları

- Hücre siklusu kontrol genleri mutasyonları:** CDKN2A
- Pro-growth sinyal yolları mutasyonları:** RAS ve PI3K/AKT, BRAF, PTEN ve NF-1
- Telomeraz aktive edici mutasyonlar:** TERT
- TERT mutasyonu en sık görülen mutasyondur(%70).**
- Güneş görmeyen bölgelerdeki melanomlarda tirozin kinaz reseptörü olan KIT mutasyonu sıklıkla, BRAF ve RAS mutasyonu nadirdir.

- Günümüzde **tüm** metastatik kutanöz melanomların BRAF mutasyonlarının varlığı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. **BRAF mutasyonlu** olanlar, **BRAF ve MEK1** (BRAF'ın hemen altında bulunan bir kinaz) **inhibitörlerinin** bir **kombinasyonu** ve **immün kontrol noktası inhibitörleri** ile **tedavi edilir**. **Buna karşılık, BRAF kötü tip tümörler yalnızca immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilir.**
- Akrak melanomların** BRAF'a göre **KIT**'te **aktive edici** mutasyonlara sahip olma olasılığı daha yüksektir ve **KIT tirozin kinaz inhibitörleri** ile **tedaviye yanıt** verir.

PREMALİGN VE MALİGN DERİ TÜMÖRLERİ

MERKEL HÜCRELİ KARSİNOM (DERİNİN NÖROENDOKRİN KARSİNOMU)

- Derinin **agresif** tümörlerinden biridir. **Nöral krest** orijinli **merkel hücrelerinden** gelişir.
- Yetişkinlerde sıklıkla baş boyun bölgesinde yerleşen menekşe renkli bir nodül olarak ortaya çıkar.
- Lokal nüks ve **bölgesel lenf nodu metastazı** sıktır.
- Kemoterapi ve radyoterapiye** oldukça **duyarlıdır** ancak **kemoterapi ile kür nadirdir.**
- Merkel Hücreli Poliyomavirüsle** ilişkisi yüksektir.
- Morfolojik** olarak **akciğerin küçük hücreli karsinomuna** benzer. Dermiste küçük, yuvarlak tümör hücre kümeleri izlenir. Tümör hücreleri dar sitoplazmalı, nükleusları yuvarlak ve kromatini homojen dağılmıştır. Nükleol genellikle seçilemez.
- İmmünohistokimyasal** olarak tümör hücreleri sitokeratin 20, nöron spesifik enolaz, kromogranin ve sinaptofizine pozitif boyanır.

DERMİSİN TÜMÖRLERİ

BENİGN FİBRÖZ HİSTİYOSİTOM (DERMATOFİBROM)

- Genellikle erişkin kadınlarda ve bacaklarda görülür. Biyolojik davranışları **benign**dir. Sert kahverengi papüllerdir.
- Genellikle nedenleri bilinmez. Ancak travmaya veya inflamasyona anormal yanıt olarak ortaya çıkarlar. Aslında kollajen birikmesinden oluşmuştur. **Klinikte malign melanom ile karışır.**
- İmmünohistokimyasal olarak **faktör XIIIa** pozitifdir.
- ALK ve protein kinaz C** mutasyonu saptanabilir.

DERMATOFİBROSARKOMA PROTUBERANS

- Derinin primer fibrosarkomudur.** Genellikle lokal agresiftir ve nadiren metastaz yaparlar.
- Genellikle gövdeden ortaya çıkarlar, sert ve solidtirler.
- Fibroblastlardan oluşurlar ve dizilim patterni **storiform**'dur.
- Dermatofibromun aksine üzerindeki epidermis genellikle incedir. Subkutanöz yağ dokusuna invaze olması tipik **bal peteği/ısveç peyniri** görünümüne neden olur.
- Kollajen 1A1 (COL1A1)** ve **platelet derive edici büyüme faktörü-beta (PDGFB)** genleri arasındaki dengeli translokasyon bu hastalığın patogeneğinde suçlanmaktadır.

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	Asım bey Cad. No: 12 Görükle Mah. A blok Daire: 4 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