

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ



2026

**HARRISON'S PRINCIPLES OF
INTERNAL MEDICINE (22th)
BİLGİLERİ İLE UYUMLU**

TUSGüncEM

"Başarıya Giden Güncel Yol!"

Dahiliye

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

DAHİLİYE

TOPLAM **200/57** REFERANS
KONU + COMPACTUS



DAHİLİYE KONU KİTABINDA

23 BRANŞ SORUSUNDA

(İNFEKSİYON HASTALIKLARI DAHİL)

18 SORU

Kendi Branşında

37 SORU

Diğer Branşlarda

55 SORU

200 Soruda Referans



CompactUS ÖZET KİTABINDA

23 BRANŞ SORUSUNDA

(İNFEKSİYON HASTALIKLARI DAHİL)

16 SORU

Kendi Branşında

35 SORU

Diğer Branşında

51 SORU

200 Soruda Referans

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



tusemegitim

PERİFERİK YAYMA (PY)

Periferik Yayma Anormallikleri ve İlişkili Oldukları Klinik Durumlar

Periferik yayma bulgusu	Eşlik edebilecek hastalıklar
Sferosit	Hereditör sferositoz, otoimmün hemolitik anemiler , Clostridium perfringens sepsisi
Orak hücreler	Orak hücreli anemi
Hedef hücreler	Hemoglobinopatiler (Talasemi), demir eksikliği anemisi, kronik karaciğer hastalığı, splenektomi
Akantosit (Spur cell)	Abetalipoproteinemi , kronik KC hastalığı ve splenektomi
Ekinosit (Burr cell)	KBH, pürivat kinaz enzim eksikliği malnütrisyon, MAHA ve karaciğer hastalıkları
Bazofilik noktalanma	Sideroblastik anemi, kurşun intoksikasyonu, 5'nükleotidaz eksikliği, talasemi
Şişosit (Fragmente eritrosit)	MAHA (TTP, HÜS, DİK) ve mekanik hemolitik anemi (kapak hemolizi)
Howell-jolly cisimcikleri	Megaloblastik anemi , splenektomi, aspleni
Polikromazi	Retikülositoz yapan durumlar (hemoliz)
Heinz body	G6PD eksikliği , HbH hastalığı
Pappenheimer cisimcikleri	Sideroblastik anemi , splenektomi
Hipersegmente nötrofiller	Megaloblastik anemi
Lökoeritroblastik kan tablosu	Miyelofibroz , kemik iliği infiltrasyonu
Dakrosit (Göz yaşı hücresi)	Miyelofibroz, hemolitik anemiler, şiddetli demir eksikliği, talasemiler ve MDS

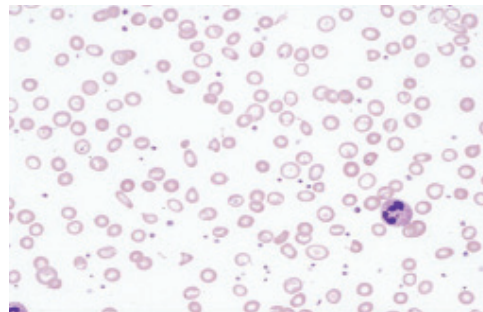
ANEMİLER

MİKROSİTER/HİPOKROM ANEMİLER

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (DEA)

Laboratuvar ve Tanı

- Serum demiri (**Fe**) **azalmış**, serum demir bağlama kapasitesi (**SDBK**) **artmıştır**.
- Transferrin saturasyonu** (TS) (demir/SDBK) **azalmıştır** (TS normali %20-50 arasındadır).
- Ferritin azalmıştır** (<15-20 mikrogram/L)
 - DEA'de **ilk azalan** demir depoları yani **ferritindir**. Tedavi sonrası da **en son düzelen** yine ferritindir.
 - Aynı zamanda **pozitif akut faz** reaktandır. Kronik hastalık anemisinde eşlik eden DEA olsa dahi ferritin düzeyi düşük saptanmayabilir. (**inflamatuvar hastalık varlığında ferritin <100 mikrogram/L olması demir eksikliği lehinedir**).
- Hipokrom, mikrositer anemi görülür (MCV, MCH, MCHC azalmıştır).**
- Demir eksikliği anemisinde **transferrin reseptör düzeyi artar**. Özellikle DEA ile kronik hastalık anemisinin ayırımında yardımcıdır. Bu ayırmada **hepsidin düzeyi de** kullanılabilir. DEA'de hepsidin azalmış, KHA'de ise artmış beklenir.
- Demir eksikliği anemisinde vücutta demir olmadığı için protoporfirinle birleşip HEM oluşturulamaz ve dolayısıyla **eritrosit içi serbest protoporfirin düzeyi artar**.
- Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz** (boyut farklılığı) ve **poikilositoz** (şekil farklılığı) görülür.
- Anizositoz ve poikilositozun laboratuvar karşılığı eritrosit dağılım aralığı (**RDW**) **artışdır**. Demir eksikliği anemisinde RDW yüksek, talasemilerde ise normaldir.
- Demir eksikliği **reaktif trombositozun** en önemli nedenlerindendir.
- Demir eksikliğinde önce ferritin azalır, ardından anemi (Hb düşüşü) görülür. Genellikle mikrositer görünüm (MCV düşüşü) aşikar DEA durumunda son dönemde oluşur.
- Kemik iliği biyopsisinin prusya mavisi ile incelenmesinde depo demiri negatiftir. (kesin tanı)**



Şekil: Anizositoz, poikilositoz
Hipokrom-mikrositer anemi

Tedavi

- Alta yatan nedene ve aneminin ciddiyetine göre tedavi yaklaşımı değişebilir. Malabsorbsiyonu olmayan genel popülasyonda sıklıkla oral demir replasmanı yeterli olur.
- Oral demir** tedavisi **ferröz (+2) formda** olmalıdır (ferröz sülfat / ferröz fumarat / ferröz glukonat).
 - Aç karnına alınması, C vitamini-askorbik asit demir emilimini artırır. **Emilimi arttırmak ve toleransı kolaylaştırmak için gün aşırı alınması önerilir.**
 - Tok karnına alınması, gastrik hipoasidite (PPI), tetrasiklinler ise emilimi azaltır.
 - Karın ağrısı, bulantı-kusma, kabızlık başlıca yan etkileridir. Yanlış tanı konması, eşlik eden malabsorbsiyon varlığı veya devam eden kanama tedaviye yanıtızsızlık nedenleridir.
 - Demir tolerans testi ile emilimin normal olup olmadığı değerlendirilebilir. İki tablet demir preparatı verildikten sonra bakılan serum demirinin >100mcg/dl olması beklenir. Aksi durumda paranteral tedaviye geçilmelidir.**
- Paranteral demir** tedavisi **ferrik (+3) formdadır** (demir karboksimaltoz / demir sükröz).
 - Oral demirin tolere edilemediği, malabsorbsiyonun olduğu, kalp yetmezliği veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih edilir.
 - En korkulan yan etkisi **anafilaksidir** (özellikle eskiden sık kullanılan demir dekstran ile görülür).
 - Ferrik karboksimaltoz, FGF-23 artışına bağlı hipofosfatemiye yol açabilir.**
- Tedaviye yanıtın** en erken göstergesi **kliniğin düzelmesidir**. Objektif yanıt göstergesi olarak tedavinin **3-7.günleri arasında retikülositoz** görülür. En son düzelen bulgu **ferritindir**.

VİTAMİN B12 (KOBALAMİN) EKSİKLİĞİ

- Yalancı B12 yüksekliği yapan nedenler**-----> **Miyeloproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklar**
- Yalancı B12 düşüklüğü yapan nedenler**-----> **Myelom, yüksek doz C vitamini, OKS kullanımı, gebelik**

HEMOLİTİK ANEMİLER**OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLER (OİHA)****SICAK TİP OİHA**

- Sıklıkla **eritrosit Rh** antijenine karşı gelişen **IgG yapısında** antikorlar vardır.
- Bu antikorlar en iyi **37 derecede aktive olduklarından** sıcak tip olarak adlandırılır.
- Antikor kaplı eritrositler ön planda **dalakta** yıkılır ve **ekstravasküler hemoliz** görülür.
- Etiyoloji:**
 - İdiyopatik (**primer**)
 - Sekonder**
 - Lenfoproliferatif hastalıklar (**en sık KLL**),
 - SLE**, İBH gibi inflamatuvar hastalıklar,
 - HIV**, EBV, HCV, parvovirüs, Babesia gibi **enfeksiyöz patojenler**
 - İlaçlar: penisilinler, sefalosporinler, alfa metil dopa **immün check point inhibitörleri** (ör: **nişolumab, pembrolizumab**)

Otoimmün Hemolitik Anemilerin Özellikleri

Tip	Özellikleri	Sekonder nedenler	Ig tipi	Hemoliz sıcaklığı	Coombs	Antikor hedefi
Sıcak tip	- En sık neden Ekstravasküler hemoliz	- Otoimmün hastalıklar - SLE - Solid tümörler KLL, lenfoma ilaçlar	IgG	37 derece	IgG ± C3	Rh
Soğuk agglutinin hastalığı	- Genelde yaşlılarda İntravasküler hemoliz - Ekstravasküler komponent de olabilir (KC'de)	%90 vakada monoklonal IgM gamopatisi - Waldenstrom makroglobulin. Mikoplazma - KLL, lenfoma	IgM	4 derece	C3	I/i
Paroksizmal soğuk hemoglobinüri	- Çocuklarda İntravasküler hemoliz	Mikoplazma, EBV CMV	IgG Donath-Landsteiner antikor	>30 derece	C3	P

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ (PNH)

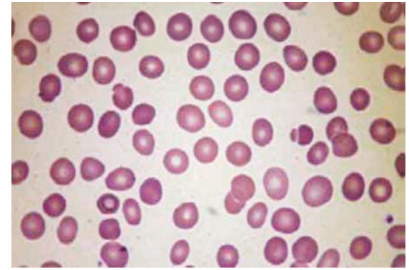
TEDAVİ

- **Eculizumab ve Ravulizumab:**
 - C5 inhibisyonu yaparak MAK oluşumunu engeller. Tedavi başlanmadan önce mutlaka **N.meningitidis aşısı** yapılmalıdır.
- **Pegcetacoplan:** C3 inhibitörüdür.
- **İptacopan:** Faktör B inhibitörüdür.
- **Küratif tedavisi** kemik iliği transplantasyonudur.

HEREDİTER SFEROSİTOZ

LABORATUVAR VE TANI

- **Ekstravasküler** hemolizin laboratuvar bulguları görülür.
- **Periferik yaymada** sferositler saptanır ve bunun kan sayımı karşılığı **MCHC artışıdır (>%36)**. **MCV normal veya azalmış olabilir. Retikülosit artışına bağlı MCV artmış hücreler de bulunur. Bu nedenle RDW artmış beklenir.**
- Sferosit görülen diğer bir hemolitik durum otoimmün hemolitik anemidir. Ancak hereditör sferositozda **coombs testi negatiftir.**
- **Tanıda:**
 - **Osmotik frajilite testi**
 - **Eozin 5 maileimid testi** (osmotik frajiliteden daha iyi bir testtir)
 - **Membran elektroforezi (kesin tanı):** membranda eksik olan proteinler gösterilir.



Şekil: Hereditör Sferositoz

ORAK HÜCRELİ ANEMİ

TEDAVİ

- **Medikal tedavi seçenekleri**
 - **Hidroksiüre:** sık tekrarlayan ve ciddi vakaların tedavisinde temel ilaçtır. HbS sentezini azaltıp **HbF sentezini artırarak** etki gösterir.
 - **L-Glutamin:** antioksidan etkili ilaçtır. Tromboz riskini azaltır.
 - **Voxelotor:** HbS polimerizasyonunu inhibe eder ve hemoglobinin oksijene afinitesini **arttırır.**
 - **Crizanlizumab:** P selektin inhibitörüdür. Ağrılı krizlerin önlenmesinde kullanılır.
- **Allojenik kemik iliği nakli** tek küratif tedavidir.

- ✦ Orak hücreli anemide gereksiz transfüzyondan kaçınılmalıdır.
- ✦ **Ağır anemi, akut göğüs sendromu, splenik sekestrasyon krizi, inme veya multiorgan yetmezliği** gibi durumlarda **Exchange transfüzyon** yapılır.

GLUKOZ 6-FOSFAT DEHİDROGENAZ (G6PD) EKSİKLİĞİ

KLİNİK VE TANI

- Oksidatif stres sonrasında görülen akut hemolitik anemi en dramatik prezentasyonudur.
- Oksidatif stresin temel nedenleri:
 - **Enfeksiyonlar (en sık neden)**
 - **İlaçlar:**
 - **Antimalaryal ilaçlar:** Primakin, klorokin vb.
 - **Sülfonamidler:** Trimetoprim-sulfametoksazol, sulfalazin
 - **Diğer:** Metilen mavisi, Rasburicase, **peglotikaz, yüksek doz aspirin** nitrofurantoin, dapson, kinolonlar, K vitamini
 - **Bakla yenmesi (favizm)**
- Tetikleyici faktöre maruziyet sonrasında ateşi, diyare, bulantı ve karın ağrısı görülür. Anemi, **hemoglobinüri** ve sarılık ortaya çıkar. Hepatosplenomegali **görülebilir.**

DİĞER ENZİM EKSİKLİKLERİ

PÜRİVAT KİNAZ ENZİM (PK) EKSİKLİĞİ

- G6PD eksikliğinden sonra 2. en sık görülen enzim eksikliğidir.
- PK enzimi glikolitik yolağın son basamağındaki enzimdir. Eksikliğinde **ATP üretiminde azalmaya** bağlı eritrosit fonksiyonları bozulur ve **burr cell (ekinosit)** oluşur. Hasarlı hücreler dalak tarafından yıkılır (**ekstravasküler hemoliz**).
- PK enzim eksikliğinde glikoliz yolağının daha proksimalinde kalan metabolitlerden olan **2-3DPG artar**. Bunun neticesinde hemoglobin-oksijen disosiasyon **eğrisi sağa kayar ve bu da anemi kliniğini hafifletir**.
- Klinikte** anemi, splenomegali, ikter, safra taşları görülebilir.
- Enzim aktivitesi ölçülerek tanı konur.**
- Tedavide ciddi vakalarda **splenektomi** transfüzyon ihtiyacını azaltır. **PK enzim aktivatörü mitapivat tedavide kullanılabilir**

KEMİK İLİĞİ YETMEZLİK SENDROMLARI

Aplastik Aneminin Majör Nedenleri

Kazanılmış nedenler	İlaçlar	İmmün kökenli
- İdiyopatik / otoimmün (en sık neden) - İlaçlar - Enfeksiyonlar - Seronegatif hepatit (en sık) - HIV, EBV, Parvo B19	- Radyasyon - Kimyasal (Benzen) - Gebelik - PNH - Direkt sitotoksikite - Anti-neoplastik ilaçlar - Kloramfenikol - Kolşisin - Benzen	- Kloramfenikol - Sulfa türevleri - Tiklopidin - Anti-konvülzanlar (fenitoin) - Anti-tiroidler (PTU, metimazol) - Metildopa
Hereditör nedenler		
Fanconi AA (4-12 yaş çocukta pansitopeni + cilt bulguları, hiperpigmentasyon, cafe-au-lait lekeleri, kısa boy, baş parmak yokluğu, Radius yokluğu ile karakterize; tanı diepoksibutan ve mitomisin C ile kromozom kırıklarının artışı gösterilerek konur. Diskeratosis konjenita Telomeraz gen mutasyonu görülür. X'e bağlı resesif geçer. Spontan kromozom kırıkları görülür. tırnaklarda displazi, pigmentasyon, ağızda lökoplaki saptanır. Shwachman-Diamond Pansitopeni + ekzokrin pankreas yetmezliği (malabsorbsiyon) ile karakterizedir. İzokromozom 7:i(7q) spesifiktir.		

Erişkinlerde Saf Eritroid Dizi Aplazi Nedenleri

İdiyopatik (en sık nedendir)	Virüsler
Kanserler - Lenfoproliferatif hastalıklar (en sık sekonder nedendir) Timoma - Paraneoplastik sendrom	- Parvovirüs B19 (en sık viral neden) - Hepatit, EBV
Konektif doku hastalıkları	İlaçlar
- SLE, RA Gebelik	- Fenitoin, azatiopürin, kloramfenikol, izoniazid EPO kullanımı

MYELODİSLATİK SENDROM (MDS)

TEDAVİ

- Küratif** olabilecek tek tedavi **kemik iliği naklidir**. Ancak ileri yaş hastalarda sık görüldüğü de göz önüne alınırsa nakil yapılamayabilir.
- Destek tedavi** verilir:
 - Anemi için **EPO analogu**, nötropeni için **GCSF** kullanılır. **Dirençli vakalarda eltrombopag ve romiplostim kullanılabilir**.
- Medikal tedavide hipometile edici **5-azasitidin** ve **desitabin** kullanılabilir. **Blast artışı olan hastalarda hipometile edici ajanlarla venetoklaks kombinasyonu etkilidir**.
- SF3B1 mutasyonu olan hastalarda luspatercept onaylanmıştır**.
- 5q delesyonu olan grupta **lenalidomid** en etkili tedavi yöntemidir.

MIYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR (MPH)

POLİSTEMİA VERA (PV)

- **En sık** görülen MPH'dır.
- **Normalde** hipoksi görülen durumlarda **EPO salınımı** olur. EPO ise kendi reseptörüne bağlanarak **JAK-2 aktivasyonuna** yol açar ve böylelikle eritrosit sentezi uyarılır.
- **PV'da ise JAK-2 V617F aktive edici** mutasyonu vardır ve bu mutasyondan dolayı **EPO'dan bağımsız** bir şekilde **kontROLSÜZ** eritrosit sentezi olur.
- Özetle, eritrositozu olan bir hastada: **öncelikle EPO ölçülür.**
 - **EPO düzeyi yüksekse** -----> **Sekonder polistemi** yapan nedenler araştırılmalı,
 - **EPO düzeyi düşüktür** -----> **Primer polistemi** yani **polistemia vera** düşünülmelidir.

POLİSTEMİA VERA (PV)

PV Tanı Kriterleri	
Majör kriterler	Minör kriterler
1. Eritrositoz a. Erkek Hb>16.5 ya da Htc>%49 b. Kadın Hb>16 ya da Htc>%48 2. Hiperselüler kemik iliği 3. JAK2 V617F ya da JAK2 exon12 veya LNK mutasyonu	1. Subnormal EPO düzeyleri **Tanı için 3 major kriter ya da ilk 2 major + minör kriter gereklidir

TEDAVİ

- Temel amaç **hematokritin düşürülmesi (<%45)** ve **tromboz riskinin azaltılmasıdır**. Bu amaçla birinci tercih tedavi **flebotomi** ve **düşük doz aspirindir**. Hastada demir eksikliği anemisi yaratılacak düzeye kadar flebotomiler yapılır.
- Flebotomi ile kontrol sağlanamayan veya tromboz açısından yüksek riskli hastalarda (**>60 yaş ve/veya tromboz öyküsü varlığı**) sitoredüktif tedavi başlanır:
 - **Hidroksiüre**
 - **IFN-alfa**
 - **Ruxolitinib: JAK-2 inhibitörüdür**. Hidroksiüre tedavisine dirençli hastalarda kullanılır.
 - **Miyelofibrozis gelişen hastalarda fedratinib, pakritinib, momelotinib kullanılabilir.**

PRİMER MIYELOFİBROZ

KLİNİK VE TANI

- Masif splenomegaliye bağlı **sol üst kadranda ağrısı** görülebilir. **Asit, portal hipertansiyon ve diğer bası bulguları** gelişebilir.
- **Anemi** sıktır. Öncül hücrelerin periferik kana çıkması sonucunda **lökositoz** görülür.
- Periferik yaymada **lökositoblastik kan tablosu** ve **göz yaşı hücreleri (dakrosit)** görülür.

TEDAVİ

- **DİPSS-plus sistemine** göre hastaların riski hesaplanır ve tedavi planı buna göre yapılır:
 - ≥ 65 yaş, Hb ≤ 10 g/dL, trombosit ≤ 100.000 /mm³, lökosit ≥ 25.000 /mm³, Periferik blast oranı $\geq 1\%$, Yapısal semptomların varlığı, Eritrosit transfüzyon ihtiyacı ve Kötü karyotip olması hastanın riskini artırır.
- **Sitoredüktif tedavide**
 - **Hidroksiüre** sık kullanılır.
 - **Ruxolitinib** ve **Fedratinib**: JAK-2 inhibitörleridir. Dalakta küçülme ve semptomatik rahatlama sağlar.
 - **Fedratinib, Momelotinib ve Pacritinib**: Ruxolitinib'e dirençli hastalarda kullanılabilen jak-2 inhibitörleridir.
 - **Küratif** tek tedavi seçeneği **allojenik kök hücre naklidir**.

KALITSAL KOAGÜLASYON FAKTÖR EKSİKLİKLERİ

HEMOFİLİ A VE B TEDAVİSİ

- **Anti-fibrinolitik** (traneksamik asit, amino kaproik asit)
 - Mukozal hafif kanamalarda kullanılabilir. **Üriner sistem kanaması varlığında tıkaçıcı bir pıhtı oluşma riskinden dolayı traneksamik asit ve amino kaproik asit kullanılmaz.**

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Graft Versus Host Hastalığı (GVHD)

- Temel olarak HLA doku uyumsuzluğu nedeniyle vericinin sitotoksik T-lenfositlerinin alıcının dokularına saldırması ile karakterizedir.
- **Akut** (ilk 3 ay) ya da **kronik** (>3 ay) formları vardır fakat organ hedefleri her iki durumda da birbirine benzerdir. Nadiren de olsa kronik GVHD daha erken, akut GVHD daha geç başlayabilir. Bu nedenle klinik bulgular daha önemlidir.
- Kök hücre kaynağı olarak **periferik kan** kullanımında **GVHD gelişme riski** kemik iliğine göre daha **yüksektir**. Kordon kanında risk **düşüktür**.
- **Deri, gastrointestinal sistem, karaciğer ve göz en sık hedeflerdir.**
- Standart olarak GVHD profilaksisinde metotreksat ve siklosporin/takrolimus kullanılır. GVHD riskinin çok yüksek olduğu durumlarda (akraba dışı nakiller, HLA uyumsuzluğu olan nakiller) alıcılara anti-timosit globulin (ATG) verilebilir.
- **Akut alevlenme** olması durumunda ise elimizdeki en önemli silah **steroidlerdir**. **Dirençli olgularda ruxsoltinib kullanılabilir.**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELER

AKUT LÖSEMİLER

Moleküler tam yanıt elde edilmesi (MRD negatifliği) ALL'de hastalıksız ve genel sağkalım için en önemli bağımsız prognostik faktördür.

Blast sayısından bağımsız AML tanısı koyduran mutasyonlar

- inv 16 (t(16;16))
- t(8;21)
- t(15;17)
- 11q23 (KMT2A gen aberrasyonu)
- NPM-1 mutasyonu

AML'de Önemli Sitogenetik Değişiklikler ve Prognosta Etkileri

İyi prognostik ilişki	Kötü prognostik ilişki
• t(8;21) • t(15;17) • İnv (16) veya t(16; 16) • NPM1 mutasyonu (FLT3 mutasyonu olmadan) • CEBPA mutasyonu	• Kompleks karyotip (>3 mutasyon), Monozomal karyotip • inv (3) / t(3;3) • t(6;9), t(v;11q23), t(9;22) • 5-7. Kromozom delesyonları • FLT3, RUNX1, ASXL1, TP53, SF3B1

AML TEDAVİSİ

AML'de hedefe yönelik tedaviler

- ✦ FLT3 inhibitörü: **Midostaurin, gilteritinib, quizartinib**
- ✦ Anti CD33 monoklonal antikor: **Gemtuzumab**,
- ✦ BCL-2 inhibitörü: **Venetoclax**
- ✦ İzositrat dehidrogenaz 1 inhibitörü: **İvosidenib, Olutasidenib**
- ✦ İzositrat dehidrogenaz 2 inhibitörü: **Enasidenib**
- ✦ Fibroblast growth faktör reseptör (FGFR) inhibitörü: **Pemigatinib**
- ✦ Menin inhibitörü: **Revumenib**
- ✦ Hedgehog inhibitörü: **Glasdegib**

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ (KLL)

- Batılı ülkelerde **en sık** görülen lösemidir. Genellikle **ileri yaş** (ortalama tanı yaşı 70) ve **erkeklerde** daha sık görülür.
- **En sık görülen ailesel hematolojik malignitedir** (KLL hastalarının birinci derece akrabalarında KLL riski 8 kat artmıştır).
- Etiyolojisinde diğer lösemilerin aksine **radasyasyonun rolü yoktur**.
- **Matür B lenfositlerin** kontrolsüz **klonal** çoğalması söz konusudur.
- **Otoimmün hadiseler** (otoimmün hemolitik anemi / trombositopeni) sıktır.
- KLL tanısı ile izlenen bir hastada kliniğin **aniden kötüleşmesi**, B semptomları ortaya çıkması, ani büyüyen lenfadenopatiler varlığında KLL'nin diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi daha agresif bir lenfomaya transforme olduğu (**Richter transformasyonu**) akla getirilmelidir.

TANI

- **Monoklonal B lenfositoz (MBL) ise KLL'nin öncül lezyonu** kabul edilir ve periferik kanda lenfosit sayısı $< 5.000/\text{mm}^3$ olup; LAP, splenomegali veya sitopeni görülmesi beklenmez. Lenfosit sayısı $< 500/\text{mm}^3$ ise **düşük sayılı MBL**, $> 500/\text{mm}^3$ ise **yüksek sayılı MBL** olarak adlandırılır.

TEDAVİ

KLL'de hedefe yönelik tedaviler

- ✦ Bruton tirozin kinaz inhibitörü (oral): **İbrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib**
- ✦ BCL2 inhibitörü (oral): **Venetoclax**
- ✦ Fosfoinozid-3 kinaz inhibitörü (oral): **İdelalisib, duvelisib**
- ✦ Anti CD20 monoklonal antikorlar: **Rituksimab, Ofatumumab, Obinutuzumab**
- ✦ Anti CD52 monoklonal antikor: **Alemtuzumab**

LENFOMALAR

HODGKİN HASTALIĞI

EVRELEME VE PROGNOZ

- Erken evre Hodgkin lenfoma için kötü prognoz faktörler:
 - Bulky hastalık varlığı
 - Tutulan lenf nodu sayısının > 3 olması
 - Sedimentasyon yüksekliği
 - Yaş > 50 olması

NON-HODGKİN LENFOMALAR (NHL)

BURKİTT LENFOMA

- Çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülür.
- EBV ile yakından ilişkilidir.
- t(8;14)** mutasyonu karakteristiktir. Ayrıca t(2;8) veya t(8;22) mutasyonları da görülebilir. Bu mutasyonlar sonucunda **Myc onkogeni oluşur**. DBBHL'dan farklı olarak BCL-2 negatiftir.

PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİLERİ

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ

- Klonal plazma hücresi (burada özellikle IgM üretimi olur) ve lenfosit artışı ile karakterize; patogenezinde MYD88 mutasyonunun rol oynadığı bir hastalıktır. MYD88 dışında 2.en sık genetik bulgu CXCR4 mutasyonudur.

4

ONKOLOJİ

ONKOLOJİDE SIK KULLANILAN İLAÇLAR

ALKİLLEYİCİ AJANLAR

Önemli Alkilleyici Ajanlar

Siklofosfamid, ifosfamid Sisplatin, karboplatin, okzaliplatin Temozolamid Bendamustin, karmustin, lomustin Busulfan	Streptozotosin Tiyotepa Melfalan Prokarbazin, dakarbazin Klorambusil, melfalan
---	--

- Siklofosfamid / ifosfamid**
 - En önemli yan etkileri **hemorajik sistit** ve **lösemi gelişimidir**.
 - Hemorajik sistit gelişiminden **akrolein** sorumludur ve antidot olarak **mesna** kullanılır.
 - **Ifosfamid'de nörotoksosite daha belirgindir.**
- Platin bileşikler (sisplatin, karboplatin, okzaliplatin)**
 - Sisplatin:** Bulantı-kusma (en emetojenik ilaçlardandır), **nefrotoksosite (ATN-sıklıkla non-oligürik)**, **ototoksosite, nörotoksosite** yapabilir. Ciddi hipomagnezemi yapabilir. **Amifostin** sisplatin nefrotoksitesini azaltabilir.
 - Sisplatin** belirgin bir **miyelosupresyon yapmaz**; karboplatin ve okzaliplatin yapar.
 - **Okzaliplatin nörotoksitesi soğukla agreve olur**

ANTİMETABOLİTLER

Önemli Antimetabolitler

Anti-folatlar	Metotreksat, pemetrexed
Pürin analogları	Kladribin, fludarabin, tioguanin, pentostatin, merkaptopürin
Pirimidin analogları	Azasitidin, fluorourasil , kapesitabin , gemsitabin , sitarabin

- Metotreksat**
 - Dihidrofolat redüktazı** inhibe eder. Ciddi mukozit ve miyelosupresyon yapabilir.
 - Yan etkilerini azaltmak için **folinik asid (leucovorin)** veya **glukarpidaz (renal hasara yönelik)** verilir.

- **Pemetrexed**
 - Tedavi öncesinde **B12** ve **folik asit replasmanı** yapılır.
- **5-Fluorourasil (5-FU)**
 - **Timidilat sentetaz** enzimini inhibe eder. 5-FU ile birlikte **leucoverin (kalsiyum folinat)** uygulanır. 5-FU'nun etkisini artırır.
 - Mukozit, serebellar ataksi, mielosupresyon yapabilir.
 - **Koroner vazospazm** ve buna bağlı miyokardiyal iskemi gelişebilir.
 - **Dihidropirimidin dehidrogenaz** enzim eksikliğinde toksisitesi artar.
 - **5-FU toksisitesinde antidot olarak uridin triasetat kullanılabilir**
- **Kapesitabin**
 - 5-FU ile benzer etki gösteren **oral fluropirimidindir**. Hem 5-FU hem de kapesitabin **el-ayak sendromuna** yol açabilir.
- **Gemsitabin**
 - **Mikroanjiopatik hemolitik anemi (HÜS)** yapabilir (**Mitomisin C** de aynı yan etkiyi yapabilir).

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

- **Monoklonal antikorlar (-mab):** Büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörünü hedefler.
- **Tirozin kinaz inhibitörleri (-inib):** Reseptörün altındaki tirozin kinaz enzimini hedefler.

TİROZİN KINAZ İNHİBİTÖRLERİ (TKİ)

- **İmatinib: C-kit** pozitif **GİST** ve **KML** tedavisinde kullanılır.
- **Sunitinib: VEGFR** karşı tirozin kinaz inhibitörüdür. RCC ve GİST tedavisinde kullanılır.
- **Sorafenib: VEGFR** karşı tirozin kinaz inhibitörüdür. HCC ve diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılır.
- **Dabrafenib, Vemurafenib: BRAF'a** karşı tirozin kinaz inhibitörüdür. BRAF mutant kanserlerde kullanılırlar:
 - **Malign melanom, Hairy cell lösemi, tiroid kanserleri, kolon kanseri (serrated adenom zemininde), langerhans hücreli histiyositoz**
- **Lapatinib, Neratinib, Tucatinib: Her-1 ve Her-2'ye** karşı olan tirozin kinaz inhibitörüdür. Metastatik **meme** kanserinde kullanılır.
- **PARP inhibitörleri (olaparib, niraparib, rucaparib): Meme, Over, Prostat** kanserinde kullanılır.
- **CDK (Siklin bağımlı kinaz) 4/6 inhibitörleri (Ribosiklib, Palbosiklib):** hormon reseptörleri pozitif (ER/PR +) **metastatik meme** kanseri tedavisinde kullanılır.

Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılan diğer önemli hedefe yönelik tedaviler:

- **Alpelisip / Inavolisip: PIK3CA** mutasyonu
- **Imlunestrant / Elacestrant: ESR-1** mutasyonu
- **Capiyasertib: PTEN/AKT** mutasyonu varlığında **hormon reseptörleri pozitif metastatik meme kanserinde** kullanılırlar.

MONOKLONAL ANTİKORLAR VE İMMÜNOTERAPİLER

Bazı Önemli Monoklonal Antikorlar			
İlaç	Etki mekanizması	Endikasyon	Yan etki
Bevacizumab	Anti-VEGF	Kolon GBM Over HCC	Hipertansiyon Tromboemboli GİS perforasyon Nefrotik sendrom
Setuksimab / Panitumumab	Anti-EGFR	Kolon (RAS negatif) Baş boyun (setuksimab)	Cilt döküntüsü Hipomagnezemi Hipokalemi
Trastuzumab	Anti-Her 2	Meme Mide	Kalp yetmezliği (doz bağımsız ve sıklıkla reversible)
Pertuzumab	Her-2 dimerizasyon inhibitörü	Meme	Kalp yetmezliği (doz bağımsız ve sıklıkla reversible)
Trastuzumab Deruxitecan	Anti-Her 2 antikoru + sitotoksik kemoterapi kombinasyonu	Meme kanseri başta olmak üzere Her-2 pozitif metastatik kanserler Her-2 low (immunhistokimya ile +1 veya +2 pozitif) metastatik meme kanseri	En önemli yan etkisi interstisyel akciğer hastalığı / pnömonitis
Enfortumab Vedotin	Nectin-4'e karşı	Metastatik mesane kanseri	Periferik nöropati Hiperglisemi
Brentuximab	Anti- CD30	Klasik Hodgkin lenfoma Mikozis fungoides Anaplastik büyük hücreli lenfoma	Nöropati Miyelosupresyon
Rituximab / Ofatumumab / Obinutuzumab	Anti-CD20	NHL KLL	HBV alevlenmesi Progresif multifokal lökoensefalopati (JC virüs)
Nivolumab / Pembrolizumab	Anti-PD 1	Birçok solid organ kanseri Hodgkin lenfoma	Otoimmün yan etkiler
Durvalumab / Atezolizumab	Anti- PDL 1	Birçok solid organ kanseri	Otoimmün yan etkiler
İpilimumab / Tremelimumab	CTLA-4 inhibitörü	Malign melanom	Otoimmün yan etkiler

HORMONAL TEDAVİLER

Bazı Önemli Hormonal Tedavi Ajanları			
İlaç	Etki mekanizması	Endikasyon	Yan etki
Tamoksifen	SERM Memede anti-östrojenik Kemikte östrojenik (kemiği korur) Endometriumda östrojenik etkili	Meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde	Sıcak basması Vajinal kuruluk Tromboemboli Endometriyum hiperplazi / kanseri
Raloksifen	Tamoksifene benzer Endometriumda anti-östrojenik etki	Meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde	Tamoksifene benzer Farklı olarak endometrium kanseri riskini arttırmaz
Anastrozol / Letrozol	Aromataz inhibitörü Tüm dokularda anti-östrojenik etki	Meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde	Osteoporoz
Fulvestrant	Östrojen reseptör antagonisti	Meme kanseri tedavisi	
Bicalutamid / Enzalutamid / Apalutamid / Darolutamid	Androjen reseptörüne bağlanarak etkisini önler	Prostat kanseri	Sıcak basması Libidoda azalma İmpotans , Fatigue
Abirateron	CYP17 inhibitörü	Prostat kanseri	Hipertansiyon Hipokalemi Adrenal yetmezlik
Leuprolid / Goserelin	LHRH analogu	Prostat kanseri Meme kanseri	

5

NEFROLOJİ

BÖBREK FİZYOLOJİSİ VE TÜBÜLER HASTALIKLARI

TÜBÜLER FONKSİYONLAR VE TÜBÜL HASTALIKLARI

TOPLAYICI TÜBÜL

- **Aldosteron**
 - Esas hücreler ile **Na** ve **su** emilimi, **potasyum** atılımı; interkale hücreler ile de **hidrojen** atılımı gerçekleşir.
 - **ENaC** (epitelyal sodyum kanalı) ve **ROMK** (potasyum sekrete eden kanal) esas hücrelerde bulunur ve aldosteron ile aktive olurlar.

SIVI-ELEKTROLİT DENGESİ VE BOZUKLUKLARI

HİPONATREMİ

Hipoosmolar Hiponatremi Ayırıcı Tanısı

Hipovolemik	Övolemik	Hipervolemik
Renal nedenler (idrar Na > 20 meq/L) • Diüretik kullanımı • Tuz kaybettiren nefropati • RTA • Serebral tuz kaybı • Primer adrenal yetmezlik (mineralokortikoid yetmezliği) Ekstra-renal nedenler (idrar Na < 20 meq/L) • Kusma, ishal, kan kaybı • Yanık, aşırı terleme • Pankreatit, peritonit, ileus gibi 3.boşluklara sıvı kaybı	• Uygunsuz ADH • Adrenal yetmezlik (sekonder) • Hipotiroidi Övolemik grupta idrar Na > 20meq/L beklenir İdrar osmolaritesi <100 mOsm/L • Primer polidipsi	İdrar Na < 20meq/L • Kalp yetmezliği • Siroz • Nefrotik sendrom İdrar Na > 20meq/L • Böbrek yetmezliği

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI (KBH)

KBH'DA TEDAVİ

- **Finerenon** (non-steroidal mineralokortikoid reseptör antagonisti) tedavisinin de diyabetik hastalarda KBH progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir.

GLOMERÜLONEFRİTLER

FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ (FSGS)

Tedavi

- Eğer sekonder FSGS ise öncelikle altta yatan neden tedavi edilir.
- **Primer FSGS'de** nefrotik düzeyde proteinüri varlığında öncelikle **steroid** tercih edilir. **Steroid dirençli hastalarda kalsinörin inhibitörleri (siklosporin) de kullanılabilir.**
- Genellikle immunsupresif tedaviye yanıt **iyi değildir.**
- **İnaxaplin, APOL1 kanal inhibitörü olup APOL1 geninde yüksek riskli genotiplerin yol açtığı FSGS tedavisinde kullanılabilir.**
- Hem primer hem de sekonder FSGS'de proteinüriyi azaltabilmek için ACİE/ARB kullanılabilir.
- Primer FSGS nakil sonrası **%25-40 tekrarlar** ve nakil sonrası **greft kaybına en sık** yol açan glomerülonefrittir.

MEMBRANÖZ GLOMERÜLONEFRİT

- İleri yaşta (>60 yaş) ve beyaz ırkta en sık görülen primer nefrotik sendrom nedenidir.
- Solid organ tümörlerine en sık eşlik eden glomerülofrittir.
- Tromboza en sık neden olan glomerülofrittir.

Etiyoloji

- En sık neden primerdir ve fosfolipaz A2 reseptör antikoruna bağlı (anti-PLA2R) görülür. Anti-NELL1 ise ikinci sık saptanan antikordur.

MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERÜLONEFRİT (MPGN)

Glomerüler Hastalıklarda Kompleman Düzeyi

Düşük olanlar	Normal olanlar
Streptokoksik GN (APSGN)	Minimal değişiklik hastalığı
Subakut bakteriyel endokardit / viseral abse / şant nefriti	Fokal segmental glomerülosklerozis
SLE	Membranöz nefropati
Mikst kriyoglobülinemi	IgA nefropatisi
Membranoproliferatif glomerülofrit tip 1	Henoch-Schönlein purpura
Membranoproliferatif glomerülofrit tip 2	Anti-glomerüler bazal membran hastalığı
	Pauci-immune RPGN
	Mikroskopik PAN
	Wegener granümatozis

Sifiliz, Şistozomiyazis, hepatit B ve hepatit C'de C3 düzeyinin azaldığı RPGN tablosuna yol açabilirler.

ÖNEMLİ SİSTEMİK HASTALIKLARIN BÖBREK TUTULUMLARI

BAZAL MEMBRAN SENDROMLARI VE DİĞER GLOMERÜLER HASTALIKLAR

FABRY HASTALIĞI

- Tedavide enzim replasmanı yapılır. Migalastat, alfa galaktozidaz-A'nın taşınmasını kolaylaştıran bir şaperon olup böbrek ve kalpteki metabolitleri temizler.

BÖBREĞİN VASKÜLER HASTALIKLARI

RENAL ARTER STENOZU

- Tedavide:
 - Girişimsel olarak stent, balon anjioplasti veya cerrahi revaskülarizasyon yapılabilir.
 - FMD'de balon anjioplasti öncelikli tedavidir. Stent nadiren gerekir.
 - Ateroskleroz zemininde gelişen RAS'da genel olarak girişimsel tedavilerin medikal tedaviye belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir.
 - Medikal tedavi olarak tek taraflı renal arter stenozunda öncelikli tedavi ACEi/ARB'dir.
 - Bilateral renal arter stenozunda ACEi/ARB kontrendikedir



ENDOKRİNOLOJİ

HİPOTALAMUS VE HİPOFİZ BEZİ HASTALIKLARI

HİPOPİTUITARİZM

Hipofiz Yetmezliğinde Etiyoloji	
Gelişimsel/Yapısal - Hipofiz displazisi / aplazisi - Pit-1 ve Prop-1 mutasyonları - Konjenital santral sinir sistemi kitlesi, ensefalosel - Primer empty sella - Konjenital hipotalamik hastalıklar (Septo-optik displazi, Prader-Willi sendromu, Laurence – Moon – Bardett – Biedl sendromu, Kallmann sendromu) Travmatik - Cerrahi rezeksiyon, radyasyon hasarı, kafa travması Neoplastik Hipofiz adenomu / tümörü (en sık) - Kraniofarenjioma - Parasellar kiteller (germinoma, ependimoma, glioma) - Rathke kisti - Hipofiz metastazı (meme - en sık, akciğer, kolon kanseri) - Lenfoma ve lösemi	İnfiltratif / İnflamatuvar - Lenfositik hipofizitis (IgG4 ilişkili hastalık) - Hemokromatozis - Sarkoidoz - Histiostosis X - İmmünoterapi (Kontrol noktası inhibitörleri: ipilimumab, nivolumab) Vasküler - Hipofizer apopleksi - Gebelikle ilişkili (postpartum nekrozis) - Orak hücreli anemi - Arteritis İnfeksiyonlar - Fungal (histoplasmosis) - Parazitik (toxoplasmosis) - Tüberküloz - Pneumocystis carinii

SELLAR KİTLELER (HİPOFİZ / HİPOTALAMUS)

PROLAKTİNOMA

Tedavi

- Öncelikli tercih tümör boyutundan bağımsız olarak **medikal tedavidir**. Tümör boyutunu makroadenomlarda %70 oranında küçültür.
 - Dopamin agonistleri: **Kabergolin (öncelikli tercih), Bromokriptin**.
 - Yan etki:** ortostatik hipotansiyon, bulantı-kusma, halüsinasyonlar, kabızlık, uyku bozukluğu
 - Özellikle **kabergolin'e** bağlı **kalp kapakçığında fibrozis** (EKO takibi önerilir); **bromokriptin'e** bağlı **eritromelalji** görülebilir.
 - Mikroadenomlar nadiren makroadenomlara dönüşür. Eğer mikroadenomu olan hasta asemptomatikse ve doğurganlık istenmiyorsa tedavisiz de izlenebilir. Bu durumda düzenli prolaktin ölçümleri ve MR görüntülemesi ile takibe alınır.**
- Cerrahi endikasyonları
 - Medikal tedavi başarısızlığı, tedavi sonrasında ilerleyen görme alan problemi, persistan baş ağrısı, kranial sinir paralizisi, hidrosefali

En son basamakta özel bir radyoterapi yöntemi olan stereotaksik radyocerrahi planlanabilir. Uzun dönemde hipopituitarizm nedeni olabilir.

CUSHİNG SENDROMU

Tanı

- ACTH bağımlı** CS'nin ayırıcı tanısında (Cushing hastalığı ile ektopik ACTH salgınımına bağlı CS ayrımı):
 - Yüksek doz (8mg) DST, CRH/**Desmopressin** stimülasyon testi ve hipofiz MR yapılıır.

- Yüksek doz DST'de **Cushing hastalığında** genellikle kortizolde **baskılanma olur**, **ektopik Cushing sendromunda** ise genellikle kortizolde **baskılanma olmaz**.
- CRH/**Desmopressin** stimülasyon testinde **Cushing hastalığında** genellikle **ACTH artışı olur**, **ektopik Cushing sendromunda** ise genellikle **ACTH artışı olmaz**.

POSTERİOR HİPOFİZ HORMONLARI VE HASTALIKLARI (NÖROHİPOFİZ)

DIABETES İNSİPIDUS

Tedavi

- **Psikojenik polidipsi:**
 - Su kısıtlaması yapılır. **GLP-1 analogları denenebilir**. Organik bir patoloji olmadığından dolayı genellikle tedaviye dirençlidir.

UYGUNSUZ ADH SENDROMU (SIADH)

SIADH Nedenler					
Kanserler	Enfeksiyon	Nörolojik	Metabolik	İlaçlar	Diğerleri
Akciğer (Küçük hücreli) Karsinoidler	Pnömoni Tüberküloz Meningit Ensefalit AIDS	Gullain Barre Multiple skleroz Psikoz	Akut intermittant porfiri	SSRI Vinkristin Siklofosfamid Karbamazepin Fenotiazinler Trisiklik antidepresanlar MAO inhibitörleri Vazopressin	Travma İnme

TİROİD BEZİ HASTALIKLARI

TİROİD HASTALIKLARINDA KULLANILAN TESTLER

Tiroid Hormonlarının Değerlendirilmesi			
FT4	FT3	TSH	Yorum
Düşük	Düşük	Yüksek	Primer hipotiroidi
Normal	Normal	Yüksek	Subklinik hipotiroidi
Düşük	Düşük	Düşük / Normal	Santral hipotiroidi
Yüksek	Yüksek	Düşük	Primer tirotoksikoz
Normal	Normal	Düşük	Subklinik tirotoksikoz
Yüksek	Yüksek	Yüksek / Normal	TSHoma
Normal	Düşük	Yüksek / Normal / Düşük	Hasta ötiroid sendromu
Normal	Yüksek	Normal	İyot eksikliği
Yüksek	Yüksek	Yüksek / Normal	Retetoff sendromu

METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI

OSTEOPOROZ

RİSK FAKTÖRLERİ

- **Obezite**, **egzersiz** **tiyazid diüretikler** ve **metformin** osteoporozu karşı **koruyucudur**.

ADRENAL BEZ HASTALIKLARI

Mineralokortikoid Fazlalığı Nedenleri

Primer hiperaldosteronizm (Aldosteron yüksek, Renin düşük)	Sekonder hiperaldosteronizm (Aldosteron yüksek, Renin yüksek)	Aldosteron dışı mineralokortikoid fazlalığı (Aldosteron ve Renin düşük)
Bilateral adrenal hiperplazi (en sık) Adrenal adenom (Conn sendromu) Adrenal karsinom Tip 1 familial hiperaldosteronizm (GRA)	Renal arter stenozu Renin sekrete eden tümörler Diüretik kullanımı	Ektopik ACTH salgınımına bağlı cushing sendromu Liddle sendromu Licorice (meyan kökü) yenmesi 11B-OH veya 17alfa OH eksikliği SAME

TANI (PRİMER HİPERALDOSTERONİZME YAKLAŞIM)

- Görüntülemelerde belirgin bir patoloji saptanmadıysa veya bilateral adenom saptandıysa (hangi adenom aktif anlamak için) veya unilateral adenom saptanıp hastanın yaşı >35 ise (ileri yaşla birlikte nonfonksiyone adenom olasılığı artar) adrenal venöz örnekleme yapılır. (son yıllarda bu ayımda metomidat PET-BT'de kullanılmaktadır).

ADRENAL İNSİDENTALOMALAR

- Çoğu salgı yapmayan inaktif nodüllerdir.
- Malign** adrenal kitlelerin en sık sebebi meme ve akciğer kanseri metastazlarıdır.
- Boyutu > 1 cm olan kitlelerde ileri inceleme yapmak gerekir. İki soru cevaplanmalıdır;
 - Fazla hormon sekresyonu var mı?
 - Benign ya da malign karakterde mi?
- Hormon sekresyonu açısından feokromasitoma, cushing ve aldosteronizm (conn) değerlendirmesi yapılmalıdır. Adrenokortikal karsinom şüphesi varlığında (tümör çapı > 4cm + HU>20 ise) DHEAS ve 17 OH progesteron da istenmelidir. Ayrıca bilateral kitle varlığında da 17OH progesteron bakılması önerilir.
- Bu kitlelerde en sık görülen hormonal bozukluk kortizol fazlalığıdır. Nadir olarak Cushing sendromu görülürken çok daha yaygın olan formu subklinik hiperfonksiyondur (MACS-mild autonomous cortisol secretion). MACS'da klinik olarak cushing sendromu bulguları olmazken, düşük doz DST ile kortizolde baskılanma görülmez.
- Benign/malign değerlendirmesinde öncelikle hastalarda kontrastsız BT incelemesi yapılır;
 - Boyutu > 4 cm veya dansitesi > 20 HU ise malignite açısından yüksek risklidir.
- Adrenal karsinom düşünülen hastalarda ekim riski nedeniyle tanı amacıyla iğne biyopsileri yapılmaz, kitle eksizyonu/ adrenaletomi cerrahi olarak yapılmalıdır. Ayrıca feokromasitoma olasılığı da ekarte edilmeden biyopsi yapılmaz.

DİYABETES MELLİTUS (DM)

İnsülin Çeşitleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Maksimum etki	Etki süresi
Bazal insülinler			
Glarjine	2. saat		24 saat
Detemir	2. saat	6-8 saat	12-24 saat
Degludec	2. saat		40 saat
NPH	2. saat	4-10 saat	12-24 saat
Hızlı etkili insülinler			
Lispro, Aspart, Glulisine	5-15 dk	45-60 dk	2-4 saat
Regüler insülin	30 dk	2-4 saat	saat
İnhaler human insulin	15 dk	1-2 saat	2-4 saat

İnkretinler**GLP-1 agonistleri (inkretin analogları)**

- Akut pankreatite neden olabilirler. Bazı hastalarda retinopatide kötüleşme ile ilişkilendirilmiştir.

DİSLİPİDEMİLER**METABOLİK SENDROM**

- Metabolik sendrom ile ilişkili bozukluklar:
 - Kardiyovasküler hastalık riski 3 kat artmıştır.
 - Tip-2 diyabet riski 5 kat artmıştır.
 - Alkolik olmayan karaciğer yağlanması (MASLD/MASH),
 - Hiperürisemi,
 - Polikistik over sendromu eşlik edebilir.
 - Obstruktif uyku apnesi görülebilir..

8**HEPATOLOJİ****KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE BİLİRUBİN YÜKSEKLİĞİ (İKTER)****BİLİRUBİN YÜKSEKLİĞİ NEDENLERİ****Herediter Direkt Hiperbilirubinemiler**

Parametre	Dubin - Johnson sendromu	Rotor sendromu
Sorumlu mutasyon	MRP2 / ABCC2	OATP1B1 / OATP1B3
ATP bağımlı bilirubin sekresyonu	Belirgin azalmış	Hafif azalmış
Karaciğerin görünümü	Siyah / koyu yeşil	Normal
Karaciğer histolojisi	Pigment artışı	Normal
Rutin KC testleri ve safra asiti	Normal	Normal
Bromsulfoftalein testi	Bozuk	Normal
Oral kolesistografide kese	Görüntülenemez	Görüntülenir
İdrar total koproporfirin düzeyi	Normal	Artmış
Tedavi	Yok	Yok
Prognoz	İyi	İyi

AKUT VE KRONİK VİRAL HEPATİTLER**AKUT VİRAL HEPATİTLER****TEDAVİ**

- Akut viral hepatitler çoğunlukla bağışıklıkla sonuçlandığı için destek tedavi verilir. Anti viral tedavi verilmez.
- Anti viral tedavi endikasyonu olabilecek durumlar akut hepatit C ve fulminant hepatit B (tenofovir veya entekavir) tablolarıdır.

- Hepatit C tedavisindeki oral antiviral ajanlar çok etkili oldukları için artık spontan klirens olması beklenmez ve tüm akut hepatit C hastalarına antiviral tedavi başlanması önerilir.
- Fulminant viral hepatit tablolarında tedavi karaciğer naklidir.

KRONİK HEPATİTLER

- Karaciğerde 6 aydan uzun süren inflamasyon ve hepatosit hasarı ile karakterizedir ve zaman içerisinde siroz gelişebilir.
- En sık nedeni viral hepatitlerdir. En sık HCV, ülkemizde ise HBV görülür.
- Viral hepatitler dışında non-alkolik yağlı karaciğer (MASH), alkolik hepatit, ilaçlar, otoimmün hepatitler, Wilson hastalığı, hemokromatozis gibi tablolara bağlı da gelişebilir.

TEDAVİ

Hepatit B

- Anti viral tedaviler:
 - Lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir ve tenofovir kullanılır.
 - Lamivudin'e direnç gelişimi yüksektir.
 - Tenofovir'e direnç gelişimi gösterilememiştir. Entekavire de düşüktür.
 - Böbrek yetmezliği veya osteoporozu olan hastalarda tenofovir disoproksil (TDF) tenofovir alafenamid (TAF) tercih edilir. TAF'ın proksimal tübül hasarı, fosfat kaybı veya osteoporoz yapma ihtimali daha düşüktür.

İMMÜNOLOJİK, METABOLİK VE TOKSİK KARACİĞER HASTALIKLARI

KARACİĞER YAĞLANMASI

- Mikroskopik olarak hepatositlerde yalnızca yağlanma var ve nekroz/inflamasyon yoksa bu duruma hepatosteatoz; eğer nekroz/inflamasyon var ise steatohepatit adı verilir (Alkol dışı nedene bağlı karaciğer yağlanması = metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MASLD); Alkol dışı nedene bağlı steatohepatit = MASH)
- Yağlı karaciğer hastalığı hepatositlerde veziküllerin büyüklüğüne göre mikroveziküler ve makroveziküler olmak üzere iki gruba ayrılır.
- Daha sık görülen insülin direnci ve alkol ilişkili makroveziküler yağlanmadır.
- Az sayıda duruma sekonder mikroveziküler yağlanma gelişebilir ve akut karaciğer yetmezliği ile seyreder.

METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (MASLD)

TANIM VE KLİNİK

- En sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Toplumda AST-ALT yüksekliğinin en sık nedenidir.
- Patogenezinde insülin direnci rol oynar. Sıklıkla metabolik sendrom (obezite, DM, HT, hiperlipidemi) ile birlikte.
- Basit yağlanmadan, karaciğer sirozu ve HCC'ye kadar gidebilen bir spektrumda görülebilir.
- Sıklıkla asemptomatiktir. Sağ üst kadranda ağrı görülebilir.
- MASH gelişen hastalarda siroz gelişme riski yüksektir (%20). Siroz gelişen hastalarda portal hipertansiyon bulguları gelişebilir.

İlaçlara Bağlı Gelişen Karaciğer Hasarı Tipleri

Doz bağımlı toksisite	Doz bağımsız (idiosenkratik) toksisite
Asetaminofen, Metotreksat, Trikllofen	Halotan, İzoniazid, Fenitoin, Klorpromazin, TMP-SMX
İlacın belirli bir dozu herkeste hastalık yapar	Doz bağımsız, tedavi dozunda hepatotoksite oluştururlar
Önceden tahmin edilmeleri mümkündür	Önceden tahmin edilmeleri mümkün değildir ve tanınmaları zordur
Kısa latent periyot vardır	Latent periyot kısa veya uzun olabilir
Artralji, döküntü, ateş, eozinofili beklenmez	Artralji, döküntü, ateş, eozinofili görülebilir

HEREDİTER KARACİĞER HASTALIKLARI

ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

- Siroz + amfizem ile karakterizedir. Karaciğer biyopsisinde PAS pozitif eozinofilik inklüzyon cisimcikleri görülür. Enzim replasmanı yapılabilir. Karaciğer nakli küratiftir.

KARACİĞER SİROZU VE KOMPLİKASYONLARI

TEDAVİ

- Siroz tanısı alan tüm hastalar varis ve HCC gelişimi açısından takip edilir.
- Küratif tedavisi karaciğer transplantasyonudur.
- Sirozik hastada prognozu değerlendirmede Child-Pugh skorlama sistemi kullanılır.
- Child A hafif, Child B orta, Child C ise ağır sirozu tanımlar.
- Mortalite hakkında bilgi sahibi olmak ve nakil bekleyen hastalarda kimde nakili önceliklemek gerektiğini belirlemek içinse MELD-Na skoru kullanılır. MELD skorlama sisteminde hastanın diyalize giriyor olması ilave puan eklettirir.
- MELD 3.0: MELD skoruna albumin eklenerek ve kadın cinsiyet için ek puan verilerek yapılan, MELD'e göre kısa dönem mortaliteyi daha iyi gösteren yeni bir skorlamadır

SİROZUN KOMPLİKASYONLARI

PORTAL HİPERTANSİYON (PHT)

- Banti sendromu (idiyopatik portal HT) ise çocuk ve genç erişkinlerde görülen, presinüzoidal intrahepatik portal hipertansiyonla karakterize bir sendromdur. Klinikte varis kanaması, splenomegali beklenirken, karaciğer parankim hasarına ait bulgular saptanmaz.

ASİT VE AYIRICI TANISI

- Asit SAAG'e göre iki ana grupta incelenir:
 - SAAG > 1.1 -----> portal hipertansiyon ilişkili asit (eskiden transüda olarak isimlendirilirdi)
 - SAAG <1.1 -----> portal hipertansiyon dışı nedenlere bağlı asit (eksüda)

SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT (SBP)

- Tedavide 3.kuşak sefalosporinler (Seftriakson, Sefotaksim (asit sıvısına en iyi geçen)) kullanılır.
- Tedavi süresi 7-10gündür.
- Albumin infüzyonu böbrek yetmezliği gelişme riskini azaltıp, sağkalımı uzatır.
- Daha önce SBP geçiren bir hastada veya asit sıvısında total protein <1gr/dl olanlarda SBP gelişimini önlemek amacıyla profilaktik antibiyotik verilebilir (norfloksasin veya TMP-SMX).

HEPATORENAL SENDROM (HRS)

- İki tipi vardır:
 - Tip 1 (HRS-ABH) hızlı progrese olur. Mortalite çok yüksektir.
 - Tip 2 (HRS-KBY) yavaş gelişir, diüretik refrakter asit ile ilişkilidir.

KARACİĞER TÜMÖRLERİ

GEBELİĞE ÖZGÜ KARACİĞER HASTALIKLARI

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

- Genellikle üçüncü trimestrda kaşıntı ile prezente olan intrahepatik kolestaz tablosudur.
- Nadiren sarılık da görülebilir.

- Tanıda **serum safra asitlerinin artışı önemlidir** (gebelikte ALP kolestaz olmasa da yüksek olabilir; GGT ise gebeliğin intrahepatik kolestazında **normal olabilir**).
- **Bilirubin yüksekliği (<5mg/dl) ve K vitamini eksikliğine bağlı INR'de uzama görülebilir.**
- Tedavisi **doğumdur**. Kaşıntı için **UDKA ve kolestiramin** verilir. Doğumda kanama ihtimalini azaltmak için **K vitamini** yapılır.
- **Tekrarlama** ihtimali yüksektir.

9

GASTROENTEROLOJİ

ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI (GÖRH)

Barrett metaplazisi gelişimini arttıran faktörler

- ✦ Obezite **Sigara**
- ✦ Reflünün şiddeti ve süresi
- ✦ Erkek cinsiyet
- ✦ İleri yaş

Safra reflüsü

- **H.pylori** enfeksiyonu Barrett metaplazisi gelişimiyle net bir şekilde **ilişkilendirilememiştir**. Hatta Barrett gelişiminden **koruyucu** olduğu düşünülmektedir.

BAĞIRSAK HASTALIKLARI

MALABSORBSİYONA NEDEN OLAN ÖNEMLİ HASTALIKLAR

BAKTERİYEL AŞIRI ÇOĞALMA SENDROMU

- Özellikle **yaşlılarda** malabsorbsiyonun **en önemli** nedenidir.
- Normalde bağırsak florası distal ince bağırsak ve kolonda yoğundur. Bu floranın proksimal ince bağırsakta yoğunlaşmasına **bakteriyel aşırı çoğalma sendromu** denir. Artan bakteriler **safra asitlerini parçaladığı** için **yağ ve yağda eriyen vitaminlerin** emiliminde sorun olur. **Steatore ve malabsorbsiyon** gelişir.
- Ayrıca artan bakteriler B12'yi kullanıp folat üretirler. Dolayısıyla serumda **B12 düşük, Folat yüksek** saptanabilir. **Kan gazında D-laktik asidoz görülebilir.**

İRRİTABLE BAĞIRSAK SENDROMU

- İBS altta yatan **organik patolojinin olmadığı**, tekrarlayan karın ağrısı ve dışkılama alışkanlığında değişiklik ile karakterize **fonksiyonel** bir bağırsak hastalığıdır. **Kadınlarda** daha sık görülür. **30-50 yaş aralığında en sık görülür.**

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI (İBH)

TANI

- **CH'da ince bağırsak tutulumunu** gösterme; **fistül veya abse** gibi komplikasyon gelişimini değerlendirme açısından **BT veya MR enterografi** çok değerlidir. **Mezenterik vasküler yapılarda belirginleşme (comb=tarak bulgusu)** görülebilir.

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

EKSTRA PANKREATİK NET (KARSİNOİD TÜMÖRLER)

- **En sık akciğerde (bronş)** ve sonrasında **ince bağırsakta (en sık ileumda)** yerleşirler.
- **Enterokromaffin** veya **Kulchitsky hücrelerinden** köken alır.

- Mitoz ve diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırılırlar.
- Apendiksin en sık tümörüdür.
- Tanıda idrarda **5-hidroksi-indol asetik asit (5-HIAA)**, kromogranin A, NSE değerlidir.
- Görüntülemelerde **somatostatinli (oktreotid) sintigrafi** / **Gallium DOTA-68 PET** kullanılır.
- Tedavisi **Cerrahidir**. Metastatik hastalıkta **oktreotid** kullanılır.

PANKREAS HASTALIKLARI

AKUT PANKREATİT

TEDAVİ

- Esas olan destek tedavisidir. Hastanın **oralı kapatılır**, **IV sıvı** replasmanı ve **ağrı palyasyonu** sağlanır.
- **Ringer laktat veya kristaloid sıvılar ile sıvı replasmanı yapılması mortaliteyi azaltmada en önemli yaklaşımdır**. Elektrolit imbalansları düzeltilir. İdrar çıkışı takip edilir.
- Ağrı palyasyonunda **opioid analjezikler** kullanılır.
- Oralı uzun süre kapalı tutmak önerilmez. Ağrının azalması ile birlikte mümkün olan **en kısa sürede enteral beslenmeye** geçilir.
- **Rutin antibiyotik** kullanımı **önerilmez**. **Kolanjit** veya **enfekte nekrotizan pankreatit** varlığında kullanılır.
 - Akut pankreatit çok ciddi inflamasyonun olabildiği bir tablodur. Bu nedenle her ateşi olan veya her akut faz yüksekliği olan hastaya antibiyotik vermek uygun bir yaklaşım değildir. Enfeksiyon, nekroz varlığı gösterilmelidir.

SAFRA KESESİ HASTALIKLARI

KOLELİTİYASİZ (SAFRA TAŞLARI)

AMFİZEMATÖZ KOLESİSTİT

- **Clostridium** türü enfeksiyonlara (**C.welchii**) bağlı özellikle de altta yatan **diyabet** hastalığı varlığında görülen kolesistit tablosudur.
- Klinik ve laboratuvar olarak akut taşlı kolesistit ile benzerdir. USG yapıldığında inflamasyon bulguları görülür ancak taş görülmez. Bunun yerine **kese duvarı / kese lümeninde gaz** görülmesi **amfizematöz kolesistit düşündürür (kese duvarında değil de yalnızca kesenin içerisinde hava görülmesi, ayrıca tanıda kolesistoenterik fistülü de akla getirmelidir)**.
- Tedavisinde akut taşlı kolesistitte olduğu gibi İV antibiyotik + laparoskopik **kolesistektomi** planlanır.

Safra Kesesi ve Koledok Patolojileri	
Asemptomatik kolelitiyazis	Tesadüfen başka bir nedenle yapılan USG ile saptanır. Laboratuvar normaldir. Tedavi gerektirmez. Yalnızca porcelain kese veya > 3cm taş varlığında elektif kolesistektomi önerilir.
Semptomatik kolelitiyazis	Biliyer kolik atakları vardır. Taş keseyi uzun süre tıkamadığı için inflamasyon bulguları (ateş-lökositoz-CRP yüksekliği) beklenmez. Antibiyotik gerekmez. USG'de kesede taş gözükür. Ancak ödem-hidrops yoktur. Elektif kolesistektomi önerilir.
Akut kolesistit	Murphy + inflamasyon bulguları (sağ üst kadranda ağrı + ateş + lökositoz + CRP yüksekliği) varlığında düşünülür. USG'de kese ödemli ve hidropik , kesede taş var. IV antibiyotik başlanır ve 3 gün içerisinde kolesistektomi yapılmalıdır. 3 gün içinde yapılamayacaksa kolesistostomi veya perkütan drenaj ile safra akışı sağlanmalıdır.
Amfizematöz kolesistit	İnflamasyon bulguları (ağrı + ateş + lökositoz + CRP yüksekliği) var. C.welchii 'ye bağlı, özellikle diyabet tanılı hastalarda görülür. USG'de kese ödemli ve hidropik ancak taş yok. Bunun yerine kese duvarında gaz görünümü var. IV antibiyotik başlanır ve kolesistektomi planlanır. Kolesistektomi yapılamayacaksa kolesistostomi veya perkütan drenaj ile safra akışı sağlanmalıdır.
Akalkülöz kolesistit	İnflamasyon bulguları (ağrı + ateş + lökositoz + CRP yüksekliği) var. Kritik hastalığı olan-genel durumu kötü hastalarda görülür. USG'de kese ödemli ve hidropik ancak taş yok. IV antibiyotik başlanır ve kolesistektomi planlanır. Kolesistektomi yapılamayacaksa kolesistostomi veya perkütan drenaj ile safra akışı sağlanmalıdır.
Safra taşı ileusu	Kesedeki taş duodenuma fistülize olup bağırsağı tıkamıştır. Hasta akut batın kliniği (rebound, defans) ve gaz-gaita çıkaramama ile başvurur. Akut batın kliniği olduğu için öncelikle direkt grafi çekilerek hava-sıvı seviyelenmeleri değerlendirilir. İleus nedeniyle cerrahi tedavi gerekir.
Akut kolanjit	Sağ üst kadranda ağrı + ateş + sarılık (Charcot triadı) görülür. Buna konfüzyon ve hipotansiyon eklenirse reynold's pentadı denir. İnflamasyon bulguları (lökositoz + CRP yüksekliği) ile birlikte bilirubin yüksekliği görülür. IV antibiyotik başlanır. Öncelikle USG yapılır ve safra yollarında dilatasyon varsa hem tanısal hem de tedavi amaçlı ERCP yapılarak sfinkterotomi ile taş çıkarılır. Eğer kolanjit şüphesi çok kuvvetli değil ve USG'de dilatasyon görülüyorsa invaziv bir işlem yerine öncelikle MRCP yapılır.

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