

**HIZLI
GÜNCEL
EKSİKSİZ**

CompactUS

PATOLOJİ

Hızlı Tekrar

2026

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



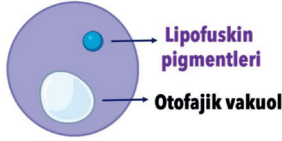
1

HÜCRESEL ADAPTASYON,
HÜCRE HASARI VE ÖLÜMÜHÜCRESEL ADAPTASYON
MEKANİZMALARI

ATROFİ

Atrofi Örnekleri

Fizyolojik Atrofi	Patolojik Atrofi
<ul style="list-style-type: none"> Embriyogenez → notokord, tiroglossal duktus atrofisi Uterus → postpartum küçülmesi 	<ul style="list-style-type: none"> İş yükü ↓ (kemik kırığı → kullanmama atrofisi), denervasyon, beslenme ↓ (marasmus) Kan akımı ↓ (en sık neden) Hormonal stimülasyon ↓ (postmenopoz meme/endometrium/vajen epitelinin atrofisi, uterusun küçülmesi, kastrasyona bağlı prostat atrofisi) Bası atrofisi, yaşlanma (senil atrofi), kronik inflamasyon



HÜCRE ZEDELLENMESİ VE ÖLÜMÜ

APOPTOZ

PIROPTOZİS

- Piro = ateş = IL-1 artışı + apoptozis (kaspazlar kullanılır)
- Kanonik yolda mikrobiyal ürünler inflamazomu aktiveştirir.** Bu Kaspaz-1'i aktiveştirir: **Kaspaz-1**, IL-1'i aktif forma çevirir.
- Kanonik olmayan yol**, hücreli 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.
- Hücre şişer, membran parçalanır ve inflamasyon tetiklenir.

4

HEMODİNAMİK
BOZUKLUKLAR,
EMBOİZM VE ŞOK

TROMBOZ

HİPERKOAGÜLABİLİTE

- Özellikle venöz tromboz gelişiminde rol oynar. **Primer (genetik)** veya **sekonder (edinsel)** olabilir.
- Venöz trombüs riski artar. Ancak homosistinüride hem arteryel hem venöz trombüs riski artar.

Edinsel Hiperkoagülabilité nedenlerine yeni hastalık eklendi:

- **VITT (Aşı ile İndüklenen Trombotik Trombositopeni):** COVID-19 aşılı sonrası, bazı adenoviral vektör aşılılarla PF4'e karşı antikor oluşumu ve ciddi trombozlarla karakterizedir.

HİPERKOAGÜLASYON NEDENLERİ

Primer (Genetik)

Yaygın	Nadir	Çok Nadir
<ul style="list-style-type: none"> Faktör V (Leiden) gen mutasyonu Protrombin gen mutasyonu Faktör VIII, IX veya XI veya fibrinojen düzeylerinde artış 	<ul style="list-style-type: none"> Antitrombin III eksikliği Protein C eksikliği Protein S eksikliği 	<ul style="list-style-type: none"> Fibrinoliz defektleri Homozigot homosistinüri

Sekonder (Edinsel)

Tromboz için yüksek risk faktörleri	Tromboz için daha diğer düşük risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> Uzamış yatak istirahati/immobilizasyon Myokard infarktüsü Atriyal fibrilasyon Doku hasarı (kırık, yanık, cerrahi) Kanser Protez kalp kapakları Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) Heparine bağlı trombositopeni sendromu VITT (Aşı ile İndüklenen Trombotik Trombositopeni) Antifosfolipid antikor sendromu 	<ul style="list-style-type: none"> Kardiyomyopati Nefrotik sendrom Hiperöstrojenik durumlar (gebelik, postpartum dönem) Oral kontraseptif kullanımı Orak hücreli anemi Sigara

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

EMBOLİZM

AMNİYOTİK SIVI EMBOLİSİ

- Doğum, erken **postpartum** dönemde **nadir ama mortal** bir komplikasyondur.
- Gelişmiş ülkelerde **anne ölüm** sık nedendir. (en sık değil)
- En sık nedeni **amniyotik sıvının ve fetal içeriğin fetal membranların yırtılması ve/veya uterus venlerinin rüptürü sonucu maternal dolaşıma girmesidir.**
- Ani **dispne**, siyanoz, nöbet ve koma görülür. Amniyotik sıvıdaki **trombojenik maddelere bağlı DİK** gelişir.
- Amniyon sıvısında bulunan **faktör II, VII, X ve doku faktörü gibi trombojenik maddelere bağlı** dissemine intravasküler koagülasyon (**DİK**) gelişimi karakteristiktir (Eskiden sadece tromboplastin nedeniyle yazılırdı).

5

İMMÜN SİSTEM PATOLOJİSİ

AŞIRI DUYARLILIK (HİPERSENSİTİVİTE) REAKSİYONLARI (ADR)

Tip 1 ADR örnekleri

- Penisilin **anafilaksisi**
- Alerjik gastroenterit
- Arı zehiri
- Alerjik astım
- **Alerjik rinit**
- Atopik dermatit
- Alerjik konjonktivit
- Akut ürtiker

- 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).

OTOİMMÜN HASTALIKLAR

İNFLAMATUAR MİYOPATİLER

Dermatomiyozi

- **Spesifik antikorlar:** Anti-TIF- γ , Anti-Mi2, Anti-MDA5, Anti-NXP-2 ve Tip I IFN aktivasyonu tipiktir.
- **Tip I IFN:** Lupus gibi otoimmün hastalıklarda da görülen, kas ve damar hasarına yol açan MxA ekspresyonu ve tubuloretiküler inklüzyonlar dermatomiyozi için tanısaldır.
- **Perifasiküler atrofi:** Sadece olguların %50'sinde, özellikle Anti-TIF- γ ve Anti-Mi2 ile birlikte görülür.
- **C5b-9 birikimi:** Perifasiküler kapillerde, kapiller kaybının mekanizmasında rol oynar.
 - **Antikor-klinik ilişkileri:**
 - **Anti-TIF- γ :** Deri tutulumu + disfaji + 38 yaş üstü kanser
 - **Anti-Mi2:** Şiddetli kas tutulumu, yüksek CK, belirgin nekroz

- **Anti-MDA5:** Hafif/hiç kas tutulumu, hızlı akciğer tutulumu, eklem bulgusu
- **Anti-NXP-2:** Kas zayıflığı, sınırlı deri tutulumu, kalsinozis, mikroinfarktlar
- **Çocuklarda:** En sık Anti-NXP-2 antikorunu bulunur.
- **Kas ve deri tutulumu** temel bulgudur.
- **Malignite riski** vardır; hem çocuk hem erişkinleri etkileyebilir.

Antisentetaz Sendromu

- **Aminoasit tRNA sentetazlara karşı antikor** (en sık anti-Jo-1) bulunur.
- **Kas tutulumu + interstisyel akciğer hastalığı + artrit** üçlüsü tipiktir.
- **Deri bulgusu:** "**Mekanikçi el**" (hiperkeratotik, çatlaklı parmak cildi).
- **Deri bulgular:** **Raynaud fenomeni, ateş, artralji** görülebilir.
- **Kas biyopsisi:** Perifasiküler atrofi ve nekroz tipiktir; dermatomiyozi taklit edebilir.

Polimiyozit

- **Başlangıçta dermatomiyozi ve inklüzyon cisimcikli miyozi ile birlikte tanımlanan üçlü inflamatuvar miyopatiden biriydi;** ancak geçmişte polimiyozit olarak sınıflandırılan vakalar artık **immün aracı nekrotizan miyopati, antisentetaz sendromu veya sporadik inklüzyon cisimcikli miyozi** olarak kabul edilmektedir.

MİKS KONNEKTİF DOKU HASTALIĞI

IgG4 İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Transplant Rejeksiyonu

Hiperakut	Akut	Kronik
<ul style="list-style-type: none"> • Spesifik ve önceden oluşturulmuş antikorların (humoral) bağlanması • Çok hızlı (dakikalar, saatler) • Tip II ADR • Fibrinoid nekroz, nötrofil infiltrasyonu, trombüs • En az görülen tip (cross match ile önlenir) Tedavi edilemez 	<ul style="list-style-type: none"> • Hüresel, humoral • Günler, haftalar (ilk 4 ay) • Hüresel Tip IV ADR (daha sık) - Tubülointerstiyel inflamasyon (tübülitis, tübüler atrofi) ve endotelitis (bazen nekroz) • Humoral Tip II - Glomerül, peritübüler kapillerit ve C4d birikimi • Tahmin edilemez, tedavi şansı vardır. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aylar, yıllar (>4-6 ay sonra) • En sık greft yetmezlik sebebi • İnterstiyel fibrozis, tübüler atrofi • BM'de duplikasyon (peritübüler kapillerit ile), intimal kalınlık \uparrow (greft arteriyosklerozu) • Tahmin edilemez, tedavi yanıtı yoktur.

Peritübüler kapillerit akut hüresel rejeksiyon için; tübüler atrofi ise kronik rejeksiyon için daha spesifiktir!

PRİMER (KONJENİTAL) İMMÜN YETMEZLİK SENDROMLARI

İmmün Yetmezlikler - Özet

B hücre Yetmezlikleri	
	• Ağırdan hafif kliniğe doğru: Bruton → CVID → İzole IgA eksikliği
Bruton	• BTK gen mutasyonu (X'e bağlı agammaglobülinemi) • Pre-B ve pro-B lenfositlerin matür B hücrelerinde dönüşümü bozuktur
CVID	B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümü bozulmuştur
İzole IgA eksikliği	En sık görülen primer immün yetmezliktir
T hücre Yetmezlikleri	
SCID	• X'e bağlı ortak gama zincir mutasyonu: - Sitokin reseptör ortak gama zinciri mutasyonu - Pro-T → immatür T hücre geçişi bozuk • ADA Eksikliği (OR) - Ortak lenfoid progenitör → pro-T hücre geçişi bozuk ▪ Hem humoral hem de hücrel immünite bozuk ▪ En mortal kalıtsal immün yetmezlik
Di George	3. ve 4. faringeal yarıkların gelişim kusuru → timus ve paratiroid ∅ (timik hipoplazi) 22q11 delesyonu olmayan DiGeorge sendromu vakalarının bir kısmında TBX1 mutasyonları saptanmıştır
Hiper IgM	T hücre yüzeyindeki CD40L (CD154) mutasyonu (B ₁ antikor switching ∅)
MHC II eksikliği	Boş lenfosit sendromu da denir. SCID benzeri klinik görülür.

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

AMILOİDOZ

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 lambda 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 tipleri); kardiyak amiloidoz		ATTR	Transtiretin
Lokalize Amiloidozis			
Senil serebral	Alzheimer hastalığı	AP	APP (Amiloid Prekürsör Proteini)
Endokrin	Tip 2 diyabet Tiroidin medüller karsinomu Langerhans adacıkları	ACal AIAPP	Kalsitonin Adacak amiloid peptidi
İzole atriyal amiloidozis		AANF	Atrial natriüretik faktör

Amiloidoza Dair

- %95 fibril proteinlerinden ve %5 P komponentinden oluşur. P komponenti bütün amiloid tiplerinde aynıdır.
- Kongo red ile boyanmasının ve polarize mikroskopta yeşil renge dönmesinin sebebi yapısında bulunan kıvrımlı (çapraz) β tabakalardır.
- β2-mikroglobulin: Hemodiyalize giren hastalarda tendon (en sık klinik karpal tünel) ve sinoviyada birikir.
- Amiloidin kendisi inflamatuvar süreçlerin sonucu olmasına rağmen ekstraselüler biriken amiloid protein inflamasyona neden olmaz !!!
- AA Tip Amiloidoz (Eskiden sekonder): Kronik inflamasyonlarda makrofağlardan sentezlenen IL-1 ve IL-6'ya bağlı. Nedenleri: Romatoid artrit (en sık neden), Ankilozan spondilit, FMF, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit, crohn hastalığı), bronşiektazi, tüberküloz, kronik osteomyelit, eroin kullanımı, kronik deri enfeksiyonları, RCC, Hodkgin lenfoma
- Ailevi amiloidik Nöropati: Mutant transtiretin formları (ATTRv) periferik sinirler ve diğer dokularda amiloid oluşturur. Ailevi kardiyomyopati de bu tip ATTRv birikebilir.
- Senil kardiyak (sistemik) amiloidoz: 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.
- Organ tutulumları:
 - AL tip amiloidoz, AA tip amiloidozun tuttuğu organları ve ayrıca kalp, sindirim sistemi, periferik sinirler, deri ve dili tutar.
 - AA tip amiloidoz tutulum → böbrek, karaciğer, dalak lenf nodu, adrenal ve tiroid
 - En sık ve en ciddi tutulum böbrek tutulumudur. En sık ölüm nedeni de budur.

8

**HEMATOPOETİK SİSTEM
HASTALIKLARI**

**BEYAZ KAN HÜCRELERİNİN NEOPLASTİK
PROLİFERASYONLARI**

Lökosit Neoplazileri

Lenfoid neoplazmlar	Miyeloid neoplazmlar	Histiyositozlar
<ul style="list-style-type: none"> ALL KLL Saçlı hücreli lösemi Plazma hücre diskrazileri Lenfomalar 	<ul style="list-style-type: none"> AML Miyelodisplastik neoplazim Kronik miyeloproliferatif hastalıklar 	<ul style="list-style-type: none"> Letterer Siwe Hastalığı Eozinofilik granülom Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz

PREKÜRSÖR LENFOİD NEOPLAZİLER

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMI/LENFOMA (ALL)

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

ALL'de Prognostik Faktörler

İyi prognosis	Kötü prognosis
<ul style="list-style-type: none"> Yaşın 2-10 arasında olması Beyaz küre sayısının az olması Hiperdiploidi Trizomi 4-7-10 varlığı t(12,21) olması (ETV-RUNX1 füzyonu) 	<ul style="list-style-type: none"> 2 yaşından küçük olmak - İnfantil ALL vakalarının büyük ölçüde KMT2A gen mutasyonu ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ilişkisi olmasından dolayı Adölesan ya da yetişkin dönemde başlaması Periferik kanda blast sayısının 100.000'den fazla olması t(9,22) varlığı

MATÜR B HÜCRELİ NEOPLAZİLER

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMI/KÜÇÜK
LENFOSİTİK LENFOMA (KLL/SLL)**

Foliküler lenfoma

KMT2D ve EZH2 genlerinde mutasyon

- **Primer effüzyon lenfoması:**
 - Malign plevral effüzyon/asit
 - İleri HIV, KSHV/HHV-8 ilişkili
- **Primer mediastinal DBBHL:**
 - Mediastende kitle
 - Süperior vena çaya sendromu yapabilir
 - PD-L1 amplifikasyonu
- **İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma:**
 - Ekstravazasyon yeteneği yok → küçük damarlar içinde büyür
 - Klinik: SSS bulguları, tanı zor, çoğu postmortem
- **MYC + BCL2 yeniden düzenlenmeli (double hit lenfoma):**
 - Çok agresif, hızlı büyüme
 - BCL2 → antiapoptotik, dirençli
 - De novo veya foliküler lenfoma dönüşümü

MATÜR T VE NK HÜCRELİ NEOPLAZİLER

YETİŞKİN T HÜCRELİ LÖSEMI/LENFOMA

- Bazen SSS ve spinal kordda demiyelinizasyona sebep olabilir.
- Agresif formlarda TP53 ve CDKN2A gibi tümör süpresör genlerdeki edinilmiş mutasyonların ve edinilmiş kromozomal kopya varyantları yaygın görülür.

EKSTRANODAL NK/T HÜCRELİ LENFOMA

- İskemik nekrozlara sebep olur (nekrotik alana KT ajan ulaşamaz ⇒ kemoterapi direnci gelişir).
- Patogeneizde JAK/STAT yolu, epigenetik düzenleyiciler ve TP53 mutasyonları saptanabilir.

**NODAL T-FOLİKÜLER HELPER HÜCRELİ
LENFOMA (NTFHCL)**

- Tfh hücrelerinden gelişen periferik T-hücreli lenfomadır.
- İmmün disregülasyon, klonal hematopoez (TET2, DNMT3A), EBV+ B-hücre proliferasyonu ile ilişkilidir.
- Lenfadenopati, immün bozukluklar, enfeksiyon, inflamatuvar sitokin semptomları izlenir.
- **Lab/İmmünfenotip:**
 - o CD4+ Tfh belirteçleri: PD-1, CXCL13, CXCR5, CD10, BCL6
 - o Hipergammaglobulinemi, otoimmünite (otoantikolar, otoimmün sitopeniler)
- **Histoloji:** Nodüler/foliküler patern, vaskülarite ↑, EBV+ immünoblastlar
- **Prognoz:** Değişkendir. Yaşlılarda siktir, kemoterapiye yanıt geçicidir ve 5 yıl içinde mortalite yüksektir.

Hodgkin Lenfoma

Klasik tip → CD15 ve CD30 pozitif, CD20 negatif

Nodüler sklerozan:

- En sık görülen subtip
- Laküner tip Reed Sternberg hücreler
- K=E
- Genellikle mediastinal tutulum
- EBV genellikle negatif
- Kalın sklerotik bantlarla ayrılmış nodüller (eozinofil infiltrasyonu)

Lenfositten zengin:

- Reed Sternberg hücreleri
- Erkeklerde sık
- EBV %40 pozitif
- Prognozu çok iyi

Lenfositten fakir:

- Pleomorfik tip Reed Sternberg
- HIV pozitif hastalarda sık
- Yaşlı erkeklerde sık
- EBV'nin en sık pozitif olduğu alt tip
- Çok kötü prognosis
- NHL ile en çok karışan tip

Mikst selüler:

- Reed Sternberg hücreleri
- EBV %70 pozitif (Dahiliye → EBV en sık pozitif alt tip)
- Bifazik yaş dağılımı
- Totalde 2. en sık (50 yaşından sonra en sık HL)
- Klasik, mononükleer RS

Non-klasik tip → CD20 pozitif, CD15 ve CD30 negatif

Nodüler lenfosit predominant B hücreli lenfoma: Klasik olmayan tiptir. Genç erkeklerde siktir.

- Lenfohistiyositik tip Reed Sternberg hücreleri (popcorn hücreler)
- EBV negatif
- Çok iyi prognozlu
- Zeminde eozinofil ve plazma hücreleri görülmez.
- Rekürrensi daha fazladır fakat prognozu en iyi tiptir.

MYELOİD NEOPLAZİLER

AKUT MYELOİD LÖSEMİLER (AML)

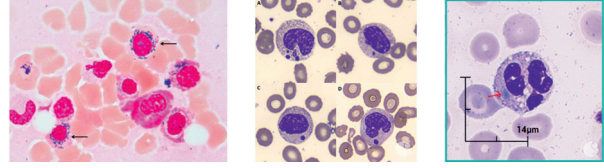
Majör AML Subtiplelerinin Prognozu

Sınıf	Prognoz	Morfolojik özellikleri
I. Spesifik Genetik Anomalilere Sahip AML Altı 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;q11-12); PML::RARA füzyon geni içeren AML	Çok iyi	Bireysel programösitlerde sıklıkla demet halinde Auer çubukları; primer granüller genellikle belirgin, mikrogranüller varyantta daha siliik; 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
Miyelomonositik 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 altı tip: %50'den fazla displastik eritroid prekürsör ve >%20 myeloblast; saf eritroid altı 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

- Patogenezde, **TP53** mutasyonları "eritroid farklılaşma" ile ilişkilidir.
- Tanımlayıcı genetik değişiklikler varsa **%20'den az blast ile AML tanısı** konur.

MYELODISPLASTİK NEOPLAZMLAR (MDS)

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



Şekil: Ring Sideroblast Şekil: Pseudo-Pelger Huet Şekil: Döhle cisimciği

KLONAL HEMATOPOEZ (MİYELOİD NEOPLAZİLER)

- **Tanım:** Normal hemogramlı bireyde patojenik mutasyon içeren hematopoietik klon varlığı
- **Yaş:** <50 yaş nadir, 70 yaş ≈ %10, 90 yaş ≈ %30
- **Genetik mutasyonlar:** **TET2, DNMT3A** (DNA metilasyonu düzenleyici tümör süpresörleri)
- **Patogenez:** Sitozin/metil-sitozin spontan deaminasyonu → mutasyon
- **Klinik Önemi:**
 - Yıllık ≈ %1 hematolojik neoplazm riski
 - Proinflamatuvar → ateroskleroz, NAFLD, KOAH şiddet artışı
 - **TET2 mutasyonu:** Monosit/makrofajlarda proinflamatuvar yanıt ↑
- **Tanımsal İpuçları:**
 - Asemptomatik, hemogram normal
 - **RDW** ↑ (yüksek RDW = mortalite ↑)
 - Sıklıkla solid tümör DNA analizinde tesadüfen saptanır.

MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

Miyeloproliferatif Hastalıkların Özellikleri

Subtip	Mutasyon	Sıklık	Diğer
Kornik Myeloid Lösemi (KML)	BCR-ABL füzyonu	%100	5-10 yıl → AML → Ölüm Tedavi → İmatinib
Polistemia Vera	JAK2 mutasyonu	%95	10-20 yıl → myelofibroz → KİT gerektirir Lösemik transformasyon nadir Polisitemi → Hematokrit ↑
Primer Myelofibrozis	JAK2 Kalretikülin MPL	%50-60	Anemi, splenomegali, hiperürisemi, kanama bozuklukları, enfeksiyon riski ↑ Lösemik transformasyon ⊕
Esansiyel Trombositoz	JAK2 (en sık) Kalretikülin MPL	%25-35 %5-10	Kanama ⊕ Tromboz - Portal ven, DVT Eritromelalji Myelofibrozis ve lösemi transformasyonu
Sistemik mastositoz	c-KİT mutasyonu	>%90	c-KİT kinaz aktivasyonu
Eozinofil ve tirozin kinaz gen mutasyonları ile birlikte Miyeloid/lenfoid neoplaziler	- FGFR1 - PDGFRB - PDGFRA - JAK2	%100	

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOZİTLER

- Olguların **RAS sinyal yolağını** etkileyen sürücü mutasyonlar mevcuttur. **En sık** görüleni mutasyon, **BRAF** genindeki V600E aktivasyon mutasyonudur. **İkinci en sık** mutasyon BRAF'ın sinyal yolağı alt basamağındaki **MAPK1** genidir.

Özel isim içeriyor → Malign

- İki özel isim var → <2 yaşta → Letter-Sive hastalığı
- Üç özel isim var → > **2-10 yaşta** görülür → Hand-Schüller-Christian hastalığı

Malign seyirlerde cilt tutulumu görülür.

Langerhans Hücreli Histiositozların Özellikleri

Subtip	Seyir	Klinik
Letterer-Sive (akut dissemine LHH) • Multifokal multisistem tutulum	Malign	<ul style="list-style-type: none"> • En az görülen! Agresif seyirli! • Genellikle 2 yaştan önce görülür. Rekürren otitis media ve mastoidit izlenir. • Multifokal seboreik deri lezyonları, HSM, LAP, akciğer tutulumu • Kafatası/pelvis, uzun kemik kistik/litik lezyonları • Zamanla kemik iliği tutulumu → pansitopeni
Eozinofilik granülom (eski adı) • Unifokal/multifokal unisistem tutulum	Benign	<ul style="list-style-type: none"> • En sık görülen! En az agresif olan! • Vertebra (torakal), kafatası, kosta, femur tutulumu • Adölesan, genç yaşta asemptomatiktir • Semptom görülürse sıklıkla kemik ağrısı, patolojik kırık
Hand-Schüller-Christian • Multifokal unisistem tutulum	Malign	<ul style="list-style-type: none"> • Klasik triad: - Kafatasında litik kemik lezyonları, raş - Posterior hipofiz invazyonu → DI (%50) - Orbita invazyonu → Ekzoftalmi • Ağır otitis media, mastoidit, ÜSYE • Çoğu olguda spontan regresyon görülür

9

DAMAR HASTALIKLARI

ARTERİOSKLEROZ

ATEROSKLEROZ

- **Plakta gelişen komplikasyonlar:**
 - **Plağın lümen bakan yüzünde yırtılma, ülserasyon ya da erozyon: trombüs oluşabilir.**
 - **Plak içine kanama:** fibröz tabakanın veya neovasküler damarların yırtılmasına bağlı
 - **Ateroembolizm:** yağın yırtılmasına bağlı
 - **Anevrizma:** atrofi (elastik doku kaybı) ilişkili
- **Patogenezinde inflamazom aktivasyonu piroptozis ile hücre ölüm yolağını tetikler.**

VASKÜLİTLER

KAWASAKİ HASTALIĞI (MUKOKUTANÖZ LENF NODU SENDROMU)

Beş gündür ateş, konjunktivit, orafarinkste eritem, servikal LAP izlenen 4 yaşındaki hasta!

- **Ateş,** konjunktival ve oral eritem ve bül, el ve ayaklarda ödem, palmar ve plantar bölgede eritem, deskuamatif döküntü, **servikal lenf nodu büyümesi** görülür. Tedavide ön planda **IVIG** ve **aspirin** tercih edilir.
- **Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C): SARS-CoV-2 ile enfekte çocuklarda Kawasaki-benzeri hastalık olarak tanımlanmıştır.**

11

SOLUNUM SİSTEMİ
PATOLOJİSİ

OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

AMFİZEM

- Proteaz (elastaz) - anti proteaz (α 1-antitripsin) dengesi proteazlar lehine bozulmuştur.
- **NRF2'yi kodlayan NFE2L2 gen inaktivasyonu gen mutasyonu da amfizem ile ilişkilidir.**

BRONŞİYAL ASTIM

- En çok ilişkili olan gen, **IL-13 genidir.** Ayrıca **ADAM-33** (metaloproteinazların alt ailesi) **polimorfizmi** de görülür.
- 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 yanıt, Th2, ILC2 ve Tfh aracılı yanıtına tip 2 yanıt denir. (Tip 1-2 hipersensitivite ile karıştırma).**

FİBROZAN HASTALIKLAR

İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF)

- En erken lezyonlar ise aşırı fibroblastik proliferasyondur (**fibroblastik odak**). **Aktive olmuş fibroblastlarda, PI3K/AKT** yolu üzerinden artan sinyalizasyon anormallikleri saptanmıştır.

PNÖMOKONYOZLAR

Asbestozis

- **Akcığer kanseri:** Asbest maruziyetinde en sık görülen malignite; **Mezotelyoma: duyarlılığın en fazla arttığı malignitedir.** Ayrıca larinks, over ve kolon kanseri de görülebilir.
- **Sistemik otoimmün hastalıklarda ve kardiyovasküler hastalıklarda artış**

AKCİĞER TÜMÖRLERİ

- **Sigara içenlerde ve içmeyenlerde en sık görülen akciğer kanseri adenokarserdir.**
- **Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların neredeyse hepsi sigara içmektedir.**
- Akciğerde benign tümörler nadiren gelişir. **En sık görülen benign tümörü hamartomdur. (1-4 cm çapında, yuvarlak, coin lezyon şeklindedir. İçinde en sık bulunan komponent kıkırdaktır.)**

- **Adenokarsinom:** En sık **KRAS** mutasyonu. Ayrıca **EGFR** ALK, ROS1, MET ve RET mutasyonları! **KRAS sigara içenlerde, kötü** prognozlu; **EGFR** nokta mutasyonu **sigara içmeyenlerde, iyi** prognozludur
- **Skuamöz hücreli karsinom: p53 (17p), p16, CDKN2A (9p) ve 3p** delesyonları ve **FGFR1** amplifikasyonu
- **Küçük hücreli karsinom:** p53, RB, 3p delesyonları ve **L-MYC** amplifikasyonları

Akciğer Kanseri Sınıflaması

Epitel Tümörler:	Nöroendokrin Tümörleri:
Adenokarsinom (%50) <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • Küçük hücreli karsinom • Kombine küçük hücreli karsinom • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom • Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Karsinoid (nöroendokrin) tümör: <ul style="list-style-type: none"> • Tipik (düşük grade)
Skuamöz Hücreli Karsinom <ul style="list-style-type: none"> • Keratinizan, non-keratinizan, bazaloid 	
Diğer Nadir Tipler: <ul style="list-style-type: none"> • 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, mukoeipidermoid karsinom 	

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

MALİGN MEZOTELYOMA

- En önemli faktör **asbest maruziyetidir.** Patogeneizde SV40 virüsü de suçlanmaktadır. Sigara ilişkisi yoktur.
- **En sık görülen mutasyon 9p delesyonudur(CDKN2A). NF2 ve BAP1 mutasyonları da görülebilir.**

Sınıflandırmayan Bazı Tümörler

- **Hamartom:**
 - **Koin** lezyon (etrafı kalsifiye lezyon) karakteristiktir.
 - Histolojide en çok kıkırdak içerir.
- **Lenfanjiyoleiomyomatosis:**
 - **Doğurma çağındaki genç kadınları etkiler.**
 - **Histoloji** → Periyasküler epiteloïd hücrelerin proliferasyonu
 - **Patogenez** → TSC2 mutasyonu
 - Tümör hücreleri **östrojen reseptörü** içerebilirler.
 - Klinik → Dispne ve spontan pnömotoraks
- **İnflamatuar Miyofibroblastik Tümör:**
 - **Çocukluk çağında kalsifikasyon** görülen malign tümör
 - Patogenez → **ALK** geni
 - **Histoloji** → örümcek şekilli fibroblastlar

Malign mezotelyoma / Akciğer adenokarsinomu / Benign mezotelyoma İmmünohistokimyasal Ayrımı
Mezotelyomanın akciğer adenokanserinden farklı olarak BerEp4, CEA ve klauudin hariç pozitif boyanır!

Akciğer Adenoca	Mezotelyoma
Asit mukopolisakkarit boyanma ⊖ Periferik keratin boyanma Kalretinin ⊖ BerEP4+ Uzun mikrofilament ⊖	Asit mukopolisakkarit boyanma ⊕ Perinükleer keratin boyanma Kalretinin ⊕ Sitokeratin/WT-1/D2-40 ⊕
Çokça tonofilament ⊖ Podoplanin ⊖ CEA ⊕ Klauudin 4 ⊕	Uzun mikrofilament ⊕ Çokça tonofilament ⊕ Podoplanin ⊕ CEA ⊖ Klauudin 4 ⊖

ÜST SOLUNUM YOLU LEZYONLARI**SİNONAZAL PAPİLLOM (SCHNEİDERIAN PAPİLLOMA)**

- En sık etken **HPV 6-11**'dir.
- 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 yaka malignleşir. Çoğu endofitik papillomlar EGFR mutasyonu içerir.**

NAZOFARİNGEAL ANJİOFİBROM

- Adolesan erkeklerde tekrarlayan burun kanamalarına neden olabilir.
- CTNNB1 geninde, β-katenin proteinini kodlayan mutasyonlar, sporadik nazofaringeal anjiyofibromların çoğunda mevcuttur.**

OLFAKTÖR NÖROBLASTOM (ESTEZYONÖROBLASTOM)

- Sinaptofizin, kromogranin, CD 56 ve **INSM1** (+) tirlir.

LARİNGS TÜMÖRLERİ**LARİNGEAL SKUAMÖZ PAPİLLOM VE PAPİLLOMATOZİS**

- Malign transformasyon **nadir de olsa vardır.**
- HPV (+) kişiyile temas ile veya doğum kanalından geçer. Sıklıkla nükseseder, malign transformasyon nadirdir ve sigara içenlerde veya radyasyon maruziyetinde görülür.**

12

**BÖBREK HASTALIKLARI
PATOLOJİSİ****GLOMERÜL HASTALIKLARI****MİNİMAL DEĞİŞİKLİKLERLE BİRLİKTE DİFFÜZ PODOSİTOPATİ (MİNİMAL DEĞİŞİKLİK HASTALIĞI (LİPOİD NEFROZ))**

Beş yaşında ekzeması olan çocukta, yeni başlayan ödem, idrarda köpürme, hiperlipidemi varlığında!

- Çocuklarda nefrotik sendromun en sık nedenidir.
- Anti-nefrin antikorlar** podosit hasarına neden olur. Podositlerdeki değişim, proteinürinin bitişiyle geri döner.
- IM:** glomerüller **normal**, proksimal tubülde lipid birikimi (**lipoid nefroz**) izlenir.
- IF:** mikroskop **negatif** olabilir, ancak sıklıkla **kompleman**

aktivasyonu olmaksızın, podositler üzerinde IgG için belirgin olmayan, difüz (yaygın), global, ince granüler boyanma gözlenir.

FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ (FSGS)**Kollaps Glomerülopatisi**

- Glomerüler yumağın kollapsı ve visseral epitel hücrelerinin hipertrofi ile karakterizedir.
- FSGS'nin Kollapsing varyantı: HIV ilişkili nefropati (HIVAN), Covid-19 ilişkili nefropati (COVAN), yüksek riskli APOL1 allelleri taşıyan hastalar, pamidronat**

MEMBRANÖZ NEFROPATİ

- NELL1, THSD7A, EXT1/2'ye karşı antikorlar da görülebilir.**

İMMÜN KOMPLEKS ARACILI MPGN (ESKİDEN MPGN TİP 1)**C3-BASKIN GLOMERÜLOPATİ**

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

Dens Depozit (Yoğun Birikim) Hastalığı

- EM:** GBM'nin lamina densasında **düzensiz, şerit** şeklinde oldukça elektron yoğun yapılar görülür.
- Çift kontür** ya da **tramvay rayı** görünümüne ek olarak **kurdele benzeri (Ribbon-like) birikim** olur.
- Dens depozit hastalığının birikimleri apolipoprotein E'den zengindir.**

C3 glomerülopatisi (C3GN):

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

NEFRİTİK SENDROMLA SEYREDEN GLOMERÜLONEFRİTLER**HIZLI İLERLEYEN / RAPIDLY PROGRESSIVE (KRESENTİK) GLOMERÜLONEFRİT (RPGN)**

- İmmün kompleks aracılı (Tip 2) RPGN:** Poststreptokoksik GN, SLE, IgA nefropatisi, HSP, fibriller glomerülopatiler, C3 glomerülopatisi komplikasyonu olarak gelişebilir.

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 BAZAL MEMBRAN NEFROPATİSİ (BENİGN FAMILİYAL HEMATÜRİ)

- GBM'nin **diffüz incilmesi** ile karakterizedir. **Çoğunlukla otozomal kalıtım** gösterir.

BÖBREK TÜMÖRLERİ

RENAL PAPİLLER ADENOM

- Genellikle **1,5 cm'nin altında**, **kortekste** yerleşmiş, sarı-gri renkli iyi sınırlı nodüler lezyonlardır.

13

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

ORAL KAVİTENİN ÜLSERATİF VE İNFLAMATUVAR LEZYONLARI

AFTÖZ ÜLSERLER

- **Stres ve ateş** gibi durumlarda ortaya çıkar. **Otoimmündür.**
- Sık tekrarlırsa **Behçet hastalığı**, **Crohn** ve **Çölyak** hastalığı düşünülmalıdır.

HERPES VİRÜS ENFEKSİYONLARI

- Etken sıklıkla **HSV-1**'dir. Trigeminal ganglionda latent.
- **İntraepitelyal vezikül** oluşumuna neden olur.
- Histolojide **akantoliz**, **intranükleer inklüzyonlar**, çok çekirdekli **dev hücreler** ve **Cowdry A** cisimleri görülebilir.
- Akantolitik hücreler **Tzanck testi** ile gösterilebilir.

✦ **Tzanck Testi Pozitif Olan Hastalıklar:** Herpes virüs enfeksiyonu, Pemfigus vulgaris

FUNGAL ENFEKSİYONLAR

- En sık etken **Candida albicans**'dir.
- **İmmün yetmezliği** olan ve **antibiyotik** ile florası bozulan kişilerde görülür. **Psödomebranlarla** karakterize hastalık yapar.

HAİRY LÖKOPLAKİ

- İmmün süpreselerde (**AIDS** gibi) görülür.
- Etkeni **EBV**'dir.
- **Displazi** içermez.

ORAL KAVİTENİN DİSPLASTİK/NEOPLASTİK LEZYONLARI

LÖKOPLAKİ

- **Hiperparakeratoz** ve **akantozis** ile birlikte, **str. spinosum üstünde "balon hücreleri"** bulunmasıyla karakterizedir. Bazen **displazi** içerebilirler.
- En sık sebebi **tütün** kullanımıdır.

ERİTROPLAKİ

- Yoğun **displazi** içerir. **%5-%25'i premaligndir (SCC gelişimi).**
- Ağızda malignleşme potansiyeli **en yüksek** lezyondur.

ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

- **TP53** (en sık), **CDKN2A**, **PIK3CA**, **NOTCH1** ile **kadherin ailesinden FAT1** mutasyonları görülebilir.

TÜKRÜK BEZİ HASTALIKLARI

SİALADENİT

- Tükürük bezinin inflamasyonudur. **En sık sebebi mukoseldir. En sık alt dudakta** görülür.
- En sık mikrobiyal nedeni **paramiksovirus**'tur.
- Tükürük bezi taşı **en sık submandibuler tükürük bezinde** görülür.

ADENOİD KİSTİK KARSİNOM

- **Perinöral invazyonla** yayılabilir.
 - **NOTCH1** mutasyonlu tümörlerde **prognoz kötüdür.**

✦ **Perinöral İnvazyon Yapan Tümörler:** pankreas duktal karsinom, prostat asiner adenokarsinom, adenoid kistik karsinom

ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

AKALAZYA

- Alt özofagus sfinkterinin **inkomplet relaksasyonu**, artmış alt özofagus sfinkter tonusu ve aperistaltizm triadı ile karakterizedir. **SCC riski ↑.** Primer veya sekonder olabilir. **Primer akalazya nadirdir ve dilatasyonu sağlayan NO** üreten nöronlar defektiftir.

ÖZOFAJİTLER VE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

REFLÜ ÖZOFAJİT

Histopatoloji: Mukozada **eozinofil infiltrasyonu**, **bazal tabakada hiperplazi** (>%20 üzerinde), lamina propria papillalarda uzama tipik bulgudur. Nötrofil infiltrasyonu nadiren görülür. **Barret özofagusu** ve **özofagus adenoca** gelişme riski yüksektir.

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

BARRET ÖZOFAGUSU (BARRET DİSPLAZİSİ)

Kronik GÖRH'ün komplikasyonudur. İntestinal metaplazi ile karakterizedir, metaplazi alanlarında **distal özofagusta adenokarsinom** gelişme riski bulunmaktadır. Mikroskopide goblet içeren **intestinal tip kolumnar** epitel vardır. **Goblet hücreleri Barrett özofagusu için tanısaldır; bu hücreler, soluk mavi renkte boyanan belirgin mukus vakuelleri içerir ve sitoplazmanın geri kalanına şarap kadehi şeklinde bir görünüm kazandırır. (Tutulan segment uzunluk ↑ → displazi riski ↑) Bu kişiler kanser gelişme riski en yüksek gruptur.**

ÖZOFAGUS TÜMÖRLERİ

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM (SCC)

- Risk Faktörleri: **alkol** ve **tütün**, HPV 16/18, **akalazy**, **Plummer-Vinson** sendromu, **sıcak içecekler**, **Tylosiz (riskin en çok arttığı durum).**

ADENOKARSİNOM

- En önemli risk faktörü **kronik GÖRH** ve **Barrett özofagusudur**. Diğer riskler: obezite, tütün ve radyasyondur. SCC'nin aksine, **Alkol kullanımı, adenokarsinom risk artışıyla ilişkili değildir.**

MİDE HASTALIKLARI

AKUT GASTRİT VE GASTROPATİ

Tip B / Tip II Kronik Gastrit

H. pylori ve Otoimmün Kronik Gastritin Karakteristik Özellikleri

Özellik	H. plori gastriti	Otoimmün atrofik gastrit
Lokalizasyon	• Antrum	• Korpus
İnflamatuvar infiltrat	• Nötrofiller, subepitelyal plazma hücreleri	• Lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri
Asit salgısı	• Artmış- hafif azalmış (Gastrin düzeyi normal-artmış)	• Azalmış
Diğer lezyonlar	• Hiperplastik/ inflamatuvar polip	• Nöroendokrin hücre hiperplazi
Seroloji	• H. pyloriye karşı antikörler	• Partiel hücrelere ve IF'ye karşı antikörler
Komplikasyonları	• Peptik ülser, adenokarsinom, MALToma	• Pernisiyöz anemi, adenokarsinoma, karsinoid tümör
Risk faktörleri	• Yoksulluk	• DM, graves hst, tiroitit

Diğer Gastrit Tipleri

- ✦ **Lenfositik Gastrit:** Abdominal ağrı, kusma gibi semptomlar vardır. İdiopatiktir ancak %40 çölyak hastalığı ile birlikte. Varioliform gastrit de denir. (Kalınlaşmış mide kıvrımları ve ortasında aftöz ülserlerle karakterizedir). CD-8 T lenfosit infiltrasyonu vardır. Korpus tutulsa da tüm mideyi tutabilir.

✦ **Erişkin kadınlarda daha fazladır.**

MİDENİN MALİGN TÜMÖRLERİ

GASTRİK LENFOMA

MALT Lenfoma (MALToma)

- Tümör hücreleri CD20 ve CD 19 pozitifdir; CD5, CD10, BCL-6, Cyclin D1 negatifdir. CD43 pozitifliği sıktır.
- Histolojik olarak, **mide MALToması, lamina propriada yoğun lenfositik infiltrasyon** şeklinde görülür. **Neoplastik lenfositler, mide glandlarını infiltre ederek lenfoepitelyal lezyonlar oluşturur.**

İNCE BAĞIRSAK VE KOLON POLİPLERİ

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

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

PORTAL HİPERTANSİYON

Portal Hipertansiyon Nedenleri

Prehepatik nedenler	Posthepatik nedenler	İntrahepatik nedenler
<ul style="list-style-type: none"> • Portal ven trombozu • Portal venin karaciğere girmeden daralması • Artmış splenik kan akımına bağlı splenomegali 	<ul style="list-style-type: none"> • Sağ kalp yetmezliği (major neden) • Konstriktif perikardit • Hepatik ven tıkanıklığı 	<ul style="list-style-type: none"> • Siroz (major etken-sinüzoidal) • Şistozoma enfeksiyonu (presinüzoidal) • Masif karaciğer yağlanması • Diffüz fibrozan granümatöz nedenler (sarkoidoz vb.) • Nodüler rejeneratif hiperplaziler • İnfiltratif maligniteler • Amiloidoz • Venooklüzif hastalık (postsinüzoidal)

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

VİRAL HEPATİTLER

✦ 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

METABOLİK DİSFONKSİYONLA İLİŞKİLİ STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞI (MASLD)

- **Tanım:** Önceden **non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)** olarak adlandırılırdı. Aşağıdaki özelliklere sahip bireylerde hepatik steatozun varlığı olarak tanımlanır.
 - **Alkol** tüketimi yok/çok az
 - **Sekonder** hepatik hasar nedeni olmayan (örn. HCV, Wilson hastalığı, ilaçlar),
 - **Kardiyometabolik risk** faktöründen **en az birine** sahip olan kişiler.
- Günümüzde **kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir. Siroza** ilerleme ve/veya **HCC gelişimi NAYK'de beklenmezken; NASH'de** görülebilir.

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

Yandakilerden biri bulunmalı:	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Bozulmuş glukoz toleransı • Bozulmuş açlık glukozu • İnsülin direnci
En az ikisi bulunmalı:	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon $\geq 140/90$ • Dislipidemi (TG ≥ 1.695 mmol/L, HDL düşük) • Santral obezite (bel/kalça oranı yüksek veya VKİ > 30) • Mikroalbuminüri

MASH (Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatohepatit):

- **Histoloji:** Steatoz ($\geq 5\%$), lobüler inflamasyon, balonlaşma

- **Alkolik hepatite benzer, ancak:**
 - o Mononükleer hücre infiltrasyonu $>$ nötrofil
 - o Mallory-Denk cisimleri daha az
 - o Pedatriklerde portal fibrozis daha yoğun
- **Fibrozis:** Zon 3'ten başlar \rightarrow köprüleşme \rightarrow siroz
 - **Patogenez:** IL-1, TNF- α , ROS, mitokondri disfonksiyonu, ER stresi, lipofaji.
 - **Epidemiyoloji:** Kronik karaciğer hastalıklarının ve kriptojenik sirozun en sık nedenidir.
 - **Kriptojenik sirozun %90'ı MASH kaynaklıdır.**
 - **İnsülin direnci ile güçlü ilişkilidir.**

KOLESTATİK HASTALIKLAR

OTOİMMÜN KOLANJİOPATİLER

PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT (PSK)

Kayıbolan Safra Kanalı Sendromu (Vanishing Bile Duct Syndrome)

- **Tanım:** Edinilmiş safra kanalı kaybı \rightarrow **duktopeni** (portal traktların $> 50\%$ 'inde safra kanalı yokluğu)
- **En sık neden:** İlaç ilişkili karaciğer hasarı
- **Diğer nedenler:** otoimmün safra yolu hastalıkları (**PBC, PSC**); enfeksiyonlar (**CMV, EBV, COVID-19, HIV**); iskemik hasar; sarkoidoz; hematolenfoid neoplaziler (**Hodgkin lenfoma**); **GVHD** (kemik iliği nakli sonrası); kronik duktopenik rejeksiyon (karaciğer nakli sonrası)

TÜMÖR VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLARI

HEPATOSELÜLER ADENOMLAR

Hepatoselüler Adenomlar

- **OKS ve anabolik steroid** kullanımı ile ilişkilidirler.
- **Morfoloji:** En önemli bulgu **portal alanların kaybı**; belirgin kitle, 1-2 hücre kalınlığında plaklar; az fibröz stroma, büyük arterler
- **Kanama riskleri vardır.**

İnflamatuar	HNF1 α İnaktif	β -Katenin Aktive	Sonic Hedgehog
<ul style="list-style-type: none"> • Mutasyon: gp130 (IL-6 koreseptörü) \rightarrow JAK-STAT aktivasyonu • Sıklık: %35-50, kadınlarda sık, MAFLD sendrom ilişkili • %10'unda β-katenin mutasyonu \rightarrow malignite riski \uparrow • Morfoloji: Sinüzoidal dilatasyon, fibrotik septa, duktular reaksiyon; CRP, serum amiloid A \uparrow (JAK-STAT aktivasyonu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutasyon: HNF1A fonksiyon kaybı; "liver fatty acid binding protein" (LFABP) kaybı • İlişki: MODY3 (%10), kadınlarda sık • Sıklık: %30-35 • Risk: HCC dönüşüm riski minimal • Morfoloji: belirgin yağ birikimi; "liver fatty acid binding protein" (LFABP) kaybı (immün boyama) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutasyon: CTNNB1 / Wnt yolu - Ekzon 3: Aktivasyon \uparrow \rightarrow Yüksek HCC riski - Ekzon 7/8: Aktivasyon düşük \rightarrow HCC riski $< 5\%$ • Risk faktörü: Anabolik steroid • Sıklık: Erkeklerde $\sim 40\%$ • Morfoloji: Glutamin sentaz ile diffüz boyanma; atipik sitoloji/mimari; HCC dönüşüm alanları; nükleer β-katenin pozitifliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutasyon: GLI1 füzyon \rightarrow Hedgehog yolu aktivasyonu • Özellik: Yüksek kanama riski

Hepatoselüler karsinom \rightarrow TERT mutasyonu

PRİMER MALİGN TÜMÖRLER

HEPATOSELÜLER KARSİNOM (HCC)

- **Mikroskopi:** fibrolameller varyant ve skirroz patern HCC hariç stromada belirgin desmoplazi içermezler.
 - Non-sirofik karaciğerde görülen HCC prognoz olarak iyidir.

HEPATOBLASTOM

- **Çocukluk çağının en sık görülen karaciğer tümörüdür.**
- **WNT/Beta-catenin mutasyonu vardır.**
- **Ailevi polipozis kolii ve Beckwith-Wiedman sendromu** ile birlikte olabilirler.

15

PANKREAS HASTALIKLARI

Pankreas Konjenital Anomalileri

Pankreatik divisium	• En sık konjenital anomali, pankreatit gelişebilir. Genellikle asemptomatiktir.
Ektopik Pankeas	• En sık mide ve duodenumda görülür.
Anüler Pankeas	• Ventral tomurcuğun rotasyonunu tamamlayamaması sonucu oluşur • Duedonal bölgede obstrüksiyon gelişebilir.
Agenezis	• PDX1 mutasyonu içerir.

AKUT PANKREATİT

Otoimmün Pankreatit Tipleri

Otoimmün Pankreatit Tip 1	Otoimmün Pankreatit Tip 2	Otoimmün Pankreatit Tip 3
<ul style="list-style-type: none"> • Riedel tiroiditi, retroperitoneal fibrozis gibi sistemik hastalıklarla birlikte seyredebilir. • Histolojisinde bol miktarda IgG4 salgılayan plazma hücrelerinden zengin lenfoplazmositik infiltrasyon mevcuttur. • Pankeas başında kitle lezyonu yapması nedeniyle pankreas kanseriyle karışır. • Tedavisinde steroid kullanılabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pankeas ile sınırlı olan tipidir. • Ülseratif kolite eşlik eden nadir gruplar mevcuttur. • Histolojisinde lenfoplazmositik infiltrat mevcut olup, Tip 1'de görülen IgG4 salgılayan plazma hücreleri burda görülmez. • Pankeas başında kitle lezyonu yapar, pankreas kanseriyle karışır. • Tedavisinde steroid kullanılabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 KİSTLERİ VE NEOPLAZMLARI

Non-Nepoplastik Kistler

Konjenital kistler	• Sporadik olabilir. • Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında ve Von-Hippel Lindau sendromunda gelişebilir.
Psödokist	• 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. • Döşeyici epitel içermez.

Kistik Pankreas Neoplazileri

Kist tipi	Histoloji/Morfoloji	Klinik	Karakter/Mutasyon
Seröz kistik neoplazm	• Seröz sıvı salgılayan glikojenden zengin küboidal hücrelerle çevrili 1-3 mm kistler	• ♀/♂ ⊖ 2/1 • Pankreas kuyruğu • 60-70 yaş • İnsidental; karın ağrısı • Radyoloji: Santral veya Sun-burst skar, Bal peteği görünüm	• Benign • VHL
Müsinöz kistik neoplazm	• Over stroması benzeri destek dokuyla çevrili, yoğun müsin üreten kolumnar hücrelerle çevrili kistler	• %95 ♀, orta yaş • Pankreas gövdesi ve kuyruğu • Ağrısız, yavaş büyüyen, büyük kitle • Multiloküle yapı • Cerrahi rezeksiyon küratif	• Pre-malign • K-RAS , p53, RNF 43
İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm (IPMN)	• Müsin üreten ve ana pankreatik duktus yerleşimli papiller çıkıntılar yapan hücreler	• ♂ • Pankreas başı , ana duktus yerleşimli • Multifokal (%10-20) • Endoskopi: Balık ağzı deformitesi • Ovaryan stroma ⊗	• Pre-malign • GNAS (buraya özgü) , • K-RAS, RNF 43 • p53, SMAD4 (bundan gelişen adenoc'da) %10 BRAF mutasyonu
Solid Psödopapiller Neoplazm	• Sıra halinde büyüyen, diskohezif hücreler (Psödopapiller görünüm) • Keskin sınırlı, hemorajik debris zemininde, solid-kistik kitle	• Genç ♀'da • Büyük kitle, karın ağrısı Cerrahi rezeksiyon küratif	• Malign • WNT/β-catenin

• **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.** (Eski Robbins sadece BRCA2'yi "en sık" derken, diğerlerini "ilişkili" olarak eklemiştir.)

16

ALT ÜRİNER VE ERKEK GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI

TESTİS VE EPİDİDİM HASTALIKLARI

KRİPTORŞİDİM

- Testislerin skrotuma inmesindeki bozukluğa denir.
- Testiküler disfonksiyon, kanser gelişme riskinde artışa neden olur. Genellikle izole bir anomalidir, bazen hipopadias beraber görülebilir ya da Prader-Willi ve Noonan sendromu ilişkili olabilir.
- GCNIS ilişkisiz tümörler hariç diğer bütün germ hücreli tümörler gelişebilir.
- Histolojik değişiklikler:
 - Seminifer tübüllerin bazal membranında hyalinizasyon ve kalınlaşma.
 - Germ hücrelerinde azalma
 - Germ hücre sayısı azaldığı için göreceli olarak Leydig hücreleri belirgindir.
- En sık seminom gelişir (ayrıca embriyonel karsinom da gelişebilir).

Testis Tümörlerinin Patolojik Sınıflaması

Germ Hücreli Neoplazi In Situ'dan Gelişen Germ Hücreli Tümörler

Noninvaziv germ hücreli neoplazi

- Germ hücreli neoplazi in situ
- Gonadoblastom

Tek histolojik tipe sahip tümörler (saf formlar)

- Seminom

Seminom dışı germ hücreli tümörler

- Embriyonel karsinom
- Yolk sac tümörü (postpubertal tip)
- Koryokarsinom
- Teratom (postpubertal tip)
- Somatik tip malignite içeren teratom

Birden fazla histolojik tipe sahip seminom dışı germ hücreli tümörler

- Mikst germ hücreli tümör

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
- Diğer

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'i içeren kromozom 9'un kısa kolunun amplifikasyonu dahil) ile ilişkilidir.

PROSTATİK ADENOKARSİNOM

- En sık periferik zondan köken alır. Öncü lezyonu yüksek derece prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIV)'dir.
- Bazal tabaka izlemez. Nükleuslar büyüktür, belirgin nükleol içerir. Mitotik figürler nadirdir.

17

KADIN GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI

VULVA HASTALIKLARI

VULVA TÜMÖRLERİ

VULVA KARSİNOMU

Vulva Kanserleri Karşılaştırması

Bazaloid ve warty karsinomlar	Keratinize SCC
<ul style="list-style-type: none"> • HPV tip 16 ilişkilidir. • Prekürsör lezyonu klasik VIN'dir. 	<ul style="list-style-type: none"> • HPV ilişkisi yoktur. Daha sıktır ! • Prekürsör lezyonu diferansiye VIN'dir. • En sık uzun süren liken skleroz veya liken simpleks kronikslu 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

En sık histolojik tipi skuamöz hücreli karsinomdur.

- HPV'den bağımsız, gastrik tip diferansiyasyon gösteren, STK11 ve TP53 mutasyonları taşıyan ve Peutz-Jeghers sendromu (germline SKT11 mutasyonları) ile ilişkili agresif bir servikal adenokarsinom subtipi de tanımlanmıştır.

UTERUS HASTALIKLARI

MYOMETRİUM TÜMÖRLERİ

LEİOMYOM (FİBROİD)

- Çoğunda MED12 gen mutasyonu bulunmaktadır.
- Kromozom 6 ve 12 reanjmanı sonucu HMG1Y ve HMG1C genleri arasında füzyon görülebilir.
- Benign tümördür. Malign transformasyon nadirdir.
- Hereditör leiomyom + renal hücreli karsinom sendromu: FH (fumarat hidrataz) germline mutasyonu ilişkilidir.
- Sporadik leiomyomlar: FH geninde edinilmiş mutasyon görülebilir.

LEİOMYOSARKOM

- Atipi + nekroz + 10 BBA'da ≥ 10 mitoz veya atipi + dev hücre + 10 BBA'da ≥ 4 mitoz olması tanı koydurur.

OVER TÜMÖRLERİ

Sık Görülen Over Tümörlerinin WHO Sınıflaması	
Epitelyal-Stromal Tümörler*	Seks-kord stromal tümörler
<p>Seröz tümörler*</p> <p>Benign seröz tümör</p> <p>Borderline seröz tümör</p> <p>Malign seröz tümör (seröz karsinom)</p> <p>Musinöz tümörler</p> <p>Benign musinöz tümör</p> <p>Borderline musinöz tümör</p> <p>Malign musinöz tümör (musinöz karsinom) Endometroid tümörler</p> <p>Benign endometroid tümör</p> <p>Borderline endometroid tümör</p> <p>Malign endometroid tümör (endometroid karsinom)</p> <p>Berrak hücreli (clear cell) tümörler</p> <p>Benign clear cell tümör</p> <p>Borderline clear cell tümör</p> <p>Malign clear cell tümör (clear cell karsinom)</p> <p>Brenner tümör</p> <p>Benign Brenner tümör</p> <p>Borderline Brenner tümör</p> <p>Malign Brenner tümör</p> <p>Epitelyal-stromal</p> <p>Adenosarkom</p> <p>Karsinosarkom</p>	<p>Granüloza hücreli tümör*</p> <p>Fibroma</p> <p>Fibrotekoma</p> <p>Tekoma</p> <p>Leyding hücreli tümör</p> <p>Sertoli hücreli tümör</p> <p>Sertoli-Leyding hücreli tümörler</p> <p>Steroid (lipid) hücreli tümör</p> <p>Germ hücreli tümörler</p> <p>Teratom*</p> <p>Matür teratom</p> <p>İmmatür teratom</p> <p>Monodermal teratom (struma ovarii, karsinoid)</p> <p>Disgerminom</p> <p>Embryonal karsinom</p> <p>Yolk sak tümör (Endodermal sinüs tümörü)</p> <p>Koryokarsinom</p> <p>Mikst germ hücreli tümör</p> <p>Non müliyan metastatik tümörler</p> <p>Kolon, appendiks Gastrik</p> <p>Pankreatobilyer Meme</p>

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Disgerminom

- **En sık görülen malign germ hücreli** over tümörüdür ve testisteki seminomun karşılığıdır.
- **Gonadal disjenezi** hastalarda daha siktir. **OCT3-4/ NANOG ekspresyonu, KIT** mutasyonu gösterirler.
- %90'ı **unilateraldir**. **Kemosensitif** ve **radyosensitif** tümörlerdir. **Prognozları güzel** tümörlerdir.
- **İzokromozom 12p ile güçlü ilişkilidir.**

Yolk Sac Tümör (Endodermal Sinüs Tümörü)

- **İkinci en sık görülen malign germ hücreli malignitedir.**
- **α-fetoprotein** üretir.
- **RUNX3** geninin hipermetilasyonu ve **GATA-4**'ün aşırı ekspresyonu görülebilir.
- **Schiller-Duval cisimciği** görülür (glomerüloid cisimcik).
- **İntra ve ekstraselüler PAS(+)** hyalin globüller görülür.

Embriyonel Karsinom

- Hem **α-FP** hem **β-hCG** üretir.

Koryokarsinom

- **Trofoblastik hücre** kökenlidir.
- **Kanama ve nekrozun en çok görüldüğü** hücreli tümördür.
- **β-hCG** üretir.
- **Çok kötü** prognozludur.

SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER

Sertoli-Leydig Hücreli Tümör

- **Androjen** sentezler.
- **Reinke** kristalleri içerir.
- **DICER1** mutasyonu (intermediate, kötü diff.) görülür.

Tekoma

- **Steroid** sentezler. Lipid içerdikleri için **sarı-turuncu** renkte görünürler.

Fibroma

- **Gorlin** ve **Meigs** sendromunda görülebilir.

METASTATİK TÜMÖRLER

- **Overe metastaz** siktir ve **bilateral** tutulumda akla gelmesi gerekir.
- **Overin taşıyıcı yüzük hücreli karsinomuna Krukenberg** tümör denir. **En sık mideden** gelir. **İkinci** sık sebep **kolondur**.

✦ **Bilateral Over Kitleli Yapan Tümörler:** seröz over karsinomu, metastatik tümörler

GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTALIKLAR

EKSTRAVASKÜLER TROFOBlast TÜMÖRLERİ

PLASENTAL YATAK TROFOBlastİK TÜMÖRÜ:

- **Miyometriyumu** infiltre eden **intermediate (ekstravillöz) trofoblastlardan** köken alır.
- **HPL** sentezler ancak kısa ömürlü olduğu için **hCG** ile izlenir.
- **%50 normal gebelik sonrası;** geri kalanı **abortus / mol hidatiform** sonrası gelişir.

EPİTELOİD TROFOBlastİK TÜMÖR:

- Genelde doğum sonrası **amenore** ve **kitle** ile tanınırlar.
- Çoğu **intrauterin/servikal;** nadiren ekstruterin yerleşimlidir.
- **Berrak sitoplazmalı mononükleer trofoblastlardan** oluşur.
- **Akciğer,** kemik metastazı siktir.

PREEKLAMPSİ / EKLAMPSİ

- **Tanım:** 20. hafta sonrası **HT + proteinüri ± ödem** (%5-10 gebelik)
- **Eklampsî = Preeklampsî + konvülsiyon**
- Patogenez: Spiral arter gelişim bozukluğu → **plasental iskemi**
- **Morfoloji:**
 - o **Plasenta:** İnfarkt, retroplasental kanama, villöz ödem/hipovaskülarizasyon, **sinsityal tomurcuk,** damar aterosü (fibrinoid nekroz, lipid yüklü makrofaj)
 - o **Multiorgan:** **DİK** → böbrek, beyin, hipofiz, kalp mikrotrombozları
- **Mekanizma:** ↑ **çözünür FMS benzeri tirozin kinaz (sFlt1)** & endoglin → VEGF/TGF-β antagonizması → anti-anjiyogenez

18

MEME HASTALIKLARI

BENİGN EPİTELYAL LEZYONLAR

Epitelyal meme lezyonları ve invaziv karsinom gelişme riski tablosunun altına bilgiler eklendi.

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

Atipik duktal hiperplazi ve atipik lobular hiperplazide 16q kaybı ve 17p kaybı; ya da 1q kazanıcı görülebilir. Bu değişiklik düşük grade karsinoma in situ ve ER pozitif invaziv meme kanserinde de görülebilir.

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.

MEME KANSERİ

Famlyal Meme Kanserlerinin Patogenezi

- **Yüksek penetrans TSG mutasyonları:** BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, STK11, CDH1, PALPB2. (APC yok !!!)
- **Orta penetrans TSG mutasyonları:** ATM, CHEK2, NF-1 ve RAD51C, RAD51D

Moleküler Sınıflama ve Patogenez

Lüminal Tip	HER2 +	Bazal Tip
<ul style="list-style-type: none"> • En sık • En iyi • Düşük proliferasyonlu • Yüksek proliferasyonlu • BRCA2 	<ul style="list-style-type: none"> • Genç kadın • P53 (Li Fraumeni) • Öncül lezyon yok • Kötü prognoz / Metastaz 	<ul style="list-style-type: none"> • Genç premenopozal kadın • BRCA1 • Kötü prognoz
<ul style="list-style-type: none"> • ER/PR (+) • HER2 (-) 	<ul style="list-style-type: none"> • HER2 (+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ER/PR (-) • HER2 (-)
<ul style="list-style-type: none"> • 1q kazanıcı / 16q kaybı • Atipik duktal hiperplazi 	<ul style="list-style-type: none"> • Apokrin • Mikropapiller 	<ul style="list-style-type: none"> • Metaplastik, Tükruk bezi benzeri tm
<ul style="list-style-type: none"> • Düşük proliferasyon: Mamografi, rekürrens düşük, Tübüler, Lobüler, Kribriform, Müsinoz, Papiller • Yüksek proliferasyon: Kötü, BRCA2 		

Invaziv Meme Kanserinin Moleküler Subtipleri

Tanımlayıcı Özellik	Lüminal (ER+ HER2-)	HER2(+)	TRİPLE (-) ER, PR, HER2(-)
Sıklık	%40-55 (hafif orta proliferasyon)	%10 (yüksek proliferasyon)	
mRNA profil grubuna göre sınıflama	Lüminal A (BRCA2)	Lüminal B (BRCA2)	Bazal benzeri (BRCA1)
Yaygın genomik değişiklikler	PIK3CA (%45), TP53 (%12)	PIK3CA (%29), TP53 (%29)	TP53 (%70-80), PIK3CA (%9)
Grade	Grade 1-2	Grade 2-3	Grade 3
Histopatolojik tip	Tübüler, kribriform, müsinoz, Papiller (iyi), lobüler	Lobüler, mikropapiller	Apokrin, mikropapiller (kötü)
Hasta grubu	Yaşlı kadın, erkek, mamografik 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 (>10yıl) <8 yıl içinde erken pik

MEME KANSERLERİNDE PROGNOZİTİK FAKTÖRLER

- Lenf nodu metastazı: **Uzak metastaz yokluğunda** en önemli prognostik parametredir.
- Tümörün boyutu: 1 cm'den küçük nod-negatiflerde on yıllık sağ kalım > %90'ın iken, 2 cm'den büyük kanserlerde %77'dir.

Meme Kanserinde İyi Prognoz Kriterleri

- Eyrenin düşük olması
- Hormon reseptörlerinin pozitif olması (ER ve PR)
- c-erbB2 amplifikasyonunun olmaması
- Tümör içi lenfositlerin (TİL) çok olması

19

ENDOKRİN SİSTEM
HASTALIKLARI

TİROİD BEZİ HASTALIKLARI

GRAVES HASTALIĞI

- **Endojen hipertiroidizmin en sık nedenidir.** Pk insidans yaşı **"20-50 yaş"**tır. **Kadınlarda** sık izlenir.
- **Tiroid stimulan immüoglobülin (TSI), tiroid growth stimulating immüoglobülin (TGI), TSH binding inhibitör immüoglobülin (TBI) antikorları görülür.**

TİROİDİTLER

Hashimoto: boyun şişliği ve kilo alımı ile gelen 40 yaş kadın; USG'de tiroid bezinde diffüz büyüme ve psödokistler; TİAB'de çok sayıda mononükleer inflamatuvar hücre ve geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler ile germinal merkez!

De Quervain: boyunda bir haftalık şişlik ve ağrı, 40 yaş kadın; löksitoz, sedim yüksekliği; TİAB'de yaygın inflamasyon, epiteloid histiyosit kümeleri ve dev hücreler; iki ay sonraki kontrolde tamamen düzelmel!

Tiroiditler	
Hashimoto Tiroiditi (Kronik lenfositik tiroidit)	• Hipotiridi
Granümatöz tiroidit (De Quervian tiroiditi)	• Viral ÜSYE → ateş, şişlik, ağrı • Geçici hipertiroidizm • Multinükleer dev hücreler
Kronik subakut lenfositik (ağrısız) tiroidit - Fibrozis ve onkositik metaplazi yok (Hashimotodan farkı)	• Postpartum kadında ağrısız tiroidit • Hipertiroidizm → hipotiroidizm • Anti-tiroid peroksidaz antikorları +
Riedel tiroiditi	• Tahta gibi sert tiroidit • IgG4 hastalığı (fibrozis) • Çevre dokuya yayılan fibrozis
Akut Tiroidit	• Bakteriyel ÜSYE → ağnılı/şiş boyun • Nötrofil infiltrasyonu

Hashimoto Tiroiditi Mikroskopisi

- † Parankimde lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan **iltihabi hücre infiltrasyonu** görülür.
- † Genellikle **germinal merkezi belirgin lenfoid foliküller** göze çarpar.
- † İnflamasyona sekonder **tiroid foliküllerinde yıkım ve atrofi** meydana gelir.
 - Follikül epitel hücrelerinde **onkositler (önceden Hürthle hücreleri olarak bilinen) (Askanazi veya oksifilik hücre)** izlenir. Hurthle hücreleri, follikül epitel hücrelerinin metaplazisi sonucu gelişen geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı hücrelerdir.
 - Hashimoto tiroiditli hastalarda **papiller karsinom** ve **B hücreli Non Hodgkin lenfoma** gelişme riski vardır.

TİROİD NEOPLAZMLARI

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

Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)

Papiller Karsinomun Histolojik Alt Tipleri	
Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Non-invaziv Foliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP) (eski adı foliküler varyant PTK)	• En sık • Nüks veya metastaz riskinin çok düşük (neredeyse sıfır)
Kribriform varyant	FAP'a eşlik eder
Tall cell (Yüksek kolumnar h'li varyant)	• BRAF mutasyonu ve RET/PTC mut • Kötu, ileri yaş • Eozinofolik sitoplazmalı hücreler
Diffüz sklerozan varyant	• RET/PTC mutasyonu • Kötu, çocukluk çağı • Yoğun lenfositik infiltr. (Hashimoto)

İNVAZİV KAPSÜLLÜ FOLİKÜLER VARYANT PTK

- **Kapsüller, vasküler veya intratiroidal (tiroid bezi içi) invazyon gösteren lezyonlar ise invaziv kapsüllü foliküler varyant PTK olarak adlandırılır.** Foliküler adenom ve karsinoma benzer şekilde, **RAS genindeki mutasyonlar** bulunur. Vasküler invazyona ikincil olarak **hematojen yolla metastaz** yapma eğilimindedirler.

Medüller Karsinom

- ✦ MEN ilişkili **erken yaşta agresif, sporadik ve ailevi** olanlar ileri yaşlarda olur.
- ✦ Sporadik ve **MEN-2B (en agresif olanı)** ilişkili daha agresiftir ve hematojen metastaz yaparlar.
- ✦ MEN ilişkisiz ailevi vakalar daha sessizdir.
- ✦ **Harrison 2026:**
 - MEN 2B'de görülür MEN 2A'ya göre daha agresiftir.
 - Ailesel olanlar, sporadik vakalardan daha agresif seyreder.

HİPOFİZ BEZİ HASTALIKLARI

HİPOFİZ PİTNET'LERİ VE HİPERPİTÜARİZM

Hipofiz "adenom"ları artık hipofiz "PitNET" olarak isimlendirilmektedir.

Hipofiz Nöroendokrin Tümörleri (PitNET)

Şiddetli baş ağrısı, görme alanında kısıtlılık; MR'da sella tursika yerleşimli kitle; retikülün çatısının kaybolması!

- En sık izlenen adenom → **Non-Fonksiyonel**
- En sık izlenen fonksiyonel adenom → **Prolaktinoma**
- En fazla büyüyen nonfonksiyonel ve GH üreten adenom
- **GNAS** en sık somatotrof adenom
- Kalıtsal: **PRKAR1A, MEN1, CDKN1B(P27), AIP**

LAKTATROP PİTNET (PROLAKTİNOMA)

- En sık görülen hipofiz adenomudur. **Hiperprolaktinemi** → **amenore, galaktore, libido kaybı ve infertilite**
- Psammom cisimleri, **stromasında amiloid** birikimi görülebilir.
- Tedavi → **cerrahi, bromokriptin**

SOMATOTOP PİTNET

- İkinci en sık fonksiyonel adenomlardır, **GH** salgırlarlar. **Gigantizm** (puberte), **akromegali** (erişkin) görülebilir.
- **GNAS** mutasyonu ilişkili olabilir.
- **Tanıda büyük boyutlarda** olabilir. **KIBAS** ve **bitemporal hemianopsi** görülebilir.
- **Tanıda serum GH ve IGF-1 düzeyi yüksekliği** ve **oral glukoz yüklemesine rağmen GH seviyelerinin düşmemesi** önemlidir. Tedavide **cerrahi** veya **somatostatin analogları** (GH salgısını azaltır) ve GH reseptör antagonistleri kullanılabilir.

KORTİKOTROP PİTNET

- **ACTH** salgılayarak **Cushing sendromuna** neden olur.
- Nadir bir varyant **sitokeratinin** halkasal birikimi (**Crooke'un bazofilik hyalen dejenerasyonu**) ile karakterize **Crooke hücreli adenomudur**. Agresif seyirlidir.

ADRENAL BEZ HASTALIKLARI

ADRENOKORTİKAL NEOPLAZİLER

- Adrenokortikal adenomların çoğu **sessizdir** ve otopsi veya abdominal görüntüleme tesadüfen saptanır (**subklinik Cushing sendromu veya hafif otonom kortizol salgısı (MACS), (adrenal insidentaloma)**). Ortalama **2,5 cm** çapında, **düzensiz sınırlı, kesit yüzeyi lipid içeriğinden dolayı sarı renklidir**. Histolojik olarak adenomlar normal adrenokortekste bulunanlara benzer hücrelerden oluşur.

FEOKROMSİTOMA

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

ENDOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI

GASTRİNOMA

- Gastrinin belirgin yükselmesinin en önemli nedenidir.
- **Gastrinomlar, hastaların %75'inde sporadik ve soliter lezyonlardır.** Bu tümörler genellikle çapı **2 cm'den büyük olup pankreasta** yerleşimlidir. Kalan **%25'lik gastrinom olgusu ise Multipl Endokrin Neoplazi tip 1 (MEN1)** ile ilişkilidir. Bu hastalar **daha gençtir** ve genellikle **çapı 2 cm'den küçük, multipl duodenal tümörlere sahiptir;** bu tümörler sıklıkla **metastaz** yapar. **MEN1 mutasyonları** bulunan sporadik gastrinomlarda da metastaz daha sık görülür.

20

KEMİK, EKLEM VE YUMUŞAK DOKU HASTALIKLARI

KEMİK TÜMÖRLERİ VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLARI

- **Metastazın primer malignitesinden sık görüldüğü organlar;** kemik, kalp, karaciğer / vajen, plevra, peritondur.
 - Bütün yaş gruplarında en sık görülen primer malign kemik tümörü **osteosarkomdur**.
 - Yaşlılarda ikinci sırada **kondrosarkom**, çocuklarda ise ikinci sırada **Ewing sarkom** görülür.
- **Enkondrom, en sık kıkırdak üreten tümördür.**

Kemik Tümörlerinin Yerleşimi

Kıkırdak üreticiler

- **Osteokondrom (ekzositoz)** 10-30 yaş arası uzun kemiklerin metafizi yerleşimlidir. Kıkırdak başlık üzerinde **kemik sapı** vardır.
- **Kondrom** 30-50 yaş arası **el ve ayak küçük kemiklerinde** izlenir. Yuvarlaktır ve medullada hyalin kıkırdak nodül izlenir.
- **Kondroblastom** 10-20 yaş arası uzun kemiklerin **epifizi** yerleşimlidir. Yuvarlaktır ve perisellüler **kalsifikasyonlar** izlenir.
- **Kondromiksoid Fibrom** 20-30 yaş arası tibia ve pelvis yerleşimlidir. Miksoid matriks ve **stellate hücreler** içerir.
- **Kondrosarkom** 40-60 yaş arası **pelvis, omuz ve kosta** yerleşimlidir. Medulladan yumuşak dokuya uzanan malign kondrositler izlenir.

Kemik üreticiler

- **Osteoid osteom** 10-20 yaş arası gözenir. Uzun kemiklerin metafizi yerleşimlidir. Kortikal, woven yapıda mikrotrabeküller izlenir
- **Osteoblastom** **10-35** yaş arası gözenir. **Vertebra posterioru** yerleşimlidir ve histoloji osteoid osteoma benzer.
- **Osteosarkom** 10-20 yaş arası gözenir. **Distal femur proksimal tibia** yerleşimlidir. Woven kemik üreten malign hücreler izlenir.

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 prognozla ilişkilidir.

OSTEOKONDROM (EKZOSİTOZ)

32 yaş erkek; kemiğe ince sapla tutunup dışarı uzanan perikondriyum hyalin kıkırdakla kaplı kitle, altında endokondral kemikleşme!

- **En sık** görülen **benign** kemik tümörüdür.

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 hücre içeren benign iğsi hücre tümörü
- **NF1** ve **Jaffe-Campanacci sendromu** ile ilişkili olabilir
- Sporadik: **KRAS, FGFR1** aktive edici mutasyon
- Sınırlı büyüme potansiyeli olan **gerçek neoplazm**, RAS yolu aktivasyonu
- İnce skleroz kenarlı, keskin sınırlı, **radyolüsent lezyon**
- **Makroskopi:** gri-sarımsı kahverengi, mineralizasyon içermez

FİBRÖZ DİSPLAZİ

- Benign, tümör benzeri lezyon; kemikte lokalize gelişim durması
- Normal trabeküler kemik → yoğun fibröz doku + malforme kemik adaları (Çin harfi görünümü)
- **Radyografi:** buzlu cam görünümü

Tipler:

1. **Monostatik** – Tek kemik (kostalar, femur, tibia, çene); adölesan çağ

2. **Polyostatik** – Multipl kemik; erken yaş, kraniofasiyal deformite, patolojik kırık

Özel Form:

- Polyostatik + café-au-lait lekesi + endokrin anomali (McCune-Albright sendromu)
- **GNAS** mutasyonu, ↑ cAMP
- **Nadir:** Sarkoma dönüşüm riski

KÖKENİ BİLİNMEYEN TÜMÖRLER

SİNOVİYAL SARKOM

- Sadece %10'u intraartiküler yerleşimli (diz ve uyluk çevresi). 20-40 yaş arasında görülür.
- Derin yerleşimli kitle görülür. **t(x;18) translokasyonu** vardır.
- **Histoloji:** monofazik (iğsi hücreler) ya da **bifazik** (iğsi hücreler ve epitelyal yapılar) olabilirler.
- Hem **sitokeratin** hem de **vimentin** pozitif boyanabilirler
- **Ergenlerde ve genç erişkinlerde görülür.**
- **Metastazın yaygın olduğu yerler akciğerler ve bölgesel lenf nodlarıdır.**

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

- Yüksek grade'li malign mezenkimal tümördür. **Radyasyon ilişkili** görülebilir.
- **Atipik bol mitoz** ve **nekroz** yaygındır. Agresif tümörlerdir ve prognozları kötüdür.
- **Boyutu 10-20 cm olabilir.**
- **Uyluk derin yumuşak dokusunda ortaya çıkar.**

22

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

DEMYELİNİZAN HASTALIKLAR

MULTİPLE SKLEROZ (MS)

- **BOS** elektroforezinde tipik olarak **oligoklonal IgG bantları** gözlenir.
- Ergenlikte geçirilen geç **EBV** enfeksiyonu, **MS** riskini 40 kat artırmaktadır.
- Subpial kortikal lezyonlar ayırt edici özelliğidir, **başka hiçbir hastalıkta görülmez.**

NÖROMYELITİS OPTİKA

- **Aquaporin-4'e** karşı **antikor** oluşumu ile karakterizedir.
- Nadiren, **miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG)** antikörleri ilişkili **MOG antikör ilişkili hastalık (MOGAD)** görülür. Bu vakalarda kadın baskınlığı görülmez ve hastalık genellikle monofaziktir.

SANTRAL PONTİN MYELİNOZİS

- Genellikle hızlı düzeltilen hiponatremiden 2-6 gün sonra ortaya çıkar. **Hızla quadroleji** gelişir.

- Bütün lezyonlarda **myelin kaybı aynı evrededir ve inflamasyon yoktur.**
- **Nöron ve aksonlar tutulmaz.** Periventricüler ve subpial bölgeler korunmuştur.

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

ALZHEİMER HASTALIĞI (AH)

- **Patogenez:**
 - **Apolipoprotein E (ApoE)** proteini kodlayan gen mutasyonları AH gelişiminde önemlidir. **Üç alel** ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$) saptanmıştır. **$\epsilon 4$ alelinin miktarı AH riskini artırır.**
- **Plazma β -amiloid düzeylerinin ölçümü tanı koymaya yardımcı olabilir.**

SSS TÜMÖRLERİ

- ✦ Erişkinde **en sık görülen MSS tümörü metastazlar iken, beyinde primer tümörler arasında en sık menenjiomlardır.**
- ✦ **En sık görülen primer intraparakimal malignite ise glioblastomdur.**

EMBRİYONEL TÜMÖRLER

MEDULLOBLASTOM

- **BOS içinde drop metastazlar** görülebilir. Prognozu **çok kötüdür**, ancak radyosensitivitesi yüksektir.
- **Hem radyoterapiye hem de kemoterapiye karşı yüksek duyarlılık** gösterir.
- **SHH-activated/TP53-mutant ve Grup 3 (Myc mutasyonu)** en kötü prognoza sahipken, **WNT-aktive grup en iyi prognozlu**dur.

23

DERİ HASTALIKLARI

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 yerlerde KIT mutasyonu sıkken, BRAF ve RAS mutasyonu nadirdir.**

PREMALİGN VE MALİGN DERİ TÜMÖRLERİ

MERKEL HÜCRELİ KARSİNOM (DERİNİN NÖROENDOKRİN KARSİNOMU)

- **Morfolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer.**
- **Kemoterapi ve radyoterapiye oldukça duyarlıdır ancak kemoterapi ile kür nadirdir.**

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	Asımbey Cad. No: 12 Görükle Mah. B blok Daire: 2 Nilüfer/BURSA 0 (224) 441 74 14
EDİRNE	İstasyon Mahallesi Atatürk Bulvarı Libra Teras Evleri A blok Kat:2 No:193 D:16 MERKEZ /EDİRNE
ERZURUM	Lala Paşa Mah. İzzet Paşa Cad. Ömer Erturan İş Merkezi Kat: 1 No: 3 Yakutiye/ERZURUM 0 (442) 233 35 85
KOCAELİ	28 Haziran Mah. Turan Güneş Cad. No: 273 Kat: 1 İzmit/KOCAELİ 0 (553) 144 08 55
KONYA	Sahibi Ata Mahallesi Mimar Muzaffer Cad. Zafer Alanı Abide İş Merkezi: Kat: 4 Meram/KONYA 0 (332) 351 95 23
SAMSUN	Cumhuriyet Mah. 65. Sokak No: 3 Kat: 1 Atakum/SAMSUN 0 (362) 431 93 39



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



Online Satış Sitemiz
www.tuseportal.com

www.tusem.com.tr