TUSDATA®

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

Sonbahar TUS 2026

Her şey başarımıza *Referans*



Şampiyonların Notu

200 soruda

191 soruya referans olmuştur.



Speetus Notu

200 soruda

175 soruya referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için www.tusdata.com

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza *Referans*

ANATOMİ



Şampiyonların Notu

Sonbahar 2026	Anatomi'de ➤ 13/13 soruya	200 soruda ➤ 21 soruya
İlkbahar 2026	Anatomi'de ➤ 11/13 soruya	200 soruda ➤ 13 soruya
Sonbahar 2025	Anatomi'de ➤ 12/13 soruya	200 soruda ➤ 21 soruya

referans olmuştur.



SpeeTUS Kamp Notu

Sonbahar 2026	Anatomi'de ➤ 12/13 soruya	200 soruda ➤ 19 soruya
İlkbahar 2026	Anatomi'de ➤ 11/13 soruya	200 soruda ➤ 13 soruya
Sonbahar 2025	Anatomi'de ➤ 11/13 soruya	200 soruda ➤ 20 soruya

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

1. Baş boyun bileşkesini etkileyen bir travma nedeniyle takip edilen hastanın baş rotasyonunda açısal değerde artış olduğu saptanıyor. **Bu hastada travma esnasında aşağıdakilerden hangisinin hasarlanmış olması <u>en olasıdır</u>?**

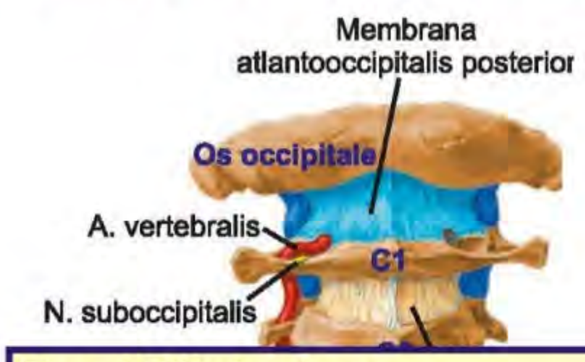
A) Ligamentum transversum atlantis
B) Ligamenta flava
C) Ligamenta alaria
D) Ligamenta interspinalia
E) Membrana tectoria

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

ARTICULATIO ATLANTOOCCIPITALIS



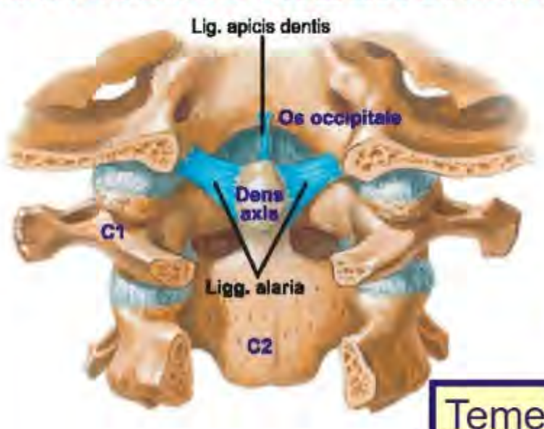
Temel Bilimler 1. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 049

- **Ellipsoidea** tipi eklemdir. Başa fleksiyon-ekstansiyon ve bir miktar lateral fleksiyon yaptırır. **Eklemin esas hareketi başa fleksiyondur** ("EVET" ifadesi).
- Çıkıkları çocuklarda sık görülür ve genellikle ölümcüldür.

Ligamentleri

- **Membrana atlantooccipitalis anterior**
- **Membrana atlantooccipitalis posterior;** lig. flavum ile benzerdir. Trigonum suboccipitale'nin döşemesini yapar. **A. vertebralis** ve **n. suboccipitalis (C_1 spinal sinirin arka dalı)** tarafından delinir.

ARTICULATIO ATLANTOAXIALIS



- Üç eklemden oluşur.
  - **Art. atlantoaxialis lateralis (2); plana** tipidir.
  - **Art. atlantoaxialis mediana; trokoid** tip eklemdir. Dens axis ile atlas ve ligamentum transversum atlantis arasındadır. **Başın rotasyon hareketlerinin yapıldığı eklemdir.** "HAYIR" ifadesini verdiren baş hareketi bu eklemde yapılır.

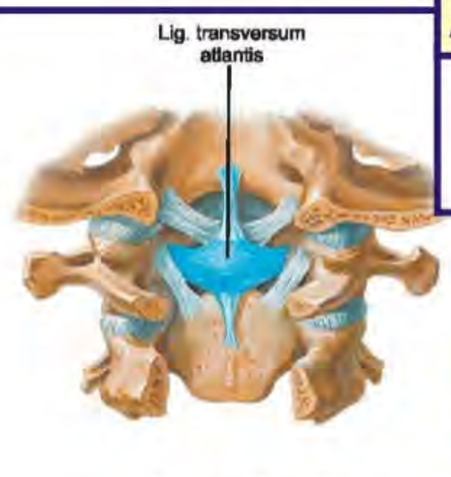
Eklemin travma ya da kemik patolojileri gibi nedenlere bağlı olmayan spontan subluksasyonu, **Grisel Sendromu** olarak adlandırılır. En sık [illegible]

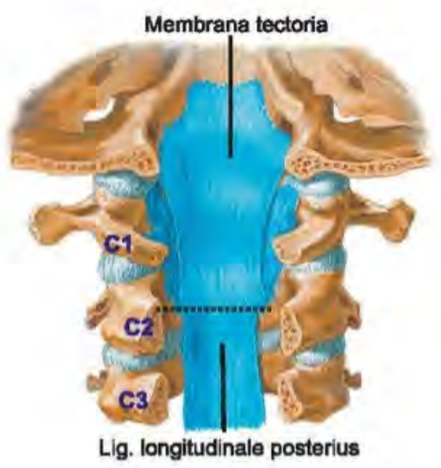
Temel Bilimler 1. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 049

Ligamentleri

- **Ligg. alaria; başın rotasyon hareketlerini kontrol eden esas ligamentlerdir.** İki tanedir. Dens axis'den condylus occipitalis'lere uzanır.
- **Ligamentum apicis dentis;** dens axis'in tepesinden foramen magnum'un ön kenarına uzanır. Eklemin işlevi ile ilgisi yoktur. Bu ligament, **notokord** denilen embriyonik yapının kranyal ucunun kalıntısıdır (diğeri nucleus pulposus'dur).

Notokord kalıntılarından gelişen malign tümöre **kordoma** denir. Tümörün en sık görüldüğü yerler, oksipital kemikteki clivus ve sakral bölgedir.





- **Ligamentum transversum atlantis; dens axis'i pozisyonunda tutan ligamenttir.** Longitudinal parçaları ile beraber **ligamentum cruciforme atlantis** adını alır.

Başın şiddetli arkaya doğru hareketi **(kırbaç yaralanması)** sonucu olan ani ölümün nedeni, ligamentum transversum atlantis'in yırtılması ve dens axis'in arkaya doğru sürülüp, medulla oblongata ya da medulla spinalis'i yaralamasıdır.

- **Membrana tectoria;** önceki ligamentlerin hepsini arkadan örter. **Ligamentum longitudinale posterius'un, yukarı doğru devamıdır.**

İLGİLİ NOTLAR

Tam da uygun yeri koyu bir şekilde yazmışız. Buradan soru yazalım diye düşünsek ancak bu şekilde yazılabilirdi.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

1. Baş boyun bileşkesini etkileyen bir travma nedeniyle takip edilen hastanın baş rotasyonunda açısal değerde artış olduğu saptanıyor.
Bu hastada travma esnasında aşağıdakilerden hangisinin hasarlanmış olması <u>en olasıdır</u>?

A) Ligamentum transversum atlantis
B) Ligamenta flava
C) Ligamenta alaria
D) Ligamenta interspinalia
E) Membrana tectoria

Doğru Cevap:C

Membrana atlantooccipitalis anterior:

Atlasın arcus anteriorundan başlar

Oksipital kemiğin tuberculum pharyngeumunda biter.

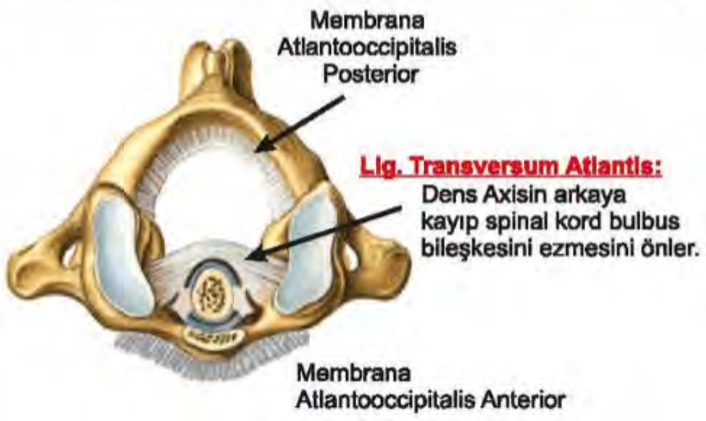
Aşağıda: Lig.longitidunalis anterior olarak devam eder.

Membrana atlantooccipitalis posterior:

Atlasın vertebra arcusu posterior iç yüzünden başlar, foramen magnum arka kısımında biter.

Aşağıda: Lig.flavum olarak devam eder.

C_1-C_2 vertebraların eklem ve ligamentlerinin üstten görünüşü



Temel Bilimler 1. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1.
Fasikül Sayfa 051



Lig.apicis dentis:

Densin tepesin oksipital kemiğe uzanır

Chorda dorsalis (notokord) artığıdır.

Lig.alaria:

Kalın ve kuvvetlidir.

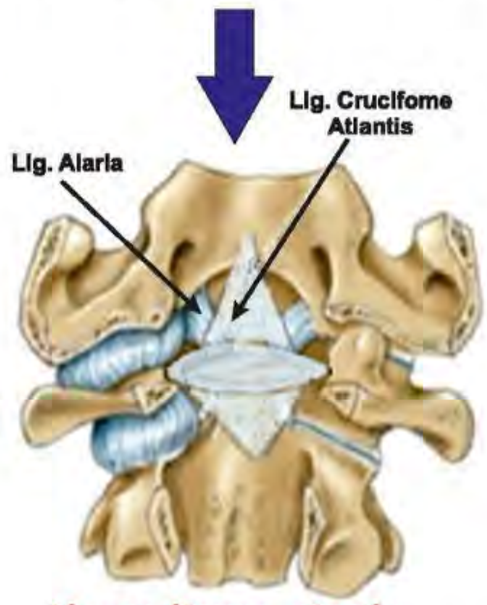
Densten başlar, condylus occipitalis'de biter

Başın rotasyonunu kısıtlar.



Lig.transversum atlantis:

Dens axisin arkaya kayıp spinal kord bulbus bileşkesini ezmesini önler



Lig.cruciforme atlantis:

Lig.transversum atlantis'e longitudinal parçanın eklenmesi ile oluşur.



Membrana tectoria:

Lig.longitidunalis posterior olarak devam eder.

Tüm yapıları en arkadan kapatır.

Membrana atlantooccipitalis anterior: Lig.longitidunalis anterior
Membrana atlantooccipitalis posterior: Lig.flavum
Membrana tectoria: Lig.longitidunalis posterior

Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

2. Elinin üstüne düşme nedeniyle distal radius kırığı olan hastaya volar plak-vida uygulaması ile açık redüksiyon yapılıyor. Kontrol için başvuran ve el bileği dorsal bölgesinde şişlik ile ağrı şikâyetleri olan hastanın el bileği görüntülemelerinde yerleştirilen vidalardan birinin radius korteksini geçerek tuberculum dorsale'nin hemen medialinde üçüncü ekstansör kompartmana uzandığı görülüyor.
Bu hastanın fizik muayenesinde aşağıdaki hareketlerden hangisinde kısıtlılık ve ağrı olması <u>en olasıdır</u>?

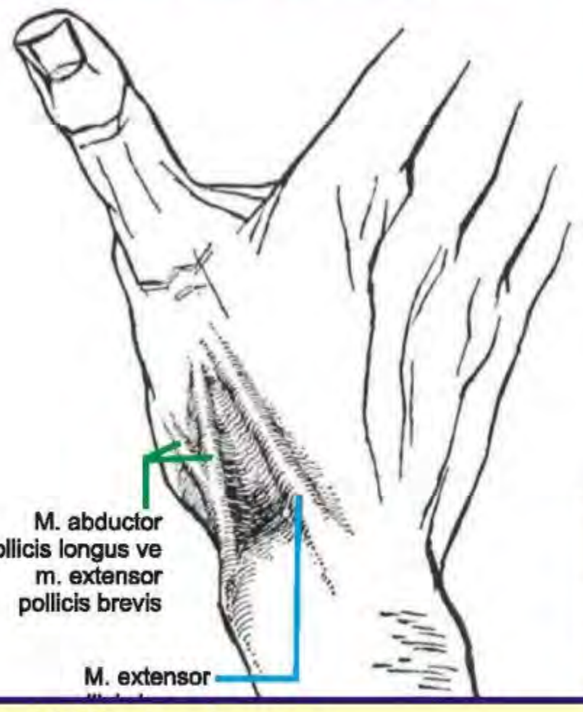
A) Serçe parmak ekstansiyonu
B) Başparmak ekstansiyonu
C) İşaret parmak ekstansiyonu
D) Serçe parmak abdüksiyonu
E) Orta parmak ekstansiyonu

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

FOVEA RADIALIS (ANATOMİK ENFİYE ÇUKURU, ANATOMICAL SNUFFBOX)



Sınırları

- **Medialde (arkada);** m. extensor pollicis longus tendonu
- **Lateralde (önde);** m. extensor pollicis brevis'in tendonu ve m. abductor pollicis longus'un tendonu
- El bileğinin lateralinde yer alan bu çukurun çatısından **v. cephalica** ve n. radialis'in ramus superficialis'i, içinden ise **a. radialis** geçer.
- A. radialis nabzı, fovea radialis'te m. extensor pollicis longus ile m. extensor pollicis brevis'in tendonları arasından alınır.
- Tabanında proksimalden-distale; radius'un processus styloideus'u, **os scaphoideum**, os trapezium ve birinci metakarpal kemiğin bazisi bulunur.

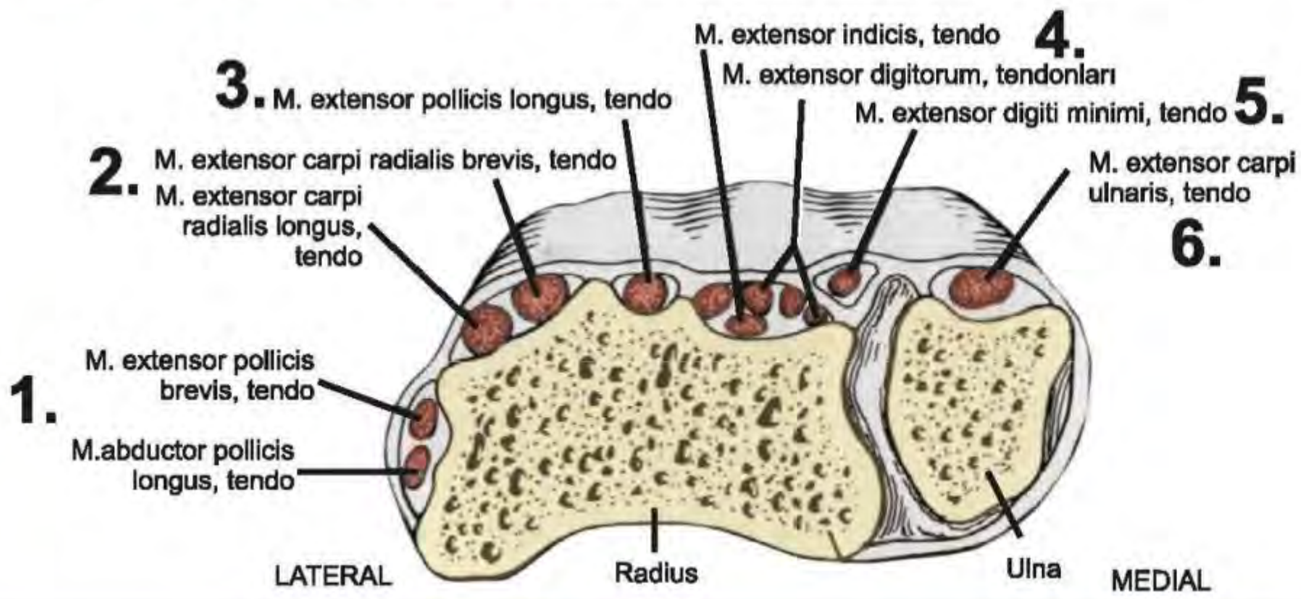
Temel Bilimler 2. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 071

- Sınırlayan kaslar, retinaculum musculorum extensorum'un altındaki 1. ve 2. kanallardan geçerler.

Temel Bilimler 2. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 071

RETINACULUM MUSCULORUM EXTENSORUM

- **Retinaculum musculorum extensorum;** lateralde radius'un ön kenarına, medialde os triquetrum ve os pisiforme'ye tutunur. Altında, altı tane kanal vardır ve bu kanallardan ekstansör kasların tendonları geçer.



De Quervain tenosinoviti: M. extensor pollicis brevis ile m. abductor pollicis longus tendonlarını saran tendinöz kılıfın kalınlaşması ve buna bağlı **1. osseofibröz tünelin stenozudur.** Proksimalde ön kola, distalde el baş parmağına yayılan el bileğindeki ağrı ile karakterizedir. Özellikle kuvvetli ve tekrarlı olarak kavrama ya da sıkma gibi hareketlerde bileğin lateralinde gerginlik, başparmak kökünde ağrı ve şişlik olur. Ağrı ön kola ve el başparmağına yayılma gösterebilir.

İLGİLİ NOTLAR

Hem dikkat çekici bir kutuyla hem de güzel bir resimle yine nokta atışı yapmışız.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

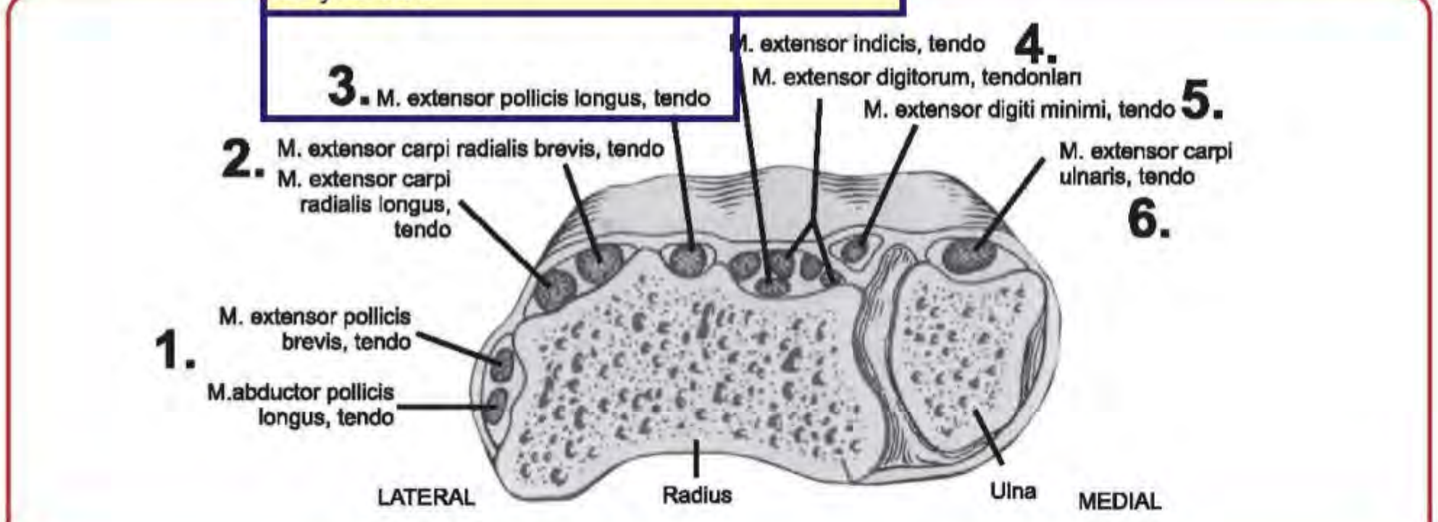
2. Elinin üstüne düşme nedeniyle distal radius kırığı olan hastaya volar plak-vida uygulaması ile açık redüksiyon yapılıyor. Kontrol için başvuran ve el bileği dorsal bölgesinde şişlik ile ağrı şikâyetleri olan hastanın el bileği görüntülemelerinde yerleştirilen vidalardan birinin radius korteksini geçerek tuberculum dorsale'nin hemen medialinde üçüncü ekstansör kompartmana uzandığı görülüyor.
Bu hastanın fizik muayenesinde aşağıdaki hareketlerden hangisinde kısıtlılık ve ağrı olması <u>en olasıdır</u>?

A) Serçe parmak ekstansiyonu
B) Başparmak ekstansiyonu
C) İşaret parmak ekstansiyonu
D) Serçe parmak abdüksiyonu
E) Orta parmak ekstansiyonu

Doğru Cevap:B

Soruda açıkça 3. kompartman etkilenmiş diyor. Biz de notumuza ekstensör kompartmanda yer alan tendonları tek tek yazdık. 3. kompartmanda da baş parmağa giden ekstensör tendon olduğunu koyduk.

Temel Bilimler 2. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül
Sayfa 392



- **Kaplan kardinal çizgisi:** 1.web aralığından hamat kemiğe çizilen çizgi ile 3.web aralığından dik olarak aşağı çizilen çizginin birleşim noktasıdır. **Süperfisyal palmar arkın olduğu** yeri gösterir.
- Arter kesisi düşünüldüğünde **Allen testi** yapılmalıdır.

Froment belirtisi	Ulnar sinir hasarı bulgusu. (Addüktör pollicis çalışmaması)
Wartenberg belirtisi	Ulnar sinir hasarı bulgusu. (5.parmak abdüksiyonda kalması)
Wartenberg sendromu	Radyal sinir süperfisyal dalı sıkışma bulgusu
Okay belirtisi	Anterior interosseöz sinir sendromu(Kioh-Nevin Sendromu)
Benediction belirtisi	Median sinir hasarı bulgusu

Kopan Uzuvlarda Kesin Replantasyon Endikasyonları

1) Baş parmak ampütasyonları
2) Çoklu parmak ampütasyonları
3) Çocuklarda herhangi bir ampütasyon
4) FDS insersiyo distalindeki ampütasyonlar
5) El bileği, ön kol, transmetakarpal amputasyonlar

- **Replantasyonda onarım sırası;** Kemik, ekstansör tendon, fleksör tendon, arter, ven ve sinir şeklinde olmalıdır.

KONJENİTAL EL ANOMALİLERİ

- ✓ Konjenital el anomalileri 7 kategoride incelenirler. (Embriyolojik gelişim kusuruna göre)
- ✓ Sendromik de olabilir, izole de görülebilirler.
- ✓ Üst ekstremite gelişimi 5-8.haftalar arasında olmaktadır.
- ✓ Proximodistal,anteroposterior ve dorsoventral olmak üzere üç yönde büyüme gösterirler.
- ✓ Proximodistal aks, apikal ektodermal ridge(AER) olarak da bilinir ve en son gelişen akstır. FGF tarafından kontrol edilirler. AER'de 47-53. Günler arasında parmaklarda ayrılmalar görülür. Bu dönemdeki hatalarda sindaktili ve polidaktili gelişir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

2. Elinin üstüne düşme nedeniyle distal radius kırığı olan hastaya volar plak-vida uygulaması ile açık redüksiyon yapılıyor. Kontrol için başvuran ve el bileği dorsal bölgesinde şişlik ile ağrı şikâyetleri olan hastanın el bileği görüntülemelerinde yerleştirilen vidalardan birinin radius korteksini geçerek tuberculum dorsale'nin hemen medialinde üçüncü ekstansör kompartmana uzandığı görülüyor.
Bu hastanın fizik muayenesinde aşağıdaki hareketlerden hangisinde kısıtlılık ve ağrı olması <u>en olasıdır</u>?

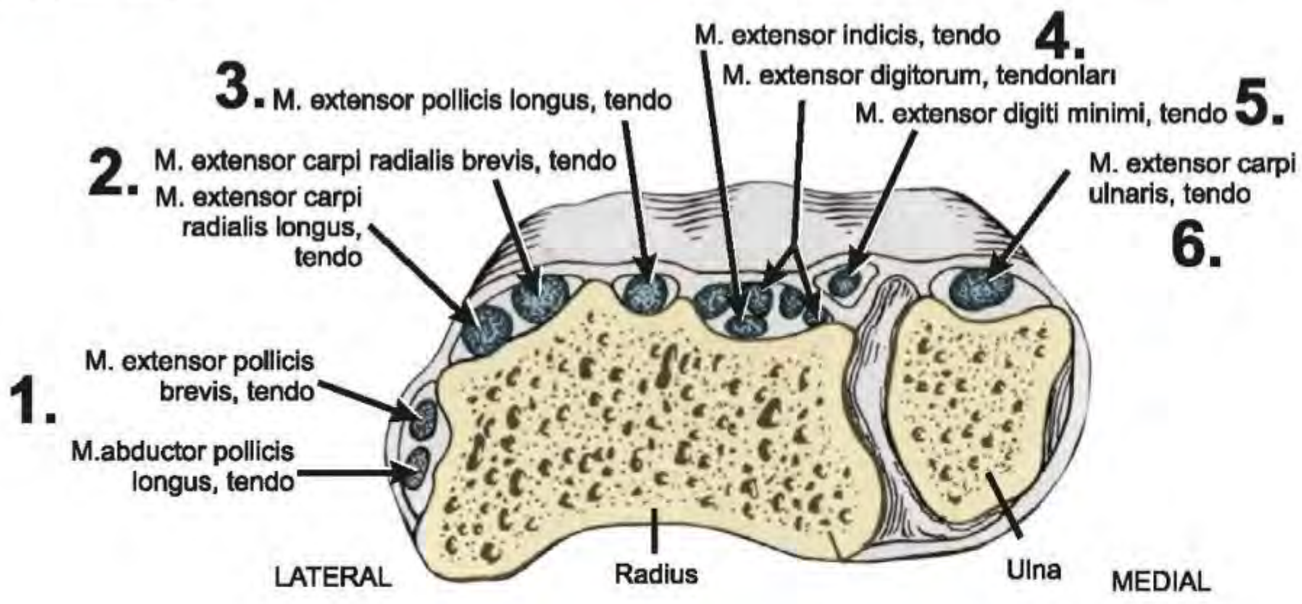
A) Serçe parmak ekstansiyonu
B) Başparmak ekstansiyonu
C) İşaret parmak ekstansiyonu
D) Serçe parmak abdüksiyonu
E) Orta parmak ekstansiyonu

Doğru Cevap:B

Temel Bilimler 2. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 104

RETINACULUM MUSCULORUM EKSTENSORUM

Lateralde **radius ön kenarı, medialde os triquetrum** ve **os psiforme'ye** tutunur. Altında altı tane ekstensör kasların geçtiği kılıf oluşur.



1. ekstansör kılıftan geçenler sıkışırlarsa **de quervain tenosinoviti** olur.

GUYON KANALI (ULNAR TÜNEL)

Os pisiforme - os hamatum – lig.pisohamatum – reticinaculum fleksorum arasında oluşur.

İçerisinden;

- **A., ve n. ulnaris geçer.**
  - Guyon kanalı sendromu – bisikletçi nöropatisi

EL BÖLGESİ KASLARI

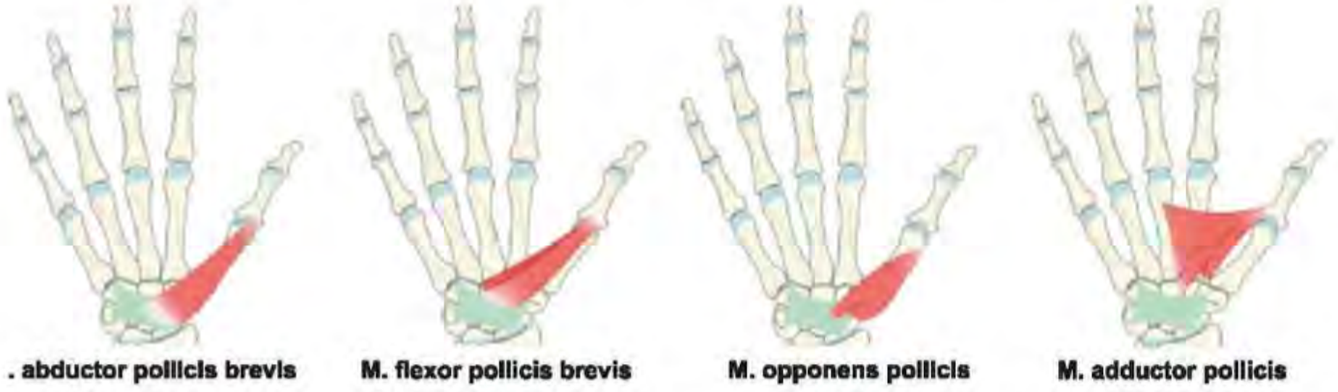
Tenar kaslar

M. adductor pollicis **n. ulnaris**, diğerleri **n. medianus** tarafından innerve edilir.

Bu nedenle median sinir felci tenar atrofi yapar.

AbFO pollicis

- **M. abductor pollicis brevis: En lateraldeki el kası**
- **M. flexor pollicis brevis** (yüzeyel bölüm n. medianus; derin bölüm n. ulnaris)
- **M. opponens pollicis**
- **M. adductor pollicis** (diğerlerine göre derinde yer alır, **n. ulnaris**) : Tenar kas olarak kabul edilmez. Froment belirtisi bu ksaın aktivitesini test eder.



. abductor pollicis brevis
N. medianus

M. flexor pollicis brevis
Yüzeyel: N. medianus
Derin: N. ulnaris

M. opponens pollicis
N. medianus

M. adductor pollicis
N. ulnaris

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. Otuz altı yaşındaki erkek hastaya yapılan açık kolesistektomi sırasında ligamentum hepatoduodenale yanlışlıkla kesiliyor.
Bu hastada kanaması <u>en olası</u> arter aşağıdakilerden hangisidir?

A) Arteriae gastricae breves
B) Arteria hepatica communis
C) Arteria gastroduodenalis
D) Arteria hepatica propria
E) Arteria gastrica sinistra

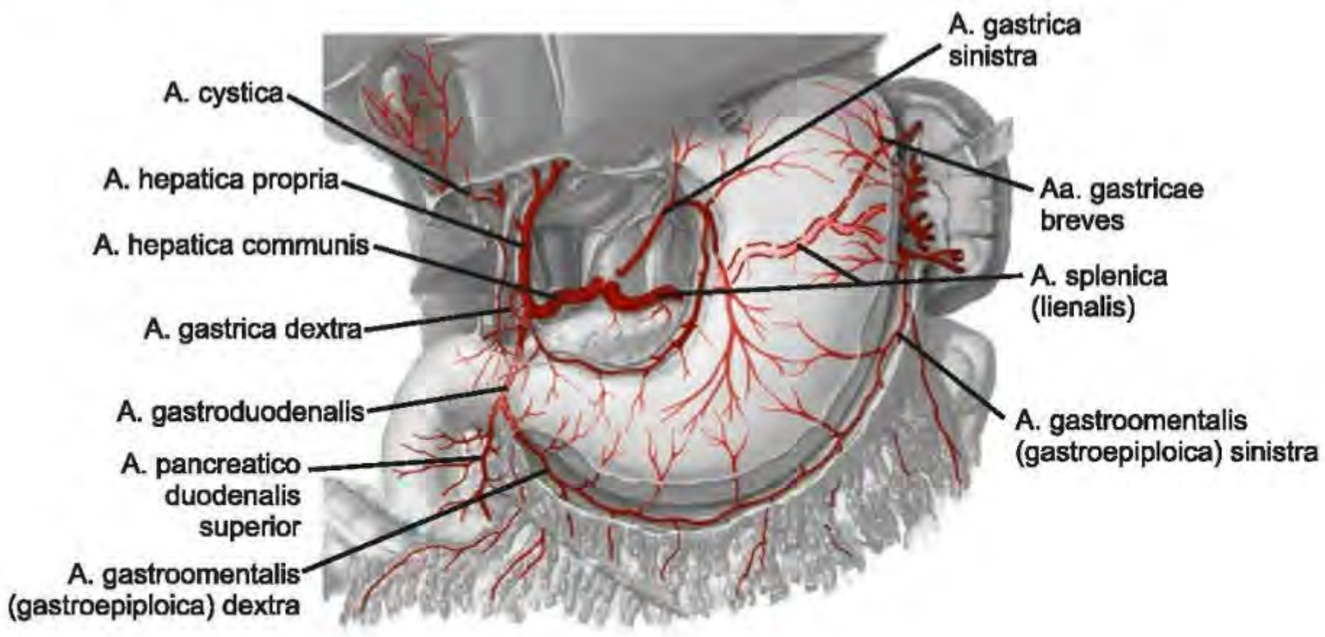
Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

TRUNCUS COELIACUS

- Papilla duodeni major'a (ön-orta bağırsak sınırıdır) kadar olan ön bağırsak (foregut) organlarını besler.
- Hiatus aorticus'un hemen altında aorta abdominalis'ten ayrılır. Üç dal verir.



Dalları

- Temel Bilimler 3. soru
  Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 162
  - **A. hepatica propria; a. gastrica dextra**'yı verdikten sonra, **lig. hepatoduodenale**'nin yaprakları arasında, **ductus choledochus** ve **v. portae hepatis**'le birlikte karaciğer'e doğru yükselir. Porta hepatis'te, karaciğer'in sağ ve sol lobuna giden iki dalına ayrılır. Sağ loba giden dalı, safra kesesini besleyen **a. cystica**'yı verir.
  - **A. gastroduodenalis**; duodenum ile pancreas arasında aşağıya doğru seyreder ve iki dala ayrılır.
    - **A. gastroomentalis (gastroepiploica) dextra;** omentum majus'un yaprakları arasında, mide'nin büyük kurvaturu boyunca seyreder. Mide'yi ve omentum majus'u besler.
    - **A. pancreaticoduodenalis superior** (anterior ve posterior) foregut organlarının son bölümünü besler.
- **A. splenica (a. lienalis);** v. splenica ile birlikte, pancreas'ın üst kenarı boyunca dalak hilumuna doğru seyreder. Cauda pancreatis ve v. splenica ile birlikte **lig. splenorenale (lig. lienorenale)** içindedir. Dalları;
  - **Rr. pancreatici (A. pancreatica magna)**
  - **Aa. gastricae breves**; terminal bölümünden ayrılan 5-7 tane arterdir. Lig. gastrosplenicum'un yaprakları arasındadır. Mide'nin fundus bölümünü beslerler.
  - **A. gastrica posterior;** her zaman bulunmaz.
  - **A. gastroomentalis (gastroepiploica) sinistra;** omentum majus'un yaprakları arasında, mide'nin büyük kurvaturunda seyreder. Burada a. gastroomentalis dextra ile anastomoz yapar. Mide'yi ve omentum majus'u besler.

- Bazen lig. arcuatum medianum, truncus coeliacus'ta basıya neden olabilir **(çölyak aksis kompresyon sendromu)**.
- **A. gastroduodenalis**, duodenum'un birinci parçasının arka duvarındaki ülserlerde kanayan arterdir.

İLGİLİ NOTLAR

Defalarca sorulan bir bilgiyi kitabımızın birçok yerinde belirtmişiz. Gözden kaçması mümkün olmayan bir bilgi.

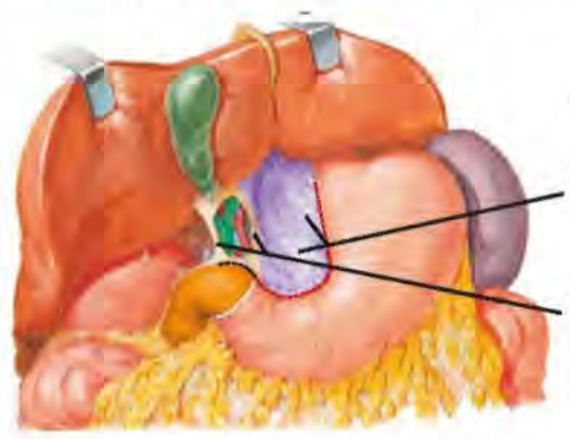
Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. Otuz altı yaşındaki erkek hastaya yapılan açık kolesistektomi sırasında ligamentum hepatoduodenale yanlışlıkla kesiliyor.
Bu hastada kanaması <u>en olası</u> arter aşağıdakilerden hangisidir?

A) Arteriae gastricae breves
B) Arteria hepatica communis
C) Arteria gastroduodenalis
D) Arteria hepatica propria
E) Arteria gastrica sinistra

Doğru Cevap:D

OMENTUM MINUS (Lig. hepatoduodenale + Lig. hepatogastricum)



Temel Bilimler 3. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 188

- **Lig. hepatoduodenale içinde:**
  V. portae hepatis, a. hepatica propria, ductus choledochus, lenf damarları ve plexus hepaticus bulunur.
- **Lig. hepatogastricum içinde:**
  A. v. gastrica dextra, a.v. gastrica sinistra, nervus vagus'un gastrik dalları, sol gastrik lenf düğümleri ve lenf damarları bulunur.

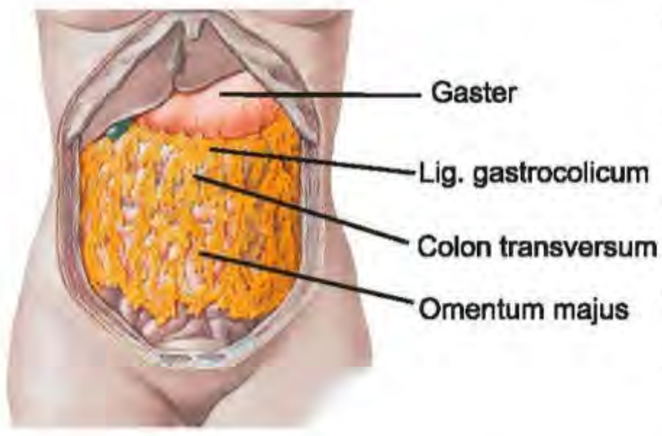
OMENTUM MAJUS

En büyük periton plikasıdır. Karın ön duvarı açıldığında **ilk görülen** yapıdır.

İçi boş organlar perfore olduğunda olay yerine gelip **plastron** geliştirir (abdomenin bekçisi).

Dört yapraklıdır. Ön iki yaprağı, pars superior duodeni ve midenin curvatura major'undan başlar, ince bağırsak kıvrımları üzerinden aşağıya doğru iner. Daha sonra yukarıya dönerek arka iki yaprak olarak yükselir ve colon transversum'daki taenia omentalis'e tutunur.

Ligamentum gastrocolicum (gastrokolik omentum) mide ile colon transversum arasında kalan parçasıdır.



- **Ligamentum gastrophrenicum;**
  içinde a.v. gastrica sinistra'nın özofageal dalları
- **Ligamentum gastrosplenicum (gastrolienale);**
  içinde aa.vv. gastricae breves ile a.v. gastroomentalis sinistra
- **Ligamentum gastrocolicum;**
  içinde a.v. gastroomentalis dextra ve sinistra
- **Ligamentum phrenicocolicum;**
  dalak, bu bağın üzerindedir.
- **Ligamentum splenorenale (lienorenale);**
  içinde cauda pancreatis ve a.v. splenica.

Mesenterium

- Jejunum ile ileum'u saran ve karın arka duvarına asan iki yapraklı periton plikasıdır.
- İçinde mezenterik damarlar, sinirler ve mezenterik lenf düğümleri ile lenf damarları bulunur.
- İnfrakolik kompartmanı sağ ve sol olmak üzere ikiye ayırır.

Mesoappendix

- Appendix vermiformis'in mezosudur. İçinde **a. appendicularis** bulunur.

Mesocolon transversum;

- Colon transversum'un mezosudur. Pancreas'ın ön yüzüne tutunması vardır. Pars descendens duodeni'yi çaprazlar.
- Periton ve karın boşluğunu alt ve üst olmak üzere ikiye ayırır.

Mesocolon sigmoideum;

- Colon sigmoideum'un mezosudur. **Ters "V"** şeklindedir.
- A. iliaca communis sinistra yakınındaki V'nin apeksinin arkasından sol üreter geçer.
- A.v. rectalis superior'lar ile aa.vv. sigmoideae'ler yaprakları arasındadır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

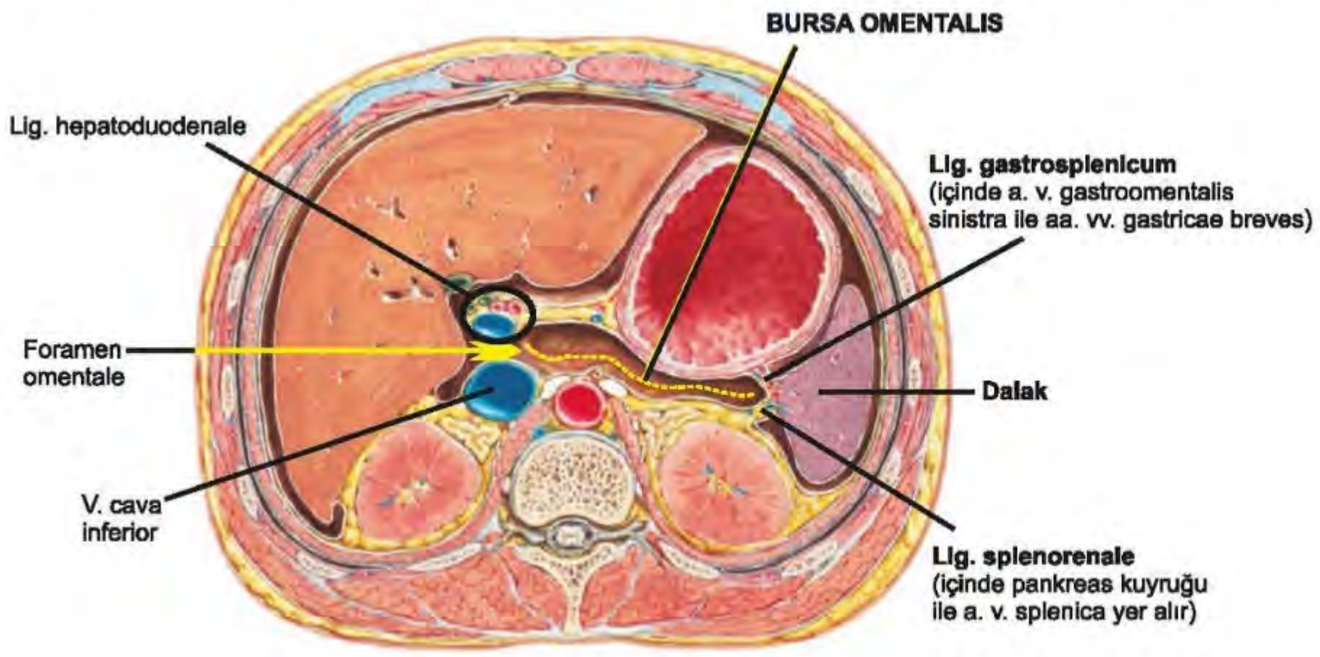
3. Otuz altı yaşındaki erkek hastaya yapılan açık kolesistektomi sırasında ligamentum hepatoduodenale yanlışlıkla kesiliyor.
Bu hastada kanaması <u>en olası</u> arter aşağıdakilerden hangisidir?

A) Arteriae gastricae breves
B) Arteria hepatica communis
C) Arteria gastroduodenalis
D) Arteria hepatica propria
E) Arteria gastrica sinistra

Doğru Cevap:D

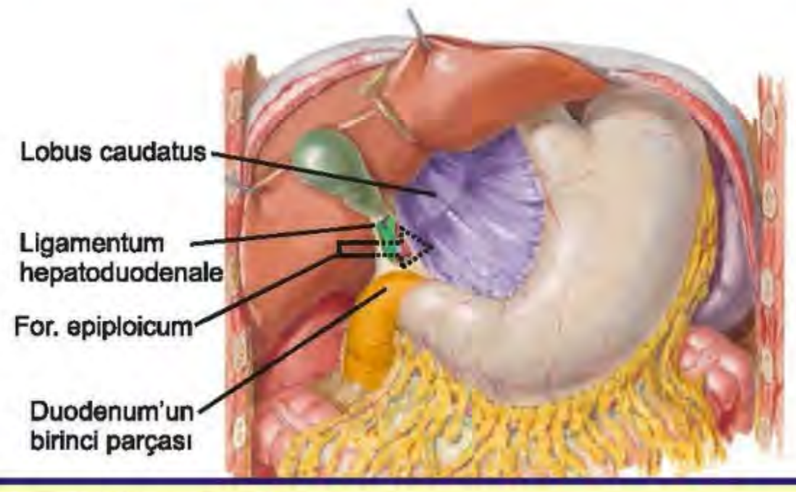
BURSA OMENTALIS (KÜÇÜK PERİTON BOŞLUĞU)

- Periton boşluğunun **en büyük çıkmaz**ıdır. Midenin arkasında yer alır.
- **Ön duvarını;** omentum minus, midenin arka yüzü ve duodenum'un ilk 2 cm'lik bölümünün arka yüzü yapar.
- **Arka duvarını;** pankreas, sol suprarenal bez, sol böbrek, aorta abdominalis ve truncus coeliacus yapar.
- **Sol tarafta;** dalak hilum'una uzanan iki ligament ile kapatılır.
- **Sağ tarafta;** foramen omentale (foramen Winslowi, for. epiploicum) ile büyük periton boşluğuna irtibatlanır.



FORAMEN OMENTALE (FORAMEN EPIPLOICUM, WINSLOW DELİĞİ)

Periton boşluğu ile bursa omentalis'i bağlayan açıklıktır. Bursa omentalis'in sağ tarafındadır.



Sınırları

- **Önde;**
  Lig. hepatoduodenale ve içindekiler
- **Arkada;**
  V. cava inferior
- **Yukarıda;**
  Karaciğerin lobus caudatus'unun processus caudatus'u
- **Aşağıda;**
  Duodenum'un birinci parçası

Temel Bilimler 3. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 189

Lig. hepatoduodenale içindeki yapıların yerleşimleri;

- **Önde-sağda** ductus choledochus, **önde-solda** a. hepatica propria, **arkada** v. portae hepatis vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. Otuz altı yaşındaki erkek hastaya yapılan açık kolesistektomi sırasında ligamentum hepatoduodenale yanlışlıkla kesiliyor.
Bu hastada kanaması <u>en olası</u> arter aşağıdakilerden hangisidir?

A) Arteriae gastricae breves
B) Arteria hepatica communis
C) Arteria gastroduodenalis
D) Arteria hepatica propria
E) Arteria gastrica sinistra

Doğru Cevap:D

Burada ana hepatik arterin isminin arteria hepatica propria olduğunu öğreniyor, sonrasındaki referansta da ligamanın içinde yer aldığını görüyoruz :)

26 KARACİĞER HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ

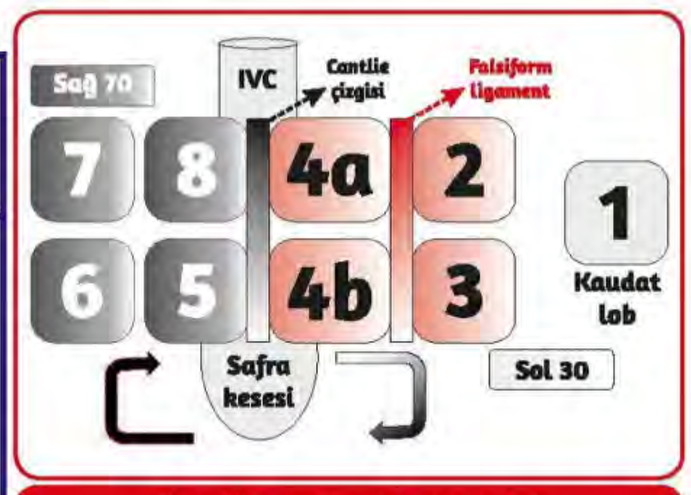
Genel cerrahi bölümünde karaciğer, safra yolları ve pankreas hastalıkları dersleri öncesinde hem TUSDATA online hem de e-TUSDATA mobil uygulamalarında yer alan "**Entegre Temel Hepatopankreatikobiliyer Sistem**" dersini dinlemenizi öneriyoruz. Böylece **sinerjistik** etki **1 + 1**'in nasıl 2 değil de **3** yaptığına şahit olacaksınız.

KARACİĞERİN ANATOMİSİ VE FONKSİYONLARI

- Karaciğer vücuttaki **en büyük solid organdır.**
- **Karaciğer parankiminin periton ile örtülü olmayan alanı olan ve karaciğerin** "bare alanı" **olarak adlandırılan lokalizasyon** İnferior vena cava'nın sağ lateralidir.
- **Karaciğerin sağ ve sol lobları inferior vena kava** ve **safra kesesi yatağı** arasındaki düzlemle birbirinden ayrılır (**Cantlie çizgisi**).
- **Falsiform ligaman,** sol lateral ve sol mediyal segmentleri umbilikal fissür boyunca ayırır ve karaciğeri karın ön duvarına asar.
- **Ligamentum rotundum** (**ligamentum teres hepatis**), oblitere **umbilikal ven kalıntısıdır** ve falsiform ligamanın ön kenarı hizasında, göbekten umblikal fissüre kadar uzanır ve karaciğer hilusuna sol tarafından girer.
- **Sağ ve sol trianguler ligaman** karaciğerin her iki tarafını diyaframa sabitler. Trianguler ligamanlardan çıkan ve karaciğerin anterioru boyunca seyreden ligamanlar **koroner ligamanlardır.**
- Hepatik venöz drenaj baz alınarak **karaciğer 8 segmente ayrılmıştır. Segment 1 kaudat lob** olup hepatik venöz ve portal dallanmadan bağımsızdır. Kaudat lobun 3 parçası vardır: Spiegel lobu, parakaval parça ve kaudat proçes... Kaudat lobun hepatik venöz drenajını doğrudan inferior vena kavaya drene olan çok sayıda küçük ven sağlar.
- **İki, 3 ve 4. segmentler sol lobu** oluşturur. **Segment 4 kuadrat lob** olarak da bilinir. Segment 4A superiorda, segment 4B inferiorda yerleşimlidir.
- **Beş, 6, 7 ve 8. segmentler sağ lobu** oluşturur. **Sağ**

Temel Bilimler 3. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 288

- Karaciğerin kanlanması **%25 hepatik arter** ve **%75 portal ven** tarafından sağlanır.
- Gastroduodenal arterin çıkışından sonra ana hepatik **arter arteria hepatica** propria adını alır. **Replase veya aksesuar sağ hepatik arter** SMA'dan çıkabilir ve yaklaşık %11-21 oranında görülür. **Replase veya aksesuar sol hepatik arter** yaklaşık %3,8-10 oranında görülür; sol gastrik arterden köken alır ve küçük omentum içinde umbilikal fissüre doğru ilerler.



Karaciğer segmenter anatomisi

- **Portal ven yolu** ile karaciğere **dakikada 1100 mL, hepatik arter yolu ile de dakikada 350 mL kan gelir.** Bu da kardiyak debinin % 25-30'unu oluşturur. **Kaudat lobun temel portal venöz akımı** sol lobdan sağlanır; ama sağdan da dallar alır.
- **Hepatik venöz sistem** hepatik lobüllerden santral ven olarak başlar. S**ağ, sol ve orta olmak üzere 3 ana hepatik venle vena kava inferiora dökülür.** İnsanların %95'inde sol ve orta hepatik ven birleşerek inferior vena kavaya boşalır.
- **Portal ven** pankreasın boyun bölgesi posteriorunda **superior mezenterik ven ile splenik venin birleşmesinden** oluşur, yaklaşık 6.5 cm uzunlukta ve ortalama 8 mm çaptadır.
- Portal venöz sistemde valv yoktur. **Portal venden karaciğere olan kan akımının basıncı 3-5 mmHg'dır.**
- **Hepatik venlerden vena kava inferiora akan kanın basıncı ise 0 mmHg'dır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. Otuz altı yaşındaki erkek hastaya yapılan açık kolesistektomi sırasında ligamentum hepatoduodenale yanlışlıkla kesiliyor.
Bu hastada kanaması <u>en olası</u> arter aşağıdakilerden hangisidir?

A) Arteriae gastricae breves
B) Arteria hepatica communis
C) Arteria gastroduodenalis
D) Arteria hepatica propria
E) Arteria gastrica sinistra

Doğru Cevap:D

- Patolojik durumlarda **portal ven basıncı 20-30 mmHg'ye** ulaşabilir.
- **Hepatik vasküler direncin arttığı en sık neden karaciğer sirozudur. Hepatik konjesyonun en sık nedeni ise kalp yetmezliğidir.**
- Hepatik venöz basıncın yükselmesi sinüzoidlerin aşırı geçirgenliğinden dolayı drenajın artmasına neden olur, karaciğer kapsülünden sızma ile abdominal kavitede sıvı toplanır. **Bu sıvı plazmaya benzer ve asit adını alır.**

Temel Bilimler 3. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 289

Portal triad ve Pringle manevrası

- Hepatik arter, portal ven ve ana safra kanalı (koledok) **portal triadı** oluşturur.
- Portal triad **hepatoduodenal ligaman** içinde bulunur.
- **Pringle manevrası** ilk olarak travmatik karaciğer hasarına bağlı kanamayı kontrol etmek için tanımlansa da, genellikle elektif karaciğer rezeksiyonları sırasında kullanılmaktadır.
- Amaç, ameliyata anlamlı morbidite/mortalite yükleyen kan kaybı ve hipotansiyonu en aza indirmektir.
- Karaciğerin 1 saate kadar sıcak iskemiyi tolere ettiği gösterilmiş olsa da, yaklaşık 15 dakika kapalı ve 5 dakika açık şeklindeki bir döngüyle aralıklı damar kapatılması önerilir.

- **Karaciğer'in en küçük fonksiyonel birimi lobüldür.** İnsanda 50.000-100.000 lobül vardır.
- Karaciğer hücreleri ve sinüzoidler arasındaki potansiyel boşluklara **"Disse aralığı"** denir.
- Terminal portal triaddan santral hepatik venüle doğru 1'den 3'e sıralama. Zon 1 (periportal alan), besin ve oksijen açısından zengin bir ortamdır. Zon 2 (ara alan) ve **zon 3 (perivenüler alan) oksijen ve besinlere daha az maruz kalan alanlardır.**
- **Hepatik stellat hücreler** (Ito hücreleri) Disse aralığında bulunur. Esas fonksiyonları **A vitamininin depolanması** ve **ekstraselüler kollajen** ve diğer ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezlenmesidir. **Hepatik fibrozisin** siroza ilerlemesinde temel rol oynarlar ve antifibrotik tedavilerin hedefidirler.
- **Lenf karaciğer içerisinde üretilir ve perisinüzoidal Disse aralığı ve periportal Mall yarıkları aracılığıyla, koledok, hepatik arter, retropankreatik ve çölyak lenf nodları yanı sıra hiler sistik kanal lenf nodları (Calot üçgeni nodu) gibi büyük lenfatiklere drene olur.**
- Kanlanmasının çoğunu hepatik arterden alan birçok **karaciğer tümörü arteriyel fazda iyi görüntülenir.**
- Kanlanmasının çoğu portal venden sağlandığı için, normal **karaciğer parankimi en iyi portal fazda görüntülenir.**

KARACİĞERİN FONKSİYONLARI

- Karaciğer 4 fizyolojik anatomik üniteden oluşur; sirkülatuar sistem, safra yolları, **retiküloendotelyal sistem** (%60 kadarı karaciğerde; en önemli hücresi Kupffer), **hepatositler** (vücudun metabolik yükünü üstlenirler).
- Karaciğer fonksiyonu birçok test ile kontrol edilir. Yüksek rezervi nedeniyle yetmezlik durumunda bile testler normal gelebilir.

KARACİĞER APSELERİ

PİYOJENİK APSE

- Karaciğerin pyojenik apsesi **gelişmiş ülkelerde daha sık görülür; 50-60 yaşlarında** yoğunlaşır.
- Karaciğerin pyojenik apselerinin en sık iki nedeni **safra yolu enfeksiyonu (kolanjit)** ve **kriptojenik** (nedeni bilinmeyen) enfeksiyonlardır.
- Diğer nedenler olarak **hepatik arter yoluyla** yayılım, **portal ven yoluyla** yayılım veya **direkt komşuluk yoluyla** yayılım sayılabilir.
- **Piyojenik apseler ile ilişkili komorbid durumlar** siroz, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, malign hastalık, hematolojik hastalıklar ve steroid bağımlılığı öyküsüdür. Özellikle kolon kanseri pyojenik apseli hastalarda 4 kat sık görülür.
- Erkek-kadın oranı yaklaşık 1.5: 1'dir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

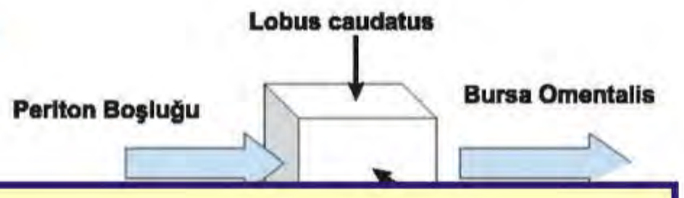
3. Otuz altı yaşındaki erkek hastaya yapılan açık kolesistektomi sırasında ligamentum hepatoduodenale yanlışlıkla kesiliyor.
Bu hastada kanaması <u>en olası</u> arter aşağıdakilerden hangisidir?

A) Arteriae gastricae breves
B) Arteria hepatica communis
C) Arteria gastroduodenalis
D) Arteria hepatica propria
E) Arteria gastrica sinistra

Doğru Cevap:D

Foramen epiploicum –Winslowi sınırları

- **Ön:** Lig. hepatoduodenale
- **Arka:** V. cava inferior
- **Yukarıda:** Lobus caudatus



Temel Bilimler 3. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 291

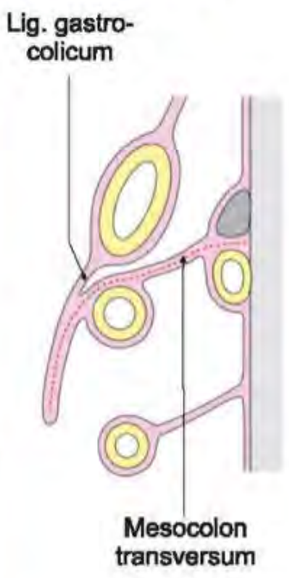
Lig.hepatoduodenale içerisinde	Lig.hepatogastricum içerisinde
• A.hepatica propria	• A.v.gastrica sinistra
• Vena porta	• A.v.gastrica dextra
• Ductus choledochus	• N.vagus gastrik dalları
• Lenf damarları ve plexus hepaticus	• Sol gastrik lenf düğmeleri

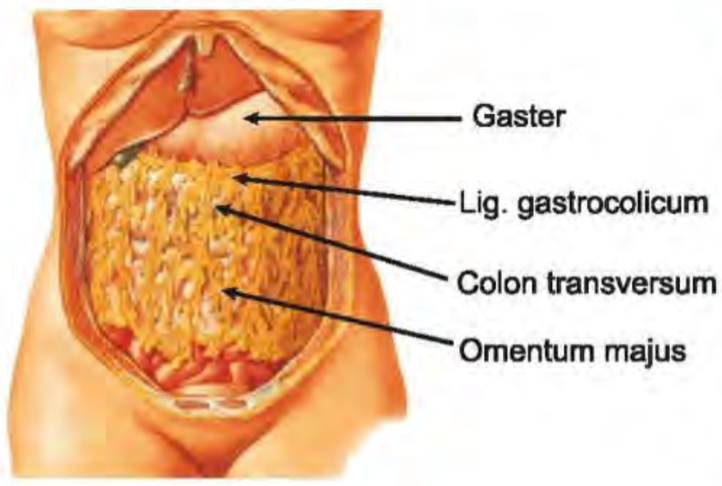
OMENTUM MAJUS

En büyük periton plikasıdır.

Toplamda 4 kat peritonun birleşimi ile oluşur.

Mide curvatura majorden başlar. → Aşağıya doğru gider: **2 kat (Lig. gastrocoliicum)** → Sonra 2 kat periton tekrar yukarı döner: **Artık 4 kat olmuştur.** → **Taenia omentalise tutunur.**





Omentum majustan köken alan ligamentler

Ligamentum gastrocolicum (gastrokolik omentum): Mide ile colon transversum arasında kalan parçasıdır. içinde a.v. gastroomentalis dextra ve sinistra bulunur.

Ligamentum gastrophrenicum; içinde a.v. gastrica sinistra'nın özofageal dalları bulunur.

Ligamentum gastrosplenicum (gastrolienale); içinde aa.vv. gastricae breves ile a.v. gastroomentalis sinistra bulunur.

Ligamentum phrenicocolicum; dalak, bu bağın üzerinde oturur.

Ligamentum splenorenale

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

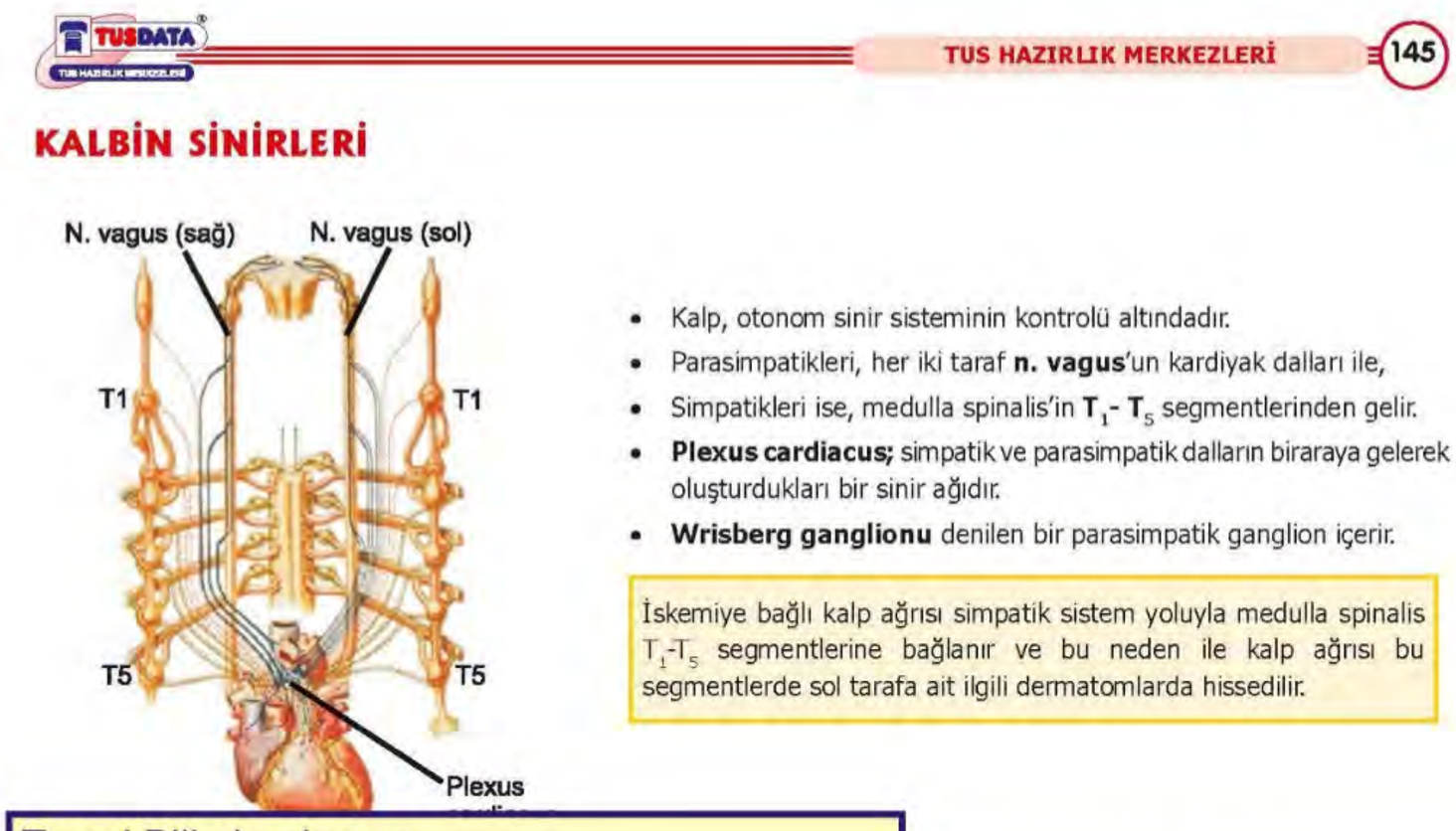
4. Adlî vaka için yapılan otopside kalbin ön yüzünde, vena cava superior'un sağ atrium'a açıldığı alandan kesi yapılarak sağ atrium içine ulaşılıyor.
Bu işlem esnasında aşağıdakilerden hangisinin zarar görme olasılığı diğerlerine göre <u>daha yüksektir</u>

A) Nodus atrioventricularis
B) Nodus sinuatrialis
C) Ostium sinus coronarii
D) Crus dextrum
E) Fasciculus atrioventricularis

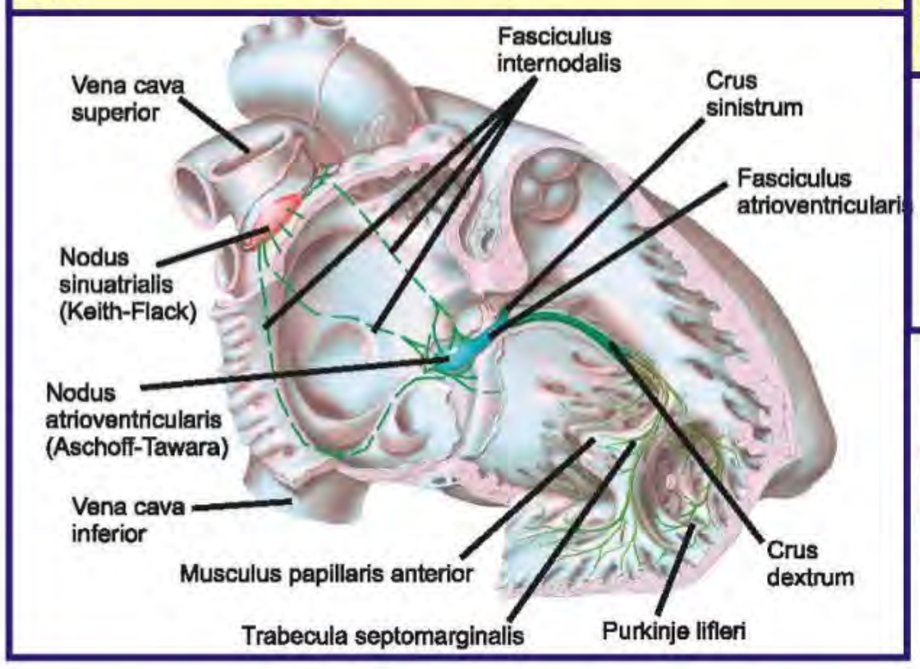
Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)



Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 145



Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 145

Nodus sinuatrialis (SA nodu) (Keith-Flack düğümü)

- **Crista (veya sulcus) terminalis'in üst ucunda** lokalizedir. Epikardium'un hemen altında, v. cava superior'un sağ atrium'a girdiği yere yakın yerleşir.

Fasciculus internodalis:

- İnteratrial septum'dadır.

Nodus atrioventricularis (AV nodu) (Aschoff-Tawara düğümü)

- **Septum interatriale**'de lokalizedir. Kalpte iletinin en yavaş olduğu **(yavaşlatıldığı)** yerdir.

Fasciculus atrioventricularis (His demeti, A-V bandı)

- **Septum interventriculare'nin membranöz parçası** üzerindedir. Burası VSD'lerin en sık görüldüğü yerdir.
- Bu fasikülüs atriumlarla ventriküllerin kas dokusu arasındaki **tek fizyolojik bağlantıdır.**
- Atriumlardan ventriküllere geçerken trigonum fibrosum dextrum'u deler.
- Septum interventriculare'nin musküler parçasının başlangıcında, **crus dextrum** ve **sinistrum** denilen iki dala ayrılır.
- **Crus dextrum**, sağ ventrikül'de **trabecula septomarginalis**'e girip, m. papillaris anterior'a ve ön duvara ulaşır.
- **Crus sinistrum** da, dallarını önce papiller kaslara verir. Bu nedenle, papiller kaslar ventriküllerden önce kasılır.
- Ventrikül duvarının endokardium'u altında, **plexus subendocardialis (Purkinje lifleri)**'i oluştururlar.
- **Kalpte en hızlı ileti Purkinje liflerindedir.**

İLGİLİ NOTLAR

Yine nokta atışı yakaladığımız bir soru, tek bir paragraf, güzel bir şekil. Soruyu çözmek için gerekli olan herşey kitabımızda mevcut

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

4. Adlî vaka için yapılan otopside kalbin ön yüzünde, vena cava superior'un sağ atrium'a açıldığı alandan kesi yapılarak sağ atrium içine ulaşılıyor.
Bu işlem esnasında aşağıdakilerden hangisinin zarar görme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir

A) Nodus atrioventricularis
B) Nodus sinuatrialis
C) Ostium sinus coronarii
D) Crus dextrum
E) Fasciculus atrioventricularis

Doğru Cevap:B

KALBİN SEPTUMLARI

SEPTUM INTERATRIALE

İnteratrial septum **gerçekten interatrialdir.**

Kas liflerinden oluşmaktadır.

Atriumları birbirinden ayırır.

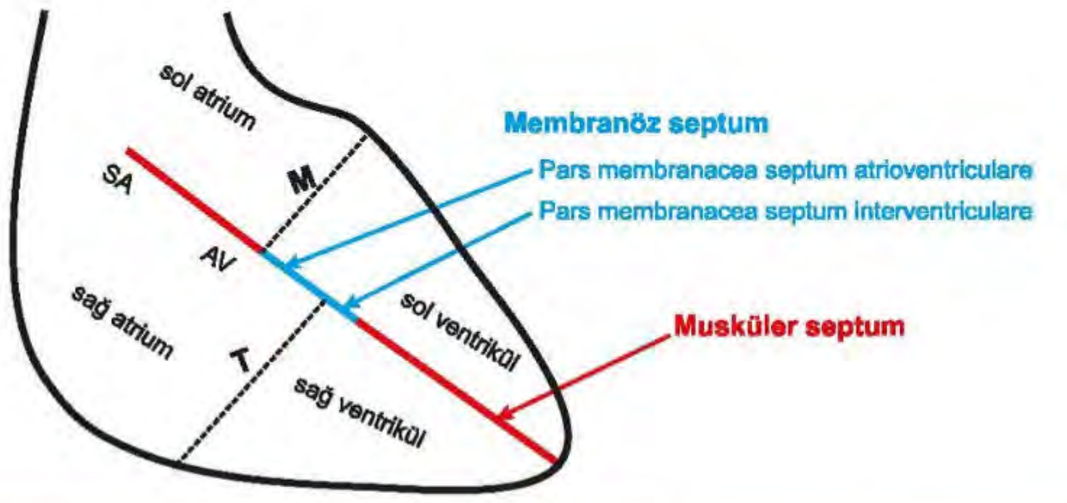
SEPTUM INTERVENTRICULARE

A. Pars membranaceae (üst kısım)

- Distal bölümü her iki ventrikül arasındadır.
- Proksimal bölümü ise sağ atrium-sol ventrikül arasındadır.

B. pars muscularis (alt kısım)

- Sağ ve sol ventriküller arasındadır.



Membranöz septumun atrioventriküler kısım: Sağ atrium-sol ventrikül

Komşuluğu olmayan iki yapı: Sol atrium-sağ ventrikül

Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 228

İleti sistemini oluşturan bütün elemanlar özelleşmiş myokard lifleridir.

Purkinje lifi olmayan yer: Conus arteriorsus'dur.
Ventriküllerin parasempatik innervasyonu yoktur.

1. NODUS SINOATRIALIS / KEITH-FLACK NODU

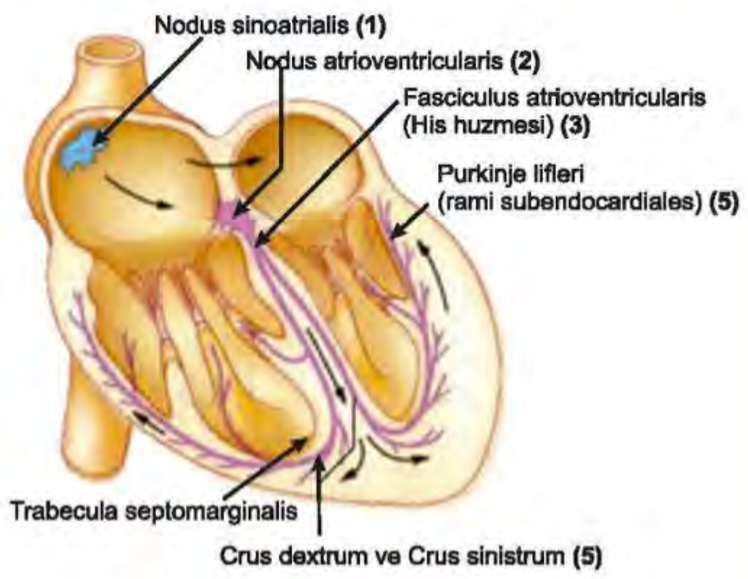
Sağ atriumda **crista terminalis'in üst kısmında'dır.**
V.cava superior'un açılış deliğine yakın**'dadır.**
İmpulsları çıkartır (kalbin pacemakerı)

2. FASCICULUS INTERNODALIS

İnteratrial septumdaki liflerdir.

3. NODUS ATRIOVENTRICULARIS/ ASCHOFF-TAWARA NODU

Sağ atriumda **septum interatriale'de**
VCİ deliği hizasında bulunur.
Kalpte **iletinin en yavaş** olduğu yerdir.



Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

4. Adlî vaka için yapılan otopside kalbin ön yüzünde, vena cava superior'un sağ atrium'a açıldığı alandan kesi yapılarak sağ atrium içine ulaşılıyor.
Bu işlem esnasında aşağıdakilerden hangisinin zarar görme olasılığı diğerlerine göre <u>daha yüksektir</u>

A) Nodus atrioventricularis
B) Nodus sinuatrialis
C) Ostium sinus coronarii
D) Crus dextrum
E) Fasciculus atrioventricularis

Doğru Cevap:B

SA nodun, **SVC sağ atriyum bileşkes**inde yerleştiği bold olarak verilmiştir.

Kalp Kası Kasılma Mekanizması

- **ESS**'dan hücreye voltaj bağımlı kalsiyum kanalı ile giren **Ca^{+2}**, **SR**'da **Ryanodin-II** reseptörünü uyarıp **Ca^{+2} salınımı** başlatır (**Ca^{+2}-induced Ca^{+2}**).
- Kasılma için **esas Ca^{+2} kaynağı** (% 80) **SR**'deki **Ca^{+2}** olup kasılma gücü **hücre içi Ca^{+2} miktarı**na bağlıdır.
- **SR**'a **Ca^{+2}**un **geri alınması SERCA** pompasından **primer aktif transport** (**Ca^{+2} ATPaz**) ile olmaktadır.
- **Ca^{+2}**un **hücre dışına** taşınması ise Ca^{+2} ATPaz pompasına ek olarak **Ca^{+2}/Na^{+} exchanger** ile olmaktadır.
- **T tübül** sistemi kalp kasında **Z çizgisi** hizasında olup Ca^{+2}'un Z çizgisinden sarkomerin orta bölgesine kadar diffüze olabilmesi için zaman geçer ve kalp kası iskelet kasına göre **daha yavaş kasılmış** olur.
- **Hiperkapni**, **hipoksi**, **asidoz** ve **barbitürat** gibi ilaçlar **miyokard**ın kasılmasını **baskı**lar.
- Miyokardın kasılabilirliği **kalp yetmezliğ**inde **intrensek baskılanma** ile azalır.

KALPTE İLETİ SİSTEMİ

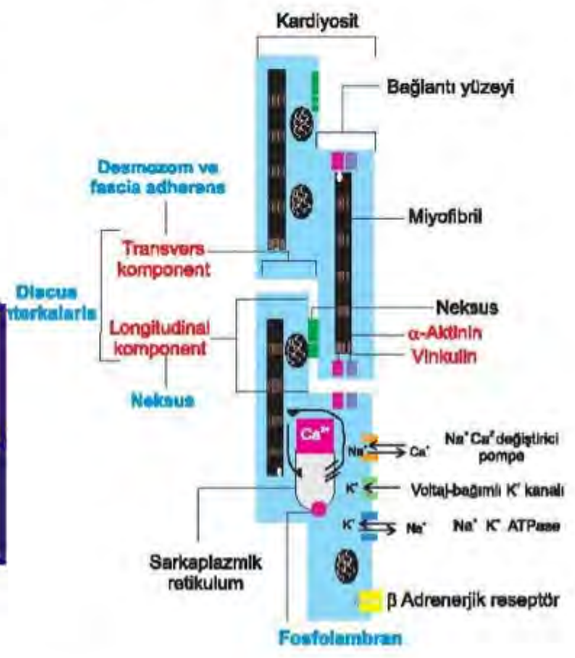
Sinoatrial nodun **AP frekansı,** diğer nodlara göre **yüksek** olup kalbin atımlarını sinüs nodu denetler. **Sinüs nodu** normal kalbin hemen her zaman **uyarı odağı**dır.

- SA ve AV nod **GAP junction** içeren, birkaç organelli, küçük yuvarlak, **pacemaker** (P hücresi) hücreler içerir
- SA nod, embriyonun sağ tarafındaki; **AV nod sol** tarafındaki yapılarından **köken** alır. Bu nedenle **sağ vagus SA nod**a, **sol vagus AV nod**a yayılır. Sağdaki sempatik uyarı SA noda, soldaki AV noda yayılır.
- Noradrenerjik lifler epikardiyal, **vagal** lifler **endokardiyal**dir.
- **Nodal Kardiak kas hücreleri: SA** ve **AV nod**daki

Temel Bilimler 4. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 147

Sinoatrial Nod (Keith-Flack), dakikada **60-80 uyarı** çıkarır.

- **Süperior vena kava** ve **sağ atriyum bileşkesi**nde yerleşmiştir.
- Atrial liflerin SA nodu, AV noda bağlayan üç demeti, **Bachman** (anterior), Thorel (posterior) ve **Wenckebach** (middle)'dır.

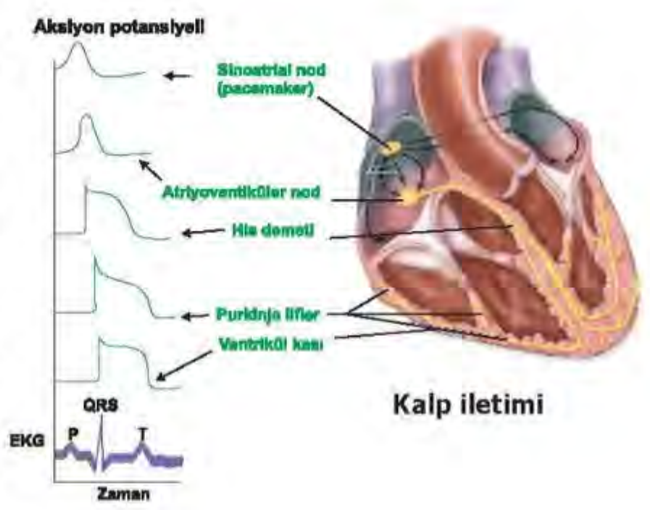


Atriyoventriküler Nod (Aschooff-Tawara), dakikada **40-60 uyarı** çıkarır.

- **İnteratrial septum sağ posterior** bölümünde yerleşmiştir.
- **Neksus sayısı az** olup kalpte **ileti hızı**nın **en yavaş** olduğu lokalizasyondur.
- AV Nod septum ucunda sol demet dalını verir. Sol dal anterior ve posterior fasiküllere ayrılır.
- **Sağ dal** demeti **his demeti** ile devam eder.

His demeti, ventriküller ile **atriyum arası**ndaki **tek iletim** dokusudur.

- **His** demeti septumun her iki tarafında **subendokardiyal** olarak aşağı doğru seyreder ve ventrikül miyokardının her tarafına yayılan **Purkinje sistemi** ile devam eder.



Kalp iletimi

Purkinje lifleri dakikada **15-40** uyarı çıkarır **(idioventriküler** ritim**).**

- Uyarının **GAP junction**lar ile iletildiği **özelleşmiş kalp kası** hücreleri olup **subendokardiyal** yerleşimlidir.
- Kalpteki **en büyük** hücre **Purkinje** hücresidir.
- İnterkale disklerde **neksus çok** olduğu için geçirgenlik yüksek olup, kalpte **ileti hızı**nın **en fazla** olduğu yerdir.
- Aksiyon potansiyelinin atriyum ve ventrikül kasındaki ileti hızı 0.3-0.5 m/sn iken, Purkinjede 4 m/sn kadardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

4. Adlî vaka için yapılan otopside kalbin ön yüzünde, vena cava superior'un sağ atrium'a açıldığı alandan kesi yapılarak sağ atrium içine ulaşılıyor.
Bu işlem esnasında aşağıdakilerden hangisinin zarar görme olasılığı diğerlerine göre <u>daha yüksektir</u>

A) Nodus atrioventricularis
B) Nodus sinuatrialis
C) Ostium sinus coronarii
D) Crus dextrum
E) Fasciculus atrioventricularis

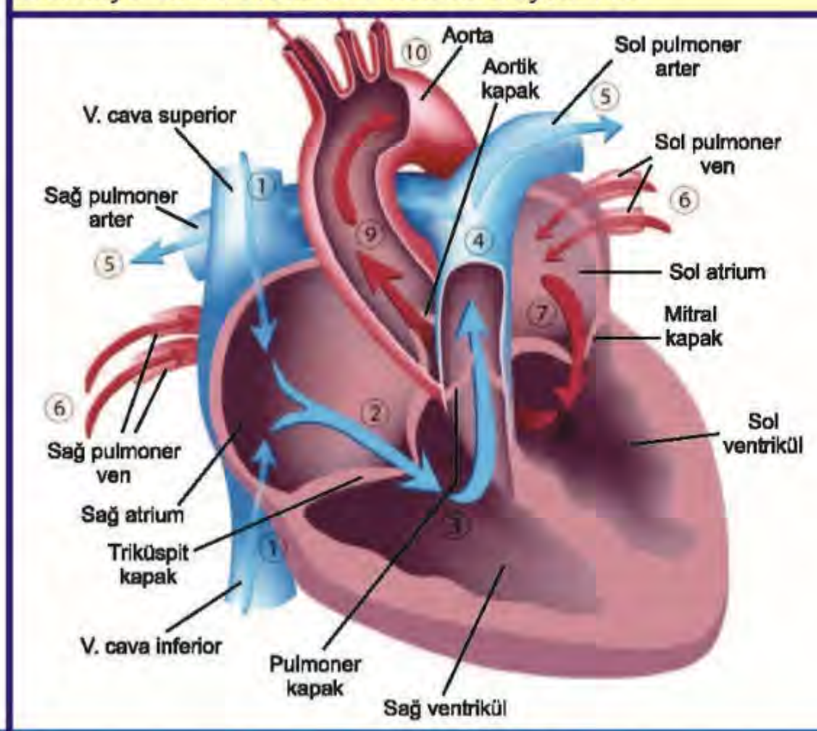
Doğru Cevap:B

Burada sağ atriyum ve damarların ilişkisini görmekteyiz.

4 KARDİYOLOJİ

KALBİN ANATOMİSİ

Temel Bilimler 4. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 159

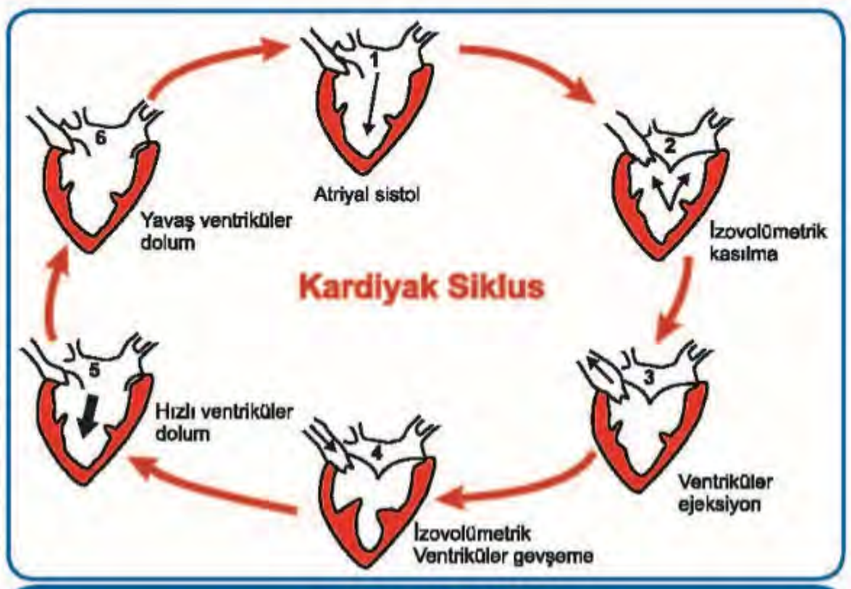


Kalbin anatomisi

KALBİN FİZYOLOJİSİ

KALP SİKLUSU

☑ Kalp döngüsü kalbin kan ile dolduğu **diyastol** adı verilen bir gevşeme döneminden ve bunu izleyen **sistol** adı verilen bir kasılma döneminden meydana gelir. Uzun olan faz diyastol fazıdır.



Kardiyak siklus

Ventriküllerin dolması (Diyastol)

- **İzometrik gevşeme:** Sistol sonunda ventrikül içi basınç düşünce aort ve pulmoner kapak kapanır. Sonrasında kalp kası gevşemeye devam eder ve **hacim değişmediği halde** ventrikül içi basınç daha da düşer. Bu sürecin sonunda **AV kapaklar açılarak** ventriküler dolum başlar.

  Kısacası, aort-pulmoner kapağın kapanması ile AV kapakların (mitral-triküspit) açılması arasında geçen süre izometrik gevşeme dönemidir.
- **Hızlı ventriküler doluş:** AV kapakların açılması ile atriyumdaki kan hızla ventriküle boşalır.
- **Yavaş ventriküler doluş:** Venlerden gelmeye devam eden az miktarda kan direkt ventriküle boşalır.
- **Atriyal sistol:** Diyastolün son kısmında **atriyumlar kasılır.** Kanın ventriküle akışı için itici bir güç oluşturur. Bu durum ventrikül dolmasının yaklaşık %25'inden sorumludur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

4. Adlî vaka için yapılan otopside kalbin ön yüzünde, vena cava superior'un sağ atrium'a açıldığı alandan kesi yapılarak sağ atrium içine ulaşılıyor.
Bu işlem esnasında aşağıdakilerden hangisinin zarar görme olasılığı diğerlerine göre <u>daha yüksektir</u>

A) Nodus atrioventricularis
B) Nodus sinuatrialis
C) Ostium sinus coronarii
D) Crus dextrum
E) Fasciculus atrioventricularis

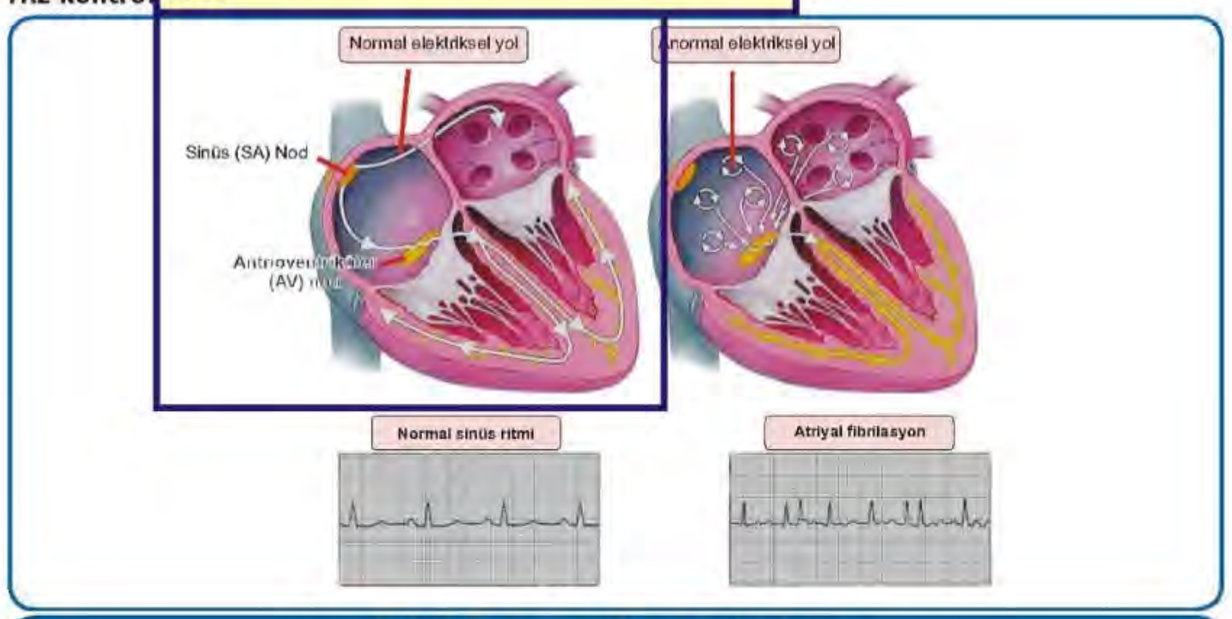
Doğru Cevap:B

Burada ise SA nodu görmekteyiz.

Temel Bilimler 4. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 229

✓ **Semptomların**

➢ **Hız kontrol**



Atriyal fibrilasyon oluşum mekanizması

- ✓ İlk tercih **beta blokörler** ve **non-dhp grubu kalsiyum kanal blokörleri** (Verapamil, diltiazem) ve **digoksin**dir. Özellikle kalp yetmezliği hastalarında digoksin veya beta blokör kullanılabilir.
- ✓ **Hasta hemodinamik olarak anstabil ise (**hipotansiyon, anjina pektoriste artış veya konjestif yetmezlikte kötüleşme) **senkronize kardiyoversiyon** yapılmalıdır.
- ✓ **Tromboemboli proflaksisi için antikoagülan tedavi**
- ✓ Atriyal fibrilasyonda tromboemboli riski yüksekse antikoagülan tedavi verilmelidir. Risk değerlendirmesi **CHA2DS2-VA** skorlamasına göre yapılmalıdır.
- ✓ Kullanılabilen oral antikoagülanlar (warfarin) ve **direkt etkili oral antikoagülanlar**dır (DOAK). DOAK'lar dabigatran, apiksaban, rivaroksaban, edoksaban'dır. DOAK'ların kullanımı **INR takibi gerektirmez**. Ayrıca stroke önlemede warfarinle aynı ya da daha iyi olup kanama riskleri warfarinden daha azdır.
- ✓ DOAK'lar **mitral darlığı ve protez kapak** olan AF'li hastalarda önerilmez.
- ✓ Tedavide atriyal apendiksin perkütan yada cerrahi olarak kapatılması, kronik oral antikoagulan kullanımına bağlı olarak ciddi kanama öyküsü yada oral antikoagulan kullanımı kontrendike olan hastalarda yapılabilir.

CHA2DS2-VA skoru

Congestive Heart Failure (Konjestif kalp yetmezliği)	1 puan
Hipertansiyon	1 puan
Age (yaş>75)	2 puan
Diabetes mellitus	1 puan
Stroke/TIA öyküsü	2 puan
Vasküler hastalık (geçirilmiş MI, periferik arter hast)	1 puan
Age (yaş:65-74 arasında olması)	1 puan

CHA2DS2-VA

Skor en az 2 ise emboli rsiki yüksektir. Oral antikoagülan tedavi mutlaka verilmelidir. Skor en az 1 ise oral antikoagülan tedavi düşünülebilir.

- ➢ **Hipertrofik KMP veya kardiyak amiloidozu** olan tüm AF hastalarına CHADS2-VA skoruna bakmadan oral antikoagülan tedavi verilmelidir.
- ➢ **Ritim Kontrolü (Kardiyoversiyon):** Ritmi elektrik ya da ilaçlar aracılığı ile normal sinüse çevirmektir. **Altta yatan kalp hastalığı olmayanlarda,** farmakolojik kardiyoversiyon için, ibutilid, flekainid, propafenon, vernakalant kullanılabilir. **Altta yatan kalp hastalığı olanlarda,** IV amiodaron tercih edilmelidir. Semptom ve progresyonu azaltmak için ritim kontrolünde artık **ilk tercih AF'nin katater ablasyonudur.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Beyin anevrizması nedeniyle takip edilen 32 yaşındaki erkek hastada beyin damarlarından sızıntı şeklinde kanama olduğu ve subaraknoid aralıkta ilerleme gösterdiği belirleniyor.
Bu hastada kanın subaraknoid aralıkta ilerleyebileceği <u>en alt</u> seviye aşağıdakilerden hangisidir?

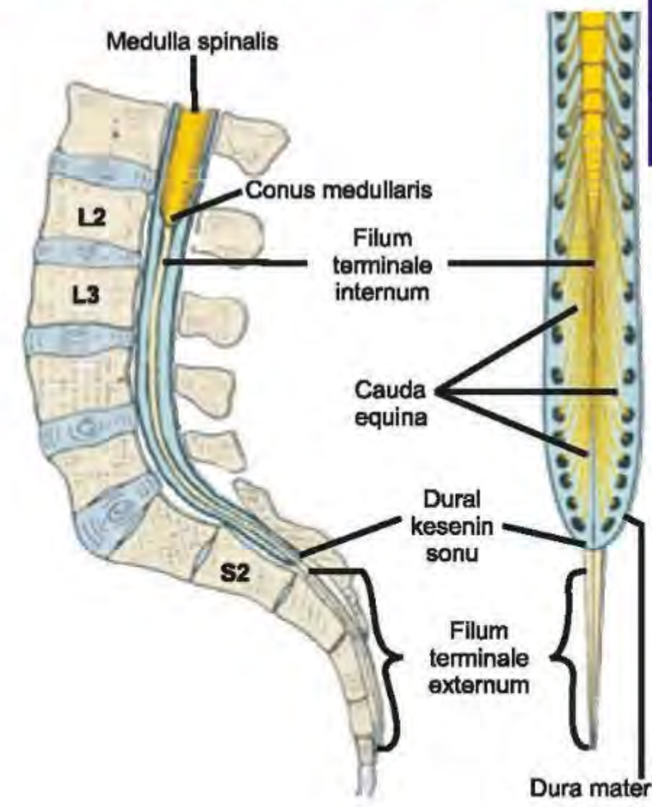
A) T12
B) L1
C) S2
D) Hiatus sacralis
E) Os coccygis

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

MEDULLA SPINALIS'İN ZARLARI



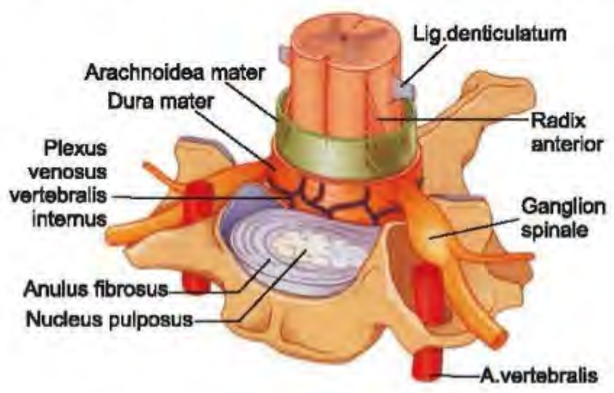
Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 224

- Arachnoidea mater ile pia mater arasındaki boşluğa **spatium subarachnoideum** adı verilir ve S_2 seviyesine kadar uzanır.

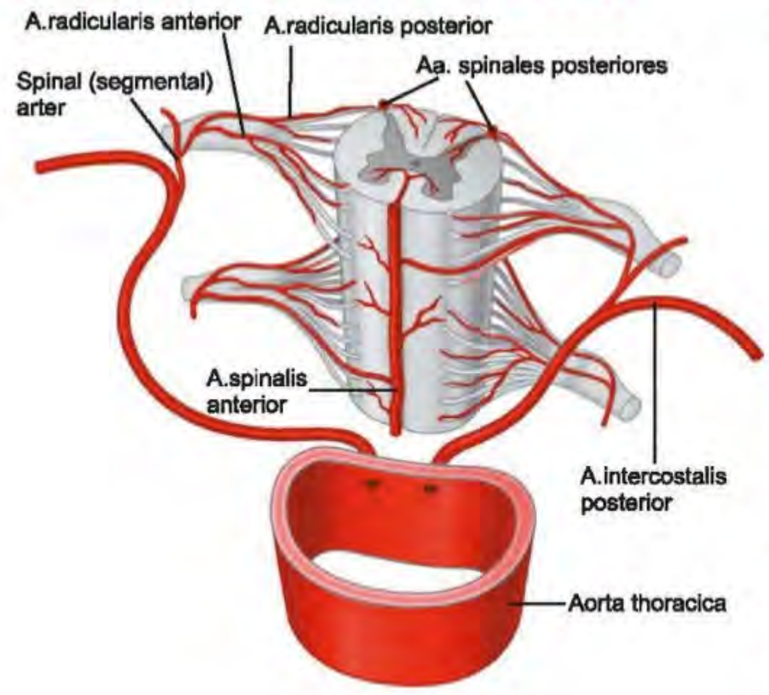
Epidural (ekstradural) aralık; arkada ligg. flava, önde ise lig. longitudinale posterius ile dura mater arasındadır. İçinde, **plexus venosus vertebralis internus** bulunur.

Pia mater; medulla spinalis'in bittiği yerde biter (L_1-L_2 arası).

- **Ligamentum denticulatum,** pia mater'den dura mater'e uzanan diş benzeri fibröz yapılardır. Pia mater altındaki (subpiyal) doku tarafından oluşturulur. Genellikle 21 çifttir. C_1-L_1 vertebralar arası seviyede bulunur. **L_1'den sonra yoktur.**



MEDULLA SPINALIS'İN ARTERLERİ



- **A. vertebralis;**
  - **A. spinalis anterior** (bir tanedir ve transvers kesitte medulla spinalis'in ön 2/3'ünü yani cornu posterius'un önünde kalan alanı besler).
  - **A. spinalis posterior** (iki tanedir ve medulla spinalis'in transvers olarak arka 1/3'ünü yani cornu posterius'u beslerler.

Medulla spinalis'i **a. spinalis anterior** ve **posterior** isimli longitudinal seyirli arterler besler. Bu arterler, columna vertebralis boyunca aşağıda yazılı arterlerden ayrılan transvers seyirli **medüller/spinal/segmental** dallar aracılığıyla desteklenirler.

- **A. subclavia;** a. cervicalis ascendens, a. cervicalis profunda, a. intercostalis suprema
- **Aorta thoracica;** aa. intercostales posteriores
- **Aorta abdominalis;** aa. lumbales
- **A. iliaca interna;** aa. sacrales laterales ve a. iliolumbalis.

A. radicularis magna (Adamkiewicz arteri): Aorta thoracica'nın dalları olan T9-T11 a. intercostalis posterior'ların birisinden ya da nadiren aorta abdominalis'in dalları olan ilk 2 a. lumbalis'ten çıkar. **Tek taraflıdır** ve **genellikle soldadır.** Medulla spinalis'in alt segmentlerini besler. Aort anevrizması cerrahisinden sonra gelişen paraplejinin sebebidir.

İLGİLİ NOTLAR

Kısa bir özet bilgi ve koyu yazılmış yerler. Soruyu çözmek için her şey düşünülmüş.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Beyin anevrizması nedeniyle takip edilen 32 yaşındaki erkek hastada beyin damarlarından sızıntı şeklinde kanama olduğu ve subaraknoid aralıkta ilerleme gösterdiği belirleniyor.
Bu hastada kanın subaraknoid aralıkta ilerleyebileceği <u>en alt</u> seviye aşağıdakilerden hangisidir?

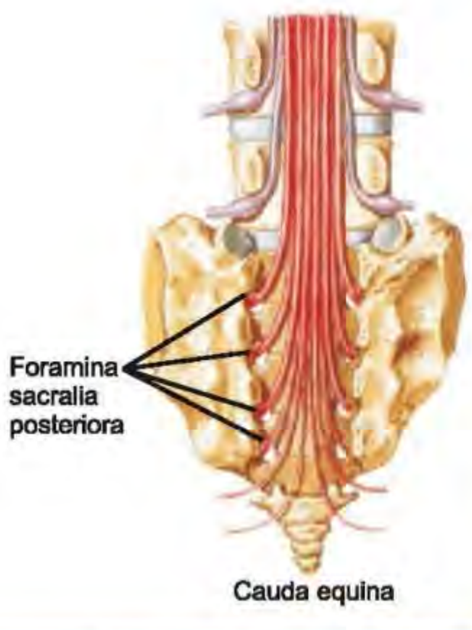
A) T12
B) L1
C) S2
D) Hiatus sacralis
E) Os coccygis

Doğru Cevap:C

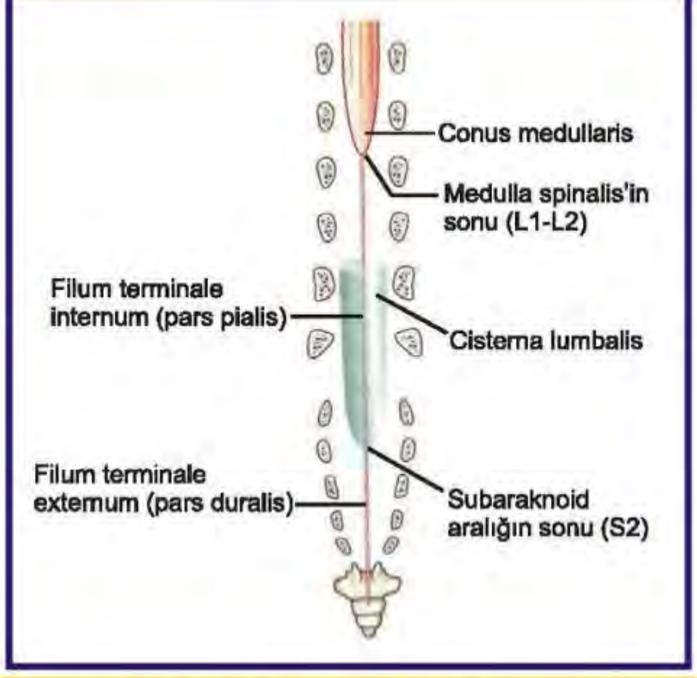
MEDULLA SPINALIS



- Foramen magnum'dan (birinci servikal spinal sinirin çıkış seviyesi, decussatio pyramidum'un hemen altından) başlar, L_1-L_2 arasındaki discus intervertebralis seviyesinde sonlanır.
- **Intumescentia cervicalis;** medulla spinalis'in **$C_{5(4)}$-T_1 segmentleri** (ya da aynı vertebralar) arası seviyede gösterdiği genişlemedir. En geniş C_6 segmentindedir.
- **Intumescentia lumbosacralis;** medulla spinalis'in **L_1-S_3 segmentleri** arası (ya da T_9-T_{12} vertebralar arası) seviyede olan genişlemedir. En geniş S_3 segmentindedir.
- **Canalis centralis;** gri cevherin ortasındadır, conus medullaris'e yakın ventriculus terminalis (5. ventrikül) ile devamlıdır. İçerisinde BOS bulunur.
- **Conus medullaris;** medulla spinalis'in alt ucunda yer alan koni şeklindeki daralmadır. **L_1** vertebranın, foramen vertebrale'si içindedir.
- **Cauda equina;** L_1 segmentinden sonraki (lumbosakral) segmentlerden çıkan iki taraf kökler, conus medullaris'in aşağısında at kuyruğuna benzer görünümü oluştururlar.
- **Filum terminale;** conus medullaris'ten başlayan bu uzantı yaklaşık 20 cm uzunluğundadır. S_2 seviyesine kadar uzanan ilk 15 cm lik parçası, **pars pialis (filum terminale internum)** olarak bilinir ve pia mater kalıntısı tarafından oluşturulur. Filum terminale'nin son 5 cm lik parçasına **pars duralis (filum terminale externum, lig. coccygeum)** denir ve esas olarak dura mater kalıntısı tarafından oluşturulur. Subaraknoid boş



Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 223



- **Conus medullaris sendromu;** genellikle tümörler nedeniyle olur. Bağırsak ve mesane fonksiyonları bozulur. İdrar tutamama, konstipasyon ve bozulmuş ereksiyon ve ejakulasyonla karakterizedir. S_2-S_4 segmentlerinin tutulmasına bağlı, simetrik olarak; anal, perianal, genital organlar, gluteal bölgeler ve uylukların arka üst bölümlerinde duyu kaybı olur **(saddle anestezi).**
- **Cauda equina sendromu;** lumbosakral sinir kökleri tutulur. Erken belirti, tutulan sinir kökleri ile ilgili dermatom alanlarındaki ağrıdır. Ek olarak, alt motor nöron felci belirtileri de olur. Mesane ve bağırsak fonksiyonlarında bozulma ve seksüel disfonksiyon ortaya çıkabilir.

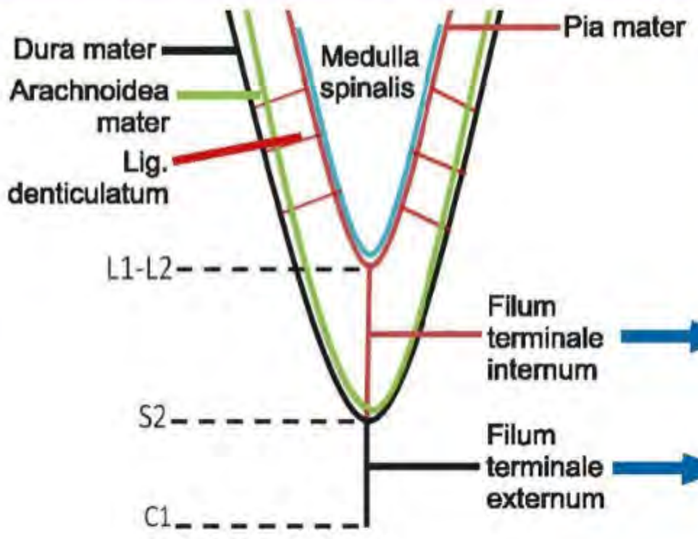
Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Beyin anevrizması nedeniyle takip edilen 32 yaşındaki erkek hastada beyin damarlarından sızıntı şeklinde kanama olduğu ve subaraknoid aralıkta ilerleme gösterdiği belirleniyor.
Bu hastada kanın subaraknoid aralıkta ilerleyebileceği <u>en alt</u> seviye aşağıdakilerden hangisidir?

A) T12
B) L1
C) S2
D) Hiatus sacralis
E) Os coccygis

Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 178



Medulla spinalis	L_1-L_2
Pia mater	L_1-L_2
Dura mater	S_2
Arachnoidea Mater	S_2
BOS	S_2

S2'ye kadar olan (BOS içinde) pia mater uzantısı.

S_2'den sonra olan (BOS dışında) Yapısında:
- Pia
- Arachnoid
- Dura

Sonlanma kısmına: Lig. cocygeum

BOS DOLAŞIMI

BOS ÜRETİMİ

Damar
Ependim hücreleri
Üzerlerini örten iki yaprak pia } **plexus choroideusda olmaktadır.**

Tela choridea: Özelleşmiş pia materdir.

PLEX. CHOROIDEUS'UN OLDUĞU YERLER

Lateral ventriküllerin temporal-santral parçalarında
Üçüncü ventrikül çatısında
Dördüncü ventrikül arka duvarında

BOS EMİLİMİ

Günde yaklaşık 500ml BOS üretilir.
MSS'de bulunan BOS hacmi ise: 150ml
(15-40ml ventriküllerde bulunur).

Üretilen BOS'un önemli bir kısmı emilmelidir.

Emilimi sağlayan en önemli yapı: **villi arachnoidea'lardır**

Subdural boşluktan ilerlerler, durayı delip **en fazla sinus saggitalis superior'a** açılırlar.

Vililerin kümeleşmiş haline **granulationes arachnoidales-pacchioni korpüskülleri denir.**

Bos Emilimini sağlayan yapılar:
1. **Vili arachnoidea: En önemlisi**
2. **Kranial sinirler perinöral aralığına**
3. **Firekt venöz açılım**
4. **İç kulak perilenfa**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Prostat bezi salgı kanallarının esas boşalma yeri aşağıdakilerden hangisidir?

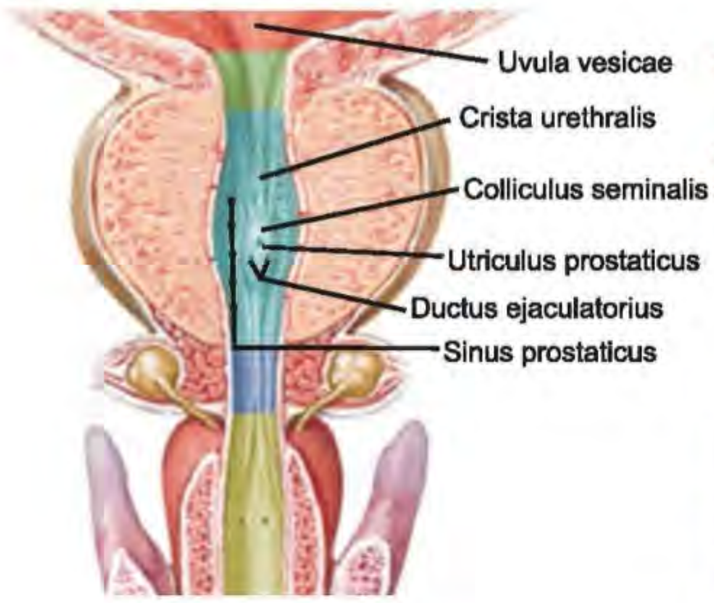
A) Sinus prostaticus
B) Utriculus prostaticus
C) Pars spongiosa urethrae
D) Pars membranacea urethrae
E) Ductus ejaculatorius

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

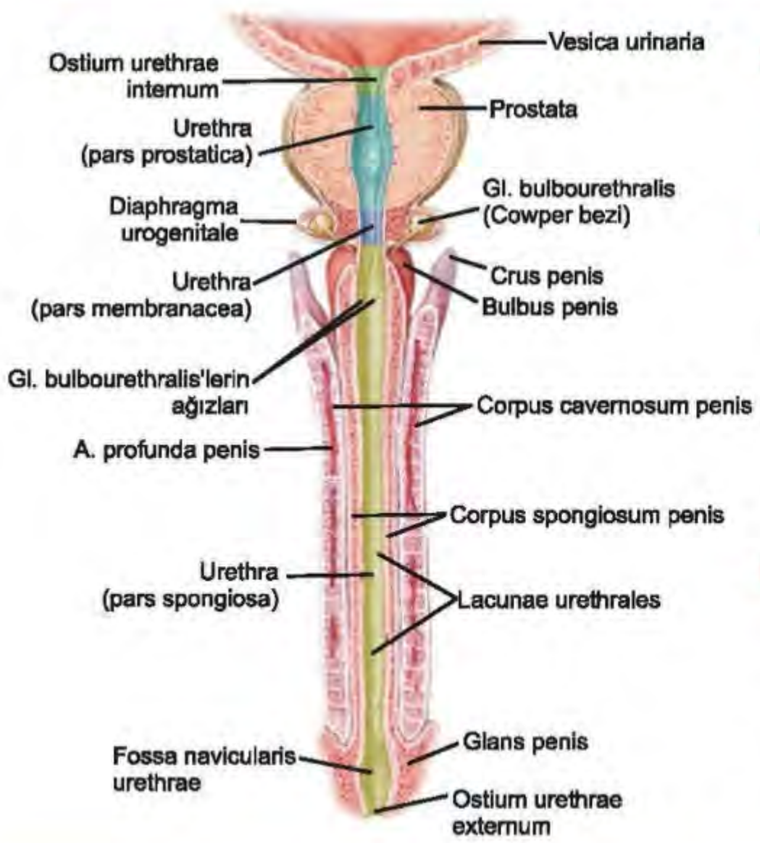
ERKEK URETRA'SI



1. **Pars intramuralis;**
   M. sphincter urethrae internus denilen düz kas kuşatır.
2. **Pars prostatica;**
   En geniş ve **en fazla dilate** olabilen bölümdür.
   - **Crista urethralis;** arka duvardaki kabartıdır.
   - **Colliculus seminalis (verumontanum);** Crista urethralis'in ortasındaki kabartıdır.
   - **Utriculus prostaticus (vagina masculina);** Colliculus seminalis'in tam ortasında bulunur.
   - **Sinus prostaticus;** prostat bezinin kanalları açılır.

Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 209

- Prostat bezi kadın uretrasının yanlarında bulunan **parauretral bezler**'e (Skene bezleri) karşılık gelir.
- Glandula bulbourethralis (Cowper), kadında **glandula vestibularis major**'e (Barholin) karşılık gelir.
- Utriculus prostaticus (vagina masculina), kadında **vagina**'ya karşılık gelir.
- Colliculus seminalis, kadında **hymen**'e karşılık gelir.



3. **Pars membranacea (intermedia);**
   - **Diaphragma urogenitale**'dedir.
   - M. sphincter urethrae externus tarafından kuşatılır.
   - **Gl. bulbourethralis**'ler her iki tarafında yer alır.
4. **Pars spongiosa;**
   - **Corpus spongiosum penis** içinde yer alır.
   - Ostium urethrae externum'da biter.
   - **Gl. bulbourethralis**'ler, bu parçaya açılır.
   - Üretral bezlerin kanalları da bu parçaya açılır.
   - **Fossa navicularis urethrae;** son bölümde yer alan ve glans penis içindeki genişlemesidir.

Üretra, dört yerde darlık gösterir.

- Başlangıcında (ostium urethrae internum)
- Pars membranacea (pars intermedia); **ikinci en dar yeridir.**
- Fossa navicularis urethrae'nin arka kısmı
- Ostium urethrae externum; **en dar yeridir**.

- **M. sphincter urethrae internus;** mesane boynunu ve preprostatik üretra'yı sarar ve kontrol eder. Düz kaslardan oluşan bu sfinkter, **otonom sinir sisteminin** kontrolü altındadır.
- **M. sphincter urethrae externus;** çizgili kastır. **M. transversus perinei profundus'un parçasıdır.** Üretra'nın membranöz parçasını kuşatır. **N. pudendus**'un dalı olan **n. perinealis** tarafından uyarılır.

İLGİLİ NOTLAR

Beklediğimiz ve yine nokta atışıyla yakaladığımız bir başka soru. Sorunun spot bilgisini notumuza yazmışız desek yanlış olmaz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Prostat bezi salgı kanallarının esas boşalma yeri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sinus prostaticus
B) Utriculus prostaticus
C) Pars spongiosa urethrae
D) Pars membranacea urethrae
E) Ductus ejaculatorius

Doğru Cevap:A

EPIDIDYMIS

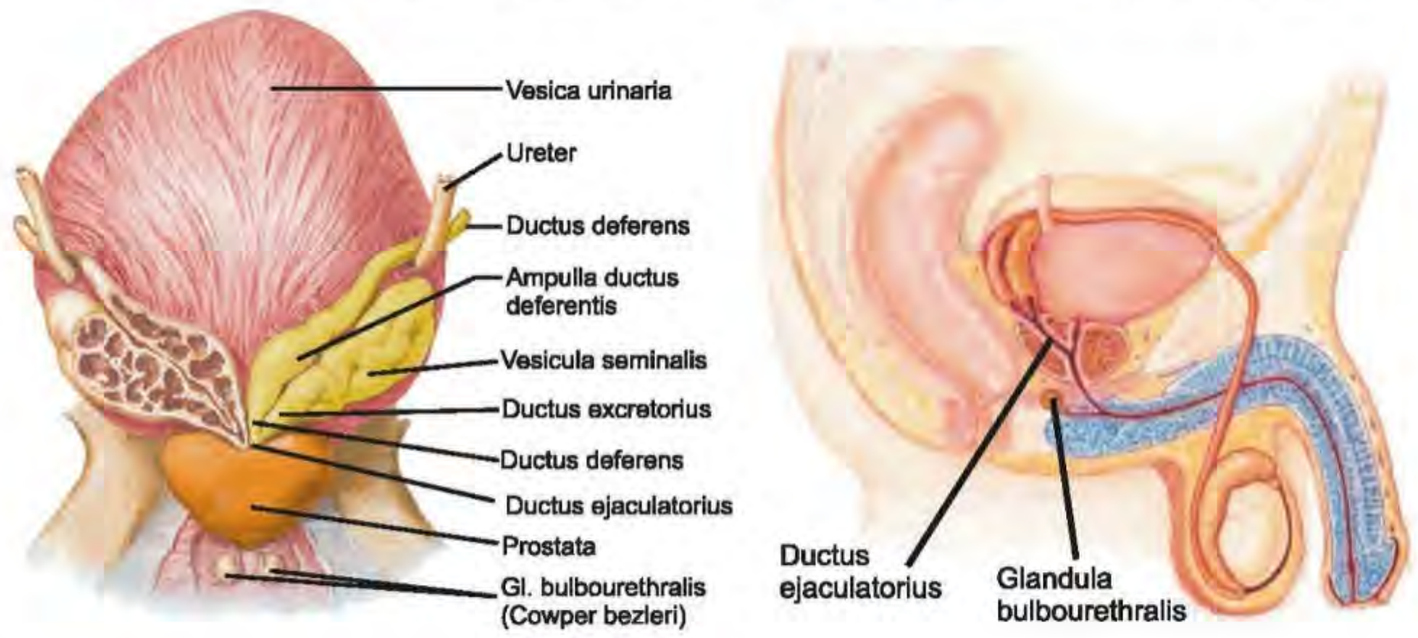
- Sperm'lerin fonksiyonel olarak son olgunluğuna eriştiği, hareket yeteneği kazandığı ve kısmen depo edildiği yerdir.
- Yaklaşık 4 cm uzunluğunda tek bir kanal yumağıdır **(ductus epididymis)**. Açıldığında uzunluğu 6 metreyi geçer.

DUCTUS DEFERENS (VAS DEFERENS)

- Funiculus spermaticus içindedir. Ductus epididymis'in devamı olarak cauda epididymis'ten başlar.
- Ampulla ductus deferentis spermlerin esas depolandığı yerdir.
- Üreter'i ve a.v. iliaca externa'ları **önden**; a.v. epigastrica inferior'ları önce dış sonra **arka** tarafından çaprazlar.

GLANDULA VESICULOSA (GLANDULA SEMINALIS, VESICULA SEMINALIS)

- Mesane ile rektum arasında bulunur. Ejakulat (semen)'ın en büyük bölümünü bu bezin salgısı oluşturur (yaklaşık %60).
- **Ductus excretorius** denilen kanalı, **ductus deferens**'le birleşerek **ductus ejaculatorius** adı ile prostatik üretra'daki colliculus seminalis'e veya utriculus prostaticus'a açılır.
- Salgısı spermatozoa'ları aktive eder. Spermium'ların beslenmesi için gerekli maddeleri (fruktoz) içerir. İçeriğindeki maddeler ile kadın genital traktus'unda immünsüpresif etkiye sahip olduğundan fertilizasyonda çok önemlidir.



GLANDULA PROSTATICA (PROSTATA)

- Mesane boynu altında bulunur. Inferolateral yüzü m. levator ani (m. pubococcygeus) ile komşudur.
- Erkek üreme sisteminin **en büyük** aksesuar bezidir. Prostat salgısı spermium'ların motilitesini ve uzun süre canlı kalmasını sağlayan spermin isimli bir madde içerir.

Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 213

- Kanalları prostatik üretra'daki colliculus seminalis'in her iki yan tarafında bulunan **sinus prostaticus**'a açılır.
- Beslenmesi **a. vesicalis inferior** (a. vaginalis'in karşılığıdır) dalları ile sağlanır.
- **Lenfatikleri:** Nodi iliaci interni, n.l. externi, sacrales ve obturatorii'ye dökülür.

GLANDULA BULBOURETHRALIS (COWPER BEZLERİ)

- **Derin perine aralığında** (diaphragma urogenitale), membranöz üretra'nın her iki tarafında bir çift bezdir.
- Kanalları, **spongioz üretra'nın** proksimal parçasına açılır.
- Kadınlardaki **glandula vestibularis major'ların (Bartholin bezleri)** karşılığıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Prostat bezi salgı kanallarının esas boşalma yeri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sinus prostaticus
B) Utriculus prostaticus
C) Pars spongiosa urethrae
D) Pars membranacea urethrae
E) Ductus ejaculatorius

Doğru Cevap:A

ERKEK ÜRETRASI

ERKEK ÜRETRASI BÖLÜMLERİ

1. Pars intramuralis (preprostatica)

Mesane boynu – prostat bezi arasındadır.

M.spinhcter urethra internus kuşatır.

2. Pars prostatica

Prostat içerisinde kalan kısım.

En geniş ve dilatasyon kabiliyeti en fazla olan bölümüdür.

Glandula bulbourethralis (Cowper Bezi)

Pars membranacea bölümünde bulunur.

Pars spongiosa bölümüne açılır.

Kadınlarda glandula vestibularis major denilir.

3. Pars membranacea

Prostat – bulbus penis arasındadır.

Diaphragma ürogenitaledедir.

M.spinhcter urethra externus kuşatır.

Gl.bulbourethralis/cowper bezi iki yanında bulunur. Taşlar en çok burada takılır.

4. Pars spongiosa

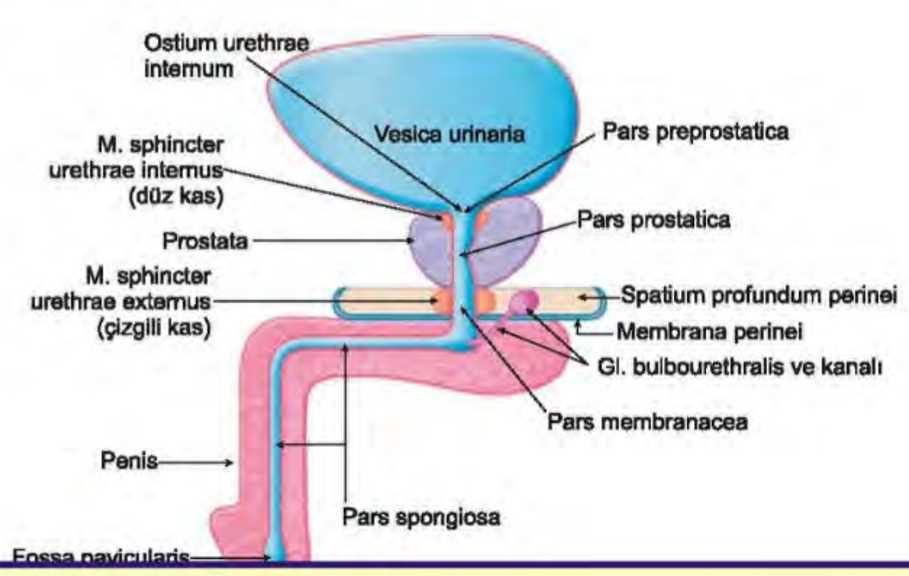
Copus spongiosum penis içerisinde kalan kısım

Ostium urethrae externum'la son bulur.

Gl.bulbourethralis buraya açılır.

Üretral bezlerin kanalı buraya açılır.

Glansta genişler **fossa navicularis adını alır.**



Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 317

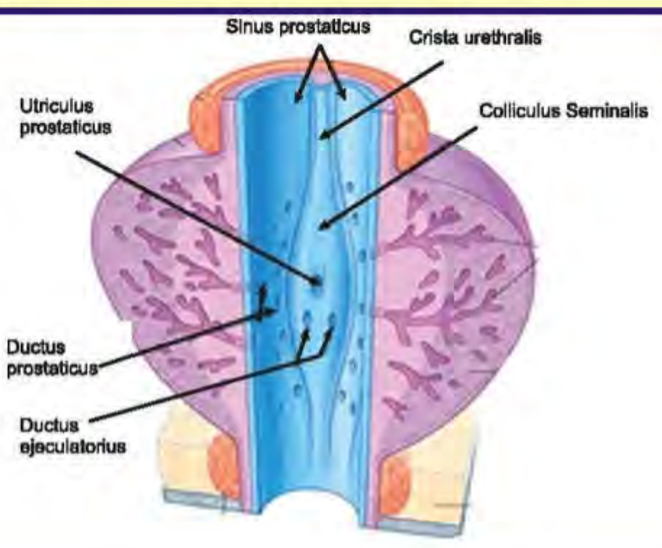
Pars prostatica

Arka duvarında **crista urethralis** denilen kabarıklık ve bunun her iki yanında **sinus prostaticus** bulunur.

Crista urethralis'in ortasındaki kabarıklığa **colliculus seminalis (verumontanum)**denir.

Ortasında **utriculus prostaticus**'un yarığı bulunur.

Utriculus prostaticus sinus urogenitalis'den gelişir ve **kadındaki vagina'nın** erkekteki embriyoner artığıdır **(vagina masculina)**.Bunun iki yanına **ductus ejaculatorius** açılır.



Şekilde görüldüğü ve derslerimizde de özellikle vurguladığımız üzere, **ductus prostatici (prostatik kanallar) sinus prostaticus'a açılır.** Sinus prostaticus, urethra prostatica'nın her iki yanında, **crista urethralis'in lateralinde** yer alan oluk şeklindeki bölgedir ve prostat bezinin salgısını taşıyan çok sayıdaki ductus prostaticus buraya açılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 7

7. Laringeal ayna ile indirekt laringoskopi yapılan bir hastada işlem sırasında aşağıdakilerden hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Plica aryepiglottica
B) Tuberculum corniculatum
C) Plica vestibularis
D) Incisura interarytenoidea
E) Tuberculum thyroideum superius

Doğru Cevap:E

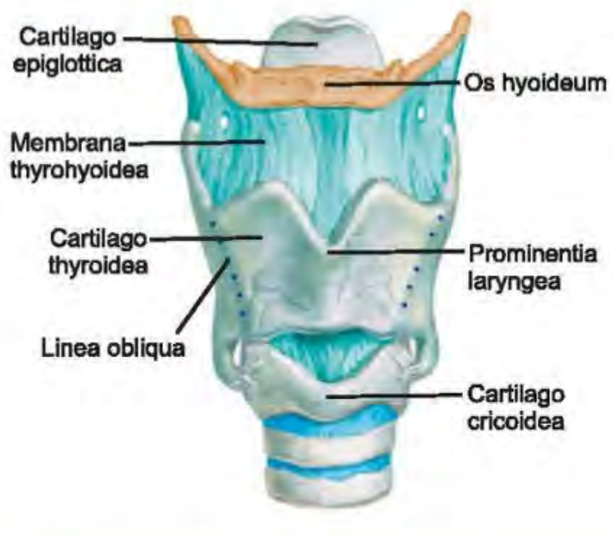
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

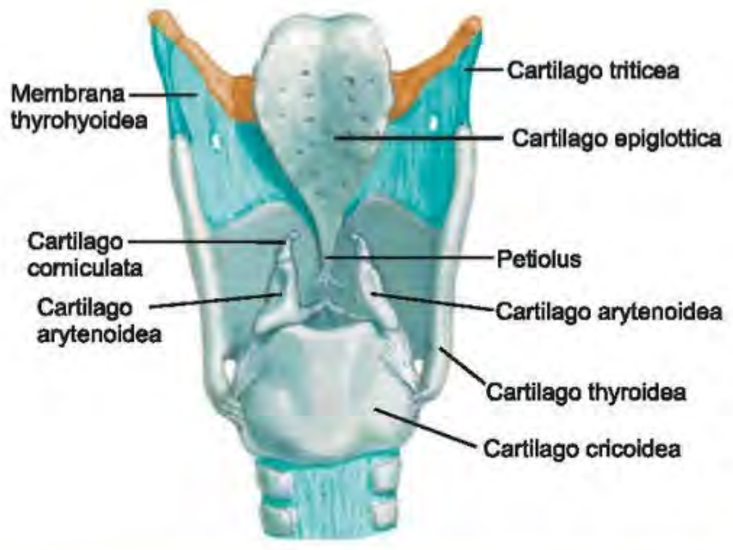
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

LARYNX

Ses ve solunum organıdır. C_3 (os hyoideum) ile C_6 (cartilago cricoidea) vertebralar arası seviyededir.

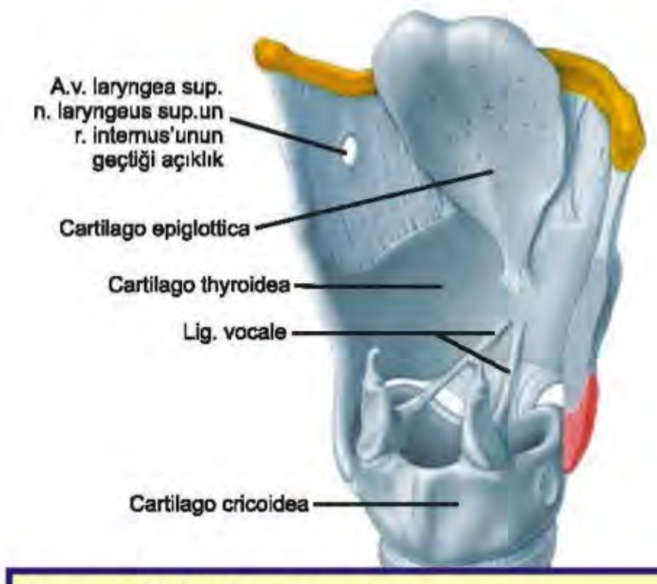
LARYNX KIKIRDAKLARI





Membrana thyrohyoidea'nın her iki yan tarafında bulunan açıklıklardan, **a.v. laryngea superior** ile **n. laryngeus superior'un r. internus**'u geçer. Membranın serbest arka kenarları içinde, **cartilago triticea** bulunur.

Tek kıkırdakları



- **Cartilago thyroidea**
  - **En büyük** larinks kıkırdağıdır.
  - **Linea obliqua;** m. sternothyroideus, m. thyrohyoideus ve m. constrictor pharyngis inferior tutunur.
  - **Prominentia laryngea** (Adam's apple, adem elması) isimli çıkıntı bu kıkırdaktadır.
- **Cartilago epiglottica**
  - **Petiolus epiglottidis** tiroid kıkırdağa tutunan dar sap şeklindeki kısmına denir.
- **Cartilago cricoidea** (C_6 seviyesindedir)
  - **En güçlü** ve **en kalın** larinks kıkırdağıdır.
  - Yüzük şeklinde olup, havayolu çevresinde **tam bir halka**

Temel Bilimler 7. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 126

Çift kıkırdakları

- **Cartilago arytenoidea; sesin oluşumundan sorumlu larinks kıkırdaklarıdır.** Cartilago cricoidea üzerinde otururlar. **Lig. vestibulare'ler ile lig. vocale'ler arkada bu kıkırdaklara, önde ise tiroid kıkırdağa tutunur.**
  - Proc. muscularis ve proc. vocalis isimli çıkıntılar ile fovea triangularis ve fovea oblonga isimli sığ çukurlar bulunur.
- **Cartilago corniculata;** cartilago arytenoidea üstünde yer alır.
- **Cartilago cuneiformis;** plica aryepiglottica içinde yer alır.
- **Cartilago triticea;** membrana thyrohyoidea'nın kalınlaşmış arka kenarları (lig. thyrohyoideum laterale) içinde yer alır.

İLGİLİ NOTLAR

Öncelikle soruya dolaylı olarak referans verdiğimizi belirterek başlayalım. Ancak hekimlik sanatının önemli bir kısmı, bildiğiniz gibi, karşımızdaki hikâyeden ayırıcı tanıya ve sonrasında da tanıya ulaşmaktır. Kitabımızda direkt olarak yazılmış olmasa da, bir hekim gözüyle soruya baktığımızda;
1) İndirekt laringoskopi ile vestibulum laryngis'i inceliyoruz.
2) Plica vestibularis ve plica vocalis ile plica aryepiglottica zaten mecbur görünecek.
3) Her üç plika da cartilago arytenoidea'ya tutunuyor (bu kısım kitabımızda yazılı), dolayısıyla cartilago arytenoidea'yı da görmemiz lazım.
4) Cartilago corniculata, cartilago arytenoidea'nın üzerinde bulunur (bu da kitabımızda yazılı), sadece kitabımızda "tuberculum corniculatum" şeklinde yazmamışız.
5) Zaten cartilago arytenoidea'ları gördüğümüzü biliyoruz, aralarındaki çentiğe incisura interarytenoidea denilir (Evet kitabımızda yazılı değil, ancak her hekim zaten "incisura=çentik terimini bilmeli)
Bu şekilde düşündüğümde sorunun ilk 4 seçeneğini eleyebiliyoruz.
Burada size kısaca bir soruya yaklaşım bilgisi de vermek istedik. Bu satırları okuyan meslektaşlarımız, belki bu yaklaşım sayesinde başka soruları da çözebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

8. Tonsilla palatina'nın beslenmesine aşağıdaki arterlerden hangisinin katılması <u>en az olasıdır</u>?

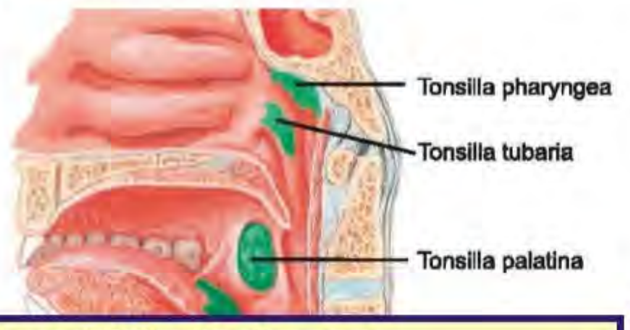
A) Arteria facialis
B) Arteria lingualis
C) Arteria palatina ascendens
D) Arteria pharyngea ascendens
E) Arteria alveolaris inferior

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

TONSILLA PALATINA

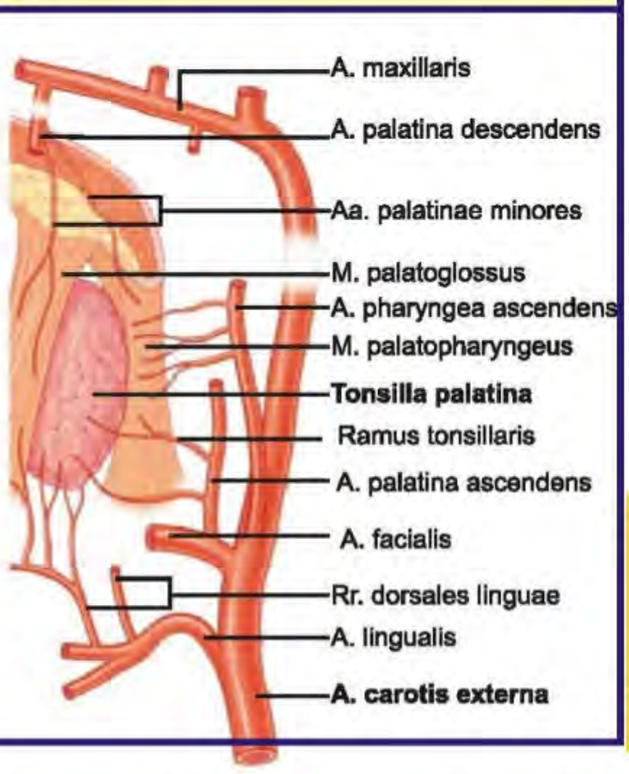


Fossa tonsillaris: Arcus palatopharyngeus ile arcus palatoglossus arasında yer alır. İçinde tonsilla palatina oturur.

Dış yüzü a. facialis, **arka-dış tarafı** a. carotis interna ile komşudur. Bez m. constrictor pharyngis superior üzerine oturur.

Lenfatikleri: Tonsilla palatina'nın afferent lenf damarları yoktur. Efferent damarları boyun derin lenf düğümleri ve nodus jugulo-digastricus'a dökülürler. **Nodus jugulo-digastricus** isimli bu lenf

Temel Bilimler 8. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 184



Temel Bilimler 8. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 184

Arterleri:

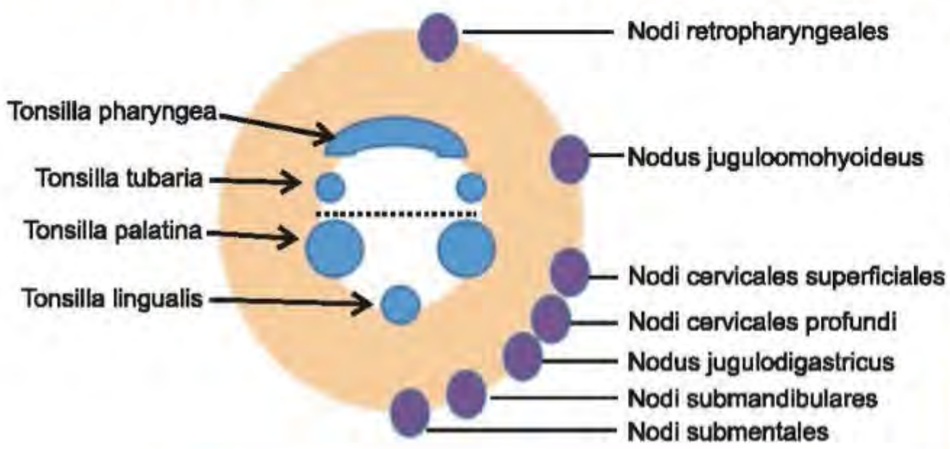
- Rr. tonsillares **(a. facialis);** esas arteridir.
- A. palatina ascendens **(a. facialis)**
- A. palatina descendens **(a. maxillaris)**
- A. pharyngea ascendens **(a. carotis externa)**
- Rr. dorsales linguae **(a. lingualis)**

Venleri: Tonsillar venler, plexus pharyngeus'a veya birleşip tek bir ven olarak v. facialis'e açılır.

Sinirleri: Duyusunu, başlıca **n. glossopharyngeus** ve kısmen de n. maxillaris'in dalları taşır.

- Tonsillektomi'lerde;
  - En çok kanayan ven, **v. palatina externa** (v. paratonsillaris)
  - En çok yaralanması görülen arter **a. facialis**
  - En çok zarar gören sinir **n. glossopharyngeus**
- N. glossopharyngeus, timpanik dalı ile orta kulak boşluğundan da duyu taşıdığından, tonsillit'lerde bazen kulakta da ağrı olabilir.

ANULUS LYMPHOIDEUS PHARYNGIS (WALDEYER'İN LENFATİK HALKASI)



Tonsilla pharyngea ve tonsilla lingualis tektir.

Üstte:
Tonsilla pharyngea (adenoid)
Yanlarda-üstte:
Tonsilla tubaria (Gerlach bademciği)
Yanlarda-altta:
Tonsilla palatina
Altta:
Tonsilla lingualis

Tonsilla tubaria tuba auditiva'nın ağzı ile komşudur. Fazla büyürse kanalın ağzını tıkayıp **sağırlığa** neden olur.

İLGİLİ NOTLAR

Kitabımızdaki gerek **şekil** gerekse **teorik bilgi**, soruyu nasıl da **kolaylıkla çözdürüyor** öyle değil mi?

Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

8. Tonsilla palatina'nın beslenmesine aşağıdaki arterlerden hangisinin katılması <u>en az olasıdır</u>?

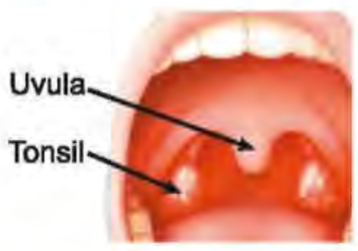
A) Arteria facialis
B) Arteria lingualis
C) Arteria palatina ascendens
D) Arteria pharyngea ascendens
E) Arteria alveolaris inferior

Doğru Cevap:E

Tonsillektomi sırasında en çok kanayan arter besleyici arteri olan **a. facialis'dir.**

Temel Bilimler 8. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 286

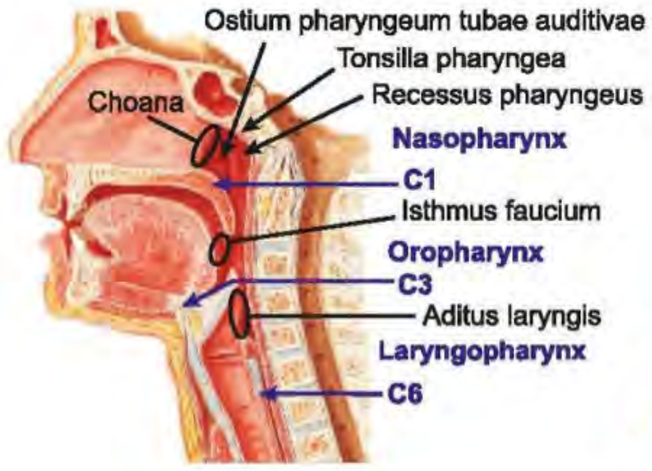
Sinirleri: Plexus pharyngeus dan çıkan dallardır. Duyusunu alan **esas sinir n.glossopharyngeus**



Arterleri

- A.facialis ramus tonsillaris **esas arteridir**
- A.palatina ascendes (a.facialis dalı)
- A.palatina descendes (a.maxillaris dalı)
- A.pharyngea ascandes (a.carotis externa dalı)
- A.dorsalis lingua (a.lingualis dalı)

PHARYNX



NASOPHARYNX: V_2

- **Choana** ile **nasal cavite'ye** bağlanır.
- **Arka duvarında**: **Tonsilla adenoidea** bulunur.
- Adenoidin laterinde: **Tuba auditiva** bulunur.
- Tuba Auditiva yakınlarında tonsilla tubarium (Gerlach bademciği) bulunur.
- Recessus pharyngeus: Nazofarinks kanserlerinde büyüyen Rouvier lenf nodu yer alır.

Nasopharynx'te 2 adet tonsil vardır;

- **Tonsilla adenoidea**
- **Tonsilla tubaria**

OROPHARYNX: IX

- **Isthmus faucium** aracılığı ile ağız boşluğuna açılır.
- **Isthmus pharyngeum** ise nasopharynx ve oropharynx arasında geçit görevi gören darlığa verilen isimdir.

LARYNGOPHARYNX: X

- Larinksin arkasındadır.
- **Auditus laryngis aracılığı ile larinks boşluğuna bağlanır.**



Recessus priformis

Larygnopharynx ve aditus larynx arasındaki çıkmaz.

Plica nervi laryngei

Recessus priformisi örten **mukozanın kabartısı** içerisinde: **N.laryngeus superior ramus internus** bulunur.

PHARYNX'IN KASLARI

İnternal – konstriktör kaslar

- M.constrictor pharyngis superior
- M.constrictor pharyngis medius
- M.constrictor pharyngis inferior

Plexus pharyngeus
Fascia buccopharyngea

Eksternal -levator kaslar

- M.stylopharyngeus
- M.salpingopharyngeus
- M.palatopharyngeus

Plexus pharyngeus
M.stylopharyngeus: N.glossopharyngeus tarafından innerve olur.

Plexus pharyngeus: 9+10+11+ ganglion servicale superior. Constrictör medius üzerinde oluşur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. Abdominal manyetik rezonans görüntülemede L1 seviyesinde kitle saptanan bir hastada kitlenin aortun ön yüzünden ayrılan arteriyel bir yapıya bası yaptığı ve bu arterin de hemen altından geçen veni etkilediği tespit ediliyor. Bu etkilenmeye bağlı olarak fındıkkıran (nutcracker) sendromu geliştiği ve ilgili vendeki kan akımının engellendiği belirleniyor.
Bu hastada aşağıdakilerin hangisinde arteriyel beslenmenin etkilenmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Appendix vermiformis
B) Sol böbrek
C) Colon ascendens
D) Flexura coli dextra
E) Colon descendens

Doğru Cevap:E

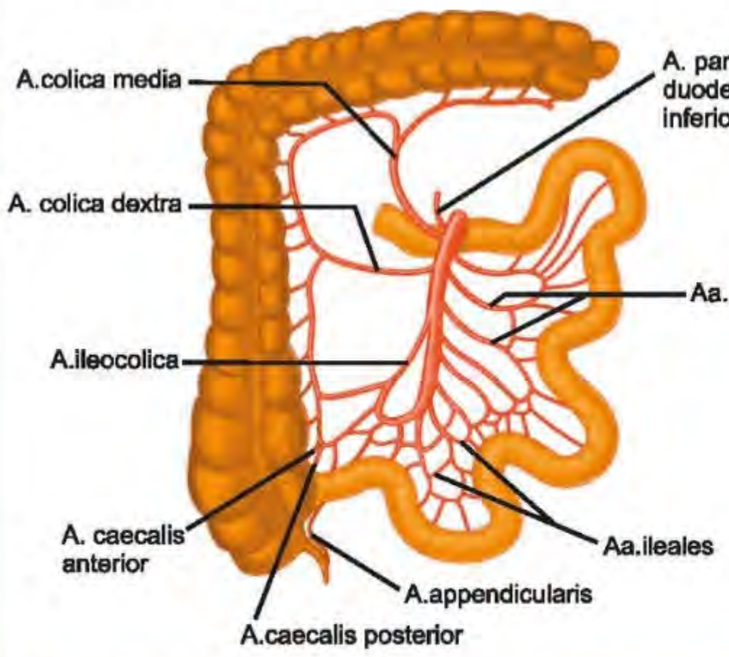
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 163

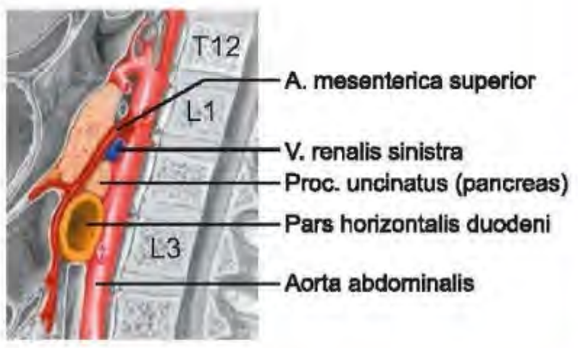
A. MESENTERICA SUPERIOR

- Colon transversum'un sağ 2/3'ü veya flexura coli sinistra'ya (orta-arka bağırsak sınırıdır) kadar olan orta bağırsak (midgut) organlarını besler. Duodenum'un ikinci parçasının ortalarından başlayarak, colon transversum'un 2/3'lük sağ bölümüne (veya flexura coli sinistra'ya) kadar olan sindirim kanalı bölümünü besler.



Dalları

- **A. pancreaticoduodenalis inferior**; ilk dal.
- **Aa. jejunales**
- **Aa. ileales**
- **A. ileocolica;** a. appendicularis'i verir.
- **A. colica dextra**
- **A. colica media**

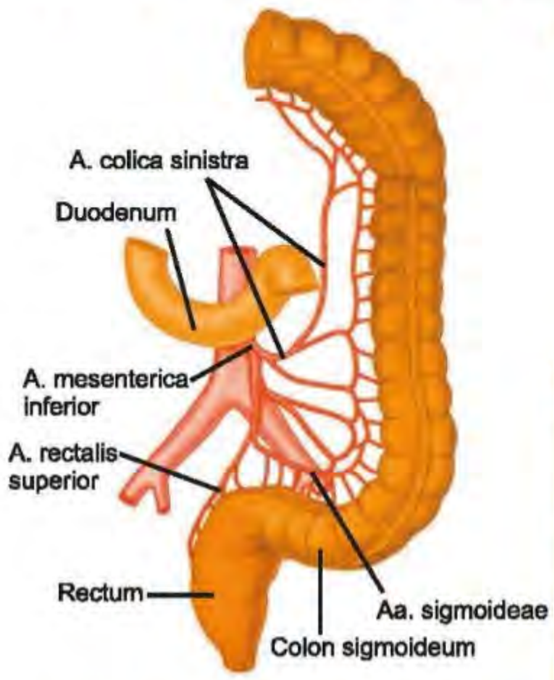


Sol renal ven seyri sırasında a. mesenterica superior'un arkasından geçer ve a. mesenterica superior ile aorta abdominalis arasında sıkışabilir **(Nutcracker sendromu)**.

Pars horizontalis duodeni aorta abdominalis ile a. mesenterica superior arasında sıkışarak intestinal obstrüksiyona sebep olabilir **(SMA sendromu, Wilkie sendromu).**

A. MESENTERICA INFERIOR

- Arka bağırsak (hindgut) organlarını besler.



Dalları

- **A. colica sinistra**
- **Aa. sigmoideae**;
  Mesocolon sigmoideum'un yaprakları arasındadırlar.
- **A. rectalis superior;**
  A. mesenterica inferior'un devamıdır.
  Linea pectinata'ya kadar rectum ve canalis analis'i besler.
  Rectum'un esas arteridir.

- **Riolan anastomozu (arkı);** a. mesenterica inferior'un **a. colica sinistra** dalı ile a. mesenterica superior'un **a. colica media** dalı arasındadır.
- **A. marginalis coli (Drummond'un marginal arteri);** a. ileocolica, a. colica dextra, a. colica media, a. colica sinistra ve aa. sigmoideae'nin en üstte olanının anastomozları ile oluşturulan arteryel bir kemerdir. A. mesenterica superior tıkanıklıklarında, a. mesenterica inferior, tıkalı arterlerin beslediği organlarda beslenmeyi devam ettirir.

- Kolon boyunca bazı **kritik potansiyel beslenme bozukluğu** olan bölgeler tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlileri;
  - **Griffith noktası;** flexura coli sinistra (A. colica media - A. colica sinistra)
  - **Sudeck kritik noktası;** rektosigmoid bileşke (Sonuncu a. sigmoidea - A. rectalis superior)

İLGİLİ NOTLAR

Tek bir sayfada soruyu çözmek için gerekli tüm bilgiler yer alıyor. Bundan sonra yapılacak tek şey doğru seçeneği işaretlemek

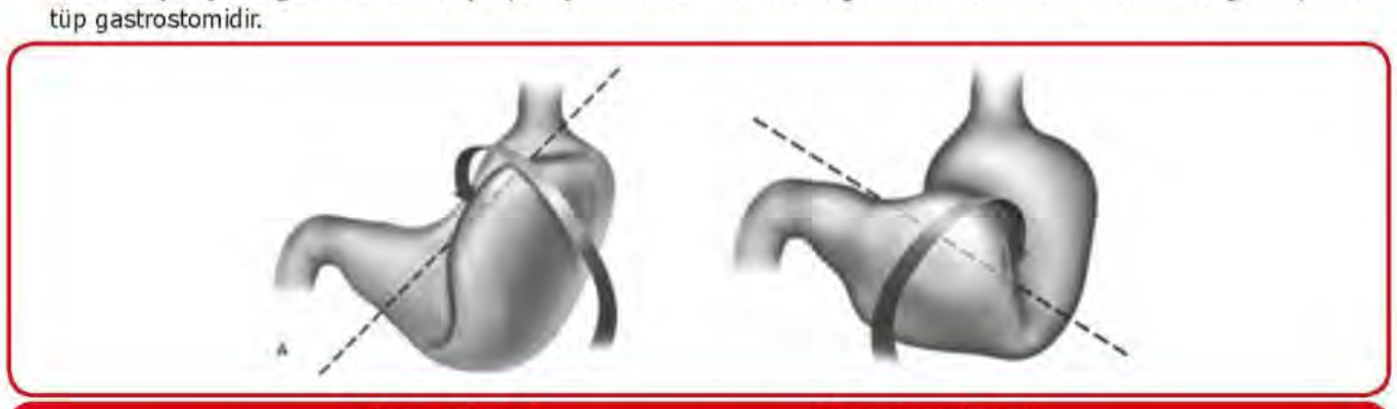
Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. Abdominal manyetik rezonans görüntülemede L1 seviyesinde kitle saptanan bir hastada kitlenin aortun ön yüzünden ayrılan arteriyel bir yapıya bası yaptığı ve bu arterin de hemen altından geçen veni etkilediği tespit ediliyor. Bu etkilenmeye bağlı olarak fındıkkıran (nutcracker) sendromu geliştiği ve ilgili vendeki kan akımının engellendiği belirleniyor.
Bu hastada aşağıdakilerin hangisinde arteriyel beslenmenin etkilenmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Appendix vermiformis
B) Sol böbrek
C) Colon ascendens
D) Flexura coli dextra
E) Colon descendens

Doğru Cevap:E

- **Sekonder gastrik volvulus,** en sık görüleni **paraözofageal herni** olan diğer anatomik anormalliklerin sonucudur
- **Borchardt triadı** tanımlanmıştır; **ani başlayan şiddetli üst karın ağrısı, tekrarlayan öğürme ancak kusamama ve nazogastrik tüpün takılamaması** triadı oluşturur.
- **Akut volvulus cerrahi acildir. NG dekompresyon hemen yapılmalıdır** ve bu bazen **midenin kendiliğinden düzelmesini** sağlayabilir. Cerrahi riski yüksek olan hastalarda açık cerrahi yerine mideyi sabitlemek için, **perkütan endoskopik yolla gastrostomi tüpü** yerleştirilebilir. Cerrahi tedavi genellikle volvulusun düzeltilmesi gastropeksi ve tüp gastrostomidir.



Organoaksiyal Mezenteroaksiyal

WILKIE SENDROMU (SUPERİOR MEZENTER ARTER SENDROMU)

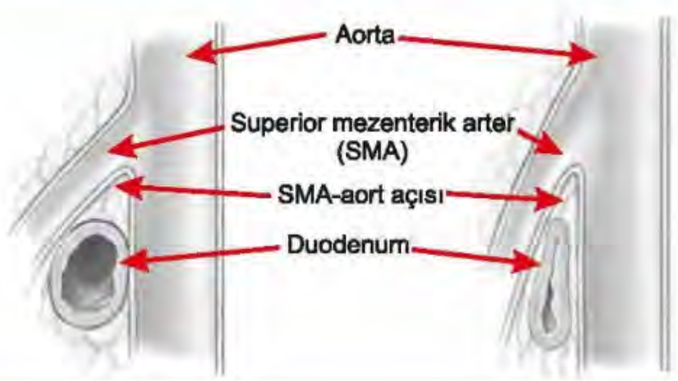
- ✓ **Duodenum 3. kısmının** superior mezenterik arter tarafından kompresyonu sonucu **duodenal obstrüksiyon bulgularının ortaya çıkmasıdır.**
- ✓ Aort ile SMA arasındaki açı 25°'den dardır.
- ✓ **Hızlı kilo kaybı** (retroperitoneal yağ yastıkçıklarının kaybı) ve **vertebranın hiperekstansiyonu** (skolyoz operasyonu ve gövde alçıları) sonucunda ortaya çıkar.
- ✓ Klinik bulgular; yemeklerden sonra epigastriumda dolgunluk hissi, bulantı, kusma ve kusmakla yakınmaların geçmesidir.

Tanı

- ➢ Baryumlu grafiler ve anjiyografi ile tanı konur.

Tedavi

- ➢ Akut semptomlar varlığında NGT takılır; sıvı elektrolit tedavisi yapılır; süpin (sırtüstü) pozisyondan kaçınmak gerekir. Medikal tedavi başarısızsa **duodenojejunostomi** yapılır.



Temel Bilimler 9. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 211

NUTCRACKER (FINDIKKIRAN) SENDROMU

- ✓ Sol renal venin, aort ve SMA arasında sıkışması durumudur. Daha çok sağlıklı ve zayıf 30-40 yaşındaki kadınlarda ortaya çıkar.
- ✓ **Sol bel ve karın ağrısı Nutcracker sendromunun** en yaygın belirtileridir. Kadınlarda **karın alt bölümlerinde ağrı, ağrılı adet görme ve idrar yaparken yanma ya da ağrı** olabilirken, erkeklerde **sol testiste ağrı ve testis çevresinde varislerle karakterize varikosel** olabilir. Tedavide endovasküler yöntemlerle sol renal ven içerisine metalik stent yerleştirilebilir.
- ✓ **Ameliyatla sol renal venin yerinin değiştirilmesi genellikle en iyi sonuç veren cerrahi girişim şeklidir.**

Nutcracker sendromu tanımı vaka olarak açıkça verilmiş olup SMA'nın beslediği organlar açık açık yazılmıştır. Colon descendens ise IMA ile beslendiği görülmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. Abdominal manyetik rezonans görüntülemede L1 seviyesinde kitle saptanan bir hastada kitlenin aortun ön yüzünden ayrılan arteriyel bir yapıya bası yaptığı ve bu arterin de hemen altından geçen veni etkilediği tespit ediliyor. Bu etkilenmeye bağlı olarak fındıkkıran (nutcracker) sendromu gelişiği ve ilgili vendeki kan akımının engellendiği belirleniyor.
Bu hastada aşağıdakilerin hangisinde arteriyel beslenmenin etkilenmesi <u>en az olasıdır</u>?

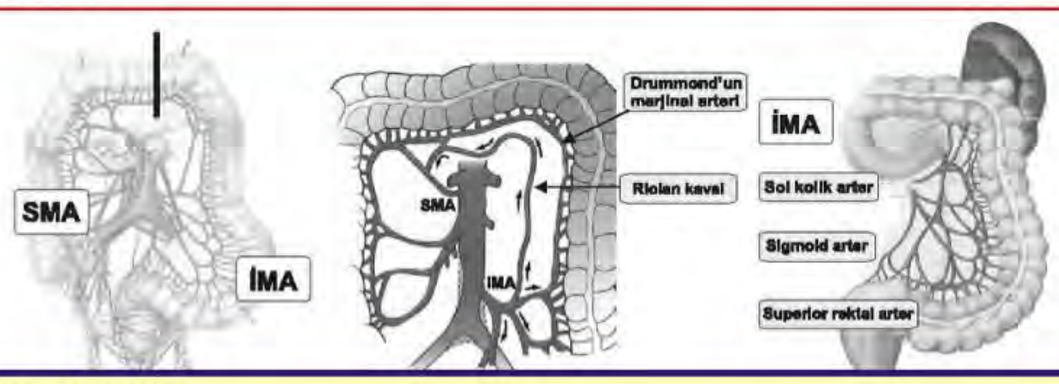
A) Appendix vermiformis
B) Sol böbrek
C) Colon ascendens
D) Flexura coli dextra
E) Colon descendens

Doğru Cevap:E

20 KOLON ve REKTUM HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ

KOLON VE REKTUM ANATOMİSİ

- Kolonun ortalama uzunluğu 90-150 cm arasındadır. İleoçekal valvden rektuma uzanır.
- Çekum 6-7 cm, asendan kolon 12,5-20 cm, transvers kolon 40-50 cm, inen kolon 25-30 cm, sigmoid kolon 40 cm, rektum 12-15 cm ve anal kanal 4 cm uzunluğundadır.
- **Çıkan kolon, inen kolon, hepatik ve splenik fleksura retroperitoneal**dir. **Çekum, transvers kolon** ve **sigmoid ise intraperitoneal**dir.
- Kolon duvarı içerden dışarı mukoza, submukoza, iç sirküler kas tabakası, dış longitüdinal kas tabakası ve serozadan oluşur. Bağırsak mukozası glandüler yapı gösterir.
- **Pektinat çizgiden (dentat çizgi)** sonra mukoza tek katlı silendirik hücrelerden, önce küboid sonra da çok katlı yassı epitele (modifiye deri) döner.



Temel Bilimler 9. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 234

KOLON

Arterler

Superior mezenterik arter

- Aortadan çıkar. Transvers kolon distal 1/3'e kadar olan bölümü sular. **Dalları**; ileokolik, sağ kolik ve orta kolik arterlerdir.

İnferior mezenterik arter

- Aortadan çıkar. Distal kolonu besler. **Dalları; sol kolik arter, sigmoidal arterler** ve **superior rektal arterdir.**
- Superior ve inferior mezenterik arterler arasında Drummond'un marjinal arteri ve Riolan kavsi aracılığı ile bağlantılar vardır. **Drummond'un marjinal arteri,** kolonun mezenterik kenarı boyunca, çekokolik bileşkeden rektosigmoid bileşkeye kadar uzanır. Kolona yakın seyreder.

Kolonda arteriyel beslenmenin zayıf olduğu noktalar	
Griffith noktası	**Splenik köşede** İMA ile SMA'nın karşılaştığı böyle bir alandır.
Sudeck noktası	**Sigmoid kolonda** sigmoid ve süperiyor hemoroidal damarların karşılaştığı alandır.

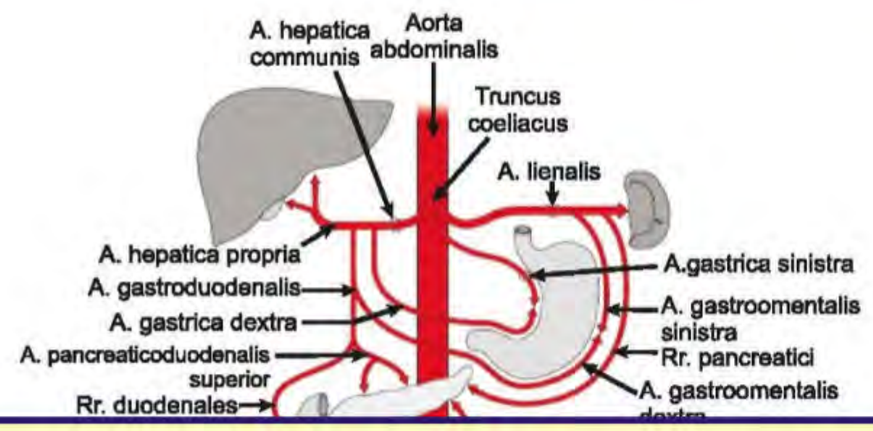
Anastomozlar
Çölyak trunk içinde
• **Barkow arkı:** Sağ gastroepiploik arter (gastroduodenal arter dalı) ile sol gastroepiploik arter (splenik arter dalı) arasındaki anastomoz
Çölyak trunk ile superior mezenter arter arasında
• Superior ve inferior pankreatikoduodenal arterler • **Bühler arkı:** SMA ile çölyak arter arasında embriyolojik kalıntı
Superior mezenter arter ile inferior mezenter arter arasında
• **Drummond'un marjinal arteri** (Kolonun mezenterik kenarında) • **Riolan arkı** (sol ve orta kolik arter arasında) • Meandering mezenter arter (genişlemiş Riolan)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. Abdominal manyetik rezonans görüntülemede L1 seviyesinde kitle saptanan bir hastada kitlenin aortun ön yüzünden ayrılan arteriyel bir yapıya bası yaptığı ve bu arterin de hemen altından geçen veni etkilediği tespit ediliyor. Bu etkilenmeye bağlı olarak fındıkkıran (nutcracker) sendromu geliştiği ve ilgili vendeki kan akımının engellendiği belirleniyor.
Bu hastada aşağıdakilerin hangisinde arteriyel beslenmenin etkilenmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Appendix vermiformis
B) Sol böbrek
C) Colon ascendens
D) Flexura coli dextra
E) Colon descendens

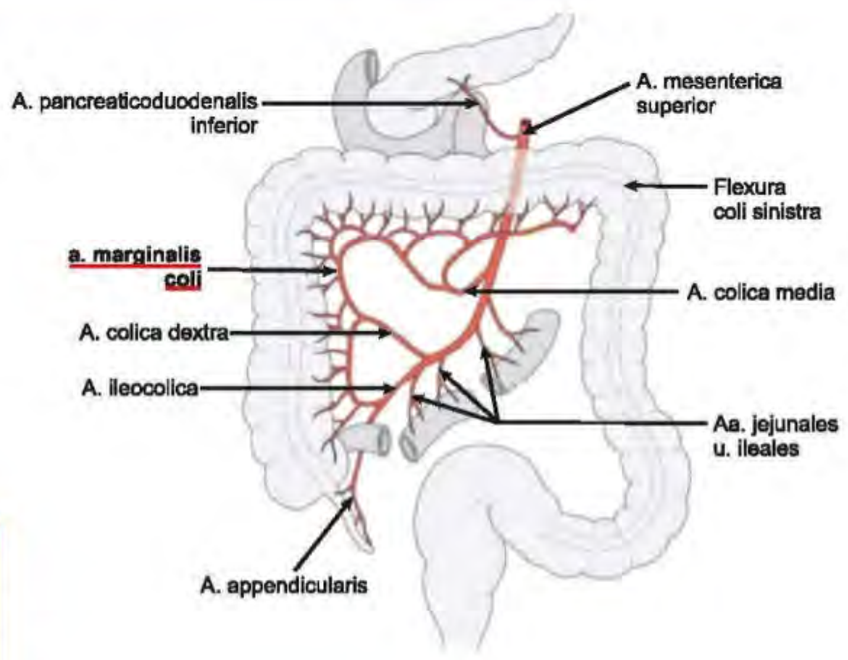
Doğru Cevap:E



Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 249

A.mesenterica superior

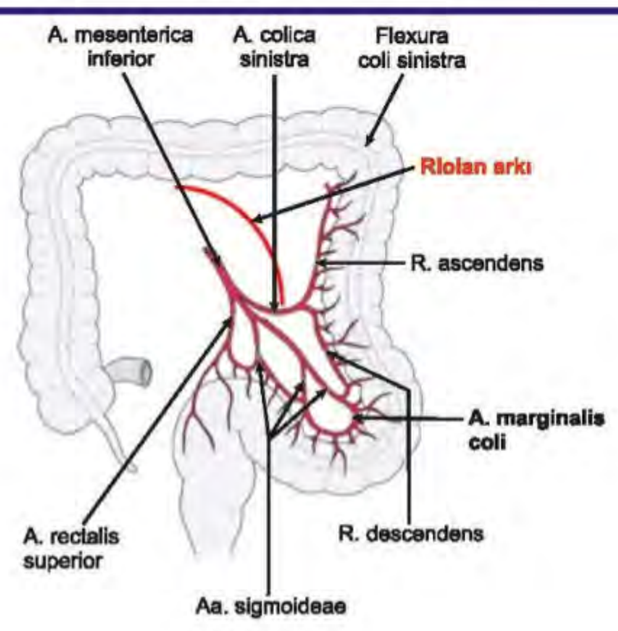
- A.pancreaticoduodenalis inferior
- Aa.jejunales
- Aa.ileales
- VAa.ileocolica
- A.caecalis ant. et post.
- A.appendicularis
- A.colica dextra
- A.colica media
- A.marginalis coli



A. marginalis colli (drummond arteri)

A.mesenterica superior – inferior arasında bağlantıyı sağlayan kolon duvarına yakın kollateralller.

A.mesenterica inferior



- A. colica sinistra
- Aa. sigmoideae
- A. rectalis superior
- A. marginalis coli

Riolan arkı

A. colica media'nın proksimal bölümünü a. colica sinistra'ya bağlayan arterdir.

Kolon boyunca bazı bölgelerde beslenme bozukluğu olabilecek yerler tanımlanmıştır.

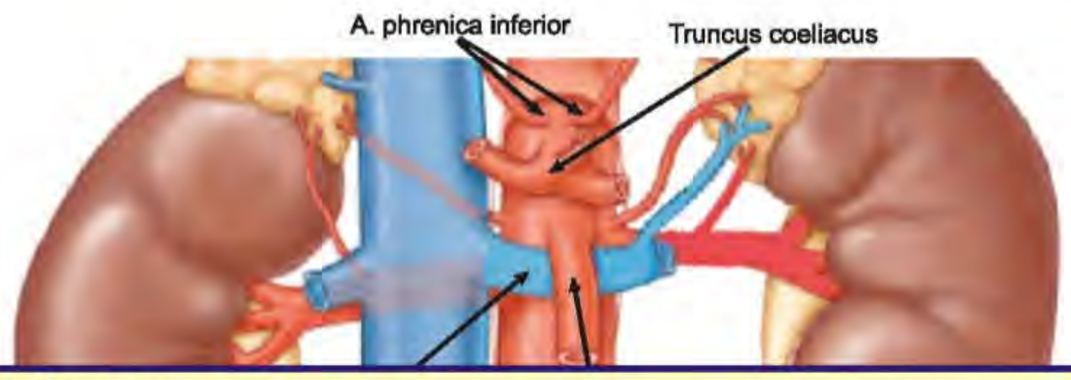
- **Griffith noktası; flexura coli sinistra**
- **Sudeck noktası; rektosigmoid bileşke**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. Abdominal manyetik rezonans görüntülemede L1 seviyesinde kitle saptanan bir hastada kitlenin aortun ön yüzünden ayrılan arteriyel bir yapıya bası yaptığı ve bu arterin de hemen altından geçen veni etkilediği tespit ediliyor. Bu etkilenmeye bağlı olarak fındıkkıran (nutcracker) sendromu geliştiği ve ilgili vendeki kan akımının engellendiği belirleniyor.
Bu hastada aşağıdakilerin hangisinde arteriyel beslenmenin etkilenmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Appendix vermiformis
B) Sol böbrek
C) Colon ascendens
D) Flexura coli dextra
E) Colon descendens

Doğru Cevap:E



Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 250

Nutcraker sendromu: Vena renalis sinistra, vena cava inferior'a doğru ilerlerken **arteria mesenterica superior, hemen üstünde ve önünde yer alır. Bu nedenle a.mesenterica superior'da oluşan bir anevrizma v.renalis sinistra'ya bası yapabilir.**

SMA, Wilkie sendromu; Pars horizontalis duodeni'nin SMA ve **aorta abdominalis** arasında sıkışması.

A.ILICA COMMUNIS

Abdominal aorta L4 bölgesine geldiğinde iki dala ayrılır:
- **A. iliaca communus dextra**
- **A. iliaca communus sinitra**

Ayrılma yerine **bifurcatio aorta** denir.

A. iliaca communis L_1-S_1 vertebralar arasında ki disk hizasına gelince iki ye ayrılır.

- **A. iliaca interna**
- **A. iliaca externa**

A.ILIACA INTERNA (HIPOGASTRIK ARTER)

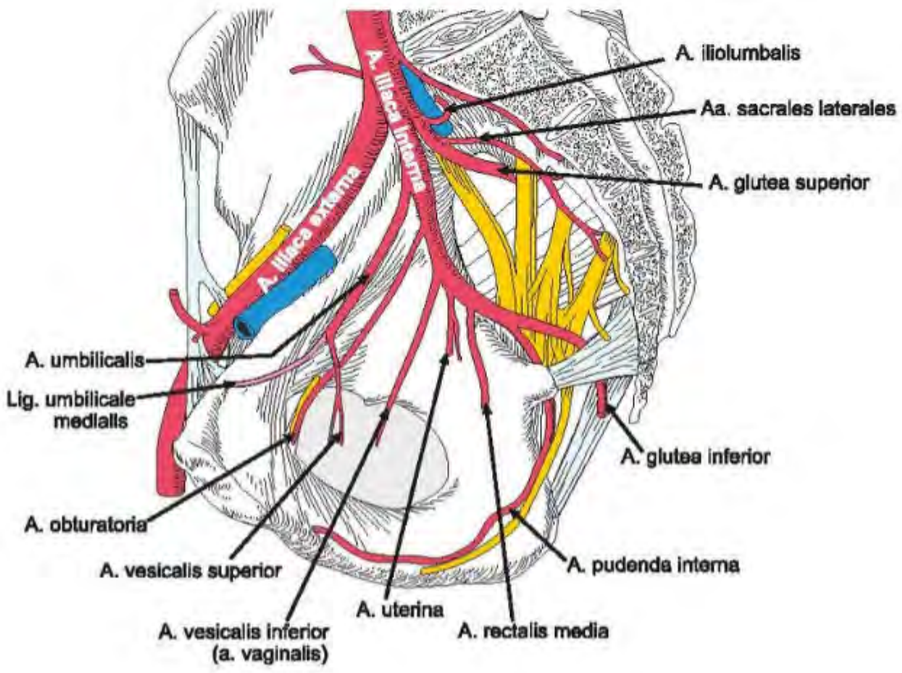
Truncus posteriordan ayrılanlar:

Pelvis duvarlarını, pelvis organlarını, gluteal bölgeyi ve perineumu besler.

A.iliolumbalis: M.spinalis son kısımdan çıkan spinal sinirleri besler.

A.sacralis lateralis: Canalis sacralis içindeki yapıları besler.

A.glutealis superior: Aİİ'nın **en büyük** dalıdır. **Foramen suprapriformeden** geçer.



Orijinal Soru: Temel Bilimler 10

10. Otuz iki yaşındaki hasta boynunda saptanan kitle nedeniyle opere ediliyor. Trigonum caroticum diseksiyonu sırasında arteria lingualis komşu dokularla birlikte bağlanmak zorunda kalınıyor.
Bu işlem esnasında aşağıdaki sinirlerden hangisinin zarar görmesi diğerlerine göre <u>daha olasıdır</u>?

A) Nervus hypoglossus
B) Nervus accessorius
C) Nervus glossopharyngeus
D) Nervus vagus
E) Nervus lingualis

Doğru Cevap:A

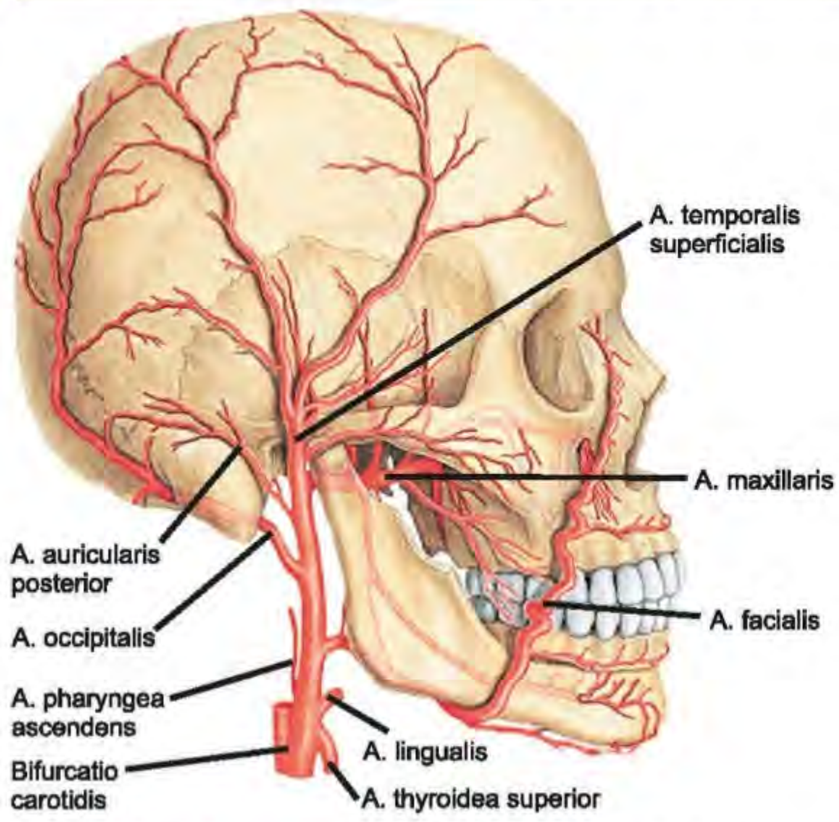
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

A. CAROTIS EXTERNA

Temel Bilimler 10. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 152

- Vagina carotica'da **yer almaz.** Seyri sırasında **trigonum caroticum** ve **trigonum submandibulare**'den geçer.
- A. carotis externa ve dallarının çoğunu dıştan **n. hypoglossus** çaprazlar.



Yan dalları

- **A. thyroidea superior**
- **A. lingualis**
- **A. facialis**

- **A. occipitalis**
- **A. auricularis posterior**

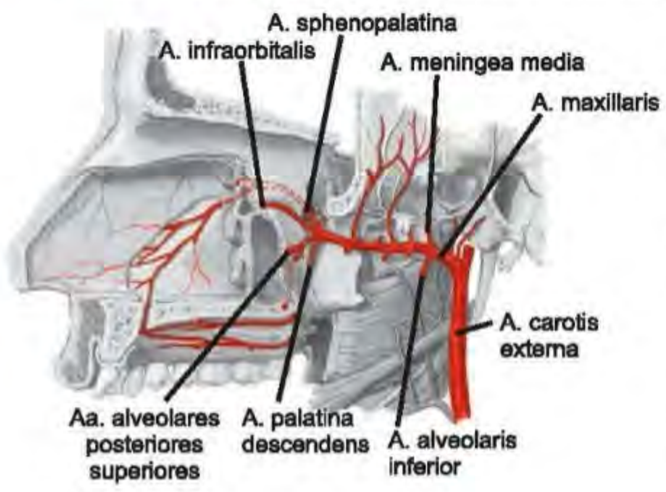
(trigonum caroticum içinde vermediği **tek** yan dal)

- **A. pharyngea ascendens**

Uç dalları (gl. parotidea içinde verir)

- **A. maxillaris**
- **A. temporalis superficialis**

- **A. thyroidea superior;** arterin **ilk** yan dalıdır. N. laryngeus superior'un **ramus externus**'u ile birlikte seyreder. **A. laryngea superior** dalı, n. laryngeus superior'un **ramus internus**'u ile birlikte membrana thyrohyoidea'yı deler.
- **A. facialis;** seyri sırasında m. buccinator ile m levator anguli oris'in üzerinden geçer. Submandibular bezin arkasından, tonsilla palatina'nın dışından geçer. Mandibula'nın alt kenarından pulsasyonu alınır. Burun kökünde a. angularis adını alır.
  - **Boyunda 4 dal verir; a. palatina ascendens**, ramus tonsillaris, a. submentalis, ramus glandularis.
  - **Yüzde 4 dal verir;** a. labialis inferior, a. labialis superior, ramus lateralis nasi, **a. angularis** (terminal dalı).
- **A. temporalis superficialis; pulsasyonu tragus'un hemen önünde** alınır ve kompresyonu da buradan yapılır. Parotis bezi içinde verdiği **a. transversa faciei** isimli dalı ductus parotideus'a eşlik ederek arcus zygomaticus altında ilerler.
- **A. maxillaris;** daha büyük olan uç dalıdır. **Collum mandibulae** ile **lig. sphenomandibulare** arasından geçip, fossa infratemporalis'e gelir. N. buccalis ile birlikte, genellikle m. pterygoideus lateralis'in iki başı arasından geçer.



Mandibular bölümü (kemiği delen dallar)
- A. auricularis profunda
- A. tympanica anterior
- A. alveolaris inferior
- **A. meningea media**

Pterigoid bölümü (kasları besleyen dallar)
- A. temporalis prof., a. masseterica, a. buccalis, rr. pterygoidei

Pterigopalatin bölümü (orbita, burun, damak dalları)
- Aa. alveolares superiores posteriores
- A. infraorbitalis (a. alveolaris superior media ve anterior)
- **A. palatina descendens** (a. palatina major)
- **A. sphenopalatina:** Cavitas nasi'nin ana arteridir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 10

10. Otuz iki yaşındaki hasta boynunda saptanan kitle nedeniyle opere ediliyor. Trigonum caroticum diseksiyonu sırasında arteria lingualis komşu dokularla birlikte bağlanmak zorunda kalınıyor.
Bu işlem esnasında aşağıdaki sinirlerden hangisinin zarar görmesi diğerlerine göre daha olasıdır?

A) Nervus hypoglossus
B) Nervus accessorius
C) Nervus glossopharyngeus
D) Nervus vagus
E) Nervus lingualis

Doğru Cevap:A

A.carotis externa – a.carotis interna anastamoz yerleri:
- A.opthalmica ve a.angularis
- A.lateralis nasi(a.facialis)ve a.dorsalis nasi (a.opthalmica)

A.carotis externa arka dalları

1.A.pharyngea ascendes

A.carotis extarna'nın **en küçük** dalıdır. **ACİ ile yukarı** doğru seyreder.

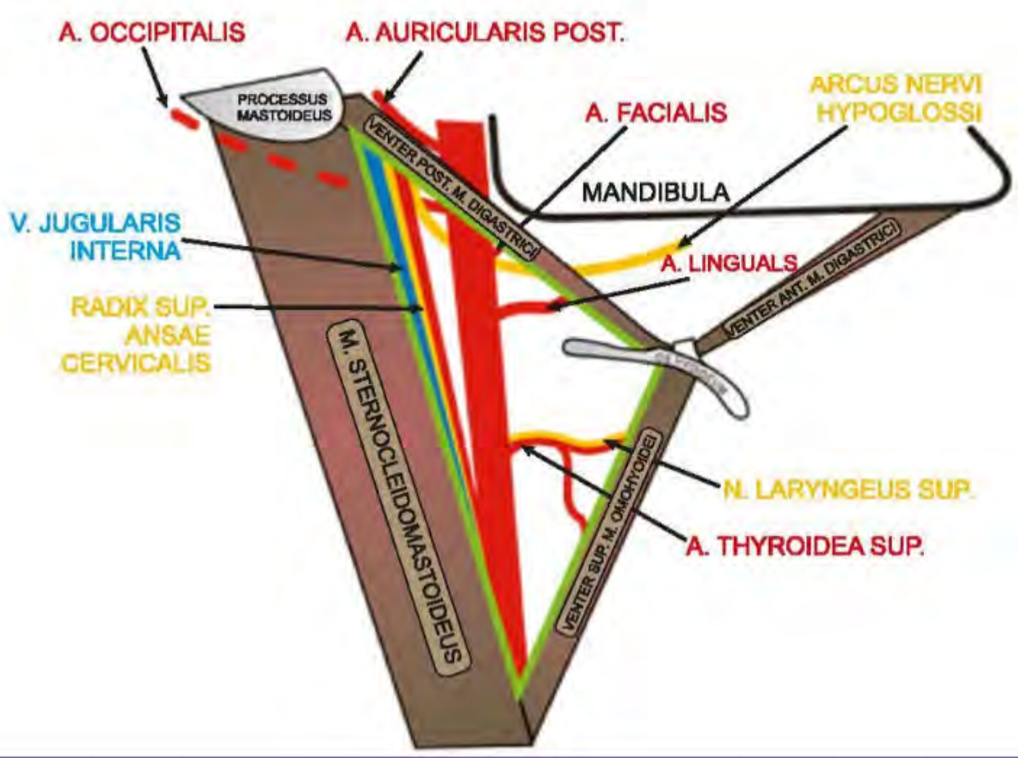
Dalları:
- R.pharyngealis
- A.tympanica inferior Orta kulak iç duvarını besler.
- **A.meningea posterior** terminal dalıdır.

2.A.occipitalis

Temporal kemik sulcus a.occipitalisten geçerek occipital bölgede vertekse kadar scalpı besler.
- R.mastoideus
- R.auricularis
- **Rr.sternocleidomastoidei**

3.A.auricularis posterior

Temel Bilimler 10. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 239



A.carotis externa yan dallarını trigonum caroticum içerisinde verir.
Trigonum caroticum içerisinde vermediği yan dal a.auricularis posterior'dur

Şekilde görüldüğü üzere, **a. lingualis trigonum caroticum içerisinde a. carotis externa'dan ayrılırken n. hypoglossus ile yakın komşuluk gösterir.** N. hypoglossus bu bölgede a. carotis externa ve dallarının yüzeyelinden geçerek öne doğru ilerler; a. lingualis ile olan yakın anatomik ilişkisi nedeniyle, arterin diseksiyonu veya ligasyonu sırasında yaralanma riski diğer seçeneklerdeki sinirlere göre daha yüksektir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. Otuz dokuz yaşındaki kadın hasta yan ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Böbrek taşı olduğu düşünülen hastanın muayenesinde palpasyonla ağrının labium majus ve uyluk ön üst yüzüne doğru yayıldığı saptanıyor.
Bu hastadaki ağrı yayılımının aşağıdaki sinirlerden hangisi ile ilişkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Nervus genitofemoralis
B) Nervus obturatorius
C) Nervus pudendus
D) Nervus iliohypogastricus
E) Nervus perinealis

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

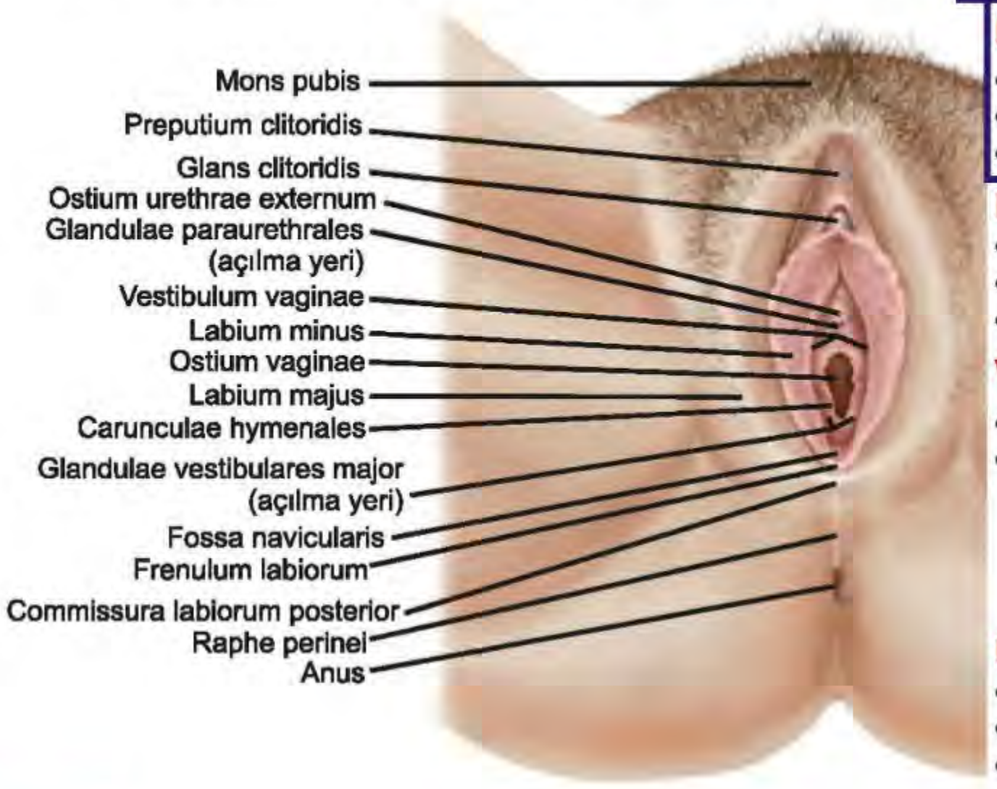
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 214

- **Deri duyusunu;** n. genitofemoralis, n. ilioinguinalis, n. pudendus ve n. cutaneus femoris posterior taşır.
- Tümüne birden pudendum femininum **(vulva)** denir. **Lenfatikleri;** nodi i[illegible]

Mons pubis

- Symphysis pubica'nın ön tarafında kabarık bölgedir. Kıllara **pubes** denir.



Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 214

Labium majus pudendi

- **Scrotum'un karşılığıdır.**
- Duyusunu aynı sinirler taşır.
- **Lig. teres uteri** sonlanır.

Labium minus pudendi

- **Nympha** adı ile de bilinir.
- Penis ventral derisinin karşılığıdır.
- **Erektil** doku içerir.

Vestibulum vaginae

- Labium minus'lar arası bölgedir.
- Ostium vaginae, ostium urethrae externum, gl. vestibularis major **(Bartholin bezleri)** ile minores'lerin (gl. paraurethrales, **Skene bezleri**) kanallarının ağızları bulunur.

Hymen

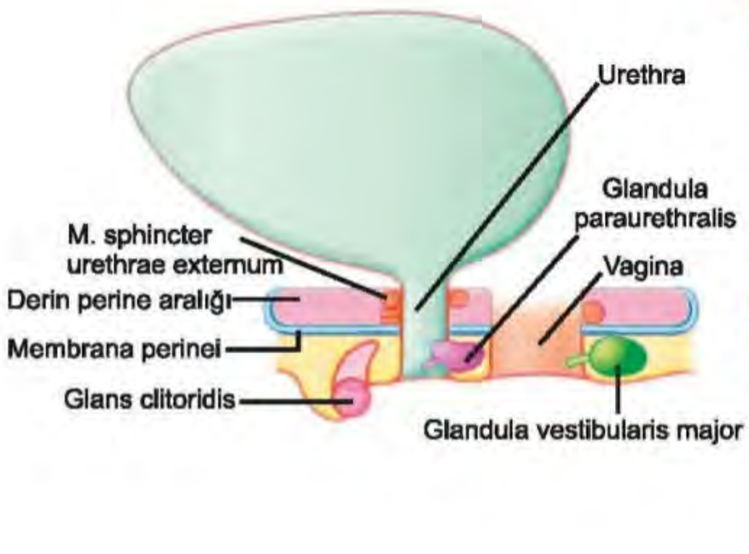
- Kalıntıları; carunculae hymenales
- En çok görülen; hymen annulare
- Patolojik tipi; hymen imperforatus

Clitoris

- Erkekteki corpus cavernosum penis'in karşılığıdır. **Erektil** organdır. **Crus** ve **corpus** clitoridis denilen iki parçası vardır.
- Corpus'un serbest ucuna **glans clitoridis** denir. Lenfatikleri; nodi inguinales profundi (Cloquet)'ye dökülür.

Bulbus vestibuli

- Ostium vaginae'nin her iki tarafında bulunan **erektil** doku kitlesidir.
- Erkekteki corpus spongiosum penis'in karşılığıdır. **M. bulbospongiosus**'un altındadır.



Glandula vestibularis major (Bartholin bezi)

- Ostium vaginae'nin her iki tarafında, bulbus vestibuli'lerin arka uçlarına komşu iki tane bezdir.
- **M. bulbospongiosus** ile örtülüdürler.
- Erkekteki **gl. bulbourethralis**'in karşılığıdır.
- Ostium vagina'nın yanlarına açılır.

Gll. vestibulares minores (Gll. paraurethrales - Skene bezleri)

- Erkekteki **prostat bezi**nin homoloğudur.
- Ostium urethrae externum'un yanlarına açılır.

İLGİLİ NOTLAR

Kitabımızın iki farklı yerindeki bilgiler birleştirildiğinde soru çözülüyor. Cevap, hem labium majus'tan hem uyluk ön yüzünden duyu taşıyan genitofemoral sinir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

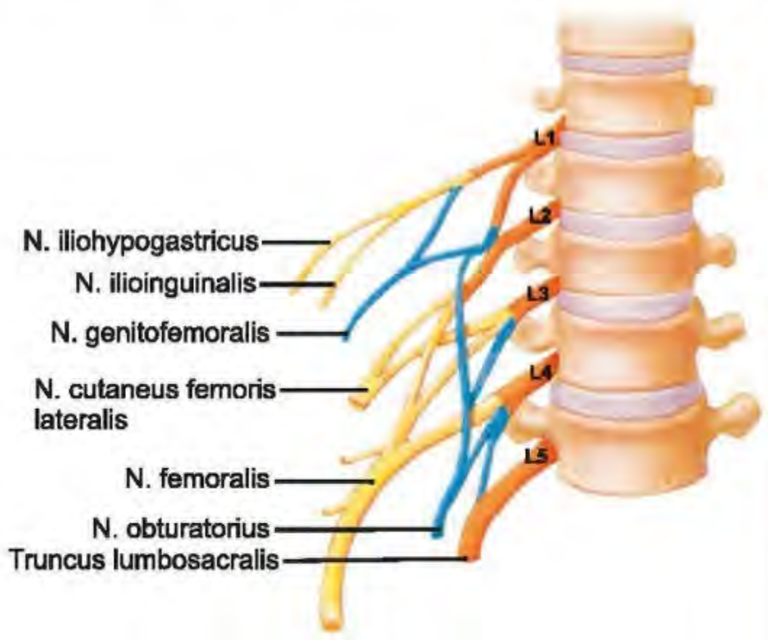
11. Otuz dokuz yaşındaki kadın hasta yan ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Böbrek taşı olduğu düşünülen hastanın muayenesinde palpasyonla ağrının labium majus ve uyluk ön üst yüzüne doğru yayıldığı saptanıyor.
Bu hastadaki ağrı yayılımının aşağıdaki sinirlerden hangisi ile ilişkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Nervus genitofemoralis
B) Nervus obturatorius
C) Nervus pudendus
D) Nervus iliohypogastricus
E) Nervus perinealis

Doğru Cevap:A

PLEXUS LUMBALIS (L_1-L_4)

İlk üç lumbal sinirin ön dalları ile dördüncü lumbal sinirin ön dalının büyük bölümünün birleşmesi ile oluşur. Lumbal pleksusa, T_{12} spinal sinirin ön dalından (n. subcostalis) gelen bir dal da katılır. M. psoas major'un arka parçasında gömülüdür.

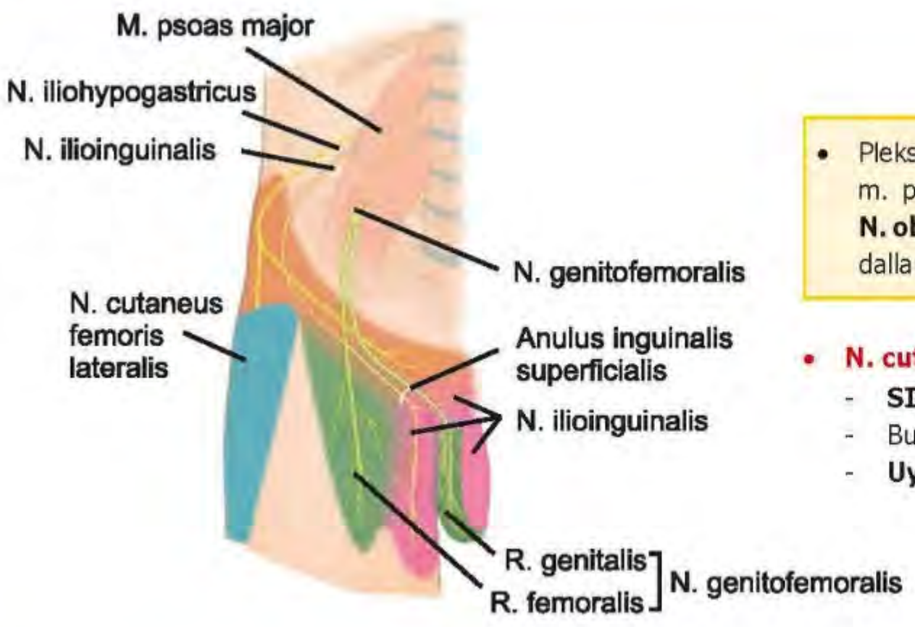


- **N. iliohypogastricus** (L_1)
  - Karın kaslarına motor innervasyon sağlar.
  - Appendektomiler sırasında hasar görebilir.
  - Karın alt bölgesinden duyu alır.
- **N. ilioinguinalis** (L_1)
  - **Canalis inguinalis**'den, funiculus spermaticus'un dışında olarak geçer.
  - İndirekt inguinal herni tamirinde risk altındadır.

Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 116

- **N. genitofemoralis** (L_{1-2})
  - **M. psoas major'u delip** ön yüzünden çıkar.
  - **Genital dalı, inguinal kanalda** spermatik kordun tabakaları arasında seyreder.
  - **M. cremaster** ve m. dartos'u uyarır.
  - **Femoral dalı**, trigonum femorale'den **duyu** alır.

Kremaster refleksi (L_{1-2}): Erkeklere ait bir reflekstir. Uyluğun üst iç kısmı hafifçe çizildiğinde (**afferenti** n. ilioinguinalis ve n. genitofemoralis'in ramus femoralis'i) m. cremaster'in kontraksiyonu ile (**efferenti** n. genitofemoralis'in ramus genitalis'i) testis'ler refleks olarak yukarı doğru çekilirler.



- Pleksusa ait sinirlerden **n. genitofemoralis**, m. psoas major'u delip ön yüzünden çıkar. **N. obturatorius** kası medial tarafından, diğer dalların hepsi lateral tarafından terkeder.

- **N. cutaneus femoris lateralis** (L_{2-3})
  - **SIAS** ile **lig. inguinale** arasından geçer.
  - Burada sıkışabilir **(meralgia paresthetica)**.
  - **Uyluk dış** ve **ön yüzü**nün duyusunu alır.

Meralgia paresthetica: Hızlı zayıflama, aşırı egzersiz, kemer basısı veya emniyet kemeri yaralanması sonucu, n. cutaneus femoris lateralis, **lig. inguinale içinden** veya bu bağ ile **SIAS arasından** geçerken sıkışırsa, sinirin dağıldığı bölgede ağrı ve yanma olur.

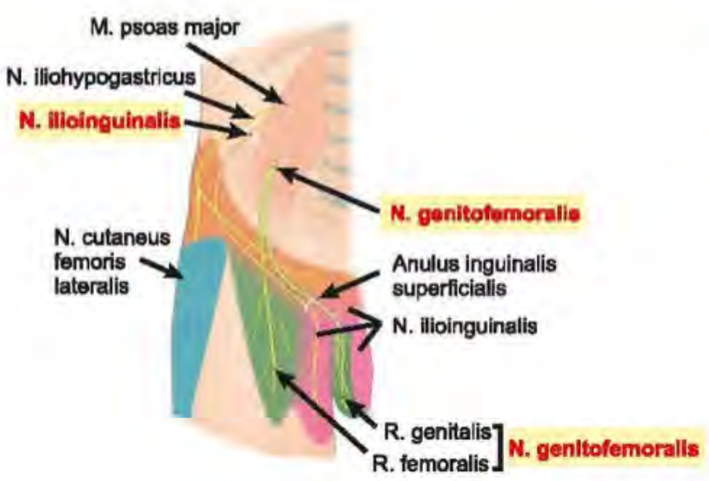
Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. Otuz dokuz yaşındaki kadın hasta yan ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Böbrek taşı olduğu düşünülen hastanın muayenesinde palpasyonla ağrının labium majus ve uyluk ön üst yüzüne doğru yayıldığı saptanıyor.
Bu hastadaki ağrı yayılımının aşağıdaki sinirlerden hangisi ile ilişkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Nervus genitofemoralis
B) Nervus obturatorius
C) Nervus pudendus
D) Nervus iliohypogastricus
E) Nervus perinealis

Doğru Cevap:A

Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 167



4. N. genitofemoralis (L_1-L_2)

M.psoas major'deler.

Üreteri arkasından çaprazlar.

Psoas majoru deldikten sonra 2 dala ayrılır

R.genitalis:

- İnguinal kanaldan geçer.
- Funiculus spermaticusun tabakaları arasında seyreder.
- M.dartos ve m.cremasteri innerve eder.
- Cremaster refleksinin eferentidir.
  - **Erkekte:** Scrotumun duyusu
  - **Kadında:** Mons pubis – labium majus duyusu

R.femoralis:

- **Lacuna vasorum'dan** geçer.
- **Trigonum femorale'nin** derisinin duyusu – scrotuma komşuluk eden femoral alanın duyusunu alır.

Kremaster refleksi:

Uyluğun iç yüzüne uyarı verildiği zaman **testisiler yukarı** çekilir.

Refleksin **kaybının en sık nedeni testis torsiyonudur.**

Refleksin afferenti: N.genitofemoralis ramus femoralis – n.ilioinguinalis

Refleksin efferenti: N.genitofemoralis ramus genitalis

5. N. cutaneus femoris lateralis (L_2-L_3)

Lig. inguinale'nin altından geçip uyluğun ön yüzünde deri altında **iki dala** ayrılır

- **Ön dalı:** uyluğun ön ve dış kısmının dize kadar olan bölümü
- **Arka dalı:** uyluğun ortalarına kadar dış ve arka kısmı

Meralgia paresthetica:

N.cutaneus femoris lateralisin lig. İnguinale ve SIAS arasında yaralanması ile olur.

Hızlı zayıflama, aşırı egzersiz, **kemer basısı** veya **emniyet kemeri yaralanması** vb. tablolarda karşımıza çıkabilir.

Uyluk dış yan kısımda ağrı, yanma, batma ve hassasiyet semptomları görülür.

6. N. obturatorius (L_2-L_3-L_4)

A.v.obturatorius ile birlikte ovaryumun altından geçer.

Pelvis minör lateral duvarında canalis obturatoriusa girer.

Canalis obturatoriustan çıktıktan sonra uyluk iç yüzüne ulaşır

- Uyluk addüktörü kasları innerve eder. (m.pectineus hariç)
- M.obturatorius externus'un siniridir.
- Uyluğun iç yüzünde ovoid şekilli bir alanın duyusunu taşır.

Romberg diz fenomeni

N.obturatorius ve **over komşuluğu** sebebiyle, **overde oluşan tümör** ve **enflamasyonlarda uyluğun mediali** ve **diz bölgesinde ağrı** olması

Ramus anterior: N.femoralisin n.cutenus femoris anterioru ile birleşip plexus subsartorialisi oluşturur.

Ramus posterior: Canalis adductorius'a girip articulatio genus'un sensitif innervasyonu

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. Otuz dokuz yaşındaki kadın hasta yan ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Böbrek taşı olduğu düşünülen hastanın muayenesinde palpasyonla ağrının labium majus ve uyluk ön üst yüzüne doğru yayıldığı saptanıyor.
Bu hastadaki ağrı yayılımının aşağıdaki sinirlerden hangisi ile ilişkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Nervus genitofemoralis
B) Nervus obturatorius
C) Nervus pudendus
D) Nervus iliohypogastricus
E) Nervus perinealis

Doğru Cevap:A

Kalsiyum Dışı Taşlar

Strüvit

- Strüvit taşları **magnezyum, amonyum ve fosfattan (MAP)** ibarettir.
- Sıklıkla böbrek **geyik boynuzu** taşları şeklinde bulunabilir.
- Strüvit taşları **Proteus,** Pseudomonas, Providencia, Klebsiella, stafilokok ve Mycoplasma benzeri **üreyi parçalayan bakterilerle** oluşur.
- **İdrar pH'ını alkalileştirirler.** MAP taşı olan bir hastanın idrar pH'ı 6.8-8.3 arasında olup nadiren 7.0'nin altına düşer.
- Yoğun diürez strüvit taşlarını önlemez.
- **Proflaksi:** Asidifikasyon
- Taşın çıkartılması tedavi edicidir.


Çift taraflı geyik boynuzu taşı

Ürik asit:

- **Düşük pH, düşük idrar hacmi, hiperürikozüri** en önemli üç nedendir.
- **Gut veya miyeloproliferatif hastalıklı kişilerde ve malignileri için sitotoksik ilaçlarla tedavi edilenlerde** ürik asit insidansı yüksektir.
- Yüksek ürik asit düzeyleri sıklıkla **dehidratasyon ve aşırı pürin alımına** bağlıdır.
- Hastaların **idrar pH'ı sürekli 5.5 altındadır.**
- Saf ürik asid taşı **non-opaktır.**
- **Proflaksi:** Alkalizasyon

Sistin

- Anormal intestinal mukozal emilime ve sistin, ornitin, lizin ve arginin dahil dibazik aminoasitlerin renal tübüler emilimine neden olan bir kalıtsal defekt sistin taşlarına neden olur.
- **Ailevi taş hikayesi, grafide saat camı gibi yuvarlak görünümlü düzgün sınırlar bu taşı düşündürür.**
- Metiyoninden fakir diyet gereklidir.
- Sistin taşları **ESWL (ekstrakorporeal şok dalga litotripsisi)'ye dirençlidir. **TUS****
- Sistin taşları **en sert taşlar**dır.
- Kristal Görünümü: Radyoopak+**Hekzagonal**
- **Profilaksi: Alkalizasyon**

Ksantin

- Ksantin taşları **doğumsal ksantin oksidaz eksikliğine** sekonder oluşur.
- **Radyo-opak değildir.**

Medikasyona bağlı taşlar:

- **İndinavir, triamteren, guaifenesin, efedrin**

İndinavir:

- Edinsel immün yetmezlik sendromlu hastalarda proteaz inhibitörleri etkili ve popüler tedavilerdir.
- Kontrastsız BT'de radyosaydam.

Belirtiler ve Bulgular

Ağrı

Temel Bilimler 11. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 209

- ✓ Üreterden aşağıya doğru gidildiğinde lokal ağrı ilioinguinal sinirin ve genitofemoral sinirin genital dalının dağıldığı yerlerde algılanır.
- ✓ Mc Burney noktası umblikus ile spina iliaca anterior superioru birleştiren çizginin alt 1/3 üst 2/3 kesişim noktasıdır. İnguinal ligamanın üzerinde kalan karın ön duvar duyusu iliohipogastrik sinir tarafından innerve edilmektedir. Orta üreter kesiminin yansıyan ağrısı iliohipogastrik sinir dermatomuna yayılım göstermektedir. Bu nedenle orta üreter düzeyinde taş bağlı ağrı inguinal ligaman üzerinde Mc Burney noktasında hissedilir.

Notumuzda **üreter taşı aşağıya doğru ilerledikçe ağrının genitofemoral sinirin dağılım alanlarına** yansıyabileceğini özellikle belirtmiştik. Soruda **labium majus ve uyluğun üst ön yüzüne yayılan ağrı** verilerek bu anatomik ilişki doğrudan sorgulandı.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. I. Musculus piriformis
II. Musculus gluteus maximus
III. Musculus obturatorius internus
IV. Musculus levator ani

Yukarıdakilerden hangileri hem cavitas pelvis hem de fossa ischioanalis'i sınırlayan yapılardır?

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

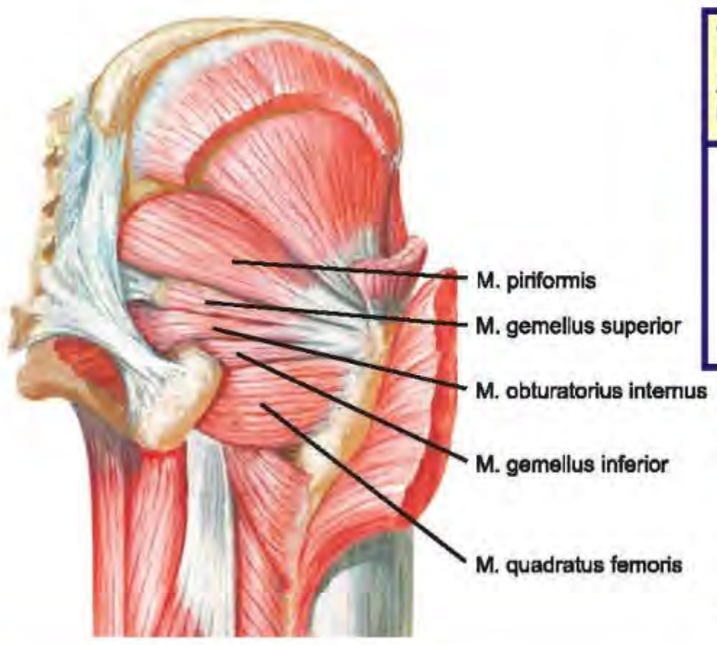
Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

UYLUĞUN DIŞ ROTATOR KASLARI

- Bu kaslardan sadece **m. obturatorius externus, n. obturatorius** (plexus lumbalis'in dalı) tarafından, diğerleri plexus sacralis'ten gelen isimsiz dallar tarafından uyarılır. Bu kaslar femur başını acetabulum'da tutarlar.



M. PIRIFORMIS

- Foramen ischiadicum majus'tan geçen kastır.
- **Plexus sacralis**, ön yüzü üzerinde oturur.

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 080

M. OBTURATORIUS INTERNUS

- Membrana obturatoria'nın **iç** yüzünden başlar.
- **Foramen ischiadicum minus**'tan geçer (n. musculi obturatorii interni ile beraber).
- **Fossa ischioanalis'in dış duvarını yapar.**

M. GEMELLUS INFERIOR

- Tuber ischiadicum ile trochanter major arasında uzanan tek kastır.
- Bu dört kas uyluk fleksiyondayken kalça eklemine abdüksiyon yaptırırlar.
- **M. triceps coxae=** M. gemellus superior + M. obturatorius internus + M. gemellus inferior

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 080

M. piriformis ve m. obturatorius internus, kısmen pelvis içinde kısmen pelvis dışında olan kaslardır.

Spina ischiadica'dan başlayan kaslar: m. gemellus superior ve m. ischiococcygeus (m. coccygeus)

Canalis pudendalis (Alcock kanalı); m. obturatorius internus ile fascia obturatoria arasında bulunur. For. ischiadicum minus'tan geçerek pelvis minor'a giren **n. pudendus** ve **a.v. pudenda interna** bu kanaldan geçerek perine kaslarına ulaşır.



M. OBTURATORIUS EXTERNUS

- Membrana obturatoria'nın **dış** yüzünden başlar.
- Fossa trochanterica'da sonlanan **tek** kastır.
- **N. obturatorius** (plexus lumbalis) tarafından uyarılan **tek** uyluk dış rotator kasıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Hem **cavitas pelvis'i sınırlayan kasları** hem de **fossa ischioanalis'i sınırlayan kasları** ayrı ayrı bilmeyi ve bu bilgleri birleştirmeyi gerektiren bir soru.

Notlarımızda **fossa ischioanalis'in sınırları** net bir şekilde belirtilmiş; **musculus levator ani'nin de pelvik diyaframın** (yani pelvik kavitenin tabanını oluşturan yapının) ana kası olduğu vurgulanmış. Ayrıca **m. obturatorius internus**'un da membrana obturatoria'nın iç yüzünden başlayıp daha sonra pelvis dışına çıktığı belirtilerek pelvisi sınırlayan yapılardan birisi olduğu belirtilmiş ve de **şekil üzerinde gösterilmiş.**

Dolayısıyla hem fossa ischioanalis'i sınırlayan hem de pelvik kaviteyi sınırlayan kaslar olarak **m.levator ani ve m.obturatorius internus'a** ulaşmış oluyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. I. Musculus piriformis
II. Musculus gluteus maximus
III. Musculus obturatorius internus
IV. Musculus levator ani

Yukarıdakilerden hangileri hem cavitas pelvis hem de fossa ischioanalis'i sınırlayan yapılardır?

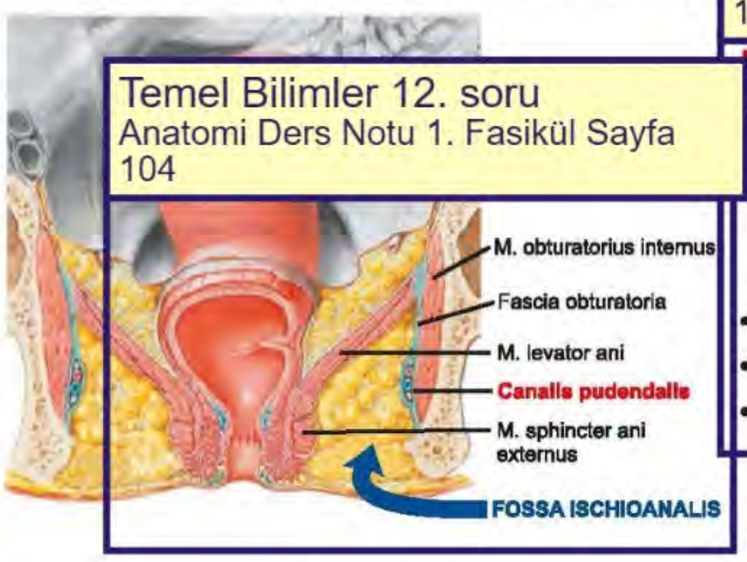
A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:E

TRIGONUM ANALE

- **Burada yer alan yapılar:** M. sphincter ani externus, lig

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 104



Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 104

Fossa ischioanalis'in sınırları:

Lateralde: Tuber ischiadicum, m. obturatorius internus ve onu örten fascia obturatoria
- **Canalis pudendalis; Alcock kanalı**
  Bu duvar üzerindedir. Kanal, m. obturatorius internus ile fascia obturatoria arasındadır.

- **Medialde:** M. sphincter ani externus ile m. levator ani
- **Arkada:** M. gluteus maximus ve lig. sacrotuberale
- **Önde (Apeksi):** Derin perine aralığına uzanır

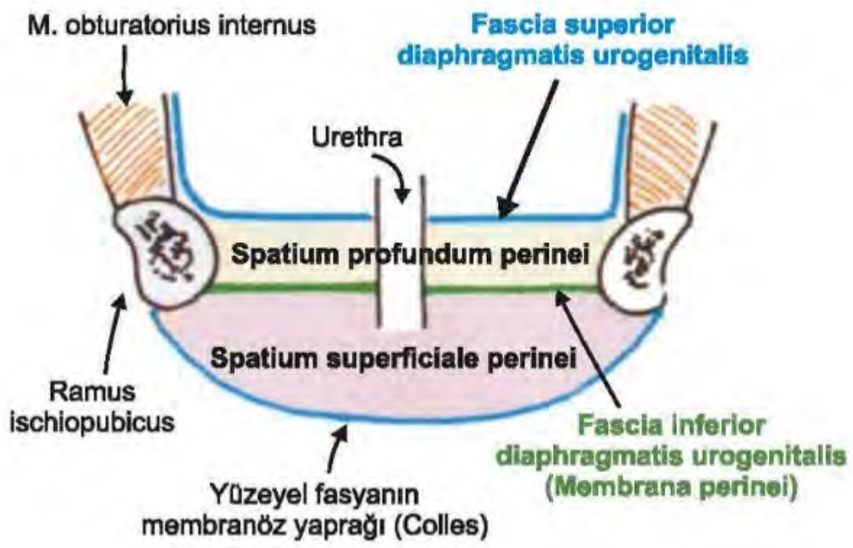
İçindekiler; v.a.n. rectalis inferior ve S2-4'ün dalları

Canalis pudendalis (Alcock Kanalı)

- Fossa ischioanalis'in **dış duvarında** fibröz bir tüneldir.
- **M. obturatorius internus** ile onu örten fascia obturatoria arasındadır.
- İçinden; **a.v. pudenda interna** ve **n. pudendus** geçer.

TRIGONUM UROGENITALE

- **Spatium superficiale perinei** ve **spatium profundum perinei** bu üçgende yerleşirler.
- **Diaphragma urogenitale (spatium profundum perinei);** m. transversus perinei profundus kası ile, kasın yüzeyel ve derininde yer alan fasyalar tarafından oluşturulur. Fossa ischioanalis'in tepesi bu boşluğa uzanır.
- Dış ürogenital organları (erkeklerde scrotum ve penis, kadınlarda vulva) içerir.
- Her iki cinste urethra ve kadınlarda ek olarak vagina tarafından delinir.



Yüzeyel perine aralığını, derin perine aralığından **membrana perinei** (fascia inferior diaphragmatis urogenitalis) ayırır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. I. Musculus piriformis
II. Musculus gluteus maximus
III. Musculus obturatorius internus
IV. Musculus levator ani

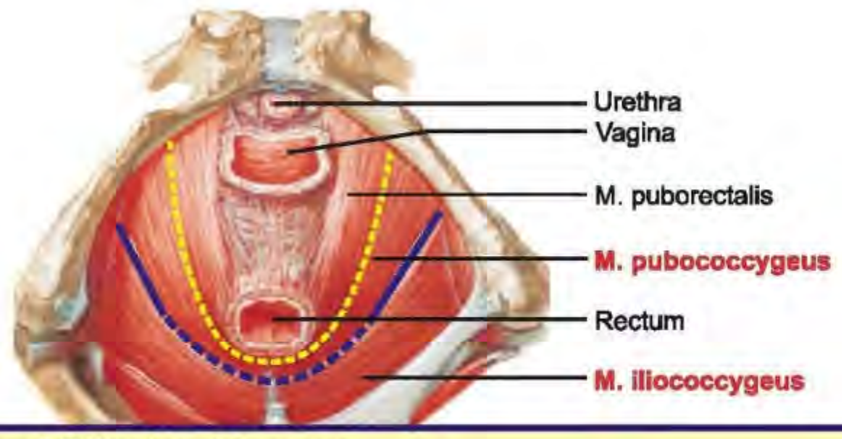
Yukarıdakilerden hangileri hem cavitas pelvis hem de fossa ischioanalis'i sınırlayan yapılardır?

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:E

DIAPHRAGMA PELVIS

- Apertura pelvis inferior'u kapatır. Urethra, anorektal birleşme ve kadınlarda ek olarak vagina tarafından delinir.
- İki taraf **m. levator ani** ve **m. ischiococcygeus (m. coccygeus)** tarafından yapılır.
- Diaphragma pelvis'i oluşturan kaslar **n. pudendus** tarafından uyarılırlar.
- Diaphragma pelvis, pelvik organları fossa ischioanalis'ten ve perineum'dan ayırır.
- Pelvis organlarını destekler. Mesane, üretra ve vagina gibi organların sarkmalarını (prolapsus) önler.
- Fekal kontinansın devamlılığına yardım eder ve doğum sırasında serviks dilateyken fetus başını destekler.



Diaphragma pelvis'i yapan kaslar

1. **M. levator ani**
   - **M. pubococcygeus**
     M. puborectalis
   - **M. iliococcygeus**
2. **M. coccygeus**
   - **M. ischiococcygeus**

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 102

M. LEVATOR ANI

Diaphragma pelvis'in büyük bölümünü yapar. Alt yüzü, fossa ischioanalis'in medial duvarını oluşturur.

- **M. pubococcygeus;** kasın esas parçasıdır. Her iki taraf m. pubococcygeus'un arasında kalan açıklıktan üretra, anorektal birleşme ve kadınlarda ek olarak vagina geçer. Bazı lifleri erkeklerde prostat'a **(m. levator prostatae)**, kadınlarda ise vagina'nın duvarlarına tutunur **(m. pubovaginalis)**. Her iki cinste anal kanala atlayan liflerine **m. puboanalis** denir.
  - Doğum sırasında **yaralanma olasılığı en fazla** olan parçadır.
  - Yaralanması durumunda sistosel, sistoüretrosel ya da rektosel gelişebilir. Diaphragma pelvis'in zayıflamasına bağlı olarak stress inkontinans oluşabilir. Bu riskleri önlemek amacıyla özellikle ilk doğumda epizyotomi yapılır.

  M. puborectalis; m. pubococcygeus'un iç tarafta kalan lifleridir. Lifleri m. sphincter ani externus'un derin lifleri ile kaynaşmıştır. İki tarafın kası, anorektal birleşmenin arka tarafında **"U"** şeklinde bir halka oluşturarak birleşir.
  - Bu halka, rectum'u öne doğru çekerek anorektal fleksürün (anorektal açının) primer olarak devamlılığını sağlar.
  - Feçesin istem dışı geçişini (fekal inkontinans) önleyen major yapıdır.

- **M. iliococcygeus**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

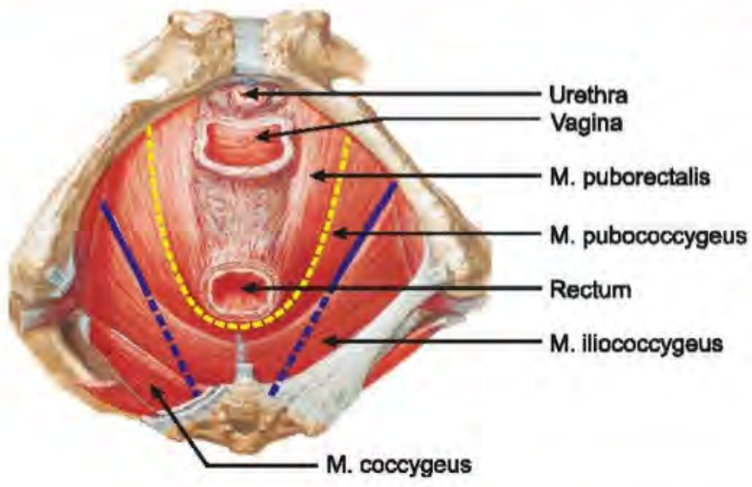
12. I. Musculus piriformis
II. Musculus gluteus maximus
III. Musculus obturatorius internus
IV. Musculus levator ani

Yukarıdakilerden hangileri hem cavitas pelvis hem de fossa ischioanalis'i sınırlayan yapılardır?

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:E

DİAPHRAGMA PELVİS VE PERİNEUM KASLARI



DIAPHRAGMA PELVIS

Pelvis minörün **apertura pelvis inferior** denilen alt açıklığını kapatır. **Pelvis minör'ün tabanını döşemiş olur.**

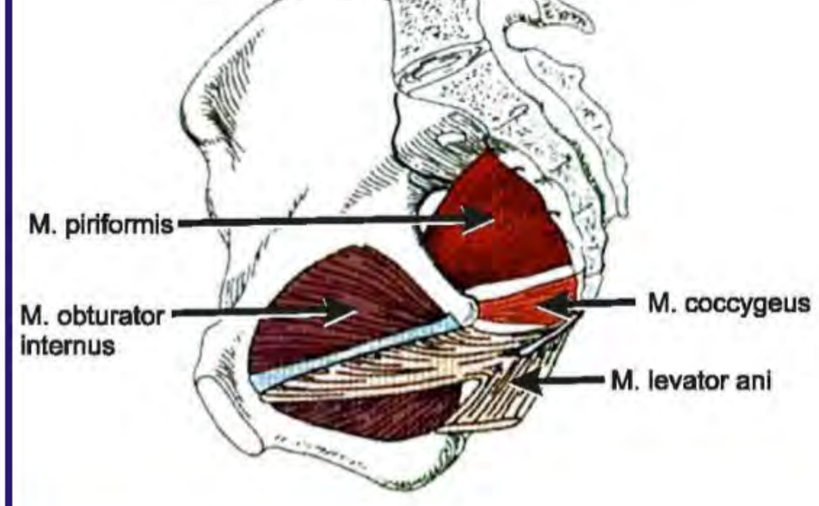
Pelvik organları destekler ve fossa ischioanalis – perineumdan ayırır.

Diaphragma pelvisi delenler:

- Urethra
- Canalis analis
- Kadınlarda ek olarak vagina

M.levator ani	• **Diaphragma pelvisin en büyük parçasıdır. Alt yüzü aynı zamanda fossa ischioanalisin de medial duvarını oluşturur.**
• M.pubococcygeus	• Levator aninin esas parçasıdır. **Pubococcygeuslar** arasından: **urethra, canalis analis, kadınlarda ek olarak vagina** geçer. • **Doğumda yaralanma olasılığı en fazla olan kasdır.** Yaralanma olmasın diye epizyotomi açılması önerilir. • Erkekte bazı lifleri prostata atlar: **m. levator prostaticus** • Kadında bazı lifleri vaginaya atlar: **m.pubovaginalis**
• M.puborectalis	• Anorektal bileşkenin arkasından **U** şeklinde bir halka oluşturarak geçer. • **Rectumu öne doğru çeker** ve **anorektal açının primer olarak devamlılığını sağlar. Feçesin istem dışı kaçışını önler.**
• M.iliococcyges	

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 090



Pelvis minörün iç döşemesine katılan kaslar:

- M.levator ani
- M.coccygeus
- M.obturtorius internus
- M.piriformis

Hem **cavitas pelvis'i sınırlayan kasları** hem de **fossa ischioanalis'i sınırlayan kasları** ayrı ayrı bilmeyi ve bu bilgleri birleştirmeyi gerektiren bir soru.

Notumuzda **pelvik kavitenin döşemesini yapan kaslar ve fossa ischioanalis'i sınırlayan kaslar** net bir şekilde gösterilmiş. **Soruyu çözmek için gerekli olan tek şey her ikisinde de ortak olan kasları bulmak.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

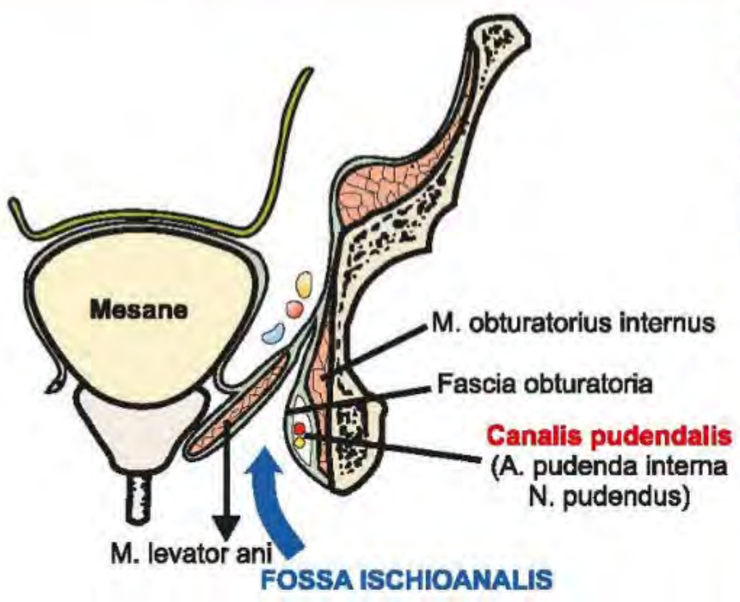
12. I. Musculus piriformis
II. Musculus gluteus maximus
III. Musculus obturatorius internus
IV. Musculus levator ani

Yukarıdakilerden hangileri hem cavitas pelvis hem de fossa ischioanalis'i sınırlayan yapılardır?

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:E

FOSSA ISCHİORECTALİS (ISCHİOANALİS)



Canalis analis'in yan taraflarındaki tabanı aşağıda tepesi yukarıda yer alan ve prizmaya benzeyen bu potansiyel boşluk. İçerisi yağ ve bağ dokusu ile doludur

Amaç: Rectum'un son bölümünün genişlemesine imkânı tanımak

Sınırları:

Lateral: Tuber ischiadicum, m. obturatorius int.

Medial: M. sphincter ani ext, m. levator ani

Anterior: Spatium perinei profundum (m. transversus perinei profundus)

Posterior: Lig. sacrotuberale, gluteus maximus

Inferior: Deri ve fasya

İçerisinde: A.v.rectalis inferior ve S_2-S_4

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1.
Fasikül Sayfa 108

...ALCOCK KANALI)

...**ascia'sı** üzerinde yer alır.

İçinde: A.v pudenda interna ve n. pudendus

Foramen infrapiriforme'den

↓

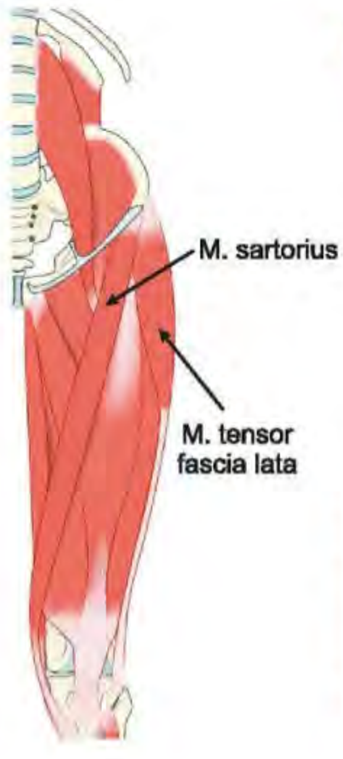
Foramen ischiadicum minus'tan

↓

Canalis pudendalis (alcock kanalı)

↓

Perineum



UYLUK BÖLGESİ KASLARI

Uyluk dış yan loj bölgesi

Tensor fascia lata:

Başlangıç: SIAS

Bitiş: tractus iliotibialis

Siniri: n. gluteus superior

Fonksiyonu:

- Uyluğa fleksiyon, iç rotasyon
- Bacağa ekstensiyon, dış rotasyon

Tractus iliotibialis: Fascia lata kalınlaşmış lateral bölümüdür. Tibia üst dış kısmında biter.

M.gluteus maxiumus – m.tensor fascia lata buraya tutunur ve gerer.

Bacağı ekstansiyonda sabitlemeyi sağlar.

İliotibial bant sendromu: Alıştıkları performansı arttırmaları gereken koşucularda diz lateralinde ve bantın yapıştığı bölgede ağrı ile karakterize bir sendromdur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

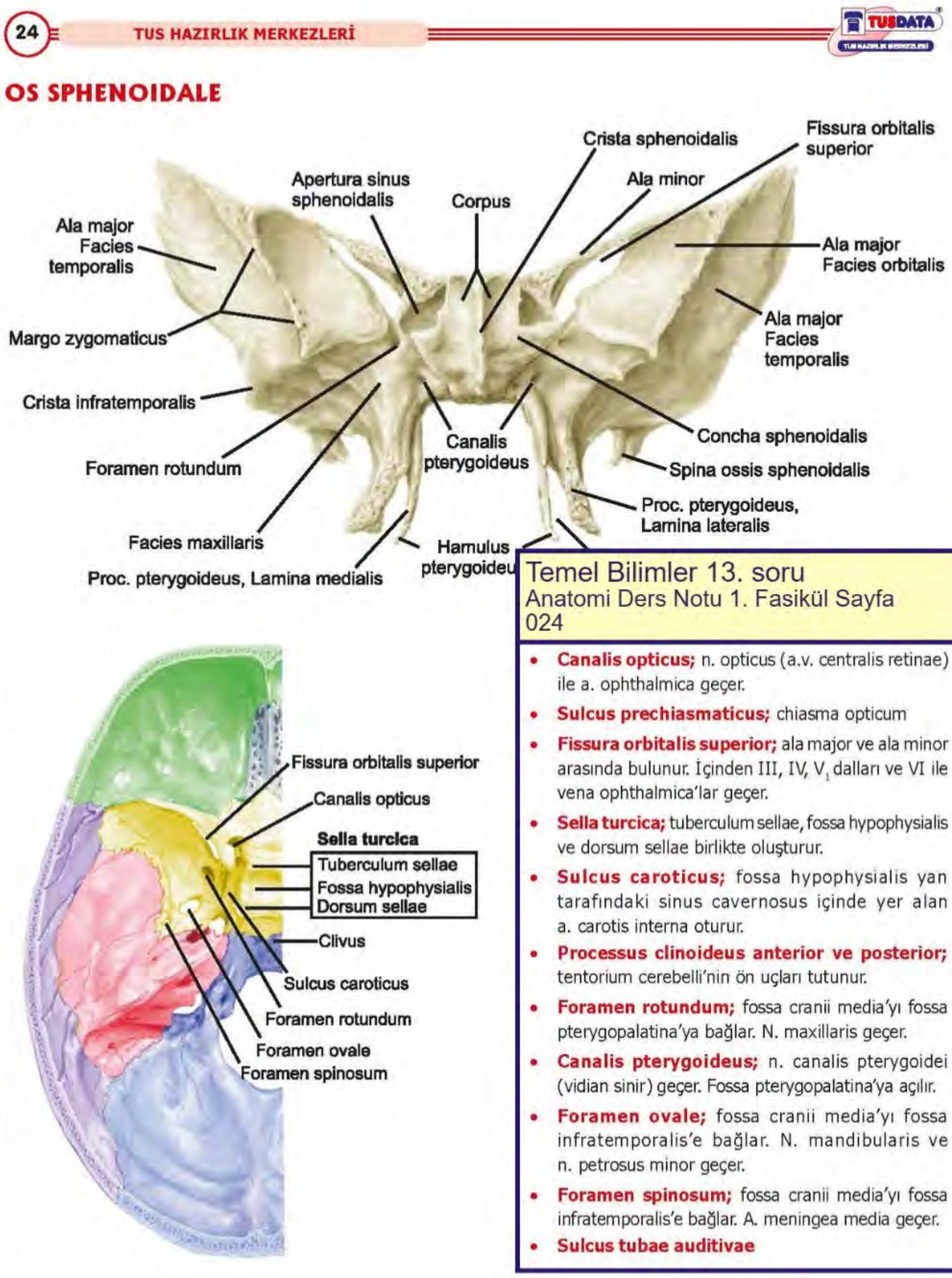
13. Kafa travması nedeniyle getirilen hastanın grafisinde os sphenoidale'de kırık tespit ediliyor.
Bu hastada kırık hattının aşağıdakilerin hangisinden geçmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Foramen rotundum
B) Foramen spinosum
C) Canalis opticus
D) Foramen jugulare
E) Foramen ovale

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)



Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 024

- **Canalis opticus;** n. opticus (a.v. centralis retinae) ile a. ophthalmica geçer.
- **Sulcus prechiasmaticus;** chiasma opticum
- **Fissura orbitalis superior;** ala major ve ala minor arasında bulunur. İçinden III, IV, V_1 dalları ve VI ile vena ophthalmica'lar geçer.
- **Sella turcica;** tuberculum sellae, fossa hypophysialis ve dorsum sellae birlikte oluşturur.
- **Sulcus caroticus;** fossa hypophysialis yan tarafındaki sinus cavernosus içinde yer alan a. carotis interna oturur.
- **Processus clinoideus anterior ve posterior;** tentorium cerebelli'nin ön uçları tutunur.
- **Foramen rotundum;** fossa cranii media'yı fossa pterygopalatina'ya bağlar. N. maxillaris geçer.
- **Canalis pterygoideus;** n. canalis pterygoidei (vidian sinir) geçer. Fossa pterygopalatina'ya açılır.
- **Foramen ovale;** fossa cranii media'yı fossa infratemporalis'e bağlar. N. mandibularis ve n. petrosus minor geçer.
- **Foramen spinosum;** fossa cranii media'yı fossa infratemporalis'e bağlar. A. meningea media geçer.
- **Sulcus tubae auditivae**

İLGİLİ NOTLAR

Kitabımızdaki bilgi yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

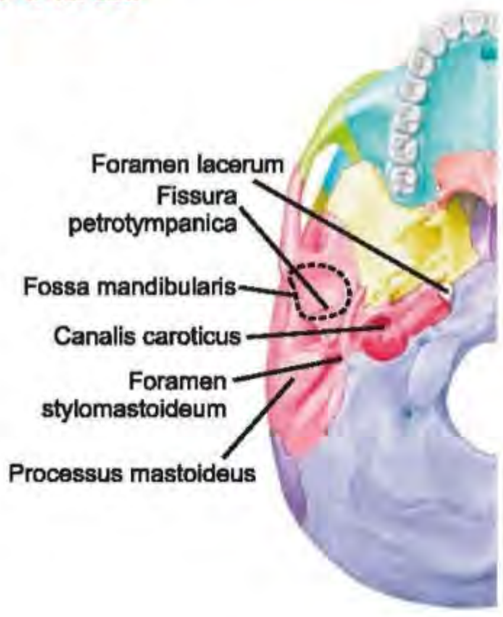
Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

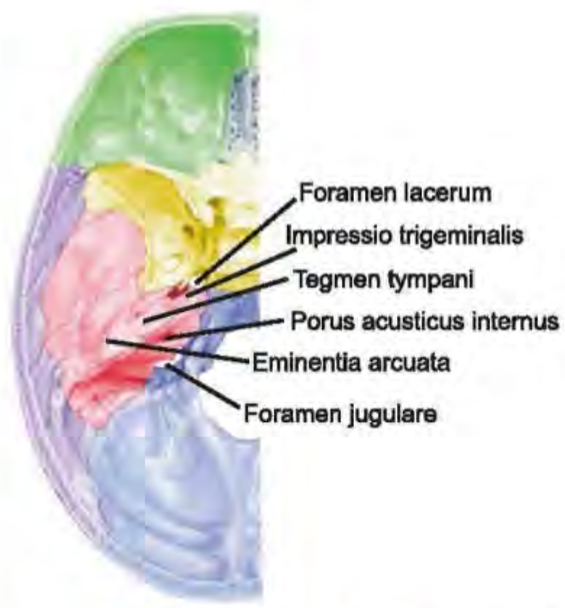
13. Kafa travması nedeniyle getirilen hastanın grafisinde os sphenoidale'de kırık tespit ediliyor.
Bu hastada kırık hattının aşağıdakilerin hangisinden geçmesi <u>en az olasıdır</u>?

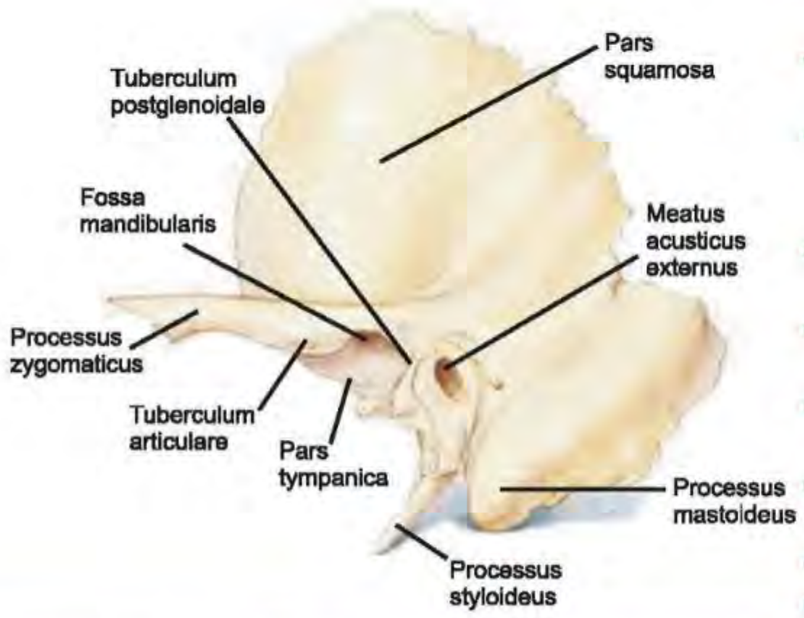
A) Foramen rotundum
B) Foramen spinosum
C) Canalis opticus
D) Foramen jugulare
E) Foramen ovale

Doğru Cevap:D

OS TEMPORALE





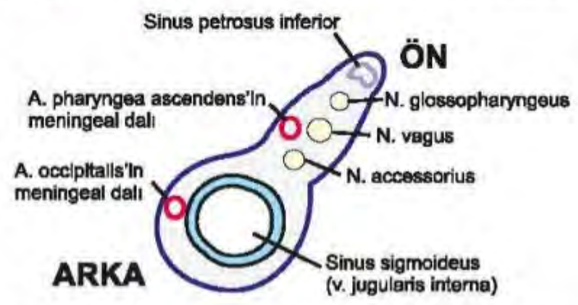


- **Canalis nervi facialis;** içinde n. facialis ve ganglionu (ganglion geniculi) bulunur.
- **Foramen stylomastoideum;** n. facialis kafatasını bu delikten terk eder.
- **Meatus acusticus internus;** n. facialis (n. intermedius), n. vestibulocochlearis ve a.v. labyrinthi geçer. Ganglion vestibulare dibindedir.
- **Fissura petrotympanica (Glaser yarığı);** chorda tympani orta kulak boşluğunu buradan terk eder.
- **Canalis caroticus;** a. carotis interna, bu kanaldan kafa içerisine girer.
- **Impressio trigeminalis;** petroz apeksin ön yüzünde bulunur. Ganglion trigeminale oturur.
- **Tegmen tympani;** cavitas tympani'nin çatısını yapan ince kemik lameldir.
- **Eminentia arcuata;** canalis semicircularis ant.
- **Canalis musculotubarius**
- **Fossa mandibularis;** caput mandibulae

an önemli yapılar; tegmen tympani, canalis caroticus, nternus, canalis musculotubarius ve canalis nervi facialis.

Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 025

- **Foramen jugulare (Temporal+Oksipital); önden-arkaya;**
  - Sinus petrosus inferior,
  - N. glossopharyngeus **(IX)**,
  - N. vagus **(X)**,
  - N. accessorius **(XI)**,
  - Sinus sigmoideus (v. jugularis interna),
  - Meningeal arterler geçer.



- **Foramen lacerum (Temporal+Oksipital+Sfenoid); hiç bir büyük anatomik oluşum bu delikten geçmez.** Canalis caroticus'un ağzı, deliğin arka-dış tarafındadır. Kanaldan çıkan **a. carotis interna, deliği üst-içten çaprazlar.** N. petrosus major ve n. petrosus profundus, deliğin üzerinde birleşerek n. canalis pterygoidei (Vidian siniri)'yi oluşturur.

- **Sulcus sinus sigmoidei;** temporal, oksipital ve paryetal kemikte (TOP)
- **Sulcus sinus sagittalis superioris;** paryetal, oksipital ve frontal kemikte (POF)
- **Sulcus sinus transversi;** sadece oksipital kemiktedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. Kafa travması nedeniyle getirilen hastanın grafisinde os sphenoidale'de kırık tespit ediliyor.
Bu hastada kırık hattının aşağıdakilerin hangisinden geçmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Foramen rotundum
B) Foramen spinosum
C) Canalis opticus
D) Foramen jugulare
E) Foramen ovale

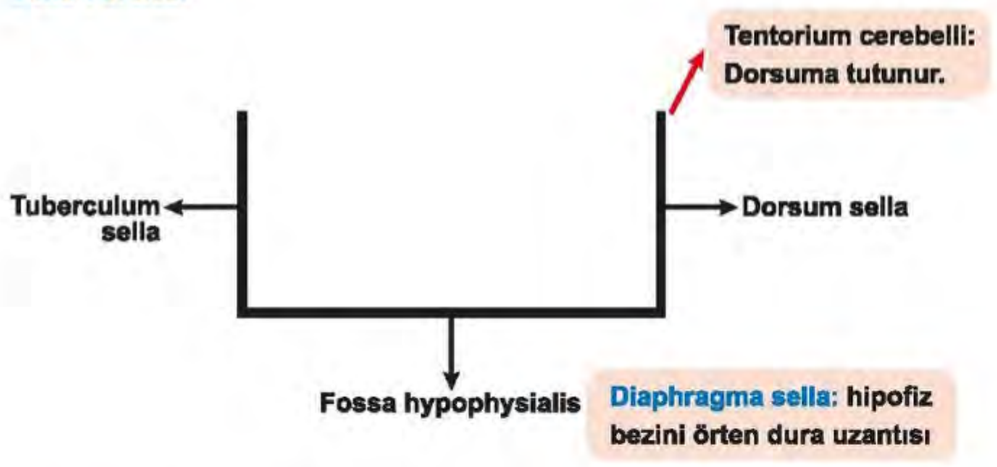
Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 024

Canalis opticus: ala minor iki bacağı arasında oluşur**. İçerisinden:**

- Nervus opticus
- A.ophthalmica geçer.

Sella Turcica:



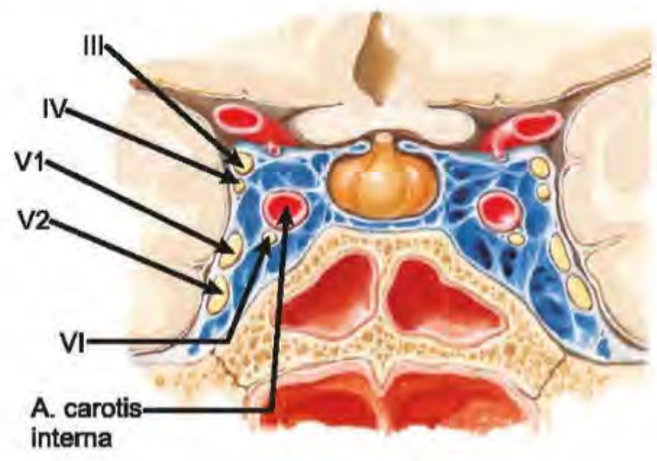
Sinus cavernosus: sella turcica nın iki yanında.

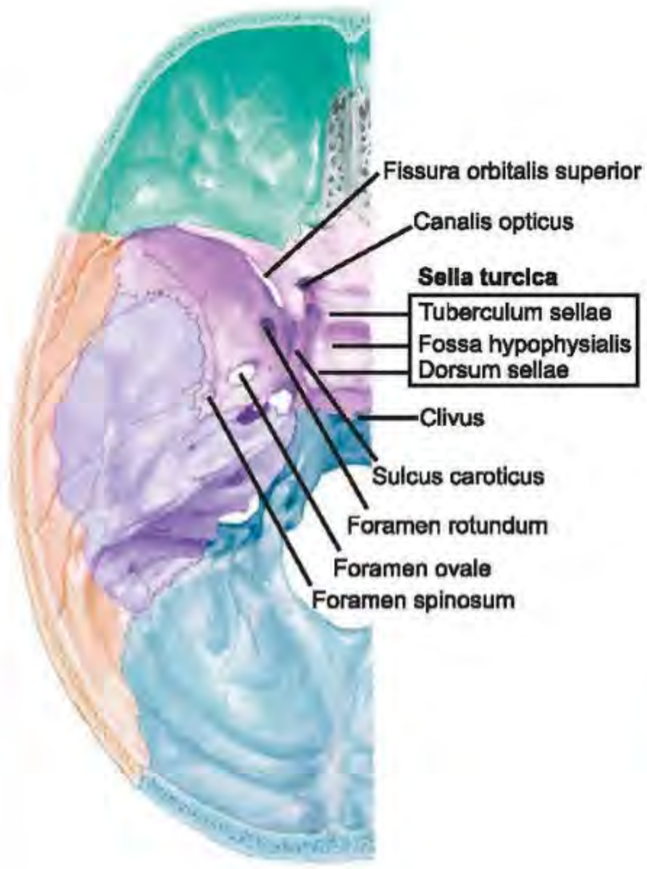
İçerisinden:

- A.carotis interna
- N.abducens(VI)

Lateral duvarından:

- III (n.oculomotorius)
- IV (n.trochlearis)
- V_1 (n.ophthalmicus)
- V_2 (n.maxillaris)





Fissura orbitalis superior:

Ala major – ala minor arasında kalan açıklıktır.

Fossa crani media'yı orbita'ya bağlar.

İçerisinden

- N.oculomatorius (III)
- N.trochlearis (IV)
- N.ophthalmicus (V_1)
- N.abducens (VI)
- V.opthalmica superior

Fissura orbitalis inferior:

Sfenoid kemik - maxilla arasında kalan aralıktır.

Orbita'yı fossa pterygopalatina'ya bağlar.

İçerisinde: N.maxillaris dalları geçer.

Sulcus caroticus: sella turcicanın iki yanında **a.carotis internaların** oturduğu yarık

Processus clinoideus anterior / posterior tentarium cerebelli'nin ön uçları tutunur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. Kafa travması nedeniyle getirilen hastanın grafisinde os sphenoidale'de kırık tespit ediliyor.
Bu hastada kırık hattının aşağıdakilerin hangisinden geçmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Foramen rotundum
B) Foramen spinosum
C) Canalis opticus
D) Foramen jugulare
E) Foramen ovale

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu (Mutlu Özbek) 1. Fasikül Sayfa 025

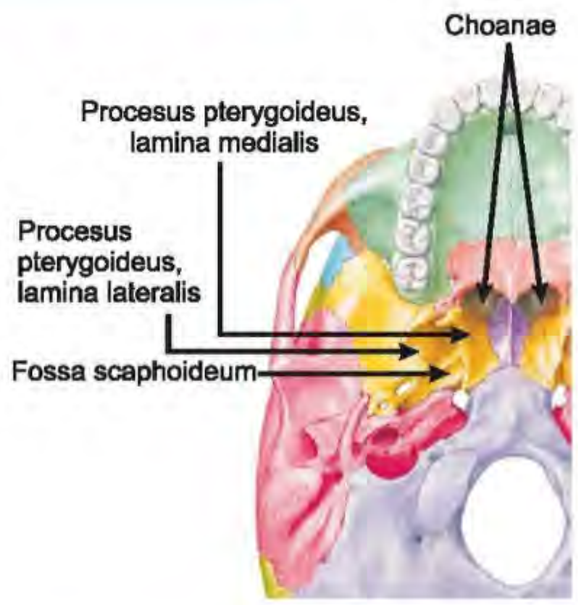
R	**Foramen rotundum:** N.maxillaris (V_2) Fossa crani media- fossa pterygopalatina
O	**Foramen ovale:** N.mandibularis (V_3) + n.petrosus mınor Fossa crani media- fossa infratemporalis
S	**Foramen spinosum:** A.meninge media Fossa crani media - fossa infratemporalis

Foramen lacerum'u oluşturanlar: sfenoid-occipital-temporal
- A.carotis interna teğet geçer

Fossa scaphoideum: M.tensor veli palatini tutunur.

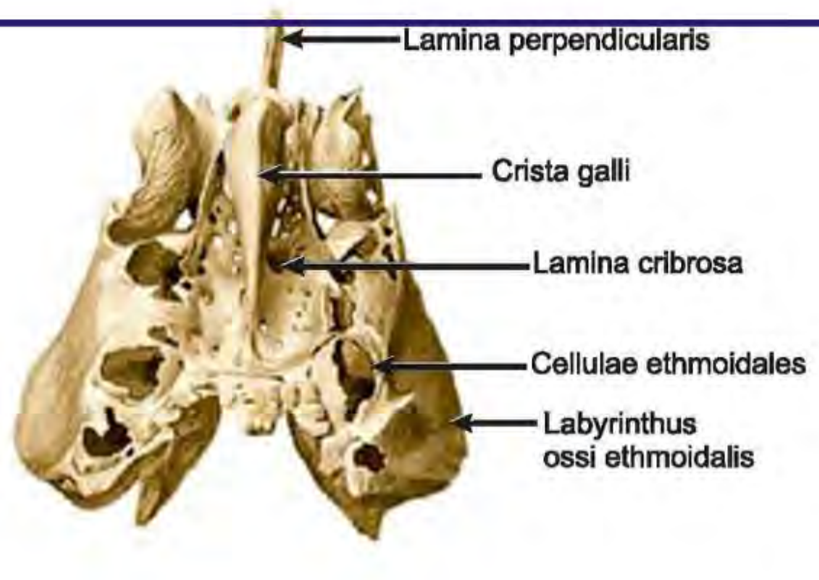
Canalis pterygoideus: Vidian sinir geçer
Fossa crani media- fossa pterygopalatina
Vidian sinir: n.petrosus profundus+n.petrosus major

Processus pterygoideus:
Lamina medialis ve **lateralis** olmak üzere iki bölümü vardır. **Lamina medialisin** alt ucunda çengel şeklinde çıkıntısına **hamulus pterygoideus** denilir.



Os ethmoidale

3 bölümden oluşmaktadır:
- Lamina horizontalis (lamina cribrosa)
- Lamina perpendicularis
- Labrynthus ethmoidalis



TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza *Referans*

FİZYOLOJİ



Şampiyonların Notu

Sonbahar 2026	Fizyoloji'de ➤ 14/15 soruya	200 soruda ➤ 26 soruya
İlkbahar 2026	Fizyoloji'de ➤ 15/15 soruya	200 soruda ➤ 23 soruya
Sonbahar 2025	Fizyoloji'de ➤ 12/15 soruya	200 soruda ➤ 24 soruya

referans olmuştur.



SpeeTUS Kamp Notu

Sonbahar 2026	Fizyoloji'de ➤ 14/15 soruya	200 soruda ➤ 24 soruya
İlkbahar 2026	Fizyoloji'de ➤ 15/15 soruya	200 soruda ➤ 22 soruya
Sonbahar 2025	Fizyoloji'de ➤ 10/15 soruya	200 soruda ➤ 17 soruya

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 14

14. Işık mikroskobunda incelenmek üzere hazırlanan preparatlarda hücre çekirdeklerinin hematoksilen ile boyanmasının nedeni aşağıdaki reaksiyonlardan hangisidir?

A) Antijen-antikor bağlanma reaksiyonu
B) Asit-baz reaksiyonu
C) Ağır metal çöktürme reaksiyonu
D) Periyodik asit-Schiff reaksiyonu
E) Feulgen reaksiyonu

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Hematoksilenin **bazik** boya sınıfında yer aldığı ve **bazofilik** boyanma özellikleri gösterdiği, **çekirdeği** boyadığı notta bold verilmektedir.

2 DOKU HİSTOLOJİSİ ve FİZYOLOJİSİ

DOKU ÇALIŞMALARINDA TEMEL BOYANMA KURALLARI

Temel Bilimler 14. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 008

- Bütün boyalar içinde **en sık hematoksilen** ve **eozin (H&E)** in basit kombinasyonu kullanılır.
  - **Hematoksilen: Bazik** bazofilik doku komponentlerini boyar. Çekirdek ve **ribozom**u maviye boyar.
  - **Eozin: Asit** boya örneğidir. **Mitokondri**, **salgı granül**leri ve **kollajen** gibi dokuların **asidofilik** komponentlerinde boyama yapar. **Sitoplazma**yı **pembe**ye boyar.

Asidik Boya	Bazik Boya
• Asit Fuksin • Anilin Mavisi • **Orange G**	• Metil Yeşili • Pironin G • Toluidin ve **Metilen Mavisi**

- **Prusya mavisi: Depo demiri**ni göstermek için uygulanır.
- **Toloudin mavisi**: **Mast** hücresinin **metakromatik** boyanmasında önemlidir.
- **Giemsa-Wright (Romanovsky)** boyaları**:** Farklı **kan hücre**lerinin **tip**lerini ayırt etmek için kullanılır.
- **Gomori**'nin**, Mallory**'nin ve **Masson'un Trikrom** Boyaları**: Kas**, **bağ** ve **sinir** dokusunu farklı renklerde boyar.
- **Kongo-Red: Amiloid**i gösterir (**K^+ permanganat** primer/ sekonder amiloid ayrımı).
- **Sudan III-IV-Black, Oil Red: Yağ** boyasıdır.
- **Gümüş** boyası**:** Dokudaki **retiküler** lifleri **siyaha** boyar.
- **PAS: Bazal membran** ve **karbonhidrat** içeren yapılar (**glikojen** granül, **müsin**...) PAS pozitif boyanmaktadır.
- **Orsein** ve **rodamin: Bakır**ı boyamak için kullanılır.
- **Alcian mavisi: Müsin**i (**glikoprotein**) boyar.
- **Fulgein: DNA** boyama yöntemidir. **Schiff** pozitiftir.
- **Luksol fast mavisi: Sinir dokusu**nu boyar.
- **Osmimum tetraoksit: lipid**lerin hem **tespit**ini hem de **boyanma**sını sağlar. Özellikle **periferik sinir**lerin **kılıf**larındaki **myelin**i **siyah**a boyar.
- **Verhoeff** ve **Weigert-Rezorcin** boyası**: Elastik** dokuyu ortaya konulmasında kullanılan histopatolojik boyadır.
- **Grimelius gümüş** boyası**:** Pankreasın **langerhans** adacığında **glukagon** sentezleyen **A hücre**lerini **siyah**a boyar.
- **İndian ink** boyası**:** Karaciğer lobülünde **sinüzoid**lerin lümenindeki **kuppfer** hücresini **siyah**a boyar.
- **Akridin oranj** boyası**: Nükleik asit**lere bağlanır. Hücrelerin çekirdeklerindeki **DNA**'nın **sarı**, **RNA**'dan zengin hücrelerin sitoplazmalarınında **turuncu** renkte görülmesine neden olur.

Doku Tipleri	
• Epitel doku • Bağ ve destek doku(Bağ doku, Kıkırdak doku, Kemik doku) • Yağ doku	• Kas doku • Sinir dokusu • Kan dokusu

EPİTEL DOKUSU

EPİTEL

- Vücut yüzey ve boşluklarını, bez yapılarını döşeyen, bir **bazal lamina**ya tutunarak sıkıca bir araya gelmiş, **poligonal** hücreler ve çok **az** miktarda **hücreler arası madde**den oluşur.
- **Özelleşmiş epitel** hücreleri özel duyular için **reseptör** fonksiyonu görebilir. (**koku**, **tat**...)
- Epitel hücrelerinin **serbest** yüzeyine **apikal yüz**, **bağ doku**suna bakan yüzeyine **bazal yüz**, **komşu hücre**lere bakan yüzeyine **lateral yüz** denir.
- Epitel hücrelerinin altında **bazal membran (bazal** ve **retiküler lamina)** bulunur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 14

14. Işık mikroskobunda incelenmek üzere hazırlanan preparatlarda hücre çekirdeklerinin hematoksilen ile boyanmasının nedeni aşağıdaki reaksiyonlardan hangisidir?

A) Antijen-antikor bağlanma reaksiyonu
B) Asit-baz reaksiyonu
C) Ağır metal çöktürme reaksiyonu
D) Periyodik asit-Schiff reaksiyonu
E) Feulgen reaksiyonu

Doğru Cevap:B

Tablomuzdan da anlaşılacağı üzere H&E boyamada asidofilik ve bazofilik paternde boyamalar yapıyoruz. Yani asit-baz tepkimeleri ile boyanmamızı gerçekleştiriyoruz :)

- **Kazeöz nekroz** en çok **tüberkülozda** görülen peynir kıvamında bir nekrozdur.
- **Gangrenöz nekroz**: Ekstremitelerin koagülasyon nekrozudur. Lifekasiyon nekrozu eşlik ederse yaş gangren, etmezse kuru gangren denir (Örnek: Diyabetik ayak).
- **Yağ nekrozu:** Yağdan zengin yerlerde görülür (**Travmatik formu memede, enzimatik formu pankreatit atağında** görülür). Bazofilik **kalsiyum birikintileri** olur. (kalsiyum **sabunlaşması**)
- **Fibrinoid nekroz** genellikle damar duvarlarında **antijen-antikor kompleksi vaskülitlerde (PAN gibi)** görülür.

Temel Bilimler 14. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 006

Nekrotik hücrelerde görülen mikroskobik bulgular	
Eozinofili artışı	Ölü hücrelerin sitoplazmalarında **denatüre proteinler** hematoksilen-eozin ile boyandığında, eozin ile aşırı bağlanma sonucu **asidik - eozinofilik** boyanmada artış olur.
Bazofili azalması	**Azalan sitoplazmik RNA** içeriği nedeni ile hematoksilen ile boyanma olmaz bu da bazofili azalmasını açıklar.
Sitoplazmik vakuoller	Glikojen azalması nedeniyle hücreler daha **camsı ve homojen boyanırlar.** Enzimler organelleri sindirdikçe sitoplazmik vakuoller oluşur ve buna da yenik elma görüntüsü denir.
Kalsifikasyon	Nekrotik tümör hücrelerinde **distrofik kalsifikasyon** oluşur.

APOPTOZ (HÜCRE İNTİHARI)

- Hücre ölüm mekanizmalarındandır. Birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynar.

Apoptozis, görüldüğü durumlar ve mekanizmaları	
Fizyolojik	Patolojik
Embriyogenezde notokordun ve tiroglossal kanalın atrofiye uğraması	DNA hasarı
Çoğalan hücrelerin turnoverı (bağırsak epiteli, kemik iliği ve timusta lenfositler)	Hatalı katlanmış proteinler
Hormon bağımlı dokuların involüsyonu (menstürasyonda endometrium, menapozda over folikül atrezisi, laktasyon bitiminde memenin küçülmesi, kastrasyona bağlı prostat atrofisi vs) (menstrüasyon Fizyolojide nekroz örneği olarak geçmektedir)	Özellikle viral enfeksiyonlar
İmmün ve inflamatuvar yanıt azalırken lökosit sayısının azalması	Organ duktus obstrüksiyonu
İşlevsel antijen reseptörleri üretemeyen ve potansiyel zararı olan self reaktif lenfositlerin elenmesi	

Mikroskopi

- **Hücre boyutu küçülür**, sitoplazma yoğun **eozinofilik** görünüm kazanır.
- Çekirdek bir tarafa çekilir **(kromatinin nükleus kenarında kümelenmesi apoptozun en tipik mikroskobik özelliğidir).** Parçalanan kromatin içeriğini saran **sitoplazmik tomurcuklar** oluşur.
- Hücre küçük, bazıları çekirdek içeren bazıları içermeyen parçacıklara ayrışır **(apoptotik cisimcikler).**
- Oluşan tüm bu parçacıklar çevredeki diğer hücreler ve fagositik hücreler tarafından fagosite edilir.
- Bu parçacıkların makrofajlar tarafından fagositozunu kolaylaştıran moleküller **fosfotidilserin ve trombospondindir.** Normalde fosfotidil serin hücre membranlarının iç yüzeyinde bulunur. Apoptoziste hücre dışına çıkar ve maktofajlara 'beni ye' sinyali verir. Ayrıca **C1q apoptotik cisimlerin tanınmasını** sağlar. Apoptotik cisimler **annexin V ile boyanır (fosfotidil serini boyar)**
- Makrofajların apoptik fragmanları sindirmesine **efferositoz** ismi verilir.
- Apoptozda kromatin yıkımı **internükleozomal aralıklardan, eşit uzunluklarda** olur. Bu durum jel elektroforezinde **klasik merdiven paternine** yol açar.

Patogenez:

- Apoptoz, hücrede **kaspaz (**aktif bölgesinde **sistein** içeren ve proteinleri **aspartat kalıntılarından parçalayan proteazlar)** denilen enzim sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanır.
- Kaspaz aktivasyonunda iki majör yol rol oynar:
  - **Mitokondriyal yol (İntrinsek yol)**
  - **Ölüm reseptör yolu (Ekstrensek yol)**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Embriyonun gelişimi sırasında, hangi hücrelerin toplanarak kemikleşme merkezini oluşturmasıyla intramembranöz kemikleşme başlar?

A) Kondroprogenitor hücre
B) Fibroblast
C) Mezenkimal hücre
D) Hematopoietik kök hücre
E) Kondroblast

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

KEMİK DOKUSU

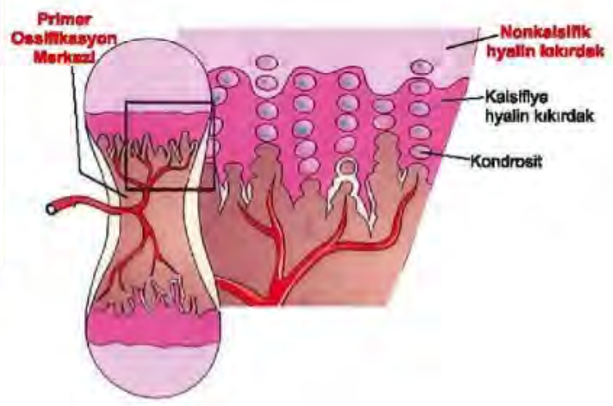
KEMİK VE KIKIRDAK GELİŞİMİ

Temel Bilimler 15. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 024

- **Yassı kemiklerin** çoğu, önceden var olan **membranöz kılıf**lar içindeki **mezenşim**den gelişir; bu tip osteogenez **membranöz (intramembranöz) kemik oluşumu** olarak adlandırılır. **Ekstremite kemik**lerinin **çoğu**nun **mezenşimal model**leri ise **hyalin kıkırdak kemik model**lerine dönüşür ve daha sonra **endokondral kemikleşme** ile ossifiye olur.
- **Hox genleri** tarafından kodlanan proteinler, **BMP5** ve **BMP7**, **GDF5**, **TGF-β süperailesinin üyeleri**, **VEGF kondrogenez** ve **iskelet gelişiminin endojen düzenleyicileridir.**
- **İskelet öncül hücrelerinin kondroblast** ya da **osteoblast**a yönelimi **β-katenin** düzeyleri tarafından

Temel Bilimler 15. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 024

- **Altıncı haftanın sonunda**, tüm ekstremite iskeleti **hyalin kıkırdak yapıdadır. Uzun kemiklerin ossifikasyonu**, **8. haftada**, uzun kemiklerin **diafiz bölgesindeki primer ossifikasyon merkezlerinden** başlar. **On ikinci haftaya kadar**, tüm uzun kemiklerde **primer ossifikasyon merkezleri** mevcuttur.
- **Klavikula**, vücuttaki diğer kemiklerden daha önce ossifiye (**7. hafta**) olmaya başlar. **Femur**, ossifikasyon izleri (**8. Hafta**) görülen bir sonraki kemikdir.



- **Sekonder kemikleşme (epifiz)** merkezlerinin intrauterin olarak ilk görüldüğü yer **diz** kemikleridir.
- **Epifiz plağı**, kemiğin **boyuna** büyümesini sağlarken **enine** kalınlaşmayı sağlayan **periosteum**'dur.
- **Aksiyal** iskelet**, kraniyum**, **vertebra**, **kosta**lar ve **sternum**dan oluşur.
- **Apendiküler** iskelet **omuz** ve **pelvis kuşağı** kemikleri ile **ekstremite** kemiklerinden oluşur.



- **Osteojenik protein-1** (OP-1) olarak da bilinen **rekombinant** human **BMP-7**, büyük kemik defektleri, **spinal füzyon**lar veya greft materyallerinin implantasyonunu içeren **ortopedi** operasyonlarından sonra **kemik büyümesini indüklemek** için klinik olarak kullanılmaktadır.

EKSTREMİTE GELİŞİMİ

- **Üst ekstremite tomurcuk**ları, **24. gün**de, **somatik lateral mezoderm**deki bir grup **mezenkimal hücre**nin **aktivasyonu** ile görünür hâle gelir. **Alt ekstremite tomurcukları** ise **1–2 gün sonra** ortaya çıkar.
- **Homeobox (Hox) genleri**, ekstremitelerin oluşumunda **paternleşmeyi** düzenler.
- Ekstremite tomurcuklarının distal uçları **el plak**ları ve **ayak plak**ları hâline yassılaşır. **6. hafta**nın sonunda, el plaklarındaki mezenkimal doku yoğunlaşarak, **parmak**ların **düzen**ini belirleyen **dijital ışın**ları oluşturur. 7. **haftada**, mezenkimal yoğunlaşmalar ayak plaklarında meydana gelir ve **ayak parmak**larının **öncül**leri oluşur.
- **İnterdijital bölge**lerdeki **doku yıkımı**, hem **apoptoz indükleyici faktör (AIF)** aracılı yolak hem de **kaspaz-3 aracılı** yolaklar üzerinden gerçekleşen **kademeli apoptoz** sonucu meydana gelir.
- Somitlerin **dermomiyotom** bölgelerinden, **miyojenik öncül hücreler** ekstremite tomurcuklarına **göç eder** ve **miyoblast**lara **farklılaşır. c-Met reseptör tirozin kinazı**, bu sürecin düzenlenmesinde **temel bir rol** oynar.

İLGİLİ NOTLAR

Membranöz kemikleşmenin **mezenkim** zemininde başladığı **bold** olarak notumuzda verilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

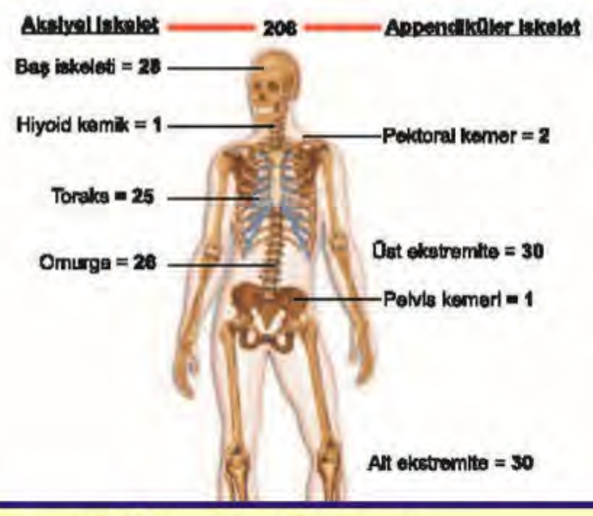
15. Embriyonun gelişimi sırasında, hangi hücrelerin toplanarak kemikleşme merkezini oluşturmasıyla intramembranöz kemikleşme başlar?

A) Kondroprogenitor hücre
B) Fibroblast
C) Mezenkimal hücre
D) Hematopoietik kök hücre
E) Kondroblast

Doğru Cevap:C

KEMİKLER

İSKELET VE KEMİK TİPLERİ



Yetişkin iskeletinde 206 kemik vardır. Yeni doğanın kemik sayısı 300 civarındadır.

- AKSİYEL İSKELET (80 Kemik)
  - Omurga (columna vertebralis): 26
  - Toraks: 25
  - Baş: 28
  - Hiyoid kemik: 1
- APPENDİKÜLER İSKELET: 126
  - Üst ekstremite kemikleri: 32
    (pektoral kemer: 2 + serbest bölüm: 30) x 2=64

Temel Bilimler 15. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 001

İntramembranöz kemikleşme; kemiğin doğrudan mezenşimden kemikleşmesidir. Mezenşimal hücreler kemik matriksini salgılayan osteoblast'lara farklılaşır. **Hızlıdır** ve acil koruma gerektiren kemiklerde görülür. Genellikle yassı tip kemiklerde (kafa kemikleri gibi) olur.

Endokondral (intrakartilaginöz) kemikleşme; mezenşimden oluşan bir hiyalin kıkırdak modelin, kemiğe dönüşmesi ile olan kemikleşmedir. **Yavaştır**. Ekstremitelerdeki uzun ve kısa kemiklerin çoğu bu tip kemikleşme gösterir.

Kemik Tipleri

- Uzun kemik (os longum)
- Kısa kemik (os breve)
- Düzensiz kemik (os irregulare)
- Yassı kemik (os planum)

  Yassı kemiklerin iki kompakt kemik tabakası ile aralarındaki **diploe (iki kat, çift)** denilen spongioz kemik tabakasından oluşur. Diploe, kırmızı kemik iliği ve diploik venlerin bulunduğu diploik kanalları içerir.
- Havalı kemik (os pneumaticum)
- Susamsı kemik (os sesamoideum)

  Kiriş (tendon) içinde bulunur. İnsersiyo açısını büyüterek, kasın eklemdeki etkisini artırır. Vücudun en büyük susamsı kemiği, m. quadriceps femoris'in tendonu (lig. patellae) içinde yer alan **patella**'dır. M. gastrocnemius'un lateral başının tendonu içinde bulunan **fabella,** artiküler susamsı bir kemiktir. Bir karpal kemik olan **os pisiforme,** m. flexor carpi ulnaris'in tendonu içinde yer aldığından aynı zamanda susamsı bir kemiktir.
- Aksesuar kemik (os accessorius)

  Os trigonum (talus'un arka kenarında), **Vesalius kemiği** (beşinci metatarsal'in bazisinde), **os naviculare accessoria** ve **ossa suturalia (Wormian kemikleri;** kafa sütürlerinde, özellikle **sutura lambdoidea**'da) önemli aksesuar kemiklerdir.
- Heterotopik kemik (os heterotopicum) genellikle kronik inflamatuar hastalık sonucu oluşur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 16

16. Polarite gösteren epitel hücrelerinde, hücreler arası bağlantı kompleksleri hücreleri birbirine bağladığı gibi, hücreyi aynı zamanda üzerinde bulunduğu bazal laminaya da bağlar. Bu bağlantı komplekslerinin anormal olması, fonksiyonel olmaması sonucu hastalıklar oluşmaktadır.
Yukarıda verilen bilgilere göre, büllöz pemfigoid hastalığında aşağıdaki bağlantı kompleks birimlerinden hangisinde anormallik oluşmaktadır?

A) Zonula okludens
B) Zonula adherens
C) Desmozom
D) Hemidesmozom
E) Oluklu bağlantı (gap junction)

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 16. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 012

Hemidesmozom İlişkili Patoloji

Fonksiyonel **BP 230**'ın yokluğu blister oluşumuyla karakterize bir hastalık olan **büllöz pemfigoid'e** neden olur. Bu hastalarda **BP 230** ve tip XVII kollajenine karşı **antikorlar** dahil olmak üzere **hemidesmosomun** bileşenlerine karşı yüksek antikor seviyeleri tespit edilir. Dermal-epidermal bağlantıdaki bozukluklar büllöz pemfigoid'e neden olur.

Fokal Adezyon

- Hücre iskeleti ile ekstasellüler matriks arasında **dinamik** bir **bağ** oluşturur.
- Epitel **hücre**lerin **göçü**nde veya **yara iyileşmesi** gibi olaylarda aktif rol alırlar.
- Ekstrasellüler ortamdan hücre içerisine **sinyal iletimi**nde önemli rol oynamaktadırlar.
- Yoğun olarak **integrin** içerip hücre içerisinde **talin ve vinkülin** ile iskelete bağlanır.
- Hücre dışında **laminin** ve **fibronektin**e bağlanır.



ADEZYON MOLEKÜLLERİ

- Adezyon moleküleri kalsiyuma bağımlı ve kalsiyumdan bağımsız olmak üzere iki sınıfa ayrılır.
- **Kalsiyuma bağımlı** adezyon molekülleri **kadherin** ve bazı **selektin**lerdir.
- Kalsiyumdan bağımsız olanlar ise integrinler, magnezyum bağımlı selektinler, immünoglobülin süper ailesidir.

Kadherin

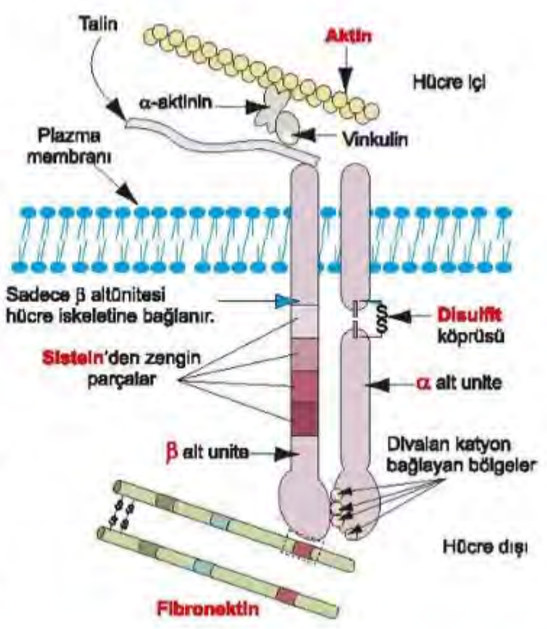
- Kadherinler **hücre içi iskelet**ine **(aktin, katenin)** bağlı olarak bulunur.
- Kadherinler **aynı tip hücreler**i bağlarlar (**Homofilik**).
- **Zonula adherens** ve **makula adherens** kadherin içeren bağlantı çeşitleridir.

Selektin

- Selektinler **farklı tip** hücreleri bağlarlar (**Heterofilik**).
- **Endotel** hücresi, **lökosit** ve **trombosit**lerde selektin bulunur.
- **İntegrin** ve immünglobülinlerle beraber **inflamasyon**da **endotele tutunma**yı sağlarlar.

İntegrin

- **Hemidesmozom**da bulunup epitel hücrelerini, altlarındaki bazal membrana bağlar.
- Bazal membrandaki laminine ve matrikste bulunan kollajen ve fibronektine tutunur.
- İntegrinler ayrıca **lökosit, makrofaj, trombosit** üstünde bulunur.
- **Transmigrasyon**a (**diapedez**) aracılık eder. **Transmigrasyon**da asıl görevli olan **PECAM-1** (CD31) dir.
- Hücre içindeki **aktin** iskeletini hücrelerarası matrikse bağlarlar.
- İntegrinler ile ECM ve hücre iskelet elemanlarının etkileşimini **paksilin, vinkülin ve talin** gibi hücre içi proteinler düzenler.



Anoikis: Hücrelerin **ekstraselüler matriksten ayrılma**sı sonucu oluşan bir **hücre ölümü** türüdür ve bu süreçte **integrin**ler büyük rol oynar. Hücre iskeleti ile bağlantılı olan integrinler, hücrelerin ECM'den ayrılması sonucu apoptotik **Bcl-2** ailesini uyararak apoptozu başlatır.

İLGİLİ NOTLAR

Büllöz pemfigoid ve **hemidesmozom** klinik pencere ve **otoantikor** ilişkisi ile özel olarak belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 16

16. Polarite gösteren epitel hücrelerinde, hücreler arası bağlantı kompleksleri hücreleri birbirine bağladığı gibi, hücreyi aynı zamanda üzerinde bulunduğu bazal laminaya da bağlar. Bu bağlantı komplekslerinin anormal olması, fonksiyonel olmaması sonucu hastalıklar oluşmaktadır.
Yukarıda verilen bilgilere göre, büllöz pemfigoid hastalığında aşağıdaki bağlantı kompleks birimlerinden hangisinde anormallik oluşmaktadır?

A) Zonula okludens
B) Zonula adherens
C) Desmozom
D) Hemidesmozom
E) Oluklu bağlantı (gap junction)

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 16. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 095

Stratum basale

- ✓ Bazal membran üzerine oturmuş, tek katlı prizmatik veya silindirik hücrelerden oluşur.
- ✓ Bazal membranla bağlantıyı sağlayan **hemidesmozomlar** bulunur.
- ✓ **Melanositler bu tabakada bulunur.**
- ✓ Bu tabakadaki hücreler yüksek mitoz gücüne sahiptir.
- ✓ **Özel hücreleri:** Merkel hücreleri ve Melanositler

Epidermis Hücreleri

Merkel Hucreleri

- Kökeni: Nöral Krista
- Lokasyonu: Epidermisin bazal tabakasındaki keratinosit hücrelerinin arası
- Fonksiyonu:
  - Mekanoreseptor
  - Nöroendokrin
- Bulunduğu yerler: El içi ve ayak tabanı
- Sitoplazmaları: Açık renkte küçük ve yoğun granüller bulunur.
- Spesifik özelliği: Tabanlarında serbest sinir plak sonlanmaları bulunur. (akson sonlanmaları ile temas halinde)

Melanositler

- Kökeni: Nöral krista
- Epidermise ilk göç eden hücrelerdir (embriyonik donemin 8.haftasında)
- Lokasyonu: Bazal tabaka hücrelerinin arasında ve kıl foliküllerinde
- Komşu keratinositlere, hemidesozomla bağlanır
- Sitoplazması: Bol miktarda Mitokondri, iyi gelişmiş golgi kompleksi, kısa GER sisternaları ve Melanin sentezleyen zarlı Melanozom organelleri
- Fonksiyonu: Melanin sentezi (Spinozum ve bazal tabakalarına aktarır)

LangerhanS Hücreleri

- Lokasyonu: Stratum Spinosum (malpighi tabakası)
- Fonksiyonu: Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının başlangıcında, yardımcı T lenfositlerine antijen sunumu
- Şekli: YILDIZ
- Birbeck (vermiform) granulleri: Hücre yüzeyinde bulunan RAKET biçimindeki inkluzyonlar
- Bulunduğu yerler: Ağız boşluğu, özofagus ve vajen dermisi
- Seçici boyanması: ALTIN klorur
- E-kadherin aracılığıyla, spinozum tabakasındaki keratinositlerin arasına uzanırlar

Dermis

- **Papiller ve retiküler tabakadan oluşur.**
- Retiküler dermis, basınç – çekme gibi mekanik etkilere en dayanıklı tabakadır.

Papiller Tabaka

- **Yapısı:**
  - Kollajen, retikuler ve elastik liflerden meydana gelir ve gevşek bağ dokusu yapısı
  - Tip III kollajen lifler burada yer alır
  - Tip VII kollajenden oluşan tutturucu lifler: Dermisi epidermise bağlar.
  - Zengin kılcal damar ağı bulunur (vücut ısısı korunur & epidermisteki damarsız epitel hücreleri beslenir)
- **Duyu oranı:** Meissner (mekanoreseptor)

Retikuler Tabaka

- Düzensiz sıkı bağ dokusu ve tip I (retIkuler) kollajen lifleri yönünden zengindir.
- Derin kısımlarda sıklıkla yağ hücreleri bulunur.
- Penis, skrotum ve meme başı gibi retikuler tabakanın derin kısımlarında, düz (retiküler) kas hücre grupları vardır.
- Mekanik etkilere (basınç, çekme vb.) En dayanıklı tabaka = Retikuler tabakadır.
- Yoğun damar ve sinir ağı sayesinde vücut ısısının düzenler.
- Kıl, ter ve yağ bezlerinin kökleri dermisin retikuer tabakasında bulunur.
- Yoğun sempatik sinir innervasyonu vardır.
- Parasempatik innervasyonu yoktur

Notumuzda **hemidesmozomların bazal keratinositleri bazal membrana bağladığını** ve **büllöz pemfigoidde hedeflenen yapıların hemidesmozomal proteinler olduğunu** özellikle vurgulamıştık. Soru, bu hücre bağlantısı–hastalık eşleşmesini doğrudan sorguladı.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 16

16. Polarite gösteren epitel hücrelerinde, hücreler arası bağlantı kompleksleri hücreleri birbirine bağladığı gibi, hücreyi aynı zamanda üzerinde bulunduğu bazal laminaya da bağlar. Bu bağlantı komplekslerinin anormal olması, fonksiyonel olmaması sonucu hastalıklar oluşmaktadır.
Yukarıda verilen bilgilere göre, büllöz pemfigoid hastalığında aşağıdaki bağlantı kompleks birimlerinden hangisinde anormallik oluşmaktadır?

A) Zonula okludens
B) Zonula adherens
C) Desmozom
D) Hemidesmozom
E) Oluklu bağlantı (gap junction)

Doğru Cevap:D

BÜLLÖZ PEMFİGOİD

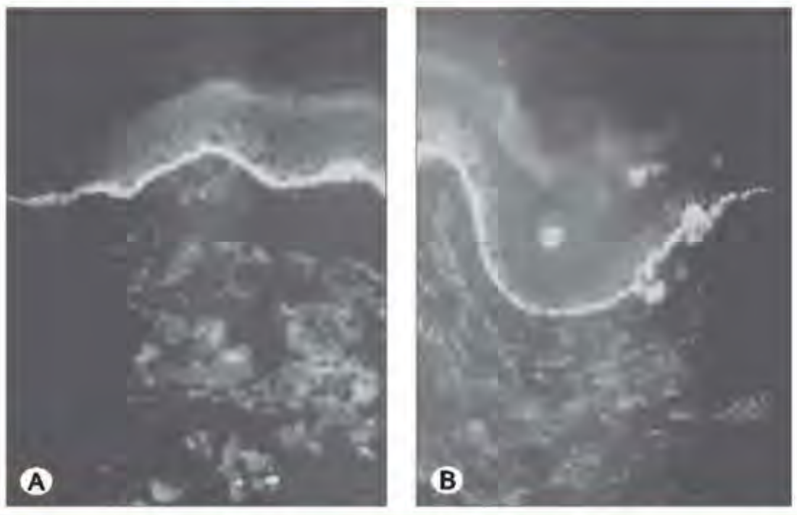
- ☑ Genellikle yaşlı hastalarda görülür.
- ☑ Yıllık mortalite oranı yüzde 6 ile yüzde 40 arasındadır.
- ☑ Kaşıntılı ürtiker lezyonları ve **gergin** büyük büller vardır.
- ☑ Nikolsky ve Tzanck negatif
- ☑ **Hastaların %30'una yakın bir kısmında oral mukozada erozyonlar görülür.**
- ☑ Patolojide **eozinofilik subepidermal non-akantolitik büller** saptanır.

Temel Bilimler 16. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 104

- ☑ Otoantijenler keratinosit hemidesmazomlarındaki bazal membran hücre arasındaki proteinlerdir.
- ☑ **Furosemid**, spironolakton, ACE inhibitörleri, penisilin ve florokinolonlar gibi ilaçlarla tetiklenebilir.
- ☑ Tedavisi topikal ve sistemik kortikosteroid ve immünsüpressif (MTX, azatioprin) içerir.



Büllöz pemfigoid



Büllöz pemfigoidde lineer IG ve C3 depolanması

KALITSAL EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA

- ☑ Deri ve mukozaların frajil olduğu, **küçük travmalarla bile bül oluşumunun** görülebildiği bir kalıtsal hastalık grubudur.
- ☑ Kalıtsal geçişin şekli, büllerin ayrışma seviyesi, lezyonların klinik ve morfolojik özelliklerine göre bir çok alt türü vardır.
- ☑ Türlerine göre deri tutulumu **lokalize ya da yaygın** olabilir.
- ☑ Orofarinks, trakea, özofagus tutulumları ciddi **morbidite ve mortaliteye** yol açabilir.
- ☑ Alt tiplere göre göz, diş ve tırnaklar da etkilenebilir.
- ☑ Klasik olarak bazal laminadaki ayrışmaya göre **simpleks**, **junctional** ve **distrofik** alt tiplere ayrılmıştır.
- ☑ **Epidermolizis bülloza simpleks**'te büller bazal laminanın üstünde **intraepidermal** oluşur.
- ☑ Junctional tipte ayrışma bazal membranın lamina lucida bölümünde, distrofik tipte ise lamina densanın altındadır.
- ☑ Tedavide amaç yeni bül oluşumunu önlemek üzere **travmadan kaçınmak**, sekonder enfeksiyonları önlemek ve yara iyileşmesini artıracak önlemler almaktır.

SİKATRİSYEL PEMFİGOİD (MÜKÖZ MEMBRAN PEMFİGOİDİ)

- ☑ Sikatrisyel pemfigoid özellikle konjunktiva olmak üzere **mukozalara** ve deriye yerleşen, skatris bırakarak iyileşen **büllerle karakterize** kronik bir hastalıktır.
- ☑ Histopatolojik olarak **subepidermal** bül görülür.
- ☑ Mukozalarda skara yol açması nedeniyle körlük, özofageal darlık, hava yolu darlığı gibi komplikasyonları olabilir.
- ☑ Tedavide topikal ve sistemik kortikosteroidler kullanılır.

DERMATİTİS HERPETİFORMİS (DUHRING HASTALIĞI)

- ☑ Dermatitis herpetiformisli hastaların çoğunda gluten duyarlılığına bağlı, **çölyak hastalığı** görülür.
- ☑ Dermatitis herpetiformis, sırt, kalça ve dirseklerde, eritemli zeminde simetrik olarak yerleşmiş papüller, **veziküller** ile kendini gösteren **kaşıntılı**, kronik bir hastalıktır.
- ☑ Geniş bül oluşumu nadirdir.
- ☑ Daha çok 20-50 yaş arasında başlar, çocuklarda da görülebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 16

16. Polarite gösteren epitel hücrelerinde, hücreler arası bağlantı kompleksleri hücreleri birbirine bağladığı gibi, hücreyi aynı zamanda üzerinde bulunduğu bazal laminaya da bağlar. Bu bağlantı komplekslerinin anormal olması, fonksiyonel olmaması sonucu hastalıklar oluşmaktadır.
Yukarıda verilen bilgilere göre, büllöz pemfigoid hastalığında aşağıdaki bağlantı kompleks birimlerinden hangisinde anormallik oluşmaktadır?

A) Zonula okludens
B) Zonula adherens
C) Desmozom
D) Hemidesmozom
E) Oluklu bağlantı (gap junction)

Doğru Cevap:D

Büllü hastalıklar ve otoantikor hedefleri her zaman sorulur. Biz de notumuza boldlu koyar ve referans vermenin tadını çıkarırız:)

422 Temel Bilimler 16. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 422

- **Büllöz pemfigoidde karakteristik lezyon, subepidermal, non-akantolitik büllerdir.** Erken lezyonlarda perivasküler lenfosit, eozinofil, nadiren nötrofil, yüzeyel dermiste ödem ve bazal hücre tabakasında vakuolizasyon izlenir.
- IF ile epidermisin **bazal tabakada lineer Ig G depolarını** izlenir. Bu antikorlar dermoepidermal bölgede bazal hücrelerin, bazal membrana bağlanmasını sağlayan **hemidesmozomlara** karşı gelişmiştir.

Patolojide Lineer Birikimler
· Deri hastalığı= Büllöz pemfigoid
· Böbrek hastalığı= Goodpasture sendromu

  - Bu bağlantıda 2 protein önemlidir. **BPAG1 (plakin proteini)** ve **BPAG2 (Kollagen tip 18)/(Büllöz pemfigoid antijen: BPAG)**.
  - Sadece **BPAG2** ye karşı gelişen antikorlar bül oluşumuna neden olurlar. BPAG2 bazal membranın **lamina lucida**'sında bulunur.
- Büllöz pemfigoid, pemfigus gibi **tip II aşırı duyarlılık reaksiyonudur.**

DERMATİTİS HERPETİFORMİS

- Ürtiker ve gruplaşmış veziküllerle karakterize nadir bir hastalıktır. **Erkekler** daha çok etkilenir. Sıklıkla **3-4 dekadda** tablo başlar.
- **Hastaların büyük çoğunluğu çölyak hastalık ile beraberdir ve bunlar da glutensiz diyete cevap verirler.** HLA-B8 ve HLA-DRw3 ile birlikteliği saptanmıştır.
- Bu hastalardaki ürtikeryel plaklar ve veziküller **ileri derecede kaşıntılıdır**. Tipik olarak **bilateral ve simetriktir ve lezyonların özellikle bulunduğu yerler ekstensör yüzeyler dirsek, diz, sırt üst kısmı ve kalçalardır.**


Dermatitis Herpetiformis

- Hastalık dermal papillaların uçlarında nötrofil ve fibrin birikimi ile başlar, takiben buralarda mikroapseler izlenir (deve hörgücü görünümü). Bu bazal tabakanın altındaki mikroapseler, dermo-epidermal ayrıma ve küçük mikroskobik kabarcıklara neden olur. Hastalığın ilerlemesiyle tipik **subepidermal** kabarcıklar oluşur.
- **IF ile olgularda dermal papilla uçlarında, selektif olarak lokalize IgA'ya ait devamlı olmayan granüler depolanım izlenir.**
- **Hastalarda diyetteki glutene karşı gelişen IgA ve IgG'nin retikülin ile çapraz reaksiyon vermesi söz konusudur.** Bu retikülin lifler epidermal bazal membran ile yüzeyel dermisi bağlayan dokunun bir komponentidir.

İNTRAEPİDERMAL BÜLLÖZ HASTALIKLAR	SUBEPİDERMAL BÜLLÖZ HASTALIKLAR
• Pemfigus • Herpes • Kontakt dermatit • Atopik dermatit • Artropod ısırığı • Dermatofitid reaksiyonu (id reaksiyonu) • Dishidrotik dermatit • Nummuler dermatit • Seboreik dermatit	• Büllöz pemfigoid • Sikatrisyel pemfigoid • Pemfigoid gestationis -herpes gestationis • Dermatitis herpetiformis • Lineer büllöz IgA dermatiti • Eritema multiforme -Stevens-Johnson ve toksik epidermal nekrolisis • Fiksed ilaç erüpsiyonu • Basınç nekrozları • Epidermolisis bülloza • Porfiri

NON-İNFLAMATUVAR BÜLLÖZ HASTALIKLAR

PORFİRİA

- Doğumsal ya da kazanılmış bir grup porfirin metabolizma hastalığıdır. Porfirinler, normalde **hemoglobin, miyoglobin ve sitokromlarda** bulunan pigmentlerdir.
- Bunlarda deride görülen tablo; **güneş ile artan ürtiker ve veziküllerdir. Skar bırakarak iyileşirler.** Tipik olarak **subepidermal vezikül**ler ve yüzeyel dermal damarlarda kalınlaşma izlenir.
- Porfirianın diğer anahtar kelimeleri; hekzaklorobenzen ile aktive olmaları, hiperpigmentasyon, hipertrikoza neden olmaları ve nöropati yapmalarıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Aşağıdakilerden hangisi fertilizasyon sırasında sperm penetrasyonundan sonra oosit tarafından gerçekleştirilen ve polispermiyi engelleyen bir olaydır?

A) Kapasitasyon
B) Akrozom reaksiyonu
C) Zona reaksiyonu
D) Pronükleus (PN) oluşumu
E) Yarıklanma

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 17. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 068

- **Sperm**, **akrozom** granüllerindeki **hiyaluronidaz** enziminin (membran hiyalurinedazı) aktivitesi ile **korona radiata**da ki **foliküler hücre**lerini
- **Akrozom**dan salınan **esteraz, akrozin** (en önemli) ve **hiyaluronidaz** **zona pellusida**yı eritip spermin oosit içine gireceği bir yol oluşur.
- Bir **sperm zona pellusida**yı geçip **zarı**nı **oosit**in **membranı**yla **kaynaştırdığı** takdirde, **zona reaksiyonu** oluşur.
- **Oosit membranı**nın **altı**nda bulunan **kortikal granül**lerden salınan **lizozomal enzim**ler **zona pellusida**nın **diğer sperm**ler için **bağlanma bölge**lerini **devre dışı bırakır ve ikinci sperm**in **oositi döllemesi engellenir.**
- **Sperm zarı**nda **ADAM** (A Disintegrin ana Metalloproteinaz) ailesine ait bir molekül, **oosit** zarındaki **VLA-3** (alfa3, beta1) ve **CD9** (bir tetraspan ailesi üyesi) **kompleks**ine tutunur ve bu bağlanma sonucu oluşan **sinyall**er **zigot davranış**ını belirler.
- **Sperm fertilizasyon** ile **nükleus**unu ve **sentriyol**ünü de **sekonder oosit (ovum) içerisine** bırakır.
  Fertilizasyon ile kortikal granüllerden çıkan **kalsiyum, Kalpain** enzimini aktive eder ve **pp39MOS** yıkılır. Böylece **ikinci mayoz** tamamlanır ve **2. Kutup cismi** oluşur. 2. kutup cisminin görülmesi **fertilizasyon**un **kanıt**ıdır.
- Anneden gelen **kromozom**ların **dekondenzasyon**u ile olgun oosit nükleusu, **dişi pronükleus**u oluşturur. Sperm hücresi ise **erkek pronükleus**unu oluşturur.
- Pronükleusların büyümesi sırasında **DNA replikasyonu** olur. Böylece **iki pronükleus**lu **oosite, ootid** denilir.
- Oluşan **erkek** ve **dişi pronukleus**lar **DNA**'larını **replike edip birleşirtirir** ve **zigot** oluşur.



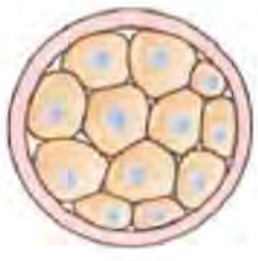
- Oluşan **erkek** ve **dişi pronukleus**lar **DNA**'larını **replike edip birleşirtirir** ve **zigot** oluşur.
- **Barr cisimciği, fetüs**ün **cinsiyet**ini tanımlamak için kullanılabilen bir **fakültatif heterokromatin** bölgedir.
- Döllenme sonrası **erken gebelik faktörü, trofoblastik** hücrelerden salgılanır ve fertilizasyondan **24-48 saat sonra anne serumu**nda ortaya çıkan, **immün sistemi**ni **baskı**layan bir proteindir. **Erken gebelik faktörü**, gelişimin **ilk 10 günü**ndeki gebelik testlerinin en önemlisidir.
- **Fertilizasyon** sonucunda;
  - ✓ **Haploid gamet** hücrelerinden **diploid totipotent zigot** oluşur.
  - ✓ Yeni bireyin **cinsiyeti** belirlenir.

YARIKLANMA (CLEAVAGE) (30.SAAT)



- **Zigot**un **uterin tüp**lerden **uterus**a yolculuğu sırasında gerçekleşen bir dizi özel **mitoz** şeklidir.
- Yarıklanma **fertilizasyon**dan **30 saat sonra** başlar ve oluşan **pluripotent** hücrelere **blastomer** denir.
- Zigot, yarıklanma sırasında kalın ve jöle kıvamındaki zona pellusida içerisinde olup **yarıklanma**lar **devam** ettikçe **blastomer**lerin **hacmi küçülür**.

MORULA (3.GÜN)



- Fertilizasyondan sonra 3. yarıklanmaya kadar blastomerler gevşek bir hücre kitlesi şeklindedir. Ancak sonrasında **kompaksiyon** ile birbirleriyle sıkı temas kurarak **16 hücreli sıkı** bir **hücre kitle**si haline gelirler.
- Morula döllenmeden 3-4 gün sonra, zigotun uterusa ulaşması sırasında meydana gelir. Böylece **morula uterusa giren ilk** yapı olur.
- Bu dönemde hücreler, **iç hücre** ve **dış hücre** kitlelerine ayrılır.

İLGİLİ NOTLAR

Zona reaksiyonu ve bu reaksiyonun i**kinci bir spermin penetrasyonunu engellediği**, görsel ile ve not ile net ifade edilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Aşağıdakilerden hangisi fertilizasyon sırasında sperm penetrasyonundan sonra oosit tarafından gerçekleştirilen ve polispermiyi engelleyen bir olaydır?

A) Kapasitasyon
B) Akrozom reaksiyonu
C) Zona reaksiyonu
D) Pronükleus (PN) oluşumu
E) Yarıklanma

Doğru Cevap:C

Primordial Follikül

☑ **Doğumda, over korteksinde bulunan folliküller primordial folliküllerdir.** Her bir primordial follikül içerisinde **primer oosit (I.mayozun profazının diploten safhasında duraklamış)** bulunmaktadır. Bu oositlerin çevresi **tek katlı yassı pregranüloza** hücresi ile çevrilidir. Oosit nükleusunun çapı 20 µm'den küçük olan bu primordial folliküller dinlenme fazında olan **(latent faz)** folliküllerdir.

Primordial folliküllerdeki granüloza hücrelerinde FSH reseptörü olmadığından, latent fazdaki folliküllerin aktivasyonunda FSH'nin rolü bulunmamaktadır. Bu nedenle primordial follikül grubunun seçilmesi ve seçilenlerin gelişmesi **gonadotropinlerden bağımsızdır.**

☑ Latent primordial folliküllerin aktifleşmesinde granüloza hücrelerinden lokal olarak salınan intraovaryan faktörlerin (özellikle de **kit ligand** ile bunun reseptörü olan **c-kit**'in ve büyüme faktörlerinin) etken olduğu düşünülmektedir.

☑ Aktifleşen primordial folliküller **tek katlı primer follikül** halini alırlar. Latent primordial follikülün aktifleşme bulguları şunlardır:

- **Oosit nükleusunun 20 µm'ye eşit veya büyük olması**
- **Tek katlı yassı granüloza hücrelerinin kübikleşmesi**

☑ Bu dönemde oosit ile granüloza hücreleri arasında connexin proteinlerinden yapılan **gap-junction'lar** da

Temel Bilimler 17. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 051

Preantral Follikül (Çok Katlı Primer Follikül)

☑ Büyüme hızlanır ve granüloza hücre tabakası çok katlı hale gelir. Bu sırada oosit çapı artar ve etrafı granüloza hücrelerinden sentezlenen glikoprotein yapıdaki bir membran ile çevrelenir (**zona pellucida**). Bu membran oositin birden fazla sperm tarafından döllenmesini önler.

☑ Gonadotropinlerin etkisi ile bazal lamina dışındaki stromadan **teka hücreleri** farklılaşmaya başlar.

Granüloza hücrelerinde FSH reseptörleri ilk olarak preantral follikül evresinde ortaya çıkar.

☑ Preantral follikülün gelişim devamlılığı o follikülün **androjenik mikroortamını, östrojenik mikroortama çevirebilmesine** bağlıdır. Androjenik mikroortamdan östrojenik mikroortama geçiş de **FSH bağımlıdır.**

Preantral follikülün ilerlemesi tamamıyla FSH bağımlı olup, FSH olmadığı takdirde preantral follikül gelişimi mümkün olmaz ve folliküller **apoptozise (atrezi)** uğrarlar *(E-06)*.

☑ Androjenler, **düşük konsantrasyonlarda** follikül gelişimini pozitif yönde regüle ederler. Düşük konsantrasyondaki androjenler granüloza hücre proliferasyonuna ve aromataz aktivitesini arttırırken, programlı teka hücre ölümünü ise azaltır.

☑ Ancak **yüksek konsantrasyondaki** androjenler FSH salınımını azaltarak follikül matürasyonunu ve gelişimine zarar verirler. Ayrıca aromataz kapasitesi aşıldığından geride biriken androjenler preantral granüloza hücreleri tarafından östrojenlere değil 5α-redükte androjenlere dönüştürülür. Bu androjenler de aromataz enzimini inhibe ederler.

Yüksek konsantrasyonda androjenik mikroçevre içinde bulunan folliküller atreziye uğrarlar.

☑ **Preantral folliküllerdeki granüloza hücrelerinde önemli miktarda östrojen yapılır.** Foliküler mikroçevrede artan östrojenin etkisiyle foliküllerdeki FSH reseptör düzeyi artar. Östrojenler bu aşamadan sonra FSH ile sinerjik olarak folliküler gelişimi stimüle ederler *(A-18)*.

Antral Follikül (Sekonder Follikül)

☑ Östrojen ve FSH'nin sinerjistik etkisiyle oluşan follikül sıvısı **(likör folliküli)** kavite **(antrum)** oluştururken, follikül de antral folliküle dönüşür.

☑ Follikül büyümeye devam ettikçe, çevresindeki stroma iki tabakaya belirginleşir. Dış kısımdaki tabaka **teka eksterna** daha çok vasküler konnektif doku yapısında olup gelişen follikülün kapsülü görevini görürken; iç kısımdaki tabaka **teka interna** aynı granüloza hücreleri gibi epiteloid yapıdadır ve steroid hormon sentezleyebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Albinizm ile ilişkili hücrelerin gövde kısımlarının sağlıklı deride aşağıdaki epidermis tabakalarından hangisine yerleşmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Stratum corneum
B) Stratum lucidum
C) Stratum granulosum
D) Stratum spinosum
E) Stratum basale

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

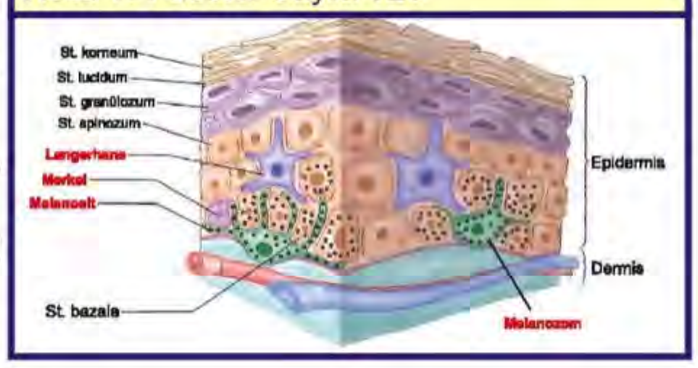
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

TUSDATA

Temel Bilimler 18. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 029

EPİDERMİS

- **Keratinize çok katlı yassı** epitel katıdır, beş tabakadır.
- Epidermal hücreler **keratinosit**lerdir.
- Üç adet hücre tipi içerir; **Melanosit, Langerhans** ve **Merkel** hücreleri
- **Serbest sinir uç**ları, epidermisteki **en çok** sayıda nöronal reseptördür.



Stratum Bazale

- Bazal tabaka **hemidesmozom**larla altındaki bazal laminaya ve altındaki **papiller dermis**teki **gevşek bağ dokusu**na tutunmuştur.

Temel Bilimler 18. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 029

Melanosit

- ✓ **Krista nöralis**'ten farklılaşan bu hücreler göç ederek **epidermis**in **bazal kat**larına ulaşır.
- ✓ Melanositlerin yuvarlak hücre gövdelerinden çıkan uzun ve **düzensiz uzantı**lar epidermis içine doğru dallanarak bazale ve spinozum tabakalarındaki hücreler arasında uzanırlar.
- ✓ Melanosit keratinosite desmozom ile bağlanmasa da bazal laminaya hemidesmozom ile bağlanır.

Temel Bilimler 18. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 029

- ✓ Melanositlerin **melanin sentez**inde kalıtsal **yetersizlik** durumunda **albinizm** oluşur. Cilt UV ışınına karşı korunamaz, **bazal** ve **skuamöz** hücreli **karsinom** sıklığı artar.
- ✓ Dejenerasyon ile **melanosit**lerin ortadan **kaybolma**sı sonucu **vitiligo** bozukluğu oluşur.

Merkel Hücresi (Taktil Hücre)

- ✓ Epidermiste az sayıda bulunup **krista nöralis** kökenlidir.Desmozom ile keratinosite bağlanır.
- ✓ **Kalın deri**de (el ayası-ayak tabanı) bulunur. **Sitoplazma**larında **küçük yoğun granül**ler bulunur.
- ✓ **Taban**ında genişlemiş terminalbir**disk**oluşturan **serbest sinir sonlanma**ları bulunur.
- ✓ **Duysal mekanoreseptör** fonksiyonu ve **nöroendokrin** yapısı vardır.

Stratum Spinosum

- **Nükleus**u **merkez**de bulunan ve **sitoplazma uzantıları keratin** filaman demetleri ile dolu **kübik** ya da **hafif yassı**laşmış hücrelerden oluşur.
- **Mitoz** bölünme, stratum **bazale** ve **spinozum**un birlikte oluşturduğu **malpighi tabakası**nda gerçekleşir.
- **D vitamini sentezi** de **malpighi tabakası**nda başlar.
- **Yoğun desmozom** içeriği sebebiyle **spinöz** uzantılar görülür. Işık mikroskobunda **hücreler arası köprü**ler tipiktir. Bu köprüleri dolduran **tonofilaman**ların sonlandığı noktalarda **desmozom**lar vardır. **Desmozomal bağlantı**ların (**interspinöz** segment) bulunduğu alana **Bizzozero** nodülleri denir.
- **Sürekli sürtünme** ve **basınc**a **maruz** kalan bölgelerde (ayak tabanı gibi) epidermis daha bol tonofibril ve **desmozom** içeren **daha kalın** bir stratum **spinozum**a sahiptir. Epidermisin **en dayanıklı** tabakasıdır.
- Üst kısmında bulunan keratinositlerdeki serbest ribozomlar **keratohiyalin granül**leri **sentez**lemeye **başlar**.
- **Psoriasis**te st. **basale**'de ve st. **spinosum**'da **proliferasyon**da artış ve **hücre ömür**lerinde **azalma** vardır. Bu, **epidermal kalınlaşma** ve epidermisin **hızlı yenilenme**sine neden olur, fakat **defektif cilt bariyeri** ile **anormal keratinizasyon** görülür.

Langerhans Hücresi

- ✓ Yıldız şeklinde olup epidermisin stratum **spinosum** tabakasında bulunurlar.
- ✓ Cildin **immünolojik** reaksiyonlarında önemli role sahiptir, **antijenleri T lenfosit**lerine sunar.
- ✓ İçlerinde **Birbeck granül**leri denilen **raket** biçiminde **inklüzyon** cisimleri bulunur.

İLGİLİ NOTLAR

Melanositin **bazal tabaka**da bulunduğu hem notta **metin** olarak hem de **görsel** ile belirtilmiş, ek olarak **albinizm** ilişkisi de verilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Albinizm ile ilişkili hücrelerin gövde kısımlarının sağlıklı deride aşağıdaki epidermis tabakalarından hangisine yerleşmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Stratum corneum
B) Stratum lucidum
C) Stratum granulosum
D) Stratum spinosum
E) Stratum basale

Doğru Cevap:E

Temel Bilimler 18. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 128

ALBİNİZM

- Melanositler bulunur, ancak nonfonksiyonellerdir (pigment yok). **Tirozinaz** eksiktir.
- Normal popülasyona göre deri kanserinin daha çok geliştiği otozomal resesif hastalıktır.

EPHELİS (ÇİL)

- **Çocukluk** çağında en sık görülen pigmente lezyonlardır. 1-10 mm çaplı, güneşe maruz kaldıktan sonra oluşan, kışları solup, yazları tekrarlayan bir lezyondur.
- Histolojik olarak **normal melanosit sayısı,** fakat bazal tabakada artmış **melanin** saptanır.

MELASMA

- Maske benzeri fasiyel hiperpigmentasyon, gebelik gibi hiperöstrojenik kişilerde izlenir. Güneş ışığı pigmentasyonu belirginleştirir, doğum sonrası genellikle solarlar **(Gebelik maskesi).**

LENTIGO

- Deri ve mukozal membranlarda, sık rastlanan benign hiperpigmente maküllerdir (5-10 mm çaplı).
- Çilin aksine güneşe maruz kalınca **koyulaşmaz.**
- Histolojik olarak **melanosit hiperplazisi** izlenir. Güneş etkisiyle oluşursa **solar lentigo;** genç erkekte tek taraflı omuzda hipertrikosis ile beraberse **Becker nevüs;** gastrointestinal poliplerle bir arada ise **Peutz Jeghers sendromu;** bunların dışında görülen küçük lezyonlara ise **lentigo simpleks** adı verilir.
- Leopard sendromunda, Lentigo, EKG anomalileri, Okuler anomaliler (oküler hipertelorizm), Pulmoner stenoz, genital Anomaliler, mental Retardasyon ve sağırlık (Deafness) bulunur. Lentigo, hiperpigmente maküler lezyondur. Intra epidermal melanosit depolanmasıdır. Peutz-Jeghers sendromuyla birlikte de olabilir.

ALOPESİ AREATA

Genel Bilgiler

- Skar bırakmayan kıl / saç hastalığıdır.
- Her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Tüm yaşlarda görülebilse de genç popülasyonda daha sıktır.
- Tinea capitis ile birlikte çocukluk çağında en sık görülen alopesi sebeplerindendir.

Klinik ve Prognoz

- İlk yama sıklıkla skalpta görülür. Ancak vücudun kıl follikülü olan herhangi bir yeri tutulabilir.
- Tinea kapitisten farklı olarak **lezyonlarda skuam / pullanma bulunmaz.**
- Saçlar cilde ulaşamadan kırıldığı için karakteristik olarak **siyah noktalar (black dot)** olarak görülür.
- **Ünlem işareti** şeklinde distali kalın, proksimali ince, kolayca kopabilen saçlar tipiktir.
- %5 hastada tüm skalp **(alopesi areata totalis),** %1 hastada tüm vücut **(alopesi areata universalis)** tutulur.
- Tırnak tutulumu görülebilir. En sık **pitting** (yüksük tırnak) görülür.
- Olguların %60'ında bir yıl içinde iyileşme görülür. Fakat yinelemeler sıktır.
- **Kötü prognoz göstergeleri:****TUS**
  - ✓ Ailede alopesi areata öyküsü
  - ✓ **Tırnak tutulumu**
  - ✓ Erken başlangıç (<12 yaş)
  - ✓ Hızlı ilerleyen tip
  - ✓ **Ofiyazis** (alopesik alanın saç – deri sınırı boyunca çıkması)
  - ✓ Alopesi totalis
  - ✓ Alopesi universalis
- Tedavide steroidler (topikal, intralezyonel, sistemik), topikal minoksidil, topikal immünoterapi, siklosporin kullanılabilir.

Skatrisyel Alopesi Nedenleri	Non Skatrisyel Alopesi Nedenleri
• Diskoid lupus eritematozus • Liken planoplaris • Lineer skleroderma • Alopesia cutis • Follikülitis decalvans	• Alopesi areata • Tinea capitis süperficialis • Androgenetik alopesi • Anagen effluvium • Telogen effluvium

Notumuzda **albinizmde etkilenen hücrenin melanosit olduğu** ve **melanositlerin epidermisin bazal tabakasında yer aldığı** açıkça belirtilmişti. Soru, notumuzda ayrı başlıklarda doğrudan verdiğimiz bu iki bilginin basitçe birleştirilmesiyle çözülebiliyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Albinizm ile ilişkili hücrelerin gövde kısımlarının sağlıklı deride aşağıdaki epidermis tabakalarından hangisine yerleşmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Stratum corneum
B) Stratum lucidum
C) Stratum granulosum
D) Stratum spinosum
E) Stratum basale

Doğru Cevap:E

Stratum basale

- ✓ Bazal membran üzerine oturmuş, tek katlı prizmatik veya silindirik hücrelerden oluşur.
- ✓ Bazal membranla bağlantıyı sağlayan **hemidesmozomlar** bulunur.
- ✓ **Melanositler bu tabakada bulunur.**
- ✓ Bu tabakadaki hücreler yüksek mitoz gücüne sahiptir.
- ✓ **Özel hücreleri:** Merkel hücreleri ve Melanositler

Epidermis Hücreleri

Merkel Hucreleri

- Kökeni: Nöral Krista
- Lokasyonu: Epidermisin bazal tabakasındaki keratinosit hücrelerinin arası
- Fonksiyonu:
  - Mekanoreseptor
  - Nöroendokrin

Temel Bilimler 18. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 095

temas halinde)

Melanositler

- Kökeni: Nöral krista
- Epidermise ilk göç eden hücrelerdir (embriyonik donemin 8.haftasında)
- Lokasyonu: Bazal tabaka hücrelerinin arasında ve kıl foliküllerinde
- Komşu keratinositlere, hemidesozomla bağlanır
- Sitoplazması: Bol miktarda Mitokondri, iyi gelişmiş golgi kompleksi, kısa GER sisternaları ve Melanin sentezleyen zarlı Melanozom organelleri
- Fonksiyonu: Melanin sentezi (Spinozum ve bazal tabakalarına aktarır)

LangerhanS Hücreleri

- Lokasyonu: Stratum Spinosum (malpighi tabakası)
- Fonksiyonu: Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının başlangıcında, yardımcı T lenfositlerine antijen sunumu
- Şekli: YILDIZ
- Birbeck (vermiform) granulleri: Hücre yüzeyinde bulunan RAKET biçimindeki inkluzyonlar
- Bulunduğu yerler: Ağız boşluğu, özofagus ve vajen dermisi
- Seçici boyanması: ALTIN klorur
- E-kadherin aracılığıyla, spinozum tabakasındaki keratinositlerin arasına uzanırlar

Dermis

- **Papiller ve retiküler tabakadan oluşur.**
- Retiküler dermis, basınç – çekme gibi mekanik etkilere en dayanıklı tabakadır.

Papiller Tabaka

- **Yapısı:**
  - Kollajen, retikuler ve elastik liflerden meydana gelir ve gevşek bağ dokusu yapısı
  - Tip III kollajen lifler burada yer alır
  - Tip VII kollajenden oluşan tutturucu lifler: Dermisi epidermise bağlar.
  - Zengin kılcal damar ağı bulunur (vücut ısısı korunur & epidermisteki damarsız epitel hücreleri beslenir)
- **Duyu oranı:** Meissner (mekanoreseptor)

Retikuler Tabaka

- Düzensiz sıkı bağ dokusu ve tip I (retIkuler) kollajen lifleri yönünden zengindir.
- Derin kısımlarda sıklıkla yağ hücreleri bulunur.
- Penis, skrotum ve meme başı gibi retikuler tabakanın derin kısımlarında, düz (retiküler) kas hücre grupları vardır.
- Mekanik etkilere (basınç, çekme vb.) En dayanıklı tabaka = Retikuler tabakadır.
- Yoğun damar ve sinir ağı sayesinde vücut ısısının düzenler.
- Kıl, ter ve yağ bezlerinin kökleri dermisin retikuer tabakasında bulunur.
- Yoğun sempatik sinir innervasyonu vardır.
- Parasempatik innervasyonu yoktur

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Albinizm ile ilişkili hücrelerin gövde kısımlarının sağlıklı deride aşağıdaki epidermis tabakalarından hangisine yerleşmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Stratum corneum
B) Stratum lucidum
C) Stratum granulosum
D) Stratum spinosum
E) Stratum basale

Doğru Cevap:E

PİGMENTASYON HASTALIKLARI ve MELANOSİTLER

VİTİLİGO

- Sık rastlanan bir hastalıktır, deride **pigment içermeyen iyi sınırlı maküllerin** görülmesidir (birkaç santimetreden başlar çok büyükde olabilir).
- Sıklıkla koyu renkli ırklarda izlenir.

Temel Bilimler 18. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 407

ALBİNİZM

- Melanositler bulunur, ancak nonfonksiyonellerdir (pigment yok). **Tirozinaz eksiktir.** Deri **kanseri riski** artar.

EPHELİS (ÇİL)

- **Çocukluk çağında en sık görülen pigmente lezyonlardır.** 1-10 mm çaplı, **güneşe maruz kaldıktan sonra oluşan,** kışları solup, yazları tekrarlayan bir lezyondur.
- Histolojik olarak normal melanosit sayısı, fakat bazal tabakada **artmış melanin saptanır.**

MELASMA

- Maske benzeri fasiyel hiperpigmentasyon, **gebelik gibi hiperöstrojenik kişilerde** izlenir. **Güneş ışığı** pigmentasyonu **belirginleştirir**, doğum sonrası genellikle solarlar **(Gebelik maskesi).**
- Melanositlerden diğer hücrelere artmış melanin transferi ve bu hücrelerdeki melanin birikimi söz konusudur. Bazal tabakada melanin deposu artar (epidermal tip) veya papiller dermiste makrofajlar içinde melanin birikimi ile artış (dermal tip) izlenir.

CAFE-AU-LAIT LEKELERİ

- **Görüldüğü hastalıklar**; **Nörofibromatozis 1** ve **McCune-Albright** hastalığıdır. 5 yaşından küçük bir çocukta 5 mm'den büyük 5 adet Cafe-au-lait lekesi varsa bu hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Bazal tabakada melanosit sayısında sadece hafif bir artış var, esasen fonksiyonlarında artma mevcut. Çillerden **daha büyük** ve **güneşe maruziyetten bağımsız** oluşurlar. Melanositlerde **makromelanozomlar** görülür.

LENTIGO

- **Deri** ve **mukozal** membranlarda, sık rastlanan benign hiperpigmente maküllerdir (5-10 mm çaplı).
- Tüm yaşlarda görülebilsede **en sık infantlarda** ve **çocuklarda** görülür.
- **Çilin aksine güneşe maruz kalınca koyulaşmaz.**
- Her **iki cinsiyette** ve **açık-koyu ten rengine** sahip insanlarda **eşit** görülür.
- **Histolojik olarak lineer melanosit hiperplazisi (yuvalanmamış)** ve buna uyan linear bazal hiperpigmentasyon ve sıklıkla rete'lerde incelme ve uzama izlenir. Güneş etkisiyle oluşursa **solar lentigo**; genç erkekte tek taraflı omuzda hipertrikosis ile beraberse **Becker nevüs**; gastrointestinal poliplerle bir arada ise **Peutz Jeghers sendromu;** bunların dışında görülen küçük lezyonlara ise **lentigo simpleks** adı verilir.
- **LEOPARD Sendromu: L**entigolar, **E**lekrokardiyografi anormallikleri, **O**küler anormallikler (hipertelorizm) içerir, **P**ulmoner stenoz, **A**normal genitaller, büyümede **R**etardasyon, **D**eafness (sağırlık).

Burada albinizmin melanosit disfonksiyonu sonucu oluştuğunu görüyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Albinizm ile ilişkili hücrelerin gövde kısımlarının sağlıklı deride aşağıdaki epidermis tabakalarından hangisine yerleşmesi <u>en olasıdır</u>?

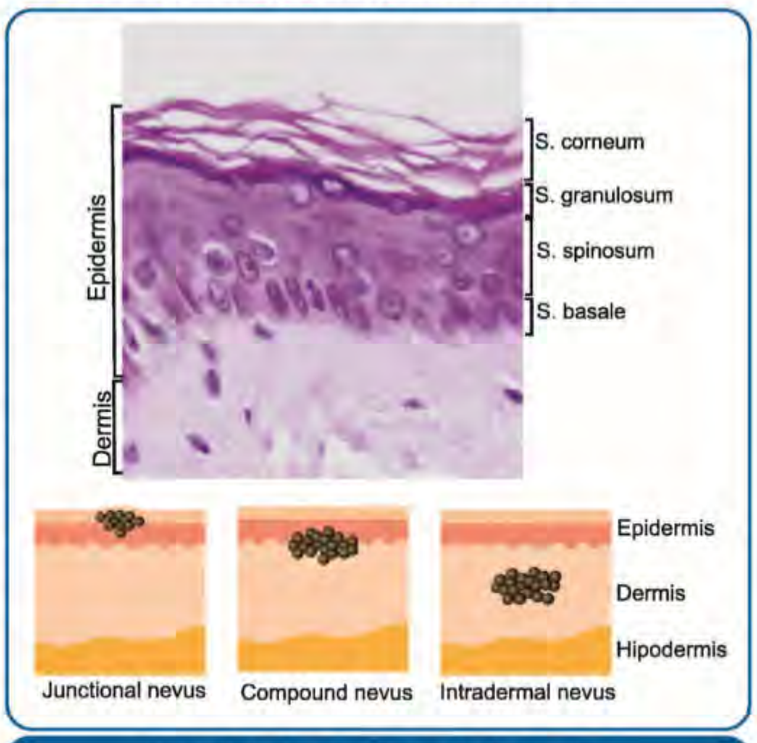
A) Stratum corneum
B) Stratum lucidum
C) Stratum granulosum
D) Stratum spinosum
E) Stratum basale

Doğru Cevap:E

Burada da melanositlerin normal bulunma alanlarını yakalıyor ve sorumuzu cevaplıyoruz.

Temel Bilimler 18. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 408

- Melanositik nevüste, melanositler normal olarak bulundukları epidermis bazal tabaka keratinositleri arasında ya da dermis içinde yuvarlak-oval agregatlar tarzında büyüme gösterirler bu özel yapıya **yuvalanma** denir. Bu hücrelerde mitotik aktivite ve pleomorfizm yoktur. **Edinilmiş melanositik nevüsler, en sık** görülen nevüs tipidir.
- **Nevüsler bu melanosit yuvalarının bulunduğu yere göre adlandırılırlar.** Eğer sadece dermo-epidermal sınırdaki bazal tabaka içinde yerleşmişse **junctional nevüs (en erken lezyon)**, eğer dermis içi ve hem de bazal tabakada nevüs benzeri yuvalanmalar bulunursa **kompound nevüs,** nevüs benzeri odaklar sadece dermiste yerleşimli ise **dermal veya intradermal nevüs** denir. **Kompound** ve **intradermal** nevüsler klinikte daha **kabarık** lezyonlardır.
- Nevüs benzeri hücrelerin dermise geçmeleri ve derine doğru yuvaların silinip tek tek ve iğsi, pigmentsiz görünüm almalarına **matürasyon** adı verilir. Daha az matür olan yüzeyel nevüs hücreleri daha büyük olmaya, melanin pigmenti üretmeye ve yuvaları daha çok hücre içermeye meyillidir buna karşın, daha matür olan derin nevüs hücreleri daha küçük, daha az ya da **hiç pigment içermeyen, deriden daha kabarık ve yuvaları daha az hücresel görünümdedirler (tirozinaz aktivitesi azaldığı için).**



Normal deri ve nevüs yerleşim yerleri

- En derinde sinir dokusuna benzeyen demetler halinde **(nörotizasyon)** görülür. **Pigmentsiz, sinir benzeri nevüs hücreleri** vardır.
- **Malign lezyonlarda (melanomda) matürasyon olmaz.**

Melanositik nevüste RAS ve BRAF (daha sık) aktive edici mutasyonlar vardır. Bunları normal koşullarda CDKN2A ve ürettiği moleküller frenler ve melanom oluşumu engellenir.

Melanositik Nevüs Varyantları

- **Konjenital nevüsler:** Genellikle kompaund tipte olup, deri ekleri, damarlar ve sinir duvarına yayılma eğilimindedir. Doğumda bulunur, büyük boy olanlarında **melanom gelişme riski vardır.**
- **Blue nevüs:** Yuvalanma göstermeyen, derinde ve **fibrozis** ile bir arada bulunan, ileri derecede pigmente hücrelerden oluşur. Mavi-siyah olarak görülür ve klinikte **malign melanom ile karışır** (Küçük stajlarda nadiren malignleşebilir olarak geçmektedir).
- **Spitz nevüs (Epiteloid ya da iğsi nevüs):** Büyük hücrelerden oluşur, sıklıkla **çocuklarda** bulunur, klinikte **hemanjiyomlar** ile karışır. **Fasiküler** tarzda büyür (Küçük stajlarda nadiren malignleşebilir olarak geçmektedir).
- **Halo nevüs:** Nevüs hücreleri **lenfosit infiltrasyonu ile çevrilidir,** kazanılmış nevüslerdir.
- **Displastik nevüsler:**
  - **Clark nevüs** olarakta bilinirler. **Sporadik ya da ailevi olabilirler.**
  - **Herediter form (ailesel atipik multipl mol-melanom sendromu)** otozomal dominanttır, multipl nevüsler bulunur ve **malign melanom gelişme olasılığı 60 yaşına kadar %50'dir.**
  - **CDKN2A** ve **CDK4** başta olmak üzere **NRAS** ve **BRAF** genleride mutasyona uğramıştır.
  - **Sporadik formlarda** da **malignite riski** vardır fakat **düşüktür.**
  - Klinik olarak displastik nevüsler kazanılmış nevüslerden daha büyüktürler (sıklıkla 5 mm'den büyük) ve vücutta dağınık olarak yüzlerce nevüs bulunabilir. Yassı ya da hafifçe yüzeyden kabarık olup kendi içinde pigmentasyonu değişkendir ve lezyon sınırları düzensizdir. Displastik nevüslerin **çoğu klinik olarak stabildir** ve genelde melanoma ilerlemez.
  - Displastik nevüsler normal nevüslerin aksine güneş gören ve **görmeyen yerlerde de ortaya çıkabilir.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 19

19. Sık tekrarlayan karın ağrısı, diyare ve yağlı dışkılama şikâyetleriyle polikliniğe başvuran 50 yaşındaki erkek hastaya yapılan endoskopik muayenede gastrik ve duodenal ülserler saptanıyor. Mide ve duodenum biyopsisinden immünohistokimyasal boyama yapılıyor.
Bu boyamada artmış ifadelenmeye bağlı olarak aşağıdakilerden hangisinin düzeyinde değişiklik beklenir?

A) Kolesistokinin
B) Gastrik inhibitör peptit
C) Gastrin
D) Sekretin
E) Motilin

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Gastrin

- **Pilor**da **G hücre**lerinden sekrete edilir ve **CCK_B reseptörü üzerinden** etkili olur.
- **Peptid** ve amino asit, **distansiyon**, **vagal** uyarı, Ca^{+2}, **Vagus** (**GRP**), adrenalin salınımını artırır.
- Mide sıvıları **gastrin**i hızla **enterokromafin** hücrelere taşır. Bu yol ile **histamin** doğrudan derin **gastrik bezler içine** salgılanır. **Histamin** de hızla **HCl asit** sekresyonunu uyarır.
- **Pepsin** salınımını arttırır.
- **İnce** ve **kalın bağırsak mukoza**sına **trofik** etki gösterir.

Temel Bilimler 19. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 101

- **Ektopik salgılanma**sı sonucu diyare, **HCl** sekresyonu ve **peptik ülser** gelişimine yol açabilir.

Kolesistokinin (CCK)

- İki tip reseptörü vardır. **CCK-A** (CCK-1) ve **CCK-B** (CCK-2)
- **Kimus**taki **yağ asidi** ve **monogliserit**e cevaben **duodenum** ve **jejunum**daki **I** hücrelerinden salınır.
- **Safra kesesi**ni **kasar, oddi** sfinkterini **gevşetir** ve egzokrin pankreastan **pankreatik lipaz** salgılatır.
- Bağırsak mukozasından **CCK serbestleştirici peptit**, pankreastan ise **monitör peptit** salınarak **CCK salınımı arttırılır**. Yağlı gıdaya sekonder salgılanan monitor peptit, CCK sekresyonunu indükler. CCK'de monitor peptid sekresyonunu indükler (pozitif feedback).
- **Gastrinin** sebep olduğu **mide motilite**sindeki artışı **kompetetif** olarak **engeller. Mide boşalma**sını **en etkili** şekilde **inhibe** eden hormondur. Mideden HCl sekresyonunu inhibe eder.
- CCK, **sekretin** salınımını **uyararak indirekt** olarak **HCO_3^-**'ü artırıyor.

Sekretin

- Mideden duodenuma geçen **gastrik aside cevap** olarak **Duodenum**un **"S" hücre**lerinden salgılanır.
- **Pankreas**tan ve **safra yol**larından **HCO_3^-** ve **su salınımı**nı uyarır.
- **Gastrointestinal kanalın** hemen **tamamı**nda **motilite** üzerine hafif bir **inhibitör etkisi** vardır.

GİP (Gastrik Inhibitör Peptid)

- **Yağ asidi, amino asit** ve az da olsa **karbonhidratlar**a cevaben **duodenum** ve **jejunum**daki **K** hücresinden salgılanır.
- İnce bağırsak üst kısımları gıda ile dolduğunda **mide**nin **motilite**si **inhibe** ederek mide içeriğinin duodenuma geçişini yavaşlatır. **Gastrik asit sekresyon**unu da **inhibe** eder.
- **Glukoz bağımlı insilünotropik peptid** olarak bilinir. Pankreastan **insülin sekresyonu**nu **uyarır**.

Parietal Hücre Sekresyonu

- **Parasempatik** uyarı (**Ach**), **histamin** ve **gastrin** pariyetal hücreleri uyarır ve **izotonik** bir **HCl** solüsyonu salgılatır. Bu asidin pH'sı yaklaşık **0.8 - 1**'dir.
  - ✓ Hücrede metabolizma sırasında oluşan veya kandan hücreye giren **CO_2** ve **H_2O**'dan, **karbonik anhidraz**ın katalizlemesi ile **H_2CO_3** üretilir. Bu da sitoplâzmada **H^+** ve **HCO_3^-**'a ayrılır.
  - ✓ **H^+** iyonu, **H^+-K^+ATPaz (proton pompa**sı) yardımı ile **K^+** ile **değişerek aktif** olarak kanaliküllere sekrete edilir.
  - ✓ **Cl^-** iyonları ve **K^+** iyonları pariyetal hücreden kanalikül lümenine **pasif** olarak geçmektedir.
  - ✓ **Cl^-** ile **H^+** kombine edilip lümende **HCl** üretilir.



Pariyetal Hücre Asit Salgısı

İLGİLİ NOTLAR

Gastrinoma olgularında, **diare**, HCl sekresyonu ve **peptik ülser** oluşumu bold olarak verilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 19

19. Sık tekrarlayan karın ağrısı, diyare ve yağlı dışkılama şikâyetleriyle polikliniğe başvuran 50 yaşındaki erkek hastaya yapılan endoskopik muayenede gastrik ve duodenal ülserler saptanıyor. Mide ve duodenum biyopsisinden immünohistokimyasal boyama yapılıyor.
Bu boyamada artmış ifadelenmeye bağlı olarak aşağıdakilerden hangisinin düzeyinde değişiklik beklenir?

A) Kolesistokinin
B) Gastrik inhibitör peptit
C) Gastrin
D) Sekretin
E) Motilin

Doğru Cevap:C

Karın ağrısı, diyare, peptik ülser anahtar kelimeleri notumuzda tek tek yazmakta. Bunların sebebi de başlıkta yer almakta :)

İNSÜLİNOMA

- **Pankreasın adacık hücreli tümörleri arasında en sık görülenidir.**
- %5 MEN Tip 1 ile ilişkilidir, bu durumda yaygın tutulum olur.
- %80-90 benign soliter adenom, %10 malignidir.

Tanı

- ✓ Açlık hipoglisemisi en önemli klinik belirtidir. Whipple triadı görülür.
- ✓ **Plazma insülin/glukoz >0,3-0.4 olması tanı koydurucudur. Artmış plazma C peptit** seviyesi vardır.
- ✓ Proinsülin düzeyi > %50 ise malign insülinoma düşünülmelidir.

Whipple triadı
- Açlıkla ortaya çıkan hipoglisemi bulguları
- Semptomlar esnasında kan şekeri <50 mg/dL
- IV glukoz verilmesi ile semptomların gerilemesi

- ✓ **İnsülinoma teşhisi için altın standart, 72 saatlik açlık testidir.**
- ✓ **Plazma glukoz, insülin, C-peptid, proinsülin ve beta hidroksibütirat ölçümü** için kan örnekleri, **glukoz konsantrasyonu 60 mg/dL'nin altına düşene kadar her 6 saatte bir** alınmalıdır.
- ✓ Adacık hücreli tümörlerin hepsinde preoperatif lokalizasyon çalışmaları önemlidir. **Öncelikli olarak BT kullanılır. Endosonografi lokalizasyon için en yararlı tetkiktir.** Gerekirse **selektif anjiyografi veya selektif venöz örnekleme** yapılabilir. Standart radyografik tekniklerin başarılı olmadığı durumlarda, **portal venöz örnekleme ile insülin veya gastrin seviyelerinin ölçümü** yardımcı olabilir.
- ✓ Portal venöz örnekleme tümörü tam olarak lokalize edemese de pankreasın hangi kısmından yüksek oranda hormon salgılandığı hakkında bilgi verir. **Kalsiyum, insulinomalardan insülin salımını** stimüle ederken**, sekretin ise gastrinomalardan gastrin salımını uyarır.**
- ✓ İnsülinomalar **baş, gövde ve kuyrukta eşit** olarak dağılırlar.

Tedavi

- ✓ Tümör **enükleasyon** ile çıkartılır. İntraoperatif USG yapılabilir.
- ✓ İntraoperatif ultrasonda, tümör ana pankreas kanalına 2 mm'den daha yakınsa enükleasyon yapılmamalıdır.

Temel Bilimler 19. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 344

GASTRİNOMA (ZOLLINGER - ELLISON SENDROMU)

- Fazla gastrin salgısına bağlı **peptik ülserasyonla** kendini gösterir.
- **En sık duodenumda yerleşir.** Erkeklerde biraz daha sık (%60) görülür; %75'i sporadik, %25'i MEN 1 ile ilişkilidir.
- **Genetik geçişli tümörlerde MEN1 sendromu en sık görülen sendromdur.**
- MEN1 hastalarında gastrinoma en sık görülen fonksiyonel adacık hücre tümörüdür (% 54). Bunu sırası ile **insülinoma** (%21), **glukagonoma** (%3) ve VİPoma (%1) izler.
- Sporadik gastrinomalar genellikle tektir ve cerrahi tedaviye uygundur. Genetik geçişli tümörlerde tümör odağı multipldır ve cerrahi tedaviye dirençlidir.
- **Gastrinomaların %50-60 malignidir.** Metastatik hastalık varlığında 5 yıllık sağkalım %40'dır.
- Sporadik ve tamamen çıkartılabilen gastrinoması olan hastalarının %90'dan fazla olasılıkla tam kür şansı vardır.

Klinik

- ✓ **Peptik ülsere bağlı ağrı görülür.**
- ✓ Diğer semptom diyaredir. Mide asitinin lipazı parçalamasına bağlı steatore olur; gastrine bağlı intestinal motilite artmıştır.
- ✓ GİS kanaması, ülser perforasyonu veya pilor obstrüksiyonu, dehidratasyon ve malnütrisyon gelişebilir.

Tanı

- ✓ İnatçı peptik ülser hastalığı, şiddetli özofajit ve inatçı sekretuvar diyare varlığında **Zollinger-Ellison sendromu** ekarte edilmelidir.
- ✓ Tanı yüksek asit sekresyonuna eşlik eden yüksek gastrin seviyeleri ile konur.
- ✓ Açlık gastrin düzeyi üst sınırı 100 pg/mL dir; **1000 pg/mL üzerindeki gastrin seviyeleri hemen hemen tanı koydurucudur.**
- ✓ Yüksek serum gastrin seviyesi ve mide sıvısı pH'ının 2'nin altında olması gastrinoma tanısı koydurur.
- ✓ Mide pH'ının düşük olması tanı için önemlidir, çünkü **pernisyöz anemide veya PPI kullanıcılarında da çok yüksek gastrin seviyeleri görülür**, ancak elbette mide mukozasında asit yapımı söz konusu değildir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 19

19. Sık tekrarlayan karın ağrısı, diyare ve yağlı dışkılama şikâyetleriyle polikliniğe başvuran 50 yaşındaki erkek hastaya yapılan endoskopik muayenede gastrik ve duodenal ülserler saptanıyor. Mide ve duodenum biyopsisinden immünohistokimyasal boyama yapılıyor.
Bu boyamada artmış ifadelenmeye bağlı olarak aşağıdakilerden hangisinin düzeyinde değişiklik beklenir?

A) Kolesistokinin
B) Gastrik inhibitör peptit
C) Gastrin
D) Sekretin
E) Motilin

Doğru Cevap:C

Neonatal nesidioblastosis: Hipoglisemik infantta gelişir (diyabetik anne çocuğu) Tipik klinik yemek öncesi somnolans, ataksi, epilepsi, bilinç kaybıdır. Çocukların obez görünümlü oluşları tipiktir. Pankreas adacık hiperplazisi vardır.

Adacık hiperplazisi ile giden genetik hastalıklar: En iyi örnek Beckwith-Wiedemann sendromudur (Bak. Wilms tümörü).

PANKREAS NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ (PanNET) (ESKİ ADI: ADACIK HÜCRELİ TÜMÖRLER)

- Endokrin pankreas kökenli nadir tümörlerdir. Genellikle fonksiyonellerdir (hormon üreimi var), tek ya da multipl aynı zamanda benign ya da malign olabilirler. Pankreasta veya bitişik peripankreatik dokularda oluşabilirler. Derecelendrimeleri Ki-67 indeksine göre yapılır. **Ki-67 indeksi %20 üstünde olanlar kötü differansiye** kabul edilir. İnsülin üretenlerin %90'ı benigndir. Diğer fonksiyonel ve nonfonksiyonel tümörlerin %60-90'ı maligndir. Sporadik vakalarda; **MEN1, PTEN, TSC2** ve **ATRX** (alfa-talasemi/mental reterdasyon sendromu, X'e bağlı) ve **DAXX** (ölüm-alanı ilişkili protein) genlerinde inaktive edici mutasyonlar görülebilir.

Beta hücreli Tümör (İnsülinomalar)

- **En sık görülen** adacık hücreli tümörlerdir.
- İnsülin yapımında artışa bağlı **hipoglisemi** izlenebilir. Bu olgularda serum glukozu 50 mgr/dL'nin altına indiğinde bulgu verirler.
- Semptomlar; terleme, çarpıntı, anksiyete, konfüzyon, stupor, bilinç kaybıdır. Bu ataklar **glukoz verilmesi ile**

Temel Bilimler 19. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 254

Zollinger–Ellison Sendromu (Gastrinoma)

- Tipik triad; **gastrik asid hipersekresyonu;** mide ve duodenumda **multipl peptik ülserler** ve **gastrin yüksekliğidir.** Hastalarda sıklıkla **kronik diyare** ve **duodenum ülseri** vardır. İnatçı **jejunal ülser** durumunda şüphenilmelidir.
- **Yarısından fazlası** tanı anında lokal invazyon ve **metastaz** yapmıştır. En sık **pankreasta ve duodenumda** izlenir.
- Midede en belirgin özellik **parietal hücre artışına** bağlı **oksintik mukozal kalınlık** artışıdır. Gastrin ayrıca oksintik mukozada **müköz** boyun hücre ve **endokrin** hücre **hiperplazisine** de neden olabilir.
- 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.
- **En sık malign adacık hücreli tümördür.**

Alfa Hücreli Tümörler (Glukagonomalar)

- Plazma glukagonunda aşırı artışla karakterize, 40-70 yaş arası, peri-post menapozal kadınlarda sık görülen, hafif DM özellikleri, **yer değiştiren (migratuvar) nekrotizan deri eritemleri**, anemi, kilo kaybı, depresyon, derin ven trombozu gelişimine meyil sıklıkla bulunur.

Delta Hücreli Tümör (Somatostatinomalar)

- Plazmada somatostatin anormal yüksekliği**, DM özellikleri, kolelitiazis, steatore, hipoklorhidri - aklorhidri** ile karakterizedir.

VIP-oma (Diarrheogenic Adacık Hücreli Tümör; Verner-Morrison Sendromu)

- **Sulu diyare, hipovolemi, hipokalemi, aklorhidri** ile karakterizedir.
- D1 hücrelerinden köken alır ve nöral krest (nöroblastom, ganglionöroblastom, ganlionörom ve feokromasitoma) tümörleriyle birliktelik tipiktir. Bazıları **lokal invazivdir** ve **metastaz** yapabilir.

İşte referans denilen şey budur... Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 19

19. Sık tekrarlayan karın ağrısı, diyare ve yağlı dışkılama şikâyetleriyle polikliniğe başvuran 50 yaşındaki erkek hastaya yapılan endoskopik muayenede gastrik ve duodenal ülserler saptanıyor. Mide ve duodenum biyopsisinden immünohistokimyasal boyama yapılıyor.
Bu boyamada artmış ifadelenmeye bağlı olarak aşağıdakilerden hangisinin düzeyinde değişiklik beklenir?

A) Kolesistokinin
B) Gastrik inhibitör peptit
C) Gastrin
D) Sekretin
E) Motilin

Doğru Cevap:C

- **Refrakter ülser:** Farmakolojik tedaviye rağmen 8-12 hafta içinde iyileşmeyen ülserler refrakter olarak kabul edilir.
  - ✓ Refrakter gastrik ülserlerde **malignite** ekarte edilmelidir.
  - ✓ Ayrıca tüm refrakter ülserler **gastrinoma** ve diğer hiperasidite ile seyreden sistemik hastalıklar için araştırılmalıdır.
- **Cerrahi tedavi:** Tüm medikal tedavilere refrakter vakalarda veya komplikasyonlar için yapılır.

☑ Peptik Ülserin Komplikasyonları

- **Kanama**
  - ✓ **En sık** görülen komplikasyondur.
  - ✓ Peptik ülser, **üst GİS kanamasının en sık sebebi**dir.
  - ✓ **Bulbus arka duvar ülserleri (A. gastroduodenalis)** daha sık ve abondan kanamaya eğilimlidir.
- **Perforasyon**
  - ✓ Kanamadan sonra ikinci sıklıkta görülen komplikasyondur.
  - ✓ Ön duodenal duvardaki ve gastrik küçük kurvaturdaki ülserlerde daha sıktır.
  - ✓ **Şiddetli ve ani bir ağrı** perforasyonu düşündürmelidir.
  - ✓ **En sık acil cerrahi** endikasyonudur.
- **Penetrasyon**
  - ✓ Duodenal ülserlerde en sık **pankreasa** olur. Gastrik ülserler **sol hepatik loba** penetre olur.
  - ✓ Ağrının bele ve sağ üst kadrana vurması, anti-asitlerle geçmeyip devamlı olması penetrasyonu akla getirir.
- **Obstrüksiyon**

Temel Bilimler 19. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 444

ZOLLINGER-ELLISON SENDROMU (GASTRİNOMA)

- ☑ Pankreasın **en sık malign endokrin tümörü**dür.
- ☑ Sıklıkla duodenum **(en sık)** veya pankreasta yerleşir.
- ☑ Gastrinomalar %80 sporadik, %20 vakada ise MEN I sendromuna eşlik eden tümörler olarak görülebilir. Gastrinoma, MEN I sendromunda **en sık görülen enteropankreatik tümör**dür.
- ☑ En sık semptomu **karın ağrısı**dır.
- ☑ **Peptik ülseri olan hastalarda gastrinoma düşündüren ve gastrin düzeylerinin ölçülmesi gereken durumlar;**
  - Açıklanamayan diyare veya steatore (asidite nedeni ile pankreas enzimlerinin inaktivasyonu)
  - Multiple ülser veya nadir yerleşimler (ör: jejunum ülseri)
  - Tedaviye refrakter, komplike veya sık nüks
  - Cerrahi sonrası nüks
  - Şiddetli özofajit ile birliktelik
  - Gastrik kıvrımların kalınlaşması
  - Endokrinolojik patoloji, hiperkalsemi veya böbrek taşı (MEN I)
  - Açlık hipergastrinemisi
- ☑ **Tanı**
  - Açlık gastrin düzeyi **tarama testi** olarak kullanılır, tanıda **en sensitif** testtir. Serum gastrin düzeyi **> 1000 pg/mL** olması tanı için oldukça anlamlıdır.
  - Bazal asit salınımı/uyarılmış asit salınımı **(BAO/MAO) oranı artar** (bu oran normalde < 0.4'tür, gastrinomada > 0.6'dır.)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. Yapılan endokrin muayenesi sonucunda sekonder seks karakterlerinin gelişiminde anomali tespit edilen bir bireyin, testis dokusuna ait aşağıdaki hücrelerin hangisinde problem olması <u>en olasıdır</u>?

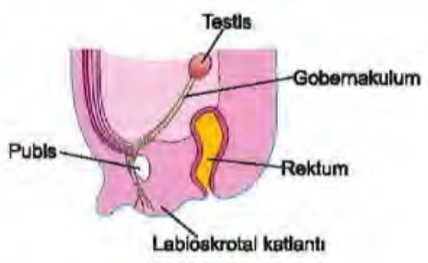
A) Spermatogonyumlar
B) Sekonder spermatositler
C) Spermatidler
D) Sertoli hücreleri
E) Leydig hücreleri

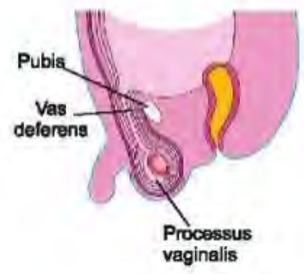
Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

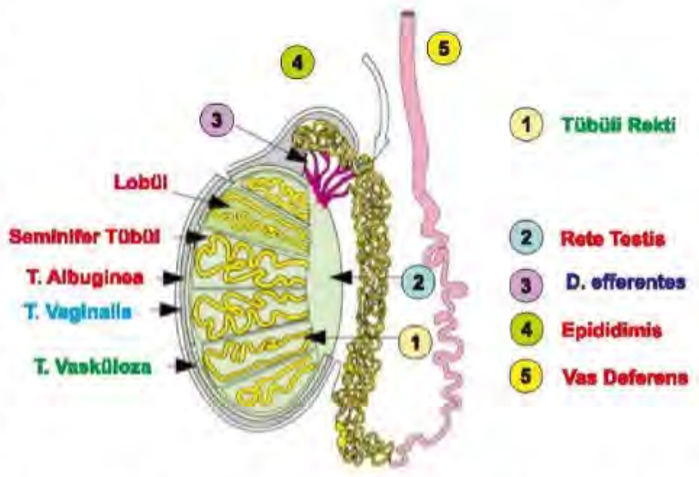
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Skrotum**, testislerin karın içindekinden **düşük bir ısıda (2-3 derece)** tutulmalarında rol oynar. Bu ısı **gametogenez** için **şart**tır ancak steroidogenez için şart değildir.
- Eğer skrotum içine inemezse **tübüler epitel** hücreleri **dejenere** olur ve **spermatogenez** bozulur. Sadece intertisiyel bağ doku kalır. Bu bozukluğa **kriptorşidizm** denir.
- Abdomen içi ya da ingüinal kanalda kalabilir. Puberte öncesi cerrahi olarak müdahale edilmelidir. Tedavi edilmezse **infertilite** ile sonuçlanabilir.
- Kriptorşidizmde **germ hücreli tümör** insidansı yükselir, **sertoli hücre**lerinde **dejenerasyon beklenmez.**
- **Skrotum**a **göçü** nedeniyle her testis **tunika vajinalis** adlı **perito**ndan gelişmiş olan seröz kese içerisindedir.
  - ✓ **Tunika vajinalis dış**ta **paryetal**, **iç**te ise **visseral** bir **tabaka**dan oluşur. Testisin ön ve yan kısımlarında tunika albuginea'yı örter.





- Testisler **tunika albuginea** adı verilen **sıkı bağ dokusu**ndan oluşan **kalın** bir **kapsül** ile çevrilidir.
  - ✓ **Tunika albuginea testis**in **arka** yüzünde kalınlaşarak **mediastinum testis**i oluşturur.
  - ✓ Buradan testis içine giren fibröz uzantılar bezi **testiküler lobüllere** (250 adet piramidal bölme) ayırır.
  - ✓ Her **lobül**de **gevşek bağ doku**su ile sarılı **1-4** adet olan ve **spermatogenez**in gerçekleştiği **seminifer tübül** yer alır, bağ dokusu kan ve lenf damarı, sinirler **interstisyel hücre**leri **(Leydig)** içerir.



  - ▪ Seminifer tübüller kıvrımlı olup tübüli rekti ile devam eder. Bu düz tübüller, seminifer tübüllerin **rete testis** denilen, epitel ile döşeli kanalların oluşturduğu bir labirente bağlanmasını sağlar.
  - ▪ Anastomoze rete testis kanalları, yaklaşık 10-20 **duktuli efferentes** ile **epididimisin** başına bağlanmıştır.
    - **Epididim vas deferens**e açılır ve prostat bezine girmeden önce, ampullası adlı genişleme gösterir.
    - Testisleri vücut dışına bağlayan zincirin son bölümünü **üretra** oluşturur.
    - Uretranın başlangıç bölgesine yakın yerleşimi **bulboüretral** bezler (**Cowper**) üretraya mukus salgılamaktadır.

Temel Bilimler 20. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 058

Leydig Hücresi

- **Seminifer tübül**ler arasındaki **stroma**da yer alan ve **steroid salgı**layan **interstisiyel** hücrelerdir.
- **LH etkisi**nde androjenlerin (**testosteron**) salgılanmasından sorumludur. **Testosteron sekonder seks karakterleri**nin gelişmesinden sorumludur.
- **Gebelik**te plasentadan üretilen **HCG**, anne kanından **fetüse** geçer ve **interstisyel hücre**leri uyarıp doğuma kadar ya da biraz daha uzun süre **testosteron** yapımı görülür. Bu testosteron salgısı, fetusta **erkek genital** organlarının gelişmesini sağlar.
- Embriyonik interstisyel hücreler gebeliğin 4. ayına kadar tamamen farklılaşmış olarak kalırlar ve sonra testosteron sentezinde bir azalmayla birlikte geriler.
- LH uyarısı ile testosteron sentezini yeniden yapmaya başladıkları puberte öncesine kadar dinlenimde kalır.
- **Seminifer tübül**ler **çevre**sinde **miyoepitelyal** hücrelere rastlanabilir.
- Testisteki **Leydig** ve **Sertoli** hücrelerinde ışık mikroskobunda izlenen **kristallin** cisimcikler bulunur.

İLGİLİ NOTLAR

Leydig hücrelerinin **LH** etkisinde androjenlerin (**testosteron**) salgılanmasından sorumludur. Testosteron **sekonder seks karakter**lerinin gelişmesinden sorumlu olduğu notumuzda **BOLD** verilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. Yapılan endokrin muayenesi sonucunda sekonder seks karakterlerinin gelişiminde anomali tespit edilen bir bireyin, testis dokusuna ait aşağıdaki hücrelerin hangisinde problem olması <u>en olasıdır</u>?

A) Spermatogonyumlar
B) Sekonder spermatositler
C) Spermatidler
D) Sertoli hücreleri
E) Leydig hücreleri

Doğru Cevap:E

Notumuzda **Leydig hücrelerinin testosteron üretiminden sorumlu olduğu** ve testosteronun erkek seksüel farklılaşma ile **virilizasyonda temel rol oynadığı** özellikle belirtilmişti. Bu nedenle **sekonder seks karakterlerinde bozukluk saptanan bir erkekte Leydig hücre problemi** doğru cevaba doğrudan götürüyor

- **Siproheptadin:** Serotonin antagonistidir ve santral ACTH salınımını baskılayarak Cushing hastalığı tedavisinde kullanılır. Erişkinlerde kullanılan bu ajanın **çocuklarda kullanımı oldukça nadir.**
- Hipofiz tümörü tedaviye cevap vermiyorsa veya ektopik tümör bulunamıyorsa da **bilateral adrenalektomi** yapılabilir.
- Benign adrenal kortikal adenomlarda tedavi tek taraflı **adrenalektomidir.**
- Ektopik ACTH üreten tümörlerde **adrenal glandların çıkarımı** gerekebilir.
- Adrenalektomi operasyonu sonrası hipofizden ACTH sekresyonunun artmasına bağlı **Nelson sendromu** (hipofizde adenom ve hiperpigmentasyon) gelişebilir.
- Adrenokortikal karsinomlar sıklıkla tanı anında genellikle karaciğer ve akciğere metastaz yapmıştır ve prognozları genellikle kötüdür.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI (CGB)

Bu konu Kadın Hastalıkları ve Doğum 1. Fasikülde detaylıca anlatılmaktadır.

Temel Bilimler 20. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 388

- Yaklaşık 8. gebelik haftasında, plasental human koriyonik gonadotropin (hCG) uyarısı ile testisin Leydig hücreleri testosteron üretmeye başlar.
- Gebeliğin ikinci yarısında, düşük düzeylerde testosteron başlıca fetal hipofiz tarafından sekrete edilen lüteinizan hormon tarafından sağlanır.
- Testosteron, wolffian kanallarının epididim, vas deferens ve seminal veziküller yönünde virilizasyonunu başlatır. Dış genitallerin gelişimi için ayrıca testosteronun aktif bir metaboliti olan dihidrotestosteron (DHT) da gereklidir.
- XX fetusta ise bipotansiyel gonad gebeliğin yaklaşık 10-11. haftasında over yönünde gelişir. Bu olay SRY, testosteron ve AMH yokluğunda gerçekleşir.
- Kız fenotipi (dış genital gelişimi) fetal gonadlardan bağımsız olarak gelişir ve normal prenatal seksüel farklılaşmada östrojenin yeri yoktur.

46,XX Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
Androjen artışı (KAH, aromataz eksikliği, maternal)
Ovaryen gelişim bozuklukları
46,XY Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
Testiküler gelişim bozukluğu (Denys-Drash, WAGR, Kampomelik sendrom, SRY mutasyonu)
Testiküler hormon eksikliği (KAH, Leydig aplazisi, LH reseptör mutasyonu)
Androjen etkisinde defekt - 5-alfa redüktaz eksikliği (testosteron/dihidrotestosteron oranı artmıştır) - Androjen reseptör defektleri (**EN SIK**)
Ovotestiküler Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
Seks Kromozomu Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

46, XY Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

- **Denys-Drash sendromu:** Ambigus genitalyası olan erkek çocukta fokal veya diffüz mezengial skleroza ikincil nefropati ve bilateral Wilms tümörü ile karakterizedir.
- **Kampomelik sendrom:** SOX9 mutasyonu sonucu femur ve tibiada bowing (kıvrılma), küçük skapula, dar toraks, 11 kosta ile karakterize ölümcül bir hastalıktır.
- **SF-1 gen mutasyonu:** Erkekte ambigus genitalya ile beraber adrenal yetmezliğe neden olur.
- **46,XY pür gonadal disgenezi (Swyer sendromu):** Genellikle SRY genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. Dış genitalin tamamen dişi olarak gelişir, streak gonadın fonksiyon görmemesi-AMH sentezi yapamaması nedeni ile de vajina ve uterus vardır.

Temel Bilimler 20. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 388

- **Androjen Duyarsızlığı Sendromları (AIS):** En sık karşılaşılan erkek cinsel farklılaşma bozukluğu formudur. Etkilenen hastaların testisleri normal erkek düzeylerinde testosteron ve DHT üretir, ancak testosterona hücresel seviyede direnç vardır. Klinik spektrum, direncin derecesine göre fenotipik dişiden (komplet AIS), çeşitli derecelerde kuşkulu genitalyaya ve virilizasyon azlığına (parsiyel AIS) veya infertilitesi olan fenotipik olarak normal görünümlü erkeklere kadar değişkenlik gösterir. Komplet AIS'te pubertede meme gelişimi olur, hastalar genellikle bu dönemden sonra amenore nedeniyle başvurur. Parsiyel AIS'te ise penoskrotal hipospadias, bifid skrotum, kriptorşidizm, kliteromegali ve labial füzyon gibi fenotipik bulgular nedeniyle daha erken dönemde fark edilirler.
- **Ovotestiküler Cinsiyet Gelişim Bozukluğu:** Aynı anda hem over hem de testis dokusunun aynı tarafta veya farklı tarafta bulunması ile karakterize klinik tablodur. Dış genital komplet dişi, ambigus genitalya veya komplet erkek görünümünde olabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 21

21. Rijidite, akinezi ve tremor ile karakterize Parkinson hastalığı, aşağıdaki nörotransmitterlerden hangisinin substantia nigra, kaudat ve putamen çekirdekleri arasındaki döngüde azalmasına bağlı gelişir?

A) Serotonin
B) Gama-aminobütirik asit
C) Asetilkolin
D) Dopamin
E) Glisin

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

BAZAL GANGLİON HASARI

Substrantia Nigra Hasarı

Temel Bilimler 21. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 257

- **Parkinson** hastalığında (paralizi ajitans) **substantia nigra pars kompakta** liflerinde **yaygın harabiyet** bulunmakta olup **dopamin eksikliğ**inde **Ach** ve GABA salınımı **artar**. **Ach artışı** ile **tremor** ve **hipersalivasyon** oluşurken**, GABA artışı** ile **akinezi** oluşur.
- **Parkinson**da vücuttaki kasların önemli bir kısmında **rijidite (dişli çark), istirahat** esnasında **sabit frekans**ta istemsiz **statik tremor, akinezi** ve **bradikinezi** görülür.
- **Parkinson**da **nöron**larda **Lewy inklüzyon cisimcik**leri birikir. **Lewy** cisimciklerinde **α-synuctein** ve **barkin** proteinleri bulunur.
- Dopamin kan-beyin engelinden geçememekte olup tedavide **levodopa** (L-dopa) verilir. Periferde **dopamin**e **dönüşüm**ünü **engellemek** için **karbidopa** ya da **benserazid** ile (**dopa dekarboksilaz inhibitörü**) **birlikte** verilir. **Dopa dekarboksilaz** kofaktörü **piridoksin** ile birlikte **kullanılmaz**.

Putamen Hasarı

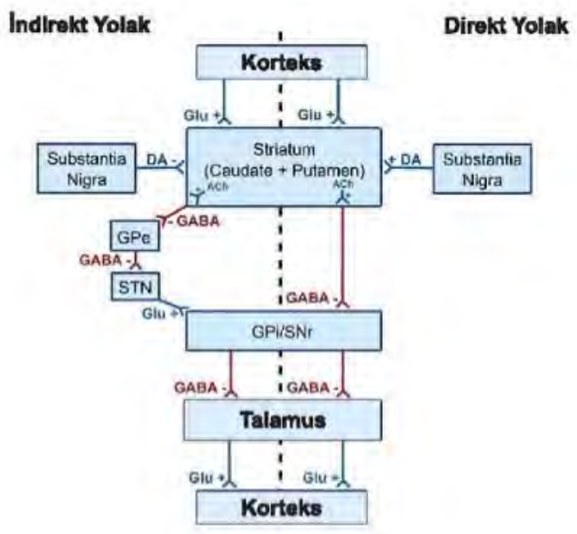
- Huntington Koresi **genetik** bir hastalık olup **striatumdan** (**putamen**+nukleus kaudatus), **globus pallidusa** giden **GABAerjik** ve kolinerjik liflerde hasar
- Huntingtonda el-yüzde **koreiform hareket**ler (hızlı, istemsiz dans hereketi) oluşur ve dildeki hareketlerden dolayı **konuşma anlaşılmaz** hale gelir ve **ağır demans** izlenir.
- **Wilson** hastalığında (**Hepatolentiküler** hasar) vücutta **bakır** birikmekte olup **lentiform** nükleus **putamen** kısmında **hasar** vardır. Kornea çevresinde bakır birikimine bağlı **Kayser-Fleischer halkası** oluşur.
- **Haloperidol** ve **fenotiazin** gibi **nöroleptik**lerin **uzun** süre kullanılırsa **striatum**da **hasar** ve buna bağlı **tardiv diskinezi** ortaya çıkar. Dilde, yüzde istemsiz hareketler ve dişli çark rijiditesi bulunur.

Globus Pallidus Hasarı

- El, kol ve yüzde **atetozis** (sürekli, yavaş, **yılanvari** hareket) oluşur.

Subtalamik Nükleus Hasarı

- **Ekstremite**nin tamamında **ani sallanma hareket**leri ortaya çıkmakta olup bilateral ise **ballismus,** unilateral ise **hemiballismus** adı verilir.



Temel Bilimler 21. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 257

- S. Nigra'dan Striatuma giden **Dopamin yolu → Parkinson'da bozulur (dopamin azalır)**
- Striatumdan G. Pallidus ve S. Nigraya giden **(GABA) yolu → Huntington'da bozulur (GABA azalır)**
- Korteksten Striatuma giden **Asetilkolin yolu → Parkinson'da aktivitesi artar (Ach artar)**
- Beyin sapından gelip, bazal gangliyonlar ile beynin diğer kısımlarında giden genel yollar (**norepinefrin, serotonin, enkefalin**)

İLGİLİ NOTLAR

Parkinsonda **nükleus niger pars kompakta**dan **striatum**a uzanan **dopaminerjik nöron**lardaki **kayıp BOLD** vurgulanmış, tüm kliniği ve etkileri ile anlatılmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 21

21. Rijidite, akinezi ve tremor ile karakterize Parkinson hastalığı, aşağıdaki nörotransmitterlerden hangisinin substantia nigra, kaudat ve putamen çekirdekleri arasındaki döngüde azalmasına bağlı gelişir?

A) Serotonin
B) Gama-aminobütirik asit
C) Asetilkolin
D) Dopamin
E) Glisin

Doğru Cevap:D

HAREKET BOZUKLUKLARI

Bazal çekirdeklerin ana görevi, çeşitli devreler aracılığıyla, istemli hareketleri düzgün, kesintisiz ve amacına uygun olarak yapabilmek için, motor ve premotor kortikal alanların aktivitelerini kontrol etmek ve düzenlemektir. Bunu gerçekleştirmek için, istenmeyen, beklemediğimiz ve amacı aşmamıza neden olabilecek kas aktivitelerini inhibe eder.

- İşte, bazal çekirdek hastalıklarında abartılı ve kontrol edilemeyen hareketlerin (tremor, korea, hemiballismus, atetoz) görülme nedeni, sözkonusu olan gerekli kas inhibisyonlarının yapılamamasıdır. Bu hareketler istirahatte ortaya çıkar ve korteks devreye girdiğinde sonlanırlar.
- Bazal çekirdekler, özel, karmaşık motor amaçlara ulaşmak için, paralel ve çoklu hareketlerin ardarda gelmesine, hareketlerin yönünün ve şiddetinin düzenlenmesine yardım ederler. Yani hareketin kognitif sıralanmasının oluşturulması ve kodlanmasında görevlidirler. Hasarlarında hareket kısıtlılıkları (akinezi, bradikinezi, distoni) da ortaya çıkabilir.
- Hareketlerin tekrar edilerek motor öğrenmenin güçlendirilmesinde çok önemlidirler. Normal koşullarda, bu çekirdekler hareketi başlatmazlar. Bir hareket yapılırken, bu çekirdekler özellikle gövde ve proksimal ekstremite kaslarının genel ritmini belirlerler.

EPS bulguları:

- Korea
- Rijidite
- İstemsiz hareketler
- Bradikinezi
- Postural reflekslerin kaybı
- Tremor
- Asteriksis
- Kernikterus
- Sydenham koresi
- Hemiballismus

HİPOKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

- ☑ Bu hastalık grubunda hakim tablo hareketlerin azalması, yavaşlaması ve güçleşmesidir.
- ☑ Bu grubun prototipi Parkinson sendromudur.
- ☑ **Bradikinezi:** Hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesidir.
- ☑ **Maske yüz:** Mimik ifadesi yavaşlamasıdır.
- ☑ **Göz kırpmada azalma**
- ☑ **Postürel bozukluk:** Genellikle fleksiyon postürü şeklindedir.
- ☑ **Rijidite**: Agonist ve antagonist kasların eşzamanlı olarak kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan, devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışı ifade eder.

İdiopatik Parkinson Hastalığı

Substantia nigra'da pigmente nüklelusların kaybı ve **Lewy cisimcikleri olarak** adlandırılan **alfa-sinüklein ve ubiquitin** adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin saptanması şeklindedir. Ortalama 50-60 yaşlarında görülür.

Önemli bulgular

- ✓ İstirahat tremoru (para sayar şekilde, tipiktir)
- ✓ Dişli çark rijiditesi
- ✓ Bradikinezi
- ✓ Maske yüz
- ✓ Postürel reflekslerin kaybı
- ✓ Göz kırpma oranında düşme
- ✓ Küçük adımlarla yürüme
- ✓ Hipovolemik ses
- ✓ Yürüme tutulması
- ✓ Arkaya doğru düşme
- ✓ Fleksiyon postürü
- ✓ Okülojirik kriz
- ✓ Medulla spinalis tutulumu ve derin tendon reflekslerinde artış **OLMAZ.** **TUS**



Etiyoloji

Temel Bilimler 21. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 021

Patoloji

Tutulan bölgeler: Substansia nigra (en sık) ve locus ceruleus (2.en sık)

- **Makroskopi:** Substansia nigra ve beyin sapındaki diğer bolgelerde depigmente gorunum (pigmentli dopaminerjik noronlarda kayıba bağlı)
- **Mikroskopi:** Sağ kalan noronlarda Lewy cisimcikleri (hatalı katlanmış α-synuclein proteinleri) görülür.

Notumuzda Parkinson hastalığının **substantia nigradaki dopaminerjik nöron kaybıyla ilişkili olduğunu** ve temel klinik bulgularının **tremor, rijidite ve bradikinezi** olduğunu özellikle vurgulamıştık. **Soru, notumuzdaki bu temel patofizyolojik bilgiyi doğrudan nörotransmitter düzeyinde sorguladı.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 21

21. Rijidite, akinezi ve tremor ile karakterize Parkinson hastalığı, aşağıdaki nörotransmitterlerden hangisinin substantia nigra, kaudat ve putamen çekirdekleri arasındaki döngüde azalmasına bağlı gelişir?

A) Serotonin
B) Gama-aminobütirik asit
C) Asetilkolin
D) Dopamin
E) Glisin

Doğru Cevap:D

İşte referans denilen şey budur... Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz...

Temel Bilimler 21. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 309

- Parkinson'da temel bozukluk **substantia nigrada**, **dopamin** sekrete eden nöronların dejeneratif hasarı olmasıdır.
- En sık etkilenen ikinci bölge locus ceruleus'dur.
- Olguların çoğunda bu alanlarda **depigmentasyon (nöromelanin kaybı)** izlenir.
- Mikroskobik olarak tanısal **Lewy cisimleri** izlenir. Bu cisimler ilk olarak **medulla oblangatada** meydana gelir ve zamanla kortekse uzanır.
- Lewy cisimleri **α-synuclein'den** oluşur.
- Sıklıkla 6.dekadda izlenir.
- Artan yaşla beraber Parkinson hastalarının %10-15'inde **demans** gelişir. Demans motor semptomların başlangıcından 1 yıl içinde ortaya çıkarsa, **Lewy cisimli demans (LBD)** denir. Bu formuna **görsel halisünasyonlar** eşlik eder.
- Ölüm sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar veya travma (bozuk postür ve ilk harekete başlamadaki güçlüğe bağlı düşme) nedeniyledir.
- Motor semptomların şiddeti dopamin eksikliği ile doğru orantılıdır.

Mikrogliaların Aberan Aktivasyonu ile Oluşan Hastalıklar

- Parkinson hastalığı
- Frontotemporal demans

ATİPİK PARKİNSON SENDROMLARI

- **Parkinsonizme** eşlik eden **ek klinik bulguların** olması ve **L-DOPA tedavisine minimal yanıt** vermeleri ortak özellikleridir.
- Progresif supranükleer palsi ve kortikobazal dejenerasyon, frontotemporal dejenerasyon da gösterirler ve günümüzde **FTLD-tau'nun alt tipleri** olarak sınıflandırılmaktadır.
- **Progressif Supranükleer Palsi:** Progressif trunkal rijidite, sık düşmeler ve istemli göz hareketlerinde zorluk ile karakterize tauopatidir. Diğer semptomları arasında ense distonisi, pseudubulber palsi ve progresif demans görülür. Genellikle **5-7. dekat** arasında ve **erkeklerde** daha sık görülür. Hastalar klinik bulguların başlangıcından sonra genellikle 5-7 yıl içinde ölürler. Globus pallidus, subtalamik nükleus, substantia nigra, colliculi, periaquaduktal gri cevher ve serebellumun dentate nükleusunda yaygın nöronal kayıp vardır. Nöronlar ve glial hücrelerde **tau** birikimi görülür.
- **Kortikobazal Dejenerasyon:** Ekstrapiramidal rijidite, asimetrik motor bozukluklar (ekstremitelerin sarsılma hareketi) ve apraksi gibi yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları ile karakterize **ilerleyici bir taupatidir.** Özellikle motor, premotor ve anterior parietal loblarda kortikal atrofi izlenir. Etkilenen bölgelerde nöron kaybı, gliozis, **balonlaşmış nöronlar**, astrositlerde **(püsküllü astrositler)** ve oligodendrositlerde **(sarmal cisimler) tau immünreaktivitesi** izlenir. Astrositlerin çevresinde tau pozitif prosesler **(astrositik plak - spesifik)** görülür. Genel olarak kortikobazal dejenerasyon ile progresif supranükleer palsinin klinik ve patolojik özellikleri benzerdir; ancak tau içeren lezyonlar **progresif supranükleer palside** beyin sapı ve derin gri madde de daha fazla iken, **kortikobazal dejenerasyonda** ise serebral kortekstedir.
- **Multipl Sistem Atrofi:** Oligodendrositlerde sitoplazmik **α-synuclein** inklüzyonları ile karakterize öncelikle **beyaz cevheri** tutan **sporadik** bir hastalıktır. Diğer nörodejeneratif hastalıkların tersine **nöronlar değil, glial hücreler etkilenmektedir.**

  Hastalığa **nöronal dejenerasyon** eşlik eder ancak **inklüzyonlar görülmez.**

  Multiple sistem terimi 3 farklı sistemi etkilemesinden kaynaklanır:
  - **Sitriatonigral yol** etkilenir (parkinsonizm beirtileri)
  - **Olivopontocerebellar yol** etkilenir (ataksi gelişir)
  - **Otonom sinir sisteminin santral bölgeleri** etkilenir (ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon görülebilir)

HUNTINGTON HASTALIĞI

- **Striatal nöronların dejenerasyonu** sonucu oluşan OD bir hastalıktır. Poliglutamin trinükleotit tekrarı hastalıklarının prototipidir **(CAG tekrarı). Huntingtin proteini** birikir. Huntington hastalığının sporadik formu yoktur. Klinikte **kore** ve **demans** vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 21

21. Rijidite, akinezi ve tremor ile karakterize Parkinson hastalığı, aşağıdaki nörotransmitterlerden hangisinin substantia nigra, kaudat ve putamen çekirdekleri arasındaki döngüde azalmasına bağlı gelişir?

A) Serotonin
B) Gama-aminobütirik asit
C) Asetilkolin
D) Dopamin
E) Glisin

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 21. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 263

ANTİPARKİNSON İLAÇLAR

PARKİNSON HASTALIĞI

Santral sinir sisteminde nöron harabiyeti yapan hastalıklar

- Parkinson hastalığı
- Huntington koresi
- Alzheimer hastalığı
- Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)



Parkinson hastalığı

Patofizyoloji

- **Bazal gangliyonlarda** özellikle nigrostrial yolakta (substantia nigrada pars compacta) **dopaminerjik etkide azalma** ile giden bir motor fonksiyon bozukluğudur.

PARKİNSON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlar

Dopaminerjikler	Santral etkili antikolinerjikler
Dopamin prekürsörü • Levodopa (L-DOPA) **Dopamin reseptör agonistleri** • **Ergot türevleri** ➢ Bromokriptin / Kabergolin ➢ Pergolid / Lizurid • **Non-ergot türevleri** ➢ Pramipeksol / Ropirinol ➢ Apomorfin ➢ Rotigotin **Periferik dopa dekarbokilaz inhibitörleri** • Karbidopa / Benserazid **MAO-B inhibitörleri** • Selejilin / Rasajilin **COMT inhibitörleri** • Entakapon / Tolkapon **Diğerleri** • Amantadin	• Benztropin • Biperiden • Orfenadrin • Prosiklidin • Triheksifenidil • Difenhidramin • Amantadin

Antikolinerjikler

- Tremor ve hipersalivasyonu belirgin olan hastalarda **iyi tercihtirler**.
- Dar açılı glokomu, iskemik kalp hastalığı, paralitik ileusu, benign prostat hiperplazisi, Alzheimer veya depresyonu olan hastalarda **kötü tercihtirler**.

Dopaminerjikler

- Önce bradikinezi sonra tüm semptomları düzeltirler.
- Antikolinerjiklerin kullanılamadığı durumlarda **iyi tercihlerdir**.
- Psikotik yatkınlığı olan kişilerdirde **kötü tercihtirler**.
- Aniden kesilmeleri nöroleptik malign sendrom gelişmesine neden olabilir.

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 22

22. Parasempatik agonist etki yapan farmakolojik bir preparatın gastrointestinal kanalda aşağıdakilerden hangisinin artışına sebep olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Pankreas ekzokrin salgısı
B) İnternal anal sfinkter tonusu
C) Bağırsak motilitesi
D) Sulu tükürük salgısı
E) Mide asiditesi

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Parasempatik Sinir Sistemi (Kraniosakral Sistem)

- **3-7-9-10. kranial sinir**ler parasempatik lif içerir ve **sakral 2,3** ve **4. Sinir**ler ile çıkan lifler **N. pudentus**'u oluşturup **pelvik** organlara **parasempatik innervasyon** götürür.
- **Parasempatik ganglion**, genellikle innerve edilen **organ**ın (GİS, safra kesesi duvarı...) **yakınında**dır.



- **Parasempatik** preganglionik ve **postganglionik nöron**dan **Ach** sekrete edilir.

PARASEMPATİK (KOLİNERJİK) SİSTEM

Asetilkolin Etkisi

Damar

- **Sistemik damar**ların çoğu (abdominal organ, ekstremite cildi) **alfa-1** reseptör etki ile **vazokonstrikte** olurken **iskelet kası** damarları **beta-2** reseptör aracılığıyla **vazodilate** olur.
- Endojen **parasempatik** uyarı damarların çoğuna hemen hiç etki etmezken **erektil doku** ve bazı çizgili kas damarları **M3** reseptör uyarı ile **intraselüler Ca^{+2}'u artır**arak **NO** sekrete ettirip komşu düz kasta **vazodilatasyon** oluşturur.
- Endojen **parasempatik** uyarı yüz cildi damarlarında **vazodilatasyon** oluşturur.

Kardiyovasküler Sistem

- **SA** ve **AV nod**da baskın sistem parasempatik olup belirgin **- kronotropik** ve **- dromotropik** iken ventrikül kasında parasempatik innervasyon olmadığı için çok **zayıf - inotropik**tir.
- **SA** nodu innerve eden **vagus kesilir** ise SA nod **kendi ritmi (100 atım/dk)** ile çalışır.
- **Adrenal medulla**dan istirahatte salınan **epinefrin** ve **norepinefrin**, **damar**larda belirli bir **tonus** sağlayıp **tansiyon**u **normal düzeyde tutar**.

Solunum Sistemi

- **Parasempatik** innervasyon **bronkokonstriksiyon** ve **mukus** sekresyonunda **artış** oluşturmakta olup **antikolinerjik** ilaçlar (**ipratropium, tiotropium...**) **KOAH** tedavisinde kullanılır.

Temel Bilimler 22. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders
Notu 2. Fasikül Sayfa 232

- **Miksiyon** ve **defekasyon**da **internal sfinkter**leri **dilate** ederken **gastroözofagial sfinkter**i **kasıp** reflüyü önler.

Göz

- **Parasempatik** innervasyon **sirküler kası** kasarak **pupilla**yı **daralt**arak **miyozis** oluşturur. **Miyozis**te iris kalınlığı azalır ve **iridokorneal açı geniş**leyip **intraokuler basınç azalır**.
- **Sempatik innervasyon radyal** (dilatatör) lifleri **kasıp pupilla**yı **geniş**letip **midriyazis** oluşturur.
- **Parasempatik** innervasyon **silyer kası** kasıp, lensi bombeleştirir ve **akomodasyon** oluşturur.

Mesane

- **Parasempatik** innervasyon **detrusör kası kas**ıp, **internal sfinkter**i **gevşetip miksiyon** yaptırır.
- **Atonik mesane** tedavisinde kolinomimetik **betanekol** kullanılır.

Dış Salgı Bezi

- **Parasempatik** innervasyon **tüm dış salgı**ları (**ekrin** ve **apokrin ter bez hariç**) **arttırır**.
- Mideden **HCl asit**, **pepsinojen** ve **mukus** salgısını artırır. **Hipersalivasyon**a yol açar.
- **Parasempatik** uyarı **bol** ve **sulu** tükrük, **sempatik** uyarı **az** ve **koyu-mukoid** tükrük salgısı yaptırır.
- **Ekzokrin pankreas** salgısı ve **lakrimasyon**u uyarır.

Ter Bezi

- **Sempatik kolinerjik** lifler ile **M3** reseptörü üzerinden **ekrin** ter bezi, **sempatik noradrenerjik** lifler ile **a1** reseptör üzerinden **apokrin** ter bezi uyarılır.

İLGİLİ NOTLAR

Diğer tüm etkilerin bold ifade edilmesi dışında, en önemlisi ***defekasyonda internal anal sfinkteri dilate ettiği BOLD belirtilmiştir.***

Orijinal Soru: Temel Bilimler 22

22. Parasempatik agonist etki yapan farmakolojik bir preparatın gastrointestinal kanalda aşağıdakilerden hangisinin artışına sebep olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Pankreas ekzokrin salgısı
B) İnternal anal sfinkter tonusu
C) Bağırsak motilitesi
D) Sulu tükürük salgısı
E) Mide asiditesi

Doğru Cevap:B

Asetilkolin artışına bağlı parasempatomimetik aktivasyonda Defekasyon olduğunu açıkça yazmışız Dolayısıyla tabii ki anal sfinkter tonusunda artış beklemiyoruz Çok net soruyu yaptırıyo r :)

Klinik ve Laboratuar Bulgular

- Etkilenen primer organ sistemleri **SSS** ve **kardiyovasküler sistemdir. Çocuklarda SSS etkileri kardiyovasküler etkilerine göre daha sık**tır. Pediatrik vakaların üçte biri kadarında sersemlik, letarji ve koma bildirilmiştir.
- **Taşikardi**, en sık görülen kardiyovasküler etkidir. **Hipotansiyon nadirdir, kötü prognoz işaretidir ve bu hastalarda ölümün en sık nedenidir.** Diğer kardiyak bulgular; miyokardiyal iletide yavaşlama, multifokal prematür ventriküler kontraksiyonlar ve ventriküler taşikardi, flutter ve fibrilasyondur. QRS kompleksinde genişlemeye ek olarak, T dalga düzleşmesi veya ters dönmesi ile birlikte QT uzaması, ST segmenti çökmesi, sağ dal bloku ve tam kalp bloku görülebilir.
- Belirti vermeden **solunumsal arrest** ile birlikte **hipoventilasyon** görülebilir. Diğer bildirilen etkiler hipertermi, koreiform hareketler, ajitasyon ve tiklerdir. Midriyazis, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar, idrar retansiyonu ve barsak seslerinde azalmanın da dahil olduğu antikolinerjik bulgular görülebilir.
- QRS genişlemesi ve QT ve QTc uzaması açısından hasta elektrokardiyografi (EKG) ile yakından izlenmelidir. **Potansiyel bir toksisite** göstergesi olarak EKG önemlidir. EKG'de QRS>100 ms ve avR'de p dalgası > 3 mm olması toksisite işaretidir.

Tedavi

- Disritmileri önlemek ve tedavi etmek için, serum pH'ını 7.45-7.55 düzeyinde tutacak ölçüde **sodyum bikarbonat** verilmelidir.
- **Sodyum bikarbonat endikasyonları: QRS süresinin > 100 ms olması, ventriküler disritmi ve hipotansiyondur.**

DEMİR

- Demir, çocukluk çağı **zehirlenme ölümlerinin en sık nedenlerinden biri**dir.
- Maruziyetin şiddeti, alman elementer demir miktarına bağlıdır.

Klinik ve Laboratuvar Bulguları

- **Korozif etkiye bağlı olarak bulantı, kusma, ishal** ve **karın ağrısı** demir zehirlenmesinin başlıca belirtileridir ve genellikle alımdan 30 dk - 1 saat sonra gerçekleşir.
- Ciddi zehirlenmelerde **hematemez** ve **kanlı ishal** gelişebilir.
- Gastrointestinal bulgular 6-12 saat sonra yatışabilir; ancak sistemik toksisite olabileceğinden (ARDS, çoklu organ yetmezliği) dikkatli bir gözlem gereklidir. 2-4 hafta sonra da **gastrik skar** ve **pilor stenozu** gelişebilir.
- Maruziyetten 4 saat sonra serum demir seviyesi ölçülmelidir.

Tedavi

Temel Bilimler 22. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 364

KOLİNESTERAZI-İNHİBE EDEN İNSEKTİSİDLER

- Yaygın olarak kullanılan insektisidler organofosfatlar ve karbamatlardır.
- Her ikisi de kolinesteraz enzimlerinin inhibitörüdürler.

Patofizyoloji

- Hem organofosfatlar hem de karbamatlar kolinesteraz enzimlerine bağlanarak asetilkolinin yıkımını önlerler ve sonuçta asetilkolinin sinir uçlarında birikmesine neden olurlar.
- Tedavi edilmezse, organofosfatlar bu enzimlerle kalıcı bir bağ oluştururlar ve inaktive ederler.
- **Eskime (aging)** olarak adlandırılan bu durum maruziyetten 2-3 gün sonra oluşur. İnaktive olan enzimlerin rejenerasyonu için haftalar-aylar geçmesi gerekir. Buna karşın, karbamatlar enzimlerle geçici bir bağ oluşturur ve eskime görülmez.

Klinik ve Laboratuvar Bulgular

- Organofosfat ve karbamat toksisitesinin klinik bulguları, **periferik nikotinik** ve **muskarinik sinapslarda** ve **SSS'de asetilkolinin birikmesi** ile ilişkilidir.
- Muskarinik belirtiler için sıklıkla kullanılan mnemonik **DUMBBELS**, diarea/defekasyon, urinasyon, miyozis, bronkore/bronkospazm, bradiakrdi, emezis, lakrimasyon ve salivasyon
- Nikotinik belirti ve bulgular kas güçsüzlüğü, fasikülasyonlar, tremorlar, hipoventilasyon, hipertansiyon, taşikardi ve disritmilerdir. SSS etkileri halsizlik, konfüzyon, delirium, nöbetler ve komadan oluşur.

Tedavi

- Gastrik dekontaminasyon için **aktif kömür** kullanılabilir.
- Kolinesteraz inhibitörleri ile oluşan zehirlenmelerde iki antidot yararlıdır: **atropin** ve **pralidoksim**. **Karbamat zehirlenmesinde pralidoksim gerekli değil**dir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 22

22. Parasempatik agonist etki yapan farmakolojik bir preparatın gastrointestinal kanalda aşağıdakilerden hangisinin artışına sebep olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Pankreas ekzokrin salgısı
B) İnternal anal sfinkter tonusu
C) Bağırsak motilitesi
D) Sulu tükürük salgısı
E) Mide asiditesi

Doğru Cevap:B

Çok basit bir mantık kuralım :) Asetilkolin düzeyi artınca ne oluyormuş dışkılamada artış. Bu nedenle de haliyle anal sfinkter tonusunda artış olmaz :)

Yaygın Toksidromlar

Yaygın Toksidromlar		
Toksidrom	Etkene Örnekler	Muayene Bulguları
Temel Bilimler 22. soru Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 446		
Kolinerjik	**Organofosfatlar** ve karbamat insektisitler, kimyasal savaş ajanları (sarin, VX)	**Salivasyon, lakrimasyon, diyaforez, kusma**, idrara çıkma, dışkılama, bronkore, fasikülasyonlar, güçsüzlük, bradikardi, nöbetler,
Ethanolik	Etanol	MSS depresyonu, ataksi, dizartri, etanol kokusu
Ekstrapiramidal	Risperidon, haloperidol, fenotiazinler	Distroni, tortikollis, kas rijiditesi, koreoatetoz, hiperrefleksi, nöbetler
Halüsinojenik	Fensiklidin, psilosibin, meskalin, **LSD**	Halüsinasyonlar, disfori, anksiyete, bulantı, sempatomimetik bulgular
Hipoglisemik	Sülfonilüreler, insülin	Mental durum değişikliği, diaforez, taşikardi, hipertansiyon, dizartri, davranış değişikliği, nöbetler
Opioid	Kodein, eroin, morfin	**Miyozis**, solunum depresyonu, MSS depresyonu, hipotermi, bradikardi
Salisilat	Aspirin, kış yeşili yağı (metil salisilat)	Mental durum değişikliği, **respiratuvar alkaloz, metabolik asidoz**, kulak çınlaması, taşipne, taşikardi, diaforez, bulantı, kusma
Sedatif/hipnotik	Benzodiazepinler, barbitüratlar	MSS depresyonu, ataksi, dizartri, bradikardi, solunum depresyonu
Serotonin	SSRI'lar, MAOI'lar, trisiklik antidepresanlar, amfetaminler	Mental durum değişikliği, hiperrefleksi ve hipertonisite, klonus, taşikardi, diaforez, Hipertansiyon, flushing, tremor
Sempatomimetik	**Amfetaminler, kokain**	Ajitasyon, taşikardi, hipertansiyon, hiperpreksi, diaforez, nöbetler, akut koroner sendrom

Gastrointestinal Dekontaminasyon Yöntemleri: Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

1. Orogastrik Lavaj

- **Endikasyonlar:**
  - Hayatı tehdit eden miktarda toksin alımı (<1 saat) varsa ve emildikten sonra etkili bir tedavi yoksa düşünülebilir
- **Kontrendikasyonlar:**
  - Korozif veya hidrokarbon alımı
  - Korunmasız hava yolu
  - Destekleyici tedavi veya antidot ile iyileşme bekleniyorsa
  - Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar (hipotansiyon, nöbet)

2. Aktif Kömür

- **Endikasyonlar:**
  - Toksik maddenin son 1 saat içinde alımı
  - Maddenin aktif kömür tarafından adsorbe edildiği biliniyorsa ve yararı riske ağır basıyorsa
- **Kontrendikasyonlar:**
  - Toksik olmayan madde alımı
  - Aktif kömür tarafından adsorbe edilmeyen maddeler
  - Korunmasız hava yolu
  - Korozif madde alımı
  - Üst GIS perforasyon ihtimali

3. Total Barsak Yıkama

- **Endikasyonlar (potansiyel):**
  - 60 mg/kg'dan fazla demir alımı + karın grafisinde opasite
  - Hayatı tehdit eden diltiazem veya verapamil alımı
  - Yavaş salınımlı potasyum alımı
  - Kurşun yutulması
  - Semptomatik arsenik trioksit yutulması
  - Yaşamı tehdit eden lityum yutulması

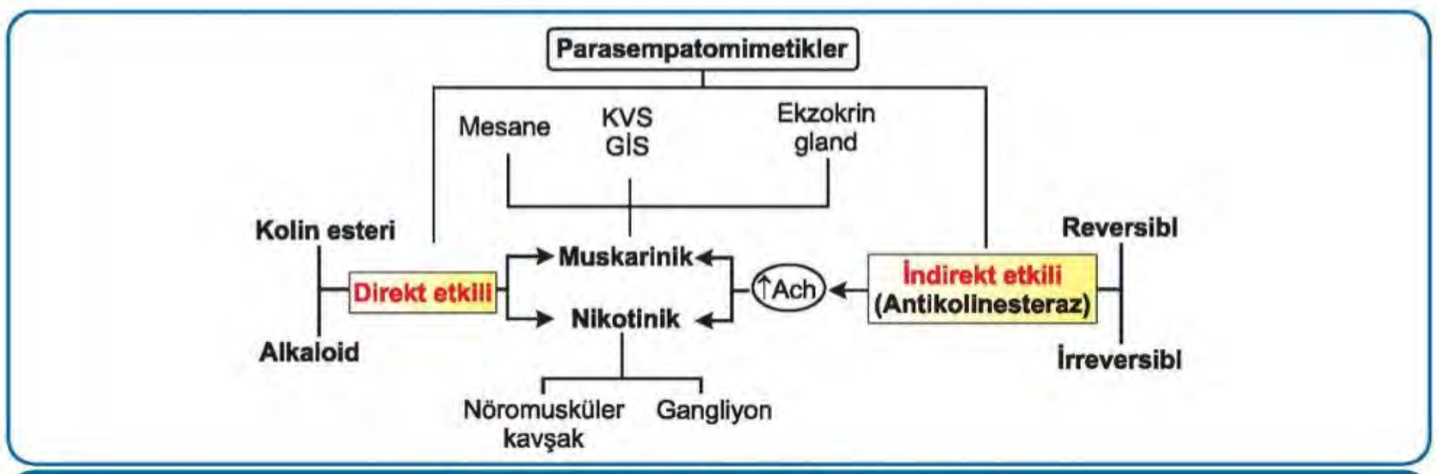
Orijinal Soru: Temel Bilimler 22

22. Parasempatik agonist etki yapan farmakolojik bir preparatın gastrointestinal kanalda aşağıdakilerden hangisinin artışına sebep olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Pankreas ekzokrin salgısı
B) İnternal anal sfinkter tonusu
C) Bağırsak motilitesi
D) Sulu tükürük salgısı
E) Mide asiditesi

Doğru Cevap:B

PARASEMPATOMİMETİKLER



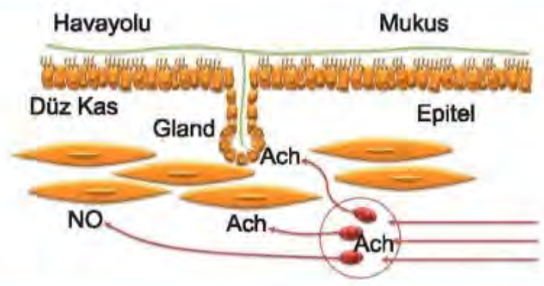
Parasempatomimetiklerin etki mekanizması

Asetilkolin'in tüm sistemler üzerindeki genel etkileri

- Damar düz kaslarını ve sfinkter kaslarını GEVŞETİR.

Temel Bilimler 22. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 067

Asetilkolinin etkileri

Doku	Etki	Özellik
Damar	• Vazodilatasyon (M_3) 	• Ca^{+2} bağımlı endotelden **nitrik oksit salıverilir.** • Endotel hasarı varlığında nitrik oksit salıverilemez. • Bu durumda tam tersine vazokonstriksiyon oluşur.
Kardiyovasküler sistem	• (negatif) kronotropi	
	• (negatif) inotropi	• Ventrikülde negatif inotrop etkileri belirgin değildir.
	• (negatif) dromotropi	
Solunum sistemi	• Bronkokonstriksiyon	
Gastrointestinal sistem	• Tonüs ve peristaltizm artışı	
Dış salgı bezleri	• Asit / pepsin / mukus / tükürük artışı • Pankreas / solunum yolu salgıları • Terleme / lakrimasyon / insülin artışı	
Göz	• Miyozis 	• İrisin sirküler kasında kasılma sonucu **miyozis** oluşur. • Aköz hümör drenajı artar ve **göz içi basınç azalır.** • Miyozis nedeniyle **geçici gece körlüğü** oluşturabilirler. • Retina dekolmanı ve katarakt yapabilirler.
	• Akomodasyon 	• Siliyer kasta kasılma oluşur. • Uzak görme bozulur ve geçici miyopi oluşur.
Mesane	• Miksiyon	• **Flask tip nörojenik mesanede** kullanılırlar.
Santral sinir sistemi	• Tremor • Öğrenme / bellek artışı • Emezis / Öfori	

Miksiyon ve defekasyonun olabilmesi için elbette sfinkter tonuslarının azalması gerekmektedir.
Aynı notumuzda da belirttiğimiz gibi...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 23

23. Hücrelerde dinlenim zar potansiyelinin <u>en önemli</u> belirleyicileri aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) K+ sızma kanalları ve Na+/K+ ATPaz
B) Na+ sızma kanalları ve Na+/K+ ATPaz
C) Na+ sızma kanalları ve Ca++ sızma kanalları
D) Na+ sızma kanalları ve K+ sızma kanalları
E) K+ sızma kanalları ve Ca++ sızma kanalları

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Glia Hücre Tipi	Kökeni	Yeri	Temel İşlevleri
Oligodendrosit	Nöral tüp	Merkezi sinir sistemi	Miyelin yapımı, elektrik yalıtımı
Astrosit	Nöral tüp	Merkezi sinir sistemi	Yapısal destek, onarım işlemleri, Kan-beyin engeli, metabolik değiş tokuş
Ependim hücresi	Nöral tüp	Merkezi sinir sistemi	Merkezi sinir sisteminin boşluklarının döşenmesi, destek olma ve BOS'un hareketi
Mikroglia	Yolc Sac	Merkezi sinir sistemi	Makrofaj aktivitesi, savunma ve bağışıklıkla ilişkili etkinlikler
Schwann hücresi (nörolemmosit)	Nöral krista	Periferik sinirler	Miyelin yapımı, elektrik yalıtımı
Uydu hücresi (satellite hücre)	Nöral krista	Periferik ganglion	Nöron hücre gövdelerine yapısal ve metabolik destek

Temel Bilimler 23. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 227

İSTİRAHAT MEMBRAN POTANSİYELİ (İMP)

- **Nöron**un **iç**i ve **dış**ına **elektrod** yerleştirilirse voltmetre, membranın içinin dışına göre daha negatif olduğunu belirten, **-70 mV** (**istirahat membran potansiyeli**) değer gösterir. İstirahat halindeki bu hücreye **polarize hücre** denir.
- **İMP**'i nöron **soma**sında **- 70 mV, kalın sinir lifi** ve **iskelet kası lifi**nde **- 90 mV** 'dur.
- **Hücre** membranı **K^+ sızma kanalı**ndan en fazla **K^+**'u dışarı **sızdır**dığı için **İMP oluşumu**nda en önemli iyon **K^+**'dur. **IMP**'u **K^+ denge potansiyeli**ne en **yakın** değerdedir.
- Membran **sızma kanal**ından çok az miktarda **Na^+ hücreye girmekte**dir.
- IMP oluşumunda ikinci önemli neden **3 Na^+**'u **hücre dışına** atıp, **2 K^+**'u **hücre içine** alan, hücreye + yük kaybettirip IMP'e ilave **- 4 mV** katkıda bulunan **Na^+K^+ ATPaz** pompasıdır.

Denge Potansiyeli

- Bir iyonun **denge potansiyeli Nerst Denklem**i (IMP = (RT/Z) x log (hücre içi/hücre dışı iyon konsantrasyonu) ile hesaplanır (R: gaz sabiti, T: Kelvin derece, Z: İon değerliği, F: Faraday sabiti)
- **Tüm iyon**lar için denge potansiyeli **Goldman-Hodgkin-Katz** Denklemi ile hesaplanır.
- **Membranı geçemeyen** iyonların varlığında kurulan dengeye **Gibbs-Donnan** dengesi denir.

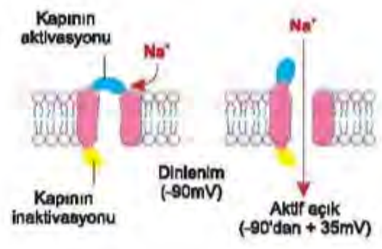
AKSİYON POTANSİYELİ (AP)

- **Uyarılabilen hücre**de **membran potansiyeli**nin, **eşik potansiyel**ini aştıktan sonra hızla **pozitif** bir **değere çıkıp** kısa süre içinde **negatif değere dönmesi**dir.
- **İsirahat** halinde **nöron membranı**ndaki **voltaj bağımlı Na** kanalı kapalı olup, membran eşik değere ulaşınca bu kanal açılır ve hücreye **Na^+ girerek depolarizasyon** gerçekleşir. Nöronda aksiyon potansiyeli yaklaşık 1 msn sürmektedir.
- IMP **eşik değer**e **(- 55 mV)** ne kadar yakınsa nöron o kadar kolay uyarılabilir.
- Aksiyon potansiyeli **süresi** ve **amplitüdü sabit** olup **değişmez**.

Voltaj Kapılı Na^+ Kanalı

Voltaj Kapılı Na^+ Kanalı Aktivasyonu

- **IMP eşik değer**e ulaşınca **dış kısmı**ndaki **aktivasyon kapısı açılır**. Na^+'un içeri girişi ile birlikte **+ feedback** mekanizması ile daha fazla kanal açılır ve **depolarizasyon** gerçekleşir.



İLGİLİ NOTLAR

en
K sızma
ve ikinci önemli
NaK ATP az
olduğu net
olarak notta belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 24

24. Aşağıdakilerden hangisinin böbrek medullasındaki 1.200-1.400 mOsm/L değerindeki yüksek osmolaritenin oluşmasına veya devam ettirilmesine katkıda bulunması <u>en az olasıdır</u>?

A) İyonların, medüller toplayıcı kanallardan interstisyuma geçişi
B) Vasa rektanın medullaya U şeklinde yerleşmesi
C) Çıkan kalın Henle kulbunda iyonların medüller interstisyuma geçişi
D) İç medüller kanallarda ürenin interstisyuma geçişi
E) Medüller kan akımının kortekse göre yüksek olması

Doğru Cevap:E

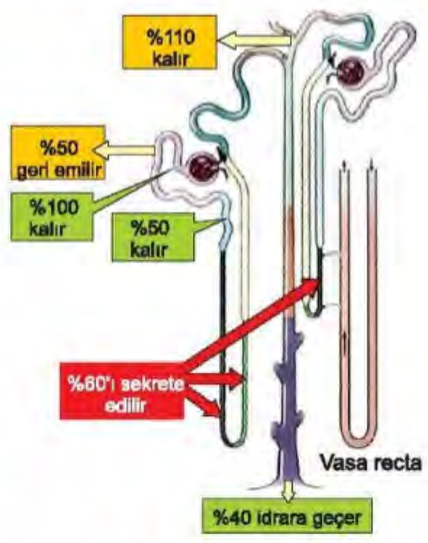
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

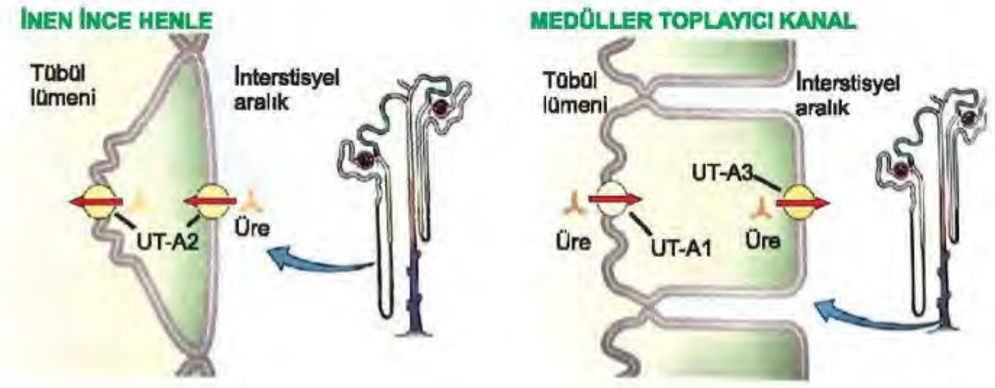
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

TÜBÜLER GERİ EMİLİM

Üre Geri Emilimi

- **Vücutta su azalınca, ADH miktarı artar.**
- ADH, suyun geri emilimini artırır.
- Su geri emilince, tübüler sıvıda **üre konsantrasyonu artar.**
- İç medulla toplayıcı kanalları **üreye çok geçirgen**dir.
- Böylece ürenin çoğu, medulla interstisyumuna **pasif diffüzyona** uğrar.
- Yüksek ADH varlığında böbrek konsantre idrar oluşturduğu zaman, medulla interstisyum ozmolaritesine katkısı **en fazla olan madde üre**dir. (%40-50 oranında, yani 500 mOsm/L kadar).



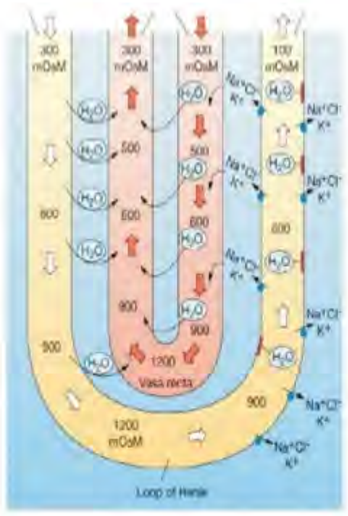


Vaza Rekta Zıt Akım Mekanizması

- Vücutta su azalırsa, böbrekler **1200 mOsm/L kadar konsantre** idrar atabilirler.
- 70 kg'lık insanda, bir günde atılması gereken toksik solüt miktarı olan **600 mOsm** toksiği 500 ml idrarda atmak için böbreklerde **vaza rekta zıt akım mekanizması** mevcuttur.

Renal medullada,

- ✓ Henle kulpundaki **filtratın akış yönüyle,**
- ✓ Vaza rektadaki **kanın akış yönü** zıt taraflara doğru olmaktadır.





Zıt akım mekanizması sayesinde,

- ✓ Çıkan Henle'den, inen vaza rektaya **iyonlar transfer edilir** ve kan yoğunlaşır.
- ✓ Yoğunlaşmış olan kan, çıkan vaza rektaya geldiğinde
  Bu defa inen Henleden, çıkan vaza rektaya **su transferi gerçekleşir.**

Temel Bilimler 24. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 304

Medulla Interstisyumunun Konsantre Olmasına Katkıda Bulunan Faktörler

1. Henlenin çıkan kalın kolundan medulla interstisyumuna **Na^+, K^+, Cl^- pompalanması**
2. **Ürenin, medulla interstisyumuna pasif diffüzyonu**
3. Özel bir damar sisteminin olması **(Vasa rekta)**
4. Toplayıcı kanallardan interstisyuma iyonların aktif taşınması

İLGİLİ NOTLAR

Meduller hiperosmolariteye katkı sağlayan **4 önemli madde** ayrı bir başlık olarak sınıflandırılmış ve notumuzda özel bir yer verilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 25

25. İkinci kalp sesinin fizyolojik olarak çift duyulabilmesinin <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A)
İnspirasyon sırasında sol atriuma kıyasla sağ atriumun daha fazla kan ile dolması nedeniyle triküspid kapağın mitral kapaktan daha geç kapanması

B)
Ekspirasyon sırasında sağ ventriküle kıyasla sol ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle aort kapağının pulmoner arter kapağından daha geç kapanması

C)
İnspirasyon sırasında sol ventriküle kıyasla sağ ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle pulmoner arter kapağının aort kapağından daha geç kapanması

D)
İnspirasyon sırasında sağ ventriküle kıyasla sol ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle aort kapağının pulmoner arter kapağından daha geç kapanması

E)
Ekspirasyon sırasında sol ventriküle kıyasla sağ ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle pulmoner arter kapağının aort kapağından daha geç kapanması

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- Aorta **pompa**lanan **kan**ın bir kısmı **doku**lara giderken, diğer kısmı **aorta** içinde **depo**lanır. **Diyastol**de, **esnek** yapısından dolayı **aort eski haline döner** ve **depo**ladığı **kanı** hem **ileri**ye **doku**lara (**Windkessel** Etkisi) ve hem de **geri**ye **aort kapağı**na iter. Böylece dokuları sistolde sol ventrikül sularken, diyostolde aort sulamış olur.
- Bu sırada **aort kapağı kapanıp S2 sesi** oluşurken, **aort kapağı esneyerek** az bir kanı **tekrar aort**a doğru iter. Bu da aort içinde düşmekte olan **basıncın tekrar hafifçe yükselip** düşmesine neden olur ve **aort basınç eğri**sindeki **dikrotik çentik** oluşur.

Evre IV: Eşhacimli (İzovolemik-İzometrik) Gevşeme Dönemi

- Ventriküller gevşemeye başlar, **aort** ve **pulmoner arter**de **gerilme** nedeni ile **yükselmiş** olan **basınç**lar kanı **ventrikül**lere doğru **itince aort** ve **pulmoner kapak**lar **kapanır**. Ventriküllerin gevşemesinden aort ve pulmoner kapağın kapanmasına kadar geçen evreye protodiastol dönemi adı verilir.
- **Sistol**ün **sonu**nda **kapak**ların **dördü**nün **kapalı** olduğu bu dönemde ventrikül **hacmi değişmeyip**, ventrikül kası gevşer ve **ventrikül basınç** hızla **düşmekte**dir. **Ventrikül basıncı 0 mmHg**'ya kadar iner.
- **Siklus Sırası: İzovolemik kasılma, Ejeksiyon, İzovolemik gevşeme, Pasif ventriküler doluş, Aktif ventriküler doluş**
- **Kasılma sırası: Sağ atrium, Sol atrium, Sol ventrikül, Sağ ventrikül** (**Saat yönü**nde)
  - ✓ **Sağ ventrikül kasılma**sı soldan **geç başlar, erken biter.** (**A2-P2**) Çünkü hem **kas kitle**si **az**, hem de önündeki **pulmoner arter basıncı** aortadan **düşük**tür.

KALP SESLERİ

Birinci Kalp Sesi (S1)

- **Atriyoventriküler kapak**ların (**Triküspid** ve **Mitral**) **kapanma**sı (**M1T1**) sonucu oluşur.
- **Sistol**de **tek ses** olarak duyulur. 0.14 saniye kadardır.

İkinci Kalp Sesi (S2)

Temel Bilimler 25. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 152

- **İnspiryum**da (klinik branşlarda "**derin inspiryum**") **aort kapağı** pulmoner kapaktan **önce** kapandığı için **çift ses (A2-P2)** olarak duyulur **(S2**'nin **fizyolojik çiftleşme**si**).**

Üçüncü Kalp Sesi (S3)

- Diyastol ilk 1/3'ünde ses oluşumu için ventrikülde yeterli kan yoktur. Ventrikülde yeterli kan bulunduğu **diyastol orta 1/3 başı**nda **atriyum**dan **ventrikül**e **kitle** halinde **akan kan**ın oluşturduğu titreşimdir.
- **Çocuk** ve **genç**lerde duyulabilir.

Dördüncü Kalp Sesi (S4)

- **Atriyum sistolü**ne bağlı ile hızla akan kanın yaptığı titreşim olup stetoskopla işitilemez, **fonokardiyogram**da kaydedilebilir.
- **Yenidoğan** hariç, duyulması **patolojik**tir.
- **Atriyal fibrilasyon**da atriyum sistolü gerçekleşmediği için **S4 oluşmaz**.

Kapak Haraketlerinin Denk Geldiği Dönem

AV kapak kapanması : Diyastol sonu-Sistol başı-Eşhacimli kasılma başı
AV kapak açılması : Eşhacimli gevşeme sonu
Aort kapak açılması : Eşhacimli kasılma sonu-Ejeksiyon başı
Aort kapak kapanması : Ejeksiyon sonu-Eşhacimli gevşeme başı
Dikrotik çentik : Eşhacimli gevşeme

İLGİLİ NOTLAR

S2 çiftleşmesinin temel nedeninin **önce pulmoner sonra aort kapağın kapanması** olduğu net bir şekilde belirtilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 25

25. İkinci kalp sesinin fizyolojik olarak çift duyulabilmesinin <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A)
İnspirasyon sırasında sol atriuma kıyasla sağ atriumun daha fazla kan ile dolması nedeniyle triküspid kapağın mitral kapaktan daha geç kapanması
B)
Ekspirasyon sırasında sağ ventriküle kıyasla sol ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle aort kapağının pulmoner arter kapağından daha geç kapanması
C)
İnspirasyon sırasında sol ventriküle kıyasla sağ ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle pulmoner arter kapağının aort kapağından daha geç kapanması
D)
İnspirasyon sırasında sağ ventriküle kıyasla sol ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle aort kapağının pulmoner arter kapağından daha geç kapanması
E)
Ekspirasyon sırasında sol ventriküle kıyasla sağ ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle pulmoner arter kapağının aort kapağından daha geç kapanması

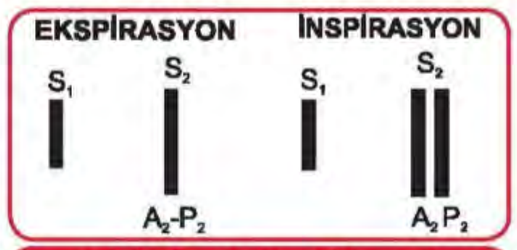
Doğru Cevap:C

Tam olarak soruda istenilen tarifi yazmışız, hatta çizmişiz
Çok net bir şekilde soruyu yaptırıyor :)

Temel Bilimler 25. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 195

S2'in fizyolojik çiftleşmesi

- Fizyolojik koşullarda **inspiryumda sağ ventriküle gelen kan arttığından** sağ ventrikül ejeksiyonu uzar, zaten normalde aorttan hemen sonra kapanan pulmoner kapağın kapanması daha da gecikir. Bu da 2. kalp sesinin fizyolojik olarak çiftleşmesine neden olur.
- Ekspiryumda ise sol ventriküle gelen kan artar, sağ ventriküle gelen kan ise azalır. Bu da aort ve pulmoner kapağın aynı anda kapanmasına neden olur.



S2'nin fizyolojik çiftleşmesi

S2'nin sabit ve geniş çiftleşmesi

- **En sık ASD**
- Diğer sağ volüm yükü artışı (**Parsiyel ve total pulmoner venöz dönüş anomalisi**)
- Sağ basınç yükü artışı (**pulmoner stenoz**)
- Elektriksel gecikme (**sağ dal bloğu, Ebstein anomalisi**)

S2'nin paradoksal çiftleşmesi

S2 ekspiryumda çift, inspiryumda ise tek duyulur. Bu nedenle paradoksal çiftleşme denir.

- **Şiddetli aort stenozu**
- **Sol dal bloğu**
- **PDA**

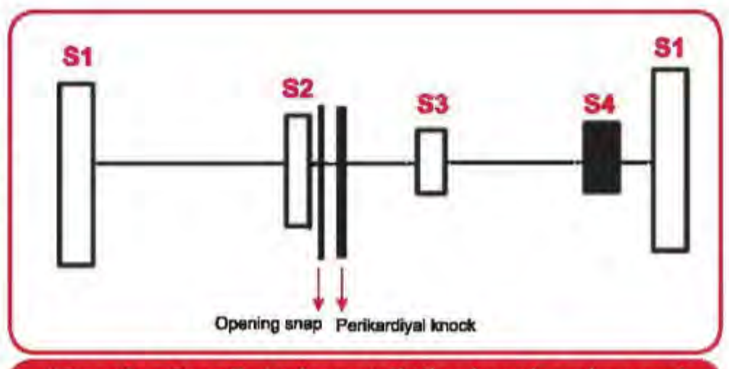
Diyastoldeki Patolojik Sesler

Opening Snap

- Diyastolde duyulan ilk patolojik sestir. **AV kapakların stenozundan kaynaklanır.** Kalsifik olan mitral ve triküspid kapağın açılmasının sesidir.

Perikardiyal knock

- **Konstriktif perikardit hızlı dolum fazında duyulan patolojik sestir.**



"Opening Snap" Atrioventriküler kapak açılma sesi

3. Kalp sesi (S3)

Ventriküllerin hızlı doluş fazında, apekste veya sol alt kenarda en iyi duyulur.

- Geniş şantlı hastalarda (**ASD, VSD, PDA**'da şant fazla ise) atriyum volümleri arttığı için duyulabilir.
- **Taşikardi ile birlikte olduğunda "galo" ritimini oluşturur** (4 nala koşan atın nal sesi) ve **KKY** düşündürür (miyokardit, mitral yetmezliği, triküspid yetmezliği, aort yetersizliği gibi)
- Normal çocuklarda ve genç erişkinlerde hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak sıklıkla duyulur.

4. Kalp sesi (S4)

Diyastol sonunda atriyum kasılması nedeniyle duyulur. **Ventrikül kasının kompliyansı azaldığında duyulur.**

- **Kardiyomiyopatiler**
- **Sistemik hipertansiyon ve şiddetli aort stenozu** gibi sol ventrikğlde massif hipertrofi yapan durumlarda duyulur.
- Atriyal fibrilasyonda duyulmaz.

Diğer Ek Ses veya Üfürümler

Klikler

Non-ejeksiyon kliği (midsistolik klik)

- Geç sistolik üfürümle birlikte veya değildir.
- En iyi apekste duyulur, **MVP** de tipiktir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 25

25. İkinci kalp sesinin fizyolojik olarak çift duyulabilmesinin <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A)
İnspirasyon sırasında sol atriuma kıyasla sağ atriumun daha fazla kan ile dolması nedeniyle triküspid kapağın mitral kapaktan daha geç kapanması
B)
Ekspirasyon sırasında sağ ventriküle kıyasla sol ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle aort kapağının pulmoner arter kapağından daha geç kapanması
C)
İnspirasyon sırasında sol ventriküle kıyasla sağ ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle pulmoner arter kapağının aort kapağından daha geç kapanması
D)
İnspirasyon sırasında sağ ventriküle kıyasla sol ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle aort kapağının pulmoner arter kapağından daha geç kapanması
E)
Ekspirasyon sırasında sol ventriküle kıyasla sağ ventrikülün daha fazla kan ile dolması nedeniyle pulmoner arter kapağının aort kapağından daha geç kapanması

Doğru Cevap:C

- **S1'de yumuşamanın görüldüğü durumlar:**
  - ✓ Mitral / triküspit yetmezliği
  - ✓ PR aralığının uzaması
  - ✓ Bradikardi

Temel Bilimler 25. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 161

☑ **İkinci Kalp Sesi (S2):**

Önce **aort (A2)**, sonra **pulmoner kapağın (P2) kapanması** sonucu oluşur. Ancak ikisi arasındaki aralık çok kısa olduğundan dolayı tek bir ses olarak algılanır. Ekspiryumda 2. kalp sesi tek bir ses olarak duyulurken, inspiryumda sağ kalbin doluşu uzadığından dolayı pulmoner kapağın (P2) kapanması gecikir ve S2 çift ses olarak duyulur. Buna **fizyolojik çiftlenme** denir.

- **S2 Geniş (Patolojik) Çiftlenme:** Sağ ventrikülün sistolünün gecikmesi sonucu pulmoner kapağın geç kapanması ile ortaya çıkar (Fizyolojik çiftleşmenin daha belirgin hali).

  Görüldüğü durumlar:
  - ✓ Sağ kalp patolojileri
  - ✓ Sağ dal bloğu
  - ✓ Pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon
  - ✓ Pulmoner stenoz
  - ✓ Ventriküler septal defekt
  - ✓ Sol ventrikül kaynaklı ekstra sistol, mitral yetmezliği, **mitral stenoz**

- **Paradoksal Çiftlenme:** Sol ventrikül sistolünün gecikmesi sonucu aort kapağın geç kapanarak pulmoner komponentin (P2) öne geçmesi ile oluşur.

  Görüldüğü durumlar:
  - ✓ Sol kalp patolojileri (**mitral kapak hastalıkları hariç**)
  - ✓ Sol dal bloğu
  - ✓ Sistemik hipertansiyon
  - ✓ Aort stenozu
  - ✓ Koroner arter hastalığı
  - ✓ Patent duktus arteriyosus

- **S2 Sabit Çiftlenme:** Prototipi **atriyal septal defekttir**. Atriyal septal defekt varlığında, sol atriyumdan sağ ventriküle geçen kanın oluşturduğu volüm yükü sağ kalbin sistolünü uzatır; bu durumda **hem inspirasyonda hem ekspirasyonda** P2 sürekli gecikir ve sabit çiftlenme gerçekleşir.
- **S2'nin Tek Duyulduğu Durumlar:** Ağır darlıklarda ve yapısal anomalilerde S2 tek duyulabilir. Bu durumun prototipi **Fallot tetralojisi**dir. Görüldüğü diğer patolojiler: Ağır pulmoner stenoz, ağır aort stenozu.

S2 çiftleşmesi	
Geniş S2 çiftleşmesi	Paradoks S2 çiftleşmesi
Sağ dal bloğu	Sol dal bloğu
Pulmoner hipertansiyon	Sistemik hipertansiyon
Pulmoner stenoz	Aort stenozu
Ventriküler septal defekt	Patent duktus arteriyosus
Pulmoner emboli	Hipertrofik kardiyomiyopati
Sol pacemaker	Koroner arter hastalığı
	Sağ pacemaker

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Altmış yaşındaki kadın hasta yorgunluk, güçsüzlük ve kemik ağrısı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden şikâyetlerinin iki aydan beri devam ettiği ve hipertansiyonu olduğu öğreniliyor. Yapılan tetkiklerde böbrekte taş olduğu ve kanda kalsiyum değerinin yüksek olduğu tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Kanda parathormon düzeyinin yüksek olması
B) Kanda fosfor düzeyinin düşük ya da normal olması
C) Kanda D vitamini düzeyinin yüksek ya da normal olması
D) İdrarda cAMP düzeyinin yüksek olması
E) İdrar kalsiyum düzeyinin azalmış olması

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 26. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 326

Hiperkalsemi semptom ve bulguları	
Santral sinir sistemi	Halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, depresyon, uykuya meyil, konfüzyon, letarji, koma, DTR'de azalma
Kardiyovasküler sistem	Kısa QT intervali, aritmi, hipertansiyon, bradikardi, 1° AV blok
Renal sistem	Nefrokalsinozis, nefrolitiazis, poliüri, polidipsi, GFR'de azalma
Gastrointestinal sistem	Bulantı, kusma, peptik ülser, pankreatit, konstipasyon
Kas iskelet sistemi	Kemik ağrısı, osteopeni, kemik kırıkları, proksimal kas güçsüzlüğü, psödogut
Diğer	Gözde bant keratopati, konjunktival kalsifikasyon, yumuşak dokuda kalsifikasyon

☑ **Primer Hiperparatiroidizm:**

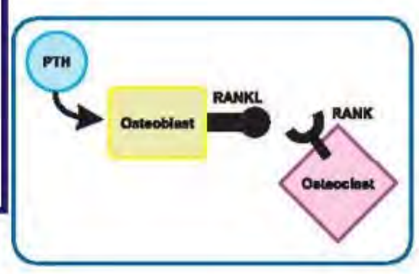
- **Genel bilgiler**
  - ✓ En sık nedeni **paratiroid adenomu**dur (paratiroid bez hiperplazisi, kanserine bağlı da olabilir)
  - ✓ Tanı anında en sık prezentasyon şekli **asemptomatik hiperkalsemidir** (rutin laboratuvar testleri ile yakalanır). Aşikar klinik tabloda, hiperkalsemi semptom ve bulguları görülür.
- **Kemik bulguları:**
  - ✓ **Osteopeni, osteoporoz**
  - ✓ Osteitis fibroza sistika
  - ✓ Brown tümörü
  - ✓ Kafa grafisinde ekilmiş tuz - biber manzarası
  - ✓ Subperiostal kemik rezorbsiyonu (el grafisinde falankslarda gösterilir)
  - ✓ Kortikal kemikte incelme



Temel Bilimler 26. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 326

- **Tanı ve laboratuvar:**
  - ✓ Primer hiperparatiroidide; PTH **yüksek**, kalsiyum **yüksek** ve fosfat **düşüktür**.
  - ✓ Klor **yüksekliği** ve bikarbonat **düşüklüğü** (hiperkloremik asidoz) olabilir.
  - ✓ Serum alkalen fosfataz düzeyi **yüksektir**.
  - ✓ İdrarda hidroksiprolin ve cAMP **artmıştır**, kemik turnoveri **artmıştır**.
  - ✓ Preoperatif paratiroid adenomun gösterilmesinde **Technetium-99m sestamibi sintigrafisi** ve/veya **SPECT** kullanılır.

...**(kalça/distal radius)** yapılmalıdır.



- **Ayırıcı tanı (hiperparatiroidi tipleri)**

Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidinin en sık nedeni ise **kronik böbrek hastalığıdır**.

Hiperparatiroidi tipleri			
Hastalık	Kalsiyum	Fosfor	PTH
Primer	Yüksek	**Düşük**	Yüksek
Sekonder	**Düşük**	**Yüksek**	Yüksek
Tersiyer	Yüksek	Yüksek	Yüksek

Ca ↓, P ↑, PTH ↑ olan hasta		
	BFT	AHO*
Psödohipoparatiroidi	Normal	Var
Sekonder hiperparatiroidi	Bozuk	Yok
* *AHO: Albright'ın herediter osteodistrofisi*		

Tersiyer hiperparatiroidizm: Uzun süreli, yetersiz tedavi gören KBH ve sekonder hiperparatiroidili hastalarda paratiroid bezlerinde klonal çoğalma sonucu **otonomik aşırı PTH salgısı** olur.

İLGİLİ NOTLAR

Klinik bulgular ile tanı primer hiperparatiroidi olarak konulduktan sonra İdrarda kalsiyum atılımı artmış olduğunu biliyoruz. Hatta bunun miktarının bizİm için ameliyat endikasyonu olduğunu zaten biliyoruz

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Altmış yaşındaki kadın hasta yorgunluk, güçsüzlük ve kemik ağrısı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden şikâyetlerinin iki aydan beri devam ettiği ve hipertansiyonu olduğu öğreniliyor. Yapılan tetkiklerde böbrekte taş olduğu ve kanda kalsiyum değerinin yüksek olduğu tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Kanda parathormon düzeyinin yüksek olması
B) Kanda fosfor düzeyinin düşük ya da normal olması
C) Kanda D vitamini düzeyinin yüksek ya da normal olması
D) İdrarda cAMP düzeyinin yüksek olması
E) İdrar kalsiyum düzeyinin azalmış olması

Doğru Cevap:E

Temel Bilimler 26. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 327

- **Tedavi (hiperkalsemi tedavisine ek olarak):**
  - ✓ **Sinekalset:** Paratiroid bezinde kalsiyuma duyarlı reseptörü (CaSR) uyaran kalsimimetiktir. Primer hiperparatiroidizmde cerrahiye kadar olan dönemde kullanılabilir.
  - ✓ **Semptomatik** primer hiperparatiroidizmde **cerrahi (paratiroidektomi)** yapılır.
    - ➢ Cerrahi tedavi sonrası **hipertansiyon** çoğu hastada **devam edebilir.**
  - ✓ **Asemptomatik** primer hiperparatiroidizmde ise tedavi endikasyonları yandaki tabloda verilmiştir.

Asemptomatik primer hiperparatiroidide cerrahi endikasyonlar

- Serum kalsiyumun normalden > **1** mg/dl artması
- Kemik dansitometresinde T skor < **- 2.5**
- İdrarda kalsiyum K > **250** mg/gün, E > **300** mg/ gün
- Hastanın yaşı < **50**
- Kreatinin klirensi < **60** mL/dak
- **Diğer:** Görüntülemede **nefrolitiazis / nefrokalsinozis, vertebral fraktür varlığı**

Hiperkalsemi İle Seyreden Diğer Hastalıklar

☑ **Malignite İlişkili Hiperkalsemi:** İki mekanizma ile gelişir:
- **Lokal osteolitik hiperkalsemi:** Multiple miyelom, meme kanseri vb.
  - ✓ IL-1, TNF gibi sitokinler osteoklastları aktive ederek kalsiyum serbestleşmesine neden olur.
- **Paraneoplastik hiperkalsemi:**
  - ✓ En sık **PTH ilişkili peptid (PTH-rP)** üretimine bağlıdır.
    - ➢ En sık **yassı hücreli kanserlerin** (**akciğer en sık**, baş boyun, özofagus vb.) seyrinde gelişir.
  - ✓ Bir diğer paraneoplastik hiperkalsemi ilişkili mediyatör ise **kalsitrioldür** (bazı lenfomalarda görülür).

☑ **Granülomatöz hastalıklar:** Sarkoidoz, tüberküloz, mantar enfeksiyonları ve diğer granülomatöz hastalıklarda **makrofajlarda aşırı aktif vitamin D sentezi** olur (serum 1-25$(OH)_2$D yüksektir).

☑ **Familyal (Ailesel) Hipokalsiürik Hiperkalsemi:**
- Otozomal dominant geçişlidir, genelde asemptomatiktir, az sayıda semptom ya da bulguya yol açabilir.
- Paratiroid bez ve böbreklerde kalsiyuma duyarlı reseptör **(CaSR) geninde inaktive edici mutasyon** nedeniyle kalsiyum düzeyi normal (hatta yüksek) olmasına rağmen düşük algılandığı için **uygunsuz / yüksek PTH** salınır.
- Henle çıkan kalın kolunda CaSR mutasyonuna bağlı PTH-bağımsız **aşırı kalsiyum emilir ve hipokalsiüri** olur.
- Serum bulguları primer hiperparatiroidiyi andırır (kalsiyum **yüksek**, fosfor **düşük**, PTH **yüksek**). Ancak idrar kalsiyumunun **düşük** olmasıyla (idrar kalsiyumu < 50 mg/gün) ayırt edilir.
  - ✓ Primer hiperparatiroidide ise idrar kalsiyumu >200 mg/gün
- **Kalsiyum klirensi/kreatin klirensi oranı <0.01** olması tanıyı destekler.
- Paratiroidektomi yapılması önerilmez, küratif değildir. Çünkü böbreklerden kalsiyum emilimi devam edecektir.
- CaSR'nin duyarlılığı azalmış olduğundan tedavide bir kalsimimetik olan **sinekalset** kullanılır.

Bir hastada **hiperkalsemi** ile birlikte **PTH da yüksekse** öncelikle şu durumlar akla gelmelidir:
- ✓ Primer hiperparatiroidi
- ✓ Tersiyer hiperparatiroidi
- ✓ Lityum kullanımı
- ✓ Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi

☑ **Jansen Hastalığı**
- PTH/PTHrP reseptöründe (PTH1R) **aktive edici mutasyon** sonucu gelişir. OD kalıtılır.
- Laboratuvarda; **hiperkalsemi, hipofosfatemi** ve **çok düşük PTH** düzeyi izlenir.
- Kısa ekstremiteli cücelik görülür (büyüme plaklarındaki kıkırdak olgunlaşmasının bozulması nedeni ile)
- Ayrıca **ciddi hiperparatiroidizmi andıran kemik değişiklikleri** de mevcuttur.

☑ **Addison hastalığı (Sürrenal yetmezlik):** Dehidratasyon, hemokonsantrasyon ve glomerüler filtrasyonda azalma sonucunda hiperkalsemi gelişebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Altmış yaşındaki kadın hasta yorgunluk, güçsüzlük ve kemik ağrısı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden şikâyetlerinin iki aydan beri devam ettiği ve hipertansiyonu olduğu öğreniliyor. Yapılan tetkiklerde böbrekte taş olduğu ve kanda kalsiyum değerinin yüksek olduğu tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Kanda parathormon düzeyinin yüksek olması
B) Kanda fosfor düzeyinin düşük ya da normal olması
C) Kanda D vitamini düzeyinin yüksek ya da normal olması
D) İdrarda cAMP düzeyinin yüksek olması
E) İdrar kalsiyum düzeyinin azalmış olması

Doğru Cevap:E

Önce klinik verileri ile tanımızı koyuyor sonrasında da tablomuzdan idrar kalsiyuım düzeyinin azalmış olmadığını görüyoruz...

Temel Bilimler 26. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 141

KLİNİK

- Hastaların çoğu **minimal semptomatik** veya **asemptomatiktir.**
- Ancak çoğunda halsizlik, yorgunluk, poliüri, polidipsi, noktüri, kemik ve eklem ağrıları, kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kaşıntı, depresyon, unutkanlık gibi non spesifik belirtiler, özellikle hastalar detaylı sorgulandığında bulunabilir.

Renal Komplikasyonlar

- ✓ Hastaların çoğunda bir derece böbrek fonksiyon bozukluğu veya böbrekle ilgili semptomlar vardır. Primer hiperparatiroidinin **en ciddi klinik sonuçları** sıklıkla **böbrekle ilgili komplikasyonlardır.**
- ✓ **Poliüri**, **polidipsi** ve **noktüri** diğer renal yakınmalardır.

Hipertansiyon

- ✓ **Hipertansiyon** sık görülür **(%50)**. **Yaşlı hastalarda** daha sıktır. Böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkilidir. Primer hiperparatiroidizmin paratiroidektomiden sonra düzelme olasılığı **en az olan semptomu hipertansiyondur.**

Kemik Hastalığı

- ✓ Belirgin kemik hastalığı nadir görülür (%5-15).
- ✓ Primer hiperparatiroidi kemik kütlesi kaybına neden olur, bu en çok **radyusun distal üçte birlik kısmındaki ve femur boynun kortikal kemik bölgelerinde görülür.**
- ✓ Kemik ağrısı ve hassasiyeti ve/veya patolojik kırıklar nadir görülür; osteopeni ve osteoporoz daha sıktır.
- ✓ **Osteitis fibroza sistika** çok nadir görülür.
- ✓ Osteoklastik **(Brown) tümör**ler ve **kemik kistleri** bulunabilir.
- ✓ Kemik hasarının derecesi **alkalen fosfataz düzeyleri** ile ilişkilidir. Alkalen fosfataz düzeylerinin normal olduğu hastalarda klinik olarak belirgin ciddi kemik hastalığı olmaz.

Nörolojik, Psikiyatrik ve Nöromusküler Belirtiler

- ✓ Depresyon veya anksiyeteden psikoz veya komaya kadar değişen **nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar** ile karşılaşılır.
- ✓ Özellikle proksimal kaslarda daha belirgin kas yorgunluğu, halsizlik, bitkinlik gibi semptomlarda gelişebilir.

Gastrointestinal Belirtiler

- ✓ **Peptik ülser, pankreatit** ve **safra taşı** insidansı artar.
- ✓ Pankreatit, sadece 12.5 mg/dL'nin üzerinde, ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda görülür.

TANI

- Yüksek **kalsiyum** ve serum **intakt PTH (iPTH)** düzeyleri ile tanı konur.
- Hastaların yaklaşık yarısında **serum fosfat** düzeyi düşüktür.
- **Yaklaşık %60'ında 24 saatlik idrarla kalsiyum atımı** yüksektir (>200 mg / gün).
- **Klasik primer hiperparatiroidi, yüksek parathormon seviyesi veya uygun olmayan şekilde normal parathormon seviyesi ile ilişkili hiperkalsemi ile tanımlanır.** Hiperkalsemisi, primer hiperparatiroidi dışında bir nedenden kaynaklanan hastalarda, PTH seviyeleri düşüktür (baskılanmıştır). Hiperkalsemili bir hastada, **PTH seviyesi 25 pg / mL'den fazlaysa**, primer hiperparatiroidi düşünülmelidir. Bu hastalarda, şayet kullanılıyor ise, PTH testinden birkaç hafta önce biotin takviyesi kesilmelidir, çünkü biotin PTH testi sonuçlarını hatalı bir şekilde düşük gösterebilir.
- **Benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide** 24 saatlik **idrar kalsiyum atımı düşüktür (<100 mg/dL).** Benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi **CARS genindeki mutasyona** bağlı otozomal dominant geçen, yaşam boyu hiperkalsemi görülen, **paratiroidektomi ile düzelmeyen bir durumdur.**
- Primer hiperparatiroidide klor düzeyi yüksektir.Hafif hiperkloremik metabolik asidoz bulunabilir (%80).
- **Klor/fosfat oranı > 33 olması** tanısaldır.
- Hastaların %10-40'ında alkalen fosfataz yüksektir.
- **Normokalsemik primer hiperparatiroidi** (primer hiperparatiroidide serum kalsiyumunun normal olması)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Altmış yaşındaki kadın hasta yorgunluk, güçsüzlük ve kemik ağrısı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden şikâyetlerinin iki aydan beri devam ettiği ve hipertansiyonu olduğu öğreniliyor. Yapılan tetkiklerde böbrekte taş olduğu ve kanda kalsiyum değerinin yüksek olduğu tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Kanda parathormon düzeyinin yüksek olması
B) Kanda fosfor düzeyinin düşük ya da normal olması
C) Kanda D vitamini düzeyinin yüksek ya da normal olması
D) İdrarda cAMP düzeyinin yüksek olması
E) İdrar kalsiyum düzeyinin azalmış olması

Doğru Cevap:E

- ✓ **Nedenleri**
  - ➢ **D vitamini eksikliği**
  - ➢ Hipoalbüminemi
  - ➢ Aşırı hidrasyon
  - ➢ Diyetle yüksek fosfat alımı
- Hastaların çoğunda rutin radyolojik incelemelerde kemik le
- **Radyolojik incelemeler sadece alkalen fosfataz düzeyleri yüksek olan hastalar**da önerilir.
- Derin hiperkalsemisi olan ilerlemiş olgularda direkt grafilerde **osteitis fibroza sistikanın** karakteristik bulguları vardır.
- Kafa grafilerinde kemik korteksinin aşınmasına bağlı **"benekli"** (tuz biber manzarası) görünüm saptanabilir.
- El grafilerinde karakteristik olarak orta ve distal falankslarda periost altı (subperiosteal) kemik rezorbsiyonu görülebilir.
- **Kemik mineral dansitometri** çalışmaları, primer hiperparatiroidinin kemiğe etkilerini değerlendirmede giderek daha sık kullanılmaktadır. Primer hiperparatiroidide, **osteporoz** tanısını koymada standart yöntem haline gelmiştir.
- Primer hiperparatiroidili hastada fizik muayenede boyunda kitle saptanması ya **paratiroid kanserini** düşündürür ya da tiroide ait bir kitledir. Kanser dışında paratiroid tümörleri genellikle ele gelen kitleler oluşturmaz.
- **Benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide serum Ca:kreatinin klirens oranı <0.01'dir. Biyokimyasal profil primer hiperparatiroidiye benzer.** Ancak benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide 24 saatlik idrar kalsiyum atımı ayırt edici biçimde düşüktür (<100 mg/dL). **Benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide** primer hiperparatiroidinin hiçbir klinik belirtisi görülmez; tedavi gerekmez.

Temel Bilimler 26. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 142

Primer hiperparatiroidinin biyokimyasal özellikleri

Test	Değişiklik
Kalsiyum	Artmış (normokalsemik PHT'de normal)
İntakt PTH	Artmış veya orantısız şekilde yüksek
Klorür	Artmış veya yüksek normal
Fosfat	**Düşük veya düşük normal**
Cl/P oranı	Artmış (>33)
Magnezyum	Normal veya düşük
Ürik asid	Normal veya artmış
Alkalen fosfataz	Normal veya artmış (kemik hastalığı)
Asid-baz dengesi	Hafif hiperkloremik metabolik asidoz
Ca:kreatinin klirens oranı	>0.02
1,25 dihidroksi vit D	Normal veya artmış
24 saatlik idrar kalsiyumu	Normal veya yüksek

TEDAVİ

- **Tüm semptomatik hastalara (böbrek, kemik, nörobilişsel veya nöropsikiyatrik semptomlar) ve 50 yaşın altındaki hastalara ameliyat önerilir.**
- **Asemptomatik hasta;** primer hiperparatiroidinin sık rastlanan kemik, böbrek, gastrointestinal veya nöromusküler semptom ve bulgularının görülmediği hastalardır.
- Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalar ameliyatsız takip edilebilir.
- Ancak bu hastaların da bir kısmında cerrahi tedavi gerekebilmektedir.

Asemptomatik primer hiperparatiroidide ameliyat endikasyonları

- Belirgin hiperkalsemi (Normalin > 1 mg/dL üzerinde)
- GFR < 60 mL/dk, 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyinin > 400 mg/dL, görüntülemede nefrolitiyazis veya nefrokalsinosiz varlığı
- Kemik mineral dansitesinin azalması (Lomber vertebra, kalça, femur boynu veya distal radius) (normal kemik kitlesinden > 2.5 SD'dan fazla azalma olarak belirlenir) (t-skor< -2.5)
- Görüntülemede vertebra kompresyon kırığı
- Yakın takibin yapılamayacak olması veya ameliyatı hastanın istemesi
- Yaş < 50 olması

- **Osteopeni** t skoru (-1.0 /-2.5) arasında olmasıdır.
- **Osteoporoz** t skoru <-2.5'ten düşük olmasıdır.
- Primer hiperparatiroididen **en fazla etkilenen kemik radius distal 1/3, en az etkilenen ise lomber vertebralardır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Altmış yaşındaki kadın hasta yorgunluk, güçsüzlük ve kemik ağrısı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden şikâyetlerinin iki aydan beri devam ettiği ve hipertansiyonu olduğu öğreniliyor. Yapılan tetkiklerde böbrekte taş olduğu ve kanda kalsiyum değerinin yüksek olduğu tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Kanda parathormon düzeyinin yüksek olması
B) Kanda fosfor düzeyinin düşük ya da normal olması
C) Kanda D vitamini düzeyinin yüksek ya da normal olması
D) İdrarda cAMP düzeyinin yüksek olması
E) İdrar kalsiyum düzeyinin azalmış olması

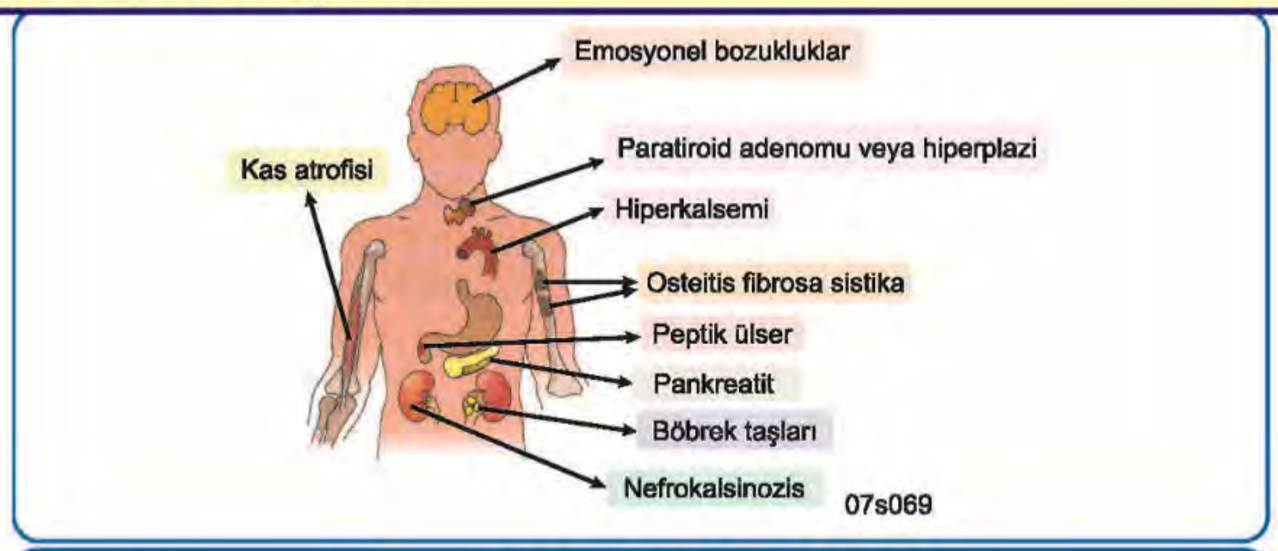
Doğru Cevap:E

Hem şeklimizdeki veriler hem de metindeki anahtar kelimelerimizden hastamızın hiperparatiroidizmi olduğunu görüyoruz. Tanıyı koyduktan sonra zaten notumuz için gerisi kolay...

- Hiperplazi ya da karsinomla da olabilir. Sporadik adenomlarda **siklin D1** ve **MEN1** mutasyonlarının rolü vardır. Yüksek PTH artmış kemik rezorpsiyonu, böbrek hastalığı ve hiperkalsemi yapar.
- **Morfoloji:**
  - Adenomlar en sık **chief** hücrelerden köken alır. Çevrede komprese paratiroid dokusu görülür.
  - Normal paratiroid parankiminden farklı olarak yağ dokusu içermez.
  - Primer hiperplazi MEN I - II ve MEN IV ya da sporadik olarak görülebilir. Tüm paratiroidler bir oranda büyümüştür. En sık **chief hücre** hiperplazisi görülür. **Hiperplazilerde de lezyonda yağ dokusu izlenmez. Adenomlar genellikle tek iken, hiperplaziler tüm glandları tutar.**
  - **Karsinomlar** genellikle uniform hücrelerden oluşur. Malignite kriteri metastaz ya da çevreye invazyondur.
  - Paratiroid karsinomlarında CDC73 mutasyonu izlenirken, adenomlarda bu mutasyon nadirdir. Bu mutasyon ayrıca Hiperparatiroidizm çene tümörü sendromunda da izlenir.
  - Diğer organ değişiklikleri özellikle iskelet sistemi ya da böbreği ilgilendirir. Kemiklerde osteoklastlar belirginleşir, kemik matriksini eritip kalsiyumu salar. Kemik rezorpsiyonuna artmış osteoblastik aktivite de eşlik eder ve yeni trabekül formasyonları olur. Kemik rezorbsiyonu en çok uzun kemiklerin metafizinde olur. Hiperparatiroidizmdeki artmış osteoklastik aktivite kortikal kemiği medüller kemikten daha şiddetli etkiler.
  - Daha ağır vakalarda korteks incelmiş, medullada kanama, fibrozis ve kistik formasyonlar oluşmuştur **(osteoitis fibrosa cystica).** Birikmiş osteoklastlar, kanama ve reaktif dev hücreler, **brown tümö**r adı verilen yalancı bir tümör görüntüsü oluştururlar.
  - Böbreklerde taş oluşumu, interstisyel dokuda ve tübüllerde kalsifikasyon görülebilir. Bu metastatik kalsifikasyon; mide, akciğer, miyokard ve damarda da izlenebilir.

- Paratiroid hiperplazisinde 4 gland büyümüştür.
- Paratiroid adenomunda tek gland büyür, diğerleri normaldir.

Temel Bilimler 26. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 332



Hiperparatiroidizmin Majör Klinik Bulguları

- **Klinik Özellikler:**
  - En sık bulgusu serum serbest kalsiyumunun artmasıdır. Hipofosfatemi ve idrarda kalsiyum ve fosfat atılımı görülür. Eğer sekonder böbrek hastalığı varsa kan fosfat düzeyleri normal olabilir. Primer hiperparatiroidili hastalarda PTH seviyeleri çok yüksekken, paratiroid dışı nedenlerde düşüktür. Ektopik PTH related protein üretimi yapan paratiroid dışı tümörleri dışlamak için PTH ve PTHrP, radioimmünoassay yöntemlerle ayrılabilir.
- **Diğer bulgular:**
  - GİS bulguları, kabızlık, bulantı, peptik ülser, pankreatit, safra taşları
  - SSS değişiklikleri, depresyon, uyuşukluk, felç
  - Kaslarda zayıflık ve hipotoni

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Altmış yaşındaki kadın hasta yorgunluk, güçsüzlük ve kemik ağrısı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden şikâyetlerinin iki aydan beri devam ettiği ve hipertansiyonu olduğu öğreniliyor. Yapılan tetkiklerde böbrekte taş olduğu ve kanda kalsiyum değerinin yüksek olduğu tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Kanda parathormon düzeyinin yüksek olması
B) Kanda fosfor düzeyinin düşük ya da normal olması
C) Kanda D vitamini düzeyinin yüksek ya da normal olması
D) İdrarda cAMP düzeyinin yüksek olması
E) İdrar kalsiyum düzeyinin azalmış olması

Doğru Cevap:E

Klinik bulgular ile tanı primer hiperparatiroidi olarak konulduktan sonra İdrarda kalsiyum atılımı artmış olduğunu biliyoruz. Nefrokalsinozis bu hastalarda en önemli problemlerden..

HİPERPARATİROİDİ

- Sorun paratiroid bezinde ise **primer hiperparatiroidi (10 yaş üstünde en sık neden adenom, 10 yaş altında hiperplazi)**, hipokalsemiye neden olan olaylara kompansatuvar olarak oluşmuşsa **sekonder hiperparatiroidi (kronik böbrek yetmezliği, raşitizm, malabsorbsiyon) denir.**
- Kronik böbrek yetmezliğinde paratiroid bezlerinin uyarısı uzun sürerse, bez otonomi kazanır ve bu duruma **tersiyer hiperparatiroidi** denir.

Hiperkalsemi Nedenleri

1. Neonatal (Maternal hipoparatiroidi veya neonatal hastalıklar: iyatrojenik, fosfat eksikliği, **cilt altı yağ nekrozu**, Williams sendromu, hipofosfatazya)
2. **Hiperparatiroidi** (Sporadik, Ailesel, Sekonder/Tersiyer, Maligniteye bağlı)
3. **Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi**
4. Aşırı kalsiyum/D vitamin alım, Süt alkali sendromu, **Granülomatöz hastalıklar**
5. İmmobilizasyon
6. Diğer: İlaçlar, TPN ile beslenme

Temel Bilimler 26. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 375

H

toni, kas güçsüzlüğü,
on

- Nefrokalsinozis, böbrek yetmezliği
- Yumuşak dokularda metastatik kalsifikasyon, Korneada kalsiyum çökmesi (band keratopati)

Temel Bilimler 26. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 375

Laboratuvar Bulguları:

- Serumda kalsiyum yüksek (>12 mg/dL), fosfor düşüktür (<3 mg/dL). Magnezyum düşük olabilir. Fosfatüri vardır ve tübüler fosfor reabsorbsiyonu (TPR) <%90'dır.
- Kemik tutulumu varsa **ALP yüksektir.**
- **PTH ve kalsitriol yüksektir.**
- **Kalsitonin düzeyleri normaldir**
- Akut hiperkalsemide kalsitonin artarken, hiperparatiroidi gibi kronik hiperkalsemilerde normaldir.
- **Subperiostal kemik rezorbsiyonu en karakteristik radyografik bulgudur ve özellikle el falanklarında görülür.**
- **Radyografide Brown tümör (osteitis fibroza kistika) görülür** (mandibula başta olmak üzere kafa kemiklerinde güve yeniği, tuz-biber veya buzlu cam manzarası).

Tedavi:

- Etiyolojik neden adenom veya hiperplazi ise, cerrahi eksplorasyon uygulanır.

Akut hiperkalsemi tedavisi

1. Hiperkalsemide ilk yapılacak intravenöz agresif sıvı replasmanıdır (%0.9NaCl).
2. İntravenöz hidrasyon ile beraber 1-2 mg/kg furosemid verilir.
3. Glukokortikoidler; gastrointestinal sistemden kalsiyumun geri emilimini azaltır.
4. Kalsitonin: Kemik rezorbsiyonunu inhibe eder, etkisi sınırlıdır.
5. Bifosfonatlar (IV veya PO) osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik rezorbsiyonunu inhibe eder.
6. Tüm tedavilere dirençli hastalarda hemodiyaliz serum kalsiyumunu hızla düşürür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Aşağıdakilerden hangisi kapiller damardan interstisyel alana doğru sıvı filtrasyonunu artırıcı etki <u>oluşturmaz</u>?

A) Pre-kapiller damarda konstriksiyon
B) Venüler konstriksiyon
C) İnterstisyel alanda ozmotik etkili madde birikmesi
D) Plazma protein düzeyinde azalma
E) Kapiller yatağa P maddesi verilmesi

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

144 Temel Bilimler 27. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 144

Metarteriyol

- **En uç** arteryel damarlardır.
- **Prekapiller sfinkter**lerle kanın **kapiller**lere **geçişini** kontrol ederler.
- Tunika intima ve adventisyaları çok incedir.
- Tunika medyaları **kesintili düz kas** hücrelerinden oluşur.

Arteriyovenöz Anastomoz

- **Arter** ve **ven**ler **arası**ndaki **direkt bağlantı**lardır.
- Tümünde **sinir sonlanma**ları bulunur. Kan basıncı, kan akımı ve vücut sıcaklığı düzenlenmesinde etkilidir.
- Parmak ucu, **tırnak yatağı** ve kulakta karmaşık **anastomoz** yapıları (**glomus**, çoğulu glomera) izlenir.

Kapiller

- Metarteriyoller kapillerleri oluşturucak şekilde dallanır.
- O_2, CO_2 ve nutrient alış-verişinin olduğu **değişim** damar olup kapiller ağın yoğunluğu, dokunun metabolik aktivitesi ile ilişkilidir.
- Toplam **kesit alanı en fazla** olan damarlar olup kanın **akış hızı en yavaş**tır.
- Kapillerlerde kanın **kesikli** akışına **vazomosyon** denir (En etkili O_2 azalması)
- **Kapiller** ve **postkapiller venül**lerde **endotel**in **etraf**ını kısmen saran, **miyozin**, **aktin** ve tropomiyozin içeren **perisit** hücresi bulunur.
- Doku yaralanmasından sonra, **perisit**ler **yeni kan damarı** ve **bağ dokusu** hücrelerini oluşturmak üzere **çoğalıp onarım** sürecine katılır.
- **Kapiller** yapısında tunika **media** ve **tunika adventisia** yapısı **bulunmamakta**dır.

Kaveola ve kaveolin

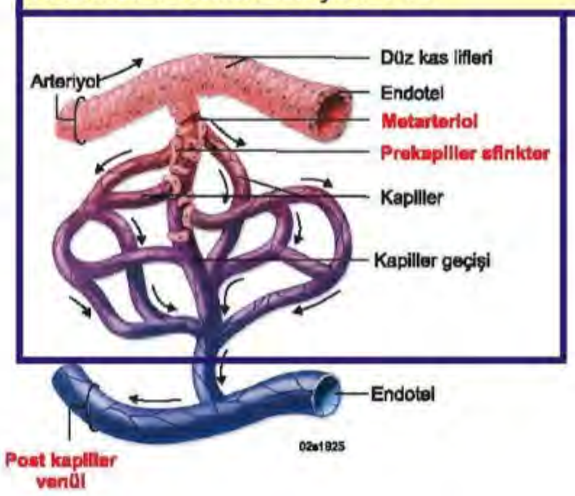
- Suda çözünen maddelerin çoğunun **hücreler arası yarıklardan** geçtiği kabul edilir.
- Küçük membran invajinasyonlarına **kaveola** adı verilir.
- Kaveolalar **makro molekül transportu**nda rol alır.
- Kaveolaların içerdiği **kaveolin** proteinleri **kolesterol**le etkileşip polimerize olarak kaveolanın şekillenmesini sağlar.

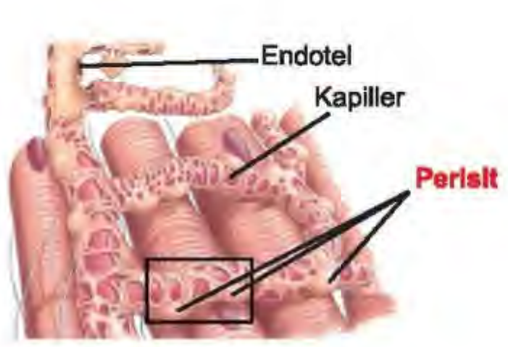
Kapillerler Tipleri

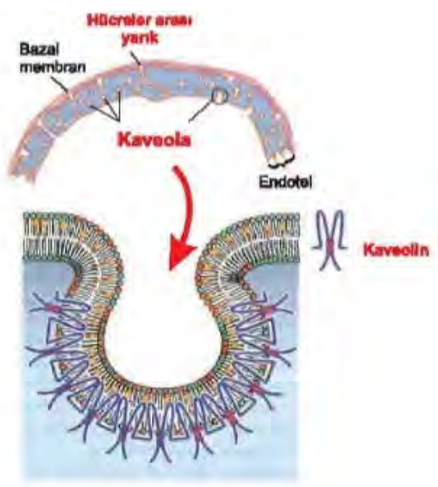
Sürekli (Somatik) Kapiller

- **Bazal lamina devamlı**dır.
- **Sıkı bağlantı**lar ile bağlanmış **endotel** ve çevresinde perisit vardır.
- **Pencere** (fenestra) **içermez**.
- Kasta, bağ doku, **ekzokrin** bez ve **sinir** dokusunda bulunur.

Temel Bilimler 27. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 144









İLGİLİ NOTLAR

*Metarterial uç kesimindeki **prekapiller sfinkter yapısı**nın kontrakte olarak **kapillere geçişi kontrol ettiği** notumuzda hem **bold** hem **görsel** ile vurgulanmıştır. Sfinkter yapısının kasılması ile de hidrostatik basıncın azalacağı temel bilgi olarak rahatlıkla çıkacaktır.*

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Aşağıdakilerden hangisi kapiller damardan interstisyel alana doğru sıvı filtrasyonunu artırıcı etki <u>oluşturmaz</u>?

A) Pre-kapiller damarda konstriksiyon
B) Venüler konstriksiyon
C) İnterstisyel alanda ozmotik etkili madde birikmesi
D) Plazma protein düzeyinde azalma
E) Kapiller yatağa P maddesi verilmesi

Doğru Cevap:A

Temel Bilimler 27. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 163

Net Filtrasyon Basıncı (NFB)

- **Net hidrostatik basınç** ile **net ozmotik basınç farkı**na eşittir.
- **NFB = (PHB –İSHB) – (PKOB – İSKOB)**
- **Kapiller** damar **arteryel uç**ta plazma **hidrostatik basınç 30 mmHg, venöz uç**ta **10 mmHg**'dır.
- **Kapiller arterial uçta net filtrasyon basıncı +13 mmHg, venöz uçta – 7 mmHg'dır.**
- **Arteriyel uç**tan **sıvı interstisyel aralığa süzülür**ken, **venöz uç**tan **geri emilir**. Ancak süzülen sıvının %90'ı geri emilirken, **%10'u interstisyel aralıkta kalır.**
- Kalan sıvıyı **lenfatik damar**lar **toplayıp** venöz sisteme kazandırır.



Ödem Sebepleri

- **Plazma hidrostatik basıncı**nda **artma. Kalp yetmezliğ**inde **atım hacminin azalması** sonucu kanın **hidrostatik basıncı artmakta**dır.
- **Plazma protein**lerinde **azalma. (onkotik basınç**ta **azalma) Karaciğer yetmezliği** sonucu **albumin** sentezi **azalmakta** ve kanın **onkotik basıncı düşmekte**dir. **Nefrotik** sendromda **proteinüri** sonucu kanın **albumin** düzeyi **azalmakta** ve kanın **onkotik basıncı düşmekte**dir.
- **Kapiller geçirgenliğin artması (Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu, anjionöritik ödem vb.)** sonucu **interstisyel** mesafeye **albumin geçişi** ile **onkotik basınç artmakta**dır.
- **Lenfatik drenajda obstrüksiyon (filariazis** vb) ya da pompalama eksikliği. (İskelet kası hareketi pompalama görevi yapar) **Lenfatik drenaj** ile interstisyel mesafedeki sıvının absorbsiyonu gerçekleşemezse kapiller sızma ile **interstisyum**da **artış** gösteren **protein ürün**lerin **onkotik basıncın artırması** sonucu ödem oluşur.
- **Anjiyonörotik ödem** Tip I hipersensitivite reaksiyonu sonucu olur
- **Miksödem** (**ağır hipotiroidi**)

DOKU İHTİYACINA GÖRE KAN AKIMININ KONTROLÜ

Lokal Kan Akımının Akut Kontrolü

Vazodilatatör Teori - Adenozinin Özel Rolü

- Bir **doku**nun **kan akımı**, o dokunun **metabolik ihtiyacı**na göre (**otoregülasyon**) belirlenir.
- Doku **metabolizma hızı yüksek**se, doku sıvısında **O_2 azalır** ve **vazodilatatör** madde yapımı **artarak arteriyol, metarteriyol** ve **prekapiller sfinkter**de **dilatasyon** ile dokuya fazla kan gelmesi sağlanır.
- **Adenozin (en önemli), CO_2, laktik asit, adenozin fosfat** bileşikleri**, Histamin, K^+** ve **H^+** vazodilatatördür.
- **Koroner akımı yetersiz** ise az miktarda **adenozin** açığa çıkıp lokal vazodilatasyon ileakım artırılır.

Oksijen İhtiyaç Teorisi

- **O_2** miktarı **azaldığında prekapiller sfinkter**ler **dilate** olup kapillerlere daha **fazla** kan gider.
- **O_2** miktarı **arttıkça** düz kas yapısındaki **sfinkter**lerin **kasılma gücü artar**.

İskelet Kaslarında Kan Akımının Kontrolü

- Egzersiz sırasında **O_2** hızla **tüketilir**, doku sıvılarında **O_2** miktarı **azalır** ve O_2 azalması **vazodilatatör madde**lerin **salgı**lanmasına yol açar. **Arteriyo**ller **dilate** olarak dokuya fazla kan gider.
- En önemli vazodilatatör madde yine muhtemelen **adenozin**dir.
- **Hipoksik vazokonstriksiyon** sadece **pulmoner dolaşım**da görülür **O_2**'nin düşük olduğu bölgeye kan gitmez ve kan **O_2 düzeyi yüksek** olan **bölge**ye **yönlendirilir**.

Sistemik sirkülasyonda vazodilatasyon yapan metabolik değişiklik

Değişim	Mekanizma
PO_2 azalışı	ATP azalışı, **Adenozin**, PGI_2 ve **NO artışı**
PO_2 azalması	Metabolik ihtiyaç artışı ve vazodilatatör maddelerin salınımında artış
H^+, Laktik asit artışı	pH'da azalma
K^+ artışı	Geçici hiperpolarizasyon → Voltaj kapılı Ca^{+2} kanalını kapatır
ATP azalışı	K^+ kanallarında açılma
ATP, ADP artışı	Pürinerjik reseptör P2Y aktivasyonu
Adenozin artışı	**Adenozin reseptör A2** aktivasyonu

Cevabı net olarak vermek dışında (diğer referans görselimizde **prekapiller sfinkter** yapısı); ayrıca da **ödem mekanizmaları** ve **net filtrasyon basınc**ına etki eden faktörler. Özellikle de **kapiller hidrostatik basınç** ayrıca başlık ile verilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Aşağıdaki pıhtılaşma faktörlerinden hangisinin karaciğer dışı dokulardan üretilmesi diğerlerine göre <u>daha olasıdır</u>?

A) Faktör I
B) Faktör III
C) Faktör IX
D) Faktör II
E) Faktör V

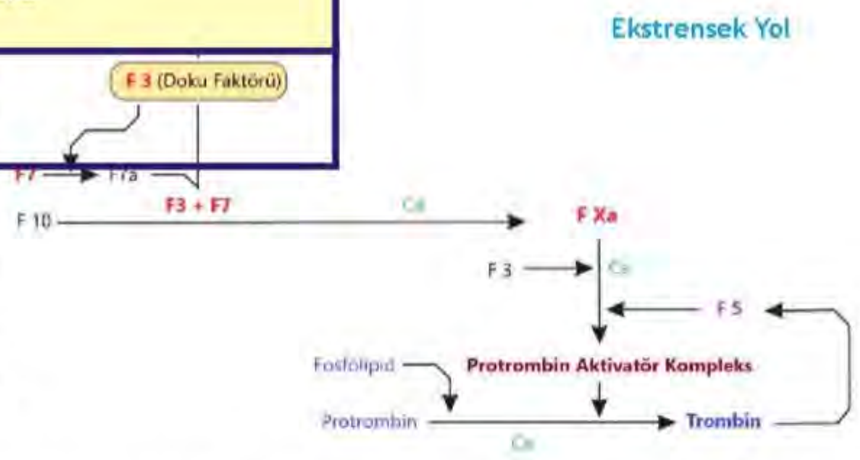
Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 28. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 129

- **Travmatize endotel**den **F3 (doku faktörü** / doku **tromboplastini)** serbestlenir.
- **F3** ile **F7** (**plazma**da) **birleşir** ve **F7 aktif**lenir.
- **F3-F7 kompleksi, Ca^{+2}** varlığında **F 10**'u **aktif**ler.
- **Aktif F 10, F 5** ile birleşerek **protrombin aktivatör kompleksi** oluşturur.

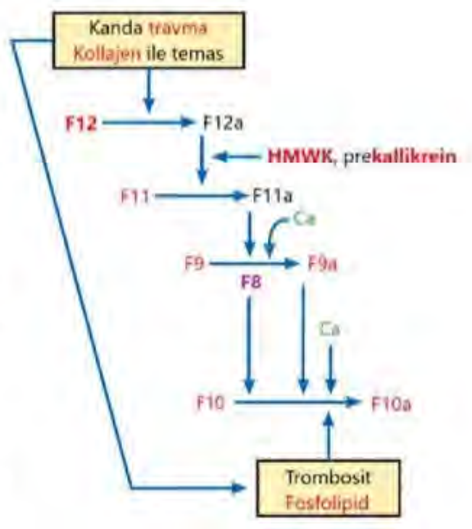


Başta, protrombin aktivatör komplekstеki **F5 inaktif** iken koagülasyon ve trombin oluşumu başladığında, **trombin**in **proteolitik etkisi**yle **aktive** olur. Bu daha sonra protrombinin aktivasyonunu güçlü şekilde hızlandırır.

- **Protrombin aktivatör**ü, **protrombin**i **trombin**e **parçalar**. **Aktif F10** protrombini trombine çeviren **proteaz** görevi yapar. **Aktif F5** bu **proteaz** aktivitesini büyük ölçüde **güçlendirir** ve fosfolipitler olayı daha da hızlandırır. İşlem bir kez başladıktan sonra, **trombin**, F5 üzerinden, **pozitif feedback** etki ile tüm süreci hızlandırır.

Koagülasyon İntrensek Mekanizma

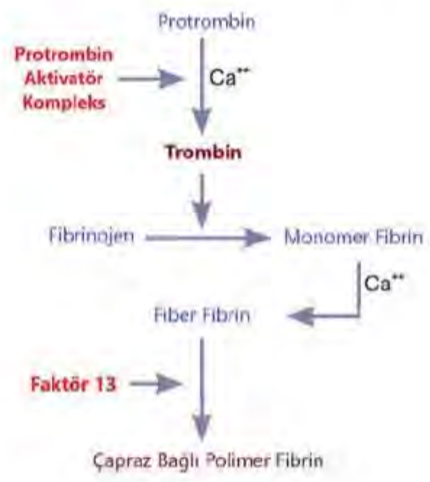
- **Kan**da **hasarlanma** ya da **damar duvarı**ndaki **kollajen** ile **temas**, **F12** ve trombositleri değiştirmektedir.
- **F12 kollajen** veya **cam** gibi ıslanabilir bir yüzeyle **temas** ettiğinde yeni bir konfigürasyon alarak **"aktif F12"** adlı **proteolitik** enzime dönüşür. Aynı zamanda, trombosit kollajen veya ıslanabilir bir yüzeye yapışıp hasarlanır ve **trombosit F3** adlı lipoproteini içeren **trombosit fosfolipit**leri ortama serbestlenir.
- **Aktif F12** enzimatik olarak **F11**'i **aktive eder**. Bu reaksiyon için **yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)'e** ihtiyaç olup **prekallikrein** ile reaksiyon hızlandırılır.
- **Aktif F11**, enzimatik etki ile **F9**'u **aktive** eder.
- Aktif **F9**, **F8**, **trombosit fosfolipitl**eri ve travmatize trombositten salınan **F3** birlikte etki gösterip **F10**'u **aktive** ederler. **Klasik hemofili** (**F8** eksikliği) veya **trombositopenide** bu aşama **yetersiz** olur.



- **Aktif F10**, **F5** ve **fosfolipitl**erle birleşerek **protrombin aktivatör**ü **kompleksi**ni oluşturur.
- **İntrensek yol**un **ilk iki** basamağı **dışı**ndaki reaksiyonların başlatılabilme veya hızlandırılabilmesi için **Ca^{+2}**'a **ihtiyaç** vardır. **Ca^{+2} yok**luğunda **koagülasyon gerçekleşmez.**
- Plazma **kallikrein**i **F12** veya **plazmin** ile aktive edilen bir reaksiyon ile **prekallikrein**den oluşur. Kallikrein **aprotinin** tarafından **inhibe** edilir.
- **Kallikrein intrensek mekanizma ve bradikininojen**den **bradikinin oluşumu**nda görev yapmaktadır.

Ortak Yol

- Net sonuç, aktive olan tüm maddelerin **protrombin aktivatör**ü **kompleksi**ni oluşturmasıdır. Protrombin aktivatörü **protrombin**in **trombin**e dönüşümünü katalizler.
- Trombin(enzim) **fibrinojen**i **fibrin iplikçik**lerine çevirir.
- Fibrin iplikçikleri; **trombosit**ler, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak **pıhtı**yı oluşturur.



İLGİLİ NOTLAR

Doku faktörü olan **faktör III**'ün **travmatize endotel**den salındığı **BOLD** olarak notumuzda belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Aşağıdaki pıhtılaşma faktörlerinden hangisinin karaciğer dışı dokulardan üretilmesi diğerlerine göre daha olasıdır?

A) Faktör I
B) Faktör III
C) Faktör IX
D) Faktör II
E) Faktör V

Doğru Cevap:B

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…

- **Antikoagülan Etki:**
  - **Heparin benzeri molekül: Etkisi indirekttir. Antitrombin III**, endotel hücre yüzeyinde bulunan heparin benzeri moleküle bağlanarak aktiflenir ve **trombin, Faktör IXa, Xa, XIA ve XIIa'yı inhibe eder.**
  - **Trombomodülin: Etkisi indirekttir.** Trombini bağlar ve **trombomodülin- trombin kompleksi** oluşunca bu bileşik **protein C** aktivasyonunu başlatır. **Protein C**, endotel hücrelerinden sentezlenen kofaktör **protein S** ile birlikte **faktör Va ve VIIIa'yı inhibe eder.**
  - **Doku faktör yolak inhibitörü (TFPI),** doku faktörü/faktör VIIa kompleksini inhibe eder. Kofaktörü, **protein S**'tir.

- **Fibrinolitik Etki:**
  - Endotelden salınan **t-PA (doku tipi plazminojen aktivatörü)** ile sağlanır, fibrinolitik etkisi vardır.

Homosisteinemi hastalarında (sistatyonin sentetazın doğumsal eksikliği) biriken homosistein endotel hücrelerine toksik etki yapar ve tüm endotel antitrombotiklerini bloke eder. Bu yüzden protrombotik bir hastalıktır. **Homosistein yüksekliği arteriyel tromboz, venöz tromboz ve ateroskleroza neden olur.**

Temel Bilimler 28. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 058

- Endotel hücreleri ayrıca özellikle bakteriyel endotoksinler ve sitokinler (TNF ve IL-1) etkisiyle **doku faktörleri (Faktör III- Tromboplastin)** sentezlerler. Ekstrensek pıhtılaşma yolunu aktive eder.
- **Plazminojen aktivatör inhibitörünü** (PAIs) sentezlerler.

Trombositler

- Kemik iliğinde, megakaryositlerden kaynaklanan, membran yapısında disklerdir. Aktif **koagülasyon faktörlerini bağlayıp, yoğunlaştıran** ve **çekirdeksiz** hücrelerdir.
- **Alfa granülleri** adhezyon molekülleri taşır: Membranlarındaki **P-selektin (Weibel-Palade cisimciklerinde bulunur)**, fibrinojen, fibronektin, faktör V ve XI, PDGF, TGF-β, vWf ve PF-4 gibi.
- **Delta granüller:** ADP, ATP, iyonize kalsiyum, histamin, serotonin ve epinefrin içerirler.

Trombositler sırasıyla;

- Trombosit **adezyonu** büyük ölçüde subendoteliyal matrikste **GpIb ve vWF arasındaki etkileşimler yoluyla** gerçekleşir. **vWF** hem trombositlere hem de kolajene bağlanarak aralarında bir **köprü görevi** görür. Trombositler ayrıca trombosit **kolajen reseptörleri GpIa/IIa ve GpVI** aracılığıyla açıkta kalan **kolajene de yapışır.** Özellikle, **vWF (von Willebrand hastalığı)** veya GpIb (Bernard-Soulier sendromu) genetik **eksiklikleri kanama bozukluklarına** yol açar.
- Trombositler adezyonu takiben **şekil değiştirir.** Bu değişim, hücre yüzeyindeki **GpIIb/IIIa'nın fibrinojene olan afinitesini artıran** konformasyonel değişiklikler ve **negatif yüklü fosfolipidlerin** (özellikle fosfatidilserinin) trombosit yüzeyine taşınmasıyla birlikte gerçekleşir. Bu **fosfolipidler kalsiyum bağlar** ve **pıhtılaşma faktörü komplekslerinin** bir araya gelmesi **için nüve görevi** görür.
- **Degranülasyon, şekil değişiklikleriyle birlikte** gerçekleşir; bu iki olay **trombosit aktivasyonu** olarak adlandırılır. Trombosit aktivasyonu, **trombin ve ADP** dahil olmak üzere bir dizi faktör tarafından tetiklenir. Trombin, trombositleri proteazla aktive olan reseptör-1 **(PAR-1) aracılığıyla aktive** eder. ADP, iki reseptöre (P2Y1 ve P2Y12) bağlanarak etki eder. Aktive trombositler ayrıca, **tromboksan A2'yi (TxA2)** üretir.
- Trombosit **agregasyonu,** aktivasyonlarını takip eder. Trombosit aktivasyonu ile meydana gelen **GpIIb/IIIa'daki konformasyonel değişiklik,** agregasyona yol açan **fibrinojenin bağlanmasına** olanak tanır ve **primer hemostatik tıkaç** tamamlanır. **GpIIb/IIIa'nın kalıtsal eksikliği, Glanzmann trombastenisi denilen bir kanama bozukluğuna neden olur.** Buna paralel olarak, **trombin ayrıca fibrinojeni çözünmeyen fibrine dönüştürerek** trombositleri yerinde sabitler ve **sekonder hemostatik tıkacı** oluşturur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Aşağıdaki pıhtılaşma faktörlerinden hangisinin karaciğer dışı dokulardan üretilmesi diğerlerine göre <u>daha olasıdır</u>?

A) Faktör I
B) Faktör III
C) Faktör IX
D) Faktör II
E) Faktör V

Doğru Cevap:B

Temel Bilimler 28. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 049

- Koagülasyon faktörleri genel olarak karaciğerden sentezlenir ancak;
  - ✓ FIV **kalsiyumdur,** esas olarak diyet veya kemiklerden sağlanır.
  - ✓ **vWF** ve **F8** endotelden salınır.
    - ➢ **Desmopressin** bu salınımı arttırır
  - ✓ Normalde **dolaşımda bulunmayan** tek faktör **doku faktörüdür (FIII).** Endotel zedelenmesi sonucu salınır ve salındığı andan itibaren aktiftir.
- **FII, FVII, FIX, FX, protein C ve S:** K vitamini bağımlı faktörlerdir.
- Yarı ömrü **en kısa** olan koagülasyon faktörü: **FVII (4-6 saat)**
- Yarı ömrü **en uzun** olan koagülasyon faktörü: **FXIII (11-14 gün)**

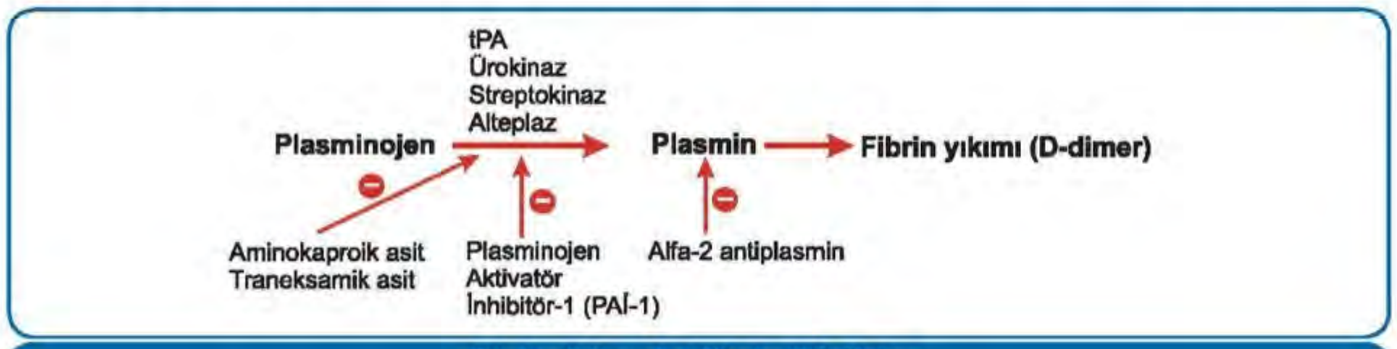
☑ **Doğal antikoagülanlar**

- **Protein C:** F5 ve F8'i inhibe eder.
  - ✓ **Protein S:** Protein C'nin kofaktörüdür.
- **TFPI (Doku faktör yolağı inhibitörü):** Doku faktörü (F3) ile F7 kompleksini inhibe eder.
- **Antitrombin (AT):** Geri kalan faktörleri inhibe eder.

FİBRİNOLİTİK VE ANTİFİBRİNOLİTİK SİSTEM

☑ Fibrinolizi sağlayan molekül **plazmindir.** Plazmin vücutta plazminojen olarak bulunur. Plazminojen, **doku plazminojen aktivitörü (t-PA) ve ürokinaz** ile plazmine çevrilir.

☑ **Plazminojen aktivitör inhibitör 1 (PAI-1),** plazminojen aktivasyonunu inhibe eder; **alfa 2 anti-plazmini** ise **plazmini** inhibe eder.



Fibrinolitik ve Antifibrinolitik Sistem

Aminokaproik asit ve traneksamik asit, genitoüriner sistem yapılarının lümeninde tıkayıcı bir pıhtı oluşumu riski nedeniyle **üriner sistem kanamalarında kullanılmaz.**

KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARI İLE İLGİLİ TESTLER

☑ **Primer hemostaz testlerinde bozukluk yapan durumlar:**

- **Trombositopeni**
- **Trombosit fonksiyon bozuklukları** (Glanzmann, Bernard Soulier vb)
- Damar duvarı yapısı bozuklukları, kollajen defektleri
- von-Willebrand Hastalığı (aPTT'yi de uzatabilir)
- Antiagregan ilaç kullanımı (aspirin, klopidogrel vb.)

Sekonder Hemostazın Değerlendirilmesi

- **PT-INR:** Doku faktörü ile başlayan **ekstrensek** yolağı ve **ortak** yolağı değerlendirir.
- **aPTT:** FXII ile başlatan **intrensek** yolağı ve **ortak** yolağı değerlendirir.
- **Trombin zamanı:** Ortama trombin eklenerek fibrinojenden fibrin oluşumu değendirilir.

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza *Referans*

BİYOKİMYA



Şampiyonların Notu

Sonbahar 2026	Biyokimya'da ➤ 13/17 soruya	200 soruda ➤ 17 soruya
	39 - Dahiliye sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	Biyokimya'da ➤ 17/18 soruya	200 soruda ➤ 24 soruya
Sonbahar 2025	Biyokimya'da ➤ 13/18 soruya	200 soruda ➤ 21 soruya

referans olmuştur.



SpeeTUS Kamp Notu

Sonbahar 2026	Biyokimya'da ➤ 12/17 soruya	200 soruda ➤ 16 soruya
	39 - Dahiliye sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	Biyokimya'da ➤ 14/18 soruya	200 soruda ➤ 20 soruya
Sonbahar 2025	Biyokimya'da ➤ 13/18 soruya	200 soruda ➤ 20 soruya

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Zamanında ve vajinal yolla doğan 8 aylık bebekte gelişim geriliği, ince kol ve bacaklar, hepatomegali, hipoglisemi atakları, laktik asidoz ve hiperürisemi tespit ediliyor. Bebeğin açlık toleransının çok kısa olduğu, beslenmeden kısa süre sonra kan şekerinin düştüğü görülüyor.
Bu hastada aşağıdaki enzimlerden hangisinde defekt görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Arilsülfataz
B) Asit alfa glukozidaz
C) Fenilalanin hidroksilaz
D) Glukoz-6-fosfataz
E) Arjininosüksinat sentetaz

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Glikojen fosforilaz** protein kinaz etkisiyle **fosforillenerek aktive** olur.
- Glikojen sentezini düzenleyen enzim **glikojen sentaz** ise **fosforile** olduğunda **inaktif hale gelir.**
- Yüksek insülin düzeyi glikojen sentezini arttırırken, artmış glukagon (veya epinefrin) düzeyi ise glikojenolizi arttırır.

Kalsiyumun glikojenoliz üzerine etkisi:

- **Kas kasılması sırasında** hızlı ve **acil** şekilde glikojen deposundan sağlanan **ATP enerjisine gerek vardır.**
- **Sinir uyarıları zarları depolarize eder,** bu da sarkoplazmik retikulumdan **kas hücresi sarkoplazması** içine **Ca^{++} salınmasına neden olur.**
- Salınan **kalsiyum** hem **glikojenolizi** hem de **TCA** döngüsünü **hızlandırır.**
- **Ca^{++} fosforilaz kinazı,** bu enzimin bir alt üniti olan **kalmodüline bağlanarak,** cAMP bağımlı protein kinazdan bağımsız bir şekilde **fosforile ederek aktive eder.**
- Fosforilaz kinaz, egzersiz yapan kasta fosforile olduğunda ve Ca^{++} bağlandığında en aktif şeklindedir.
- Kas gevşediğinde ise Ca^{++} sarkoplazmik retikuluma döner ve fosforilaz kinaz inaktifleşir.

Tablo 2-10. Glikojen depo hastalıkları

	• **Eksik enzim: Glikojen sentaz**
Tip 1 - von Gierke	• **Eksik enzim: Glukoz-6-fosfataz** • **Etkilenen doku: Karaciğer, böbrek, bağırsaklar** • **Temel bulgular:** ✓ Glikojenoliz ile karaciğerden yeterince glukoz sağlanamadığı için ciddi şekilde **açlık hipoglisemisi** görülür. ✓ Metabolik yakıt olarak yağların mobilize olması ile **hiperlipidemi** görülür. Plazmada artan lipitler çoğunlukla serbest yağ asitleridir. ✓ Karaciğerde yağlanma ve **hepatomegali** ✓ **Splenomegali olmaz.** ✓ Karaciğer laktik asitten glukoz yapamadığı için **hiperlaktik asidemi** görülür. ✓ Heksoz monofosfat yolunun hiperaktivitesi ile birlikte pentoz fosfatların artışı sonucu gut artriti ile birlikte **hiperürisemi** eşlik eder. ✓ Yağların aşırı mobilizasyonu keton cisimlerinin yapımını arttırır. ✓ Ayrıca laktik asit artışına bağlı olarak **metabolik asidoz** meydana gelebilir.
Tip 2 - Pompe	• **Eksik enzim: Lizozomal** bir enzim olan α1→4- glikozidaz **(asit maltaz)** • **Etkilenen doku: Kalp, karaciğer, kaslar** • **Temel bulgular:** ✓ **Kan glukoz** düzeyi **normaldir.** ✓ Ciddi şekilde **kardiyomegalisi** olan hastalar erken çocukluk döneminde kaybedilirler.
Tip 3 - Forbes (Cori)	• **Eksik enzim:** Dal yıkıcı enzim **(amilo 1→6-glikozidaz)** • **Etkilenen doku: Karaciğer, kas, kalp** ve **lökositler** • **Temel bulgular:** ✓ Biriken glikojen **anormal** yapıdadır. ✓ Hepatomegali, değişik kas tutulmaları ve **açlık hipoglisemisi** ile karakterizedir.
Tip 4 - Anderson	• **Eksik enzim:** Dal yapıcı enzim olan **α1,4 →α1,6** transglikozilaz (glikozil α-4:6 transferaz) (Glikojen sentezi ile ilgili bir enzim eksikliğinden kaynaklanır.). • **Temel bulgular:** ✓ Biriken **glikojen anormal** yapıdadır. ✓ Jüvenil tipinde ilerleyen siroz ve miyopati; geç başlayan tipinde ise kalp yetmezliği görülür.
Tip 5 - Mc Ardle	• **Eksik enzim: Kas fosforilazı** • **Temel bulgular:** ✓ **İskelet kaslarında** aşırı derecede glikojen depolanması ve **egzersize karşı intolerans** ✓ Egzersiz yapan kişilerde **kan laktat düzeyinde artma olmadan kramplar** görülür. ✓ Yaşamın **ileri dönemlerinde miyoglobinüri** gözlenir.
Tip 6 - Hers	• **Eksik enzim: Karaciğer fosforilazı** • **Temel bulgular:** ✓ **Asemptomatik hipoglisemi** ve hepatomegali
Tip 7 - Tarui	• **Eksik enzim: Fosfofruktokinaz** • **Etkilenen doku: İskelet kasları, eritrosit** • **Temel bulgular:** ✓ **Hemoliz** ve egzersize karşı tolerans azalması
Tip 11 - Fanconi-Bickel Sendromu	• **GLUT-2 defekti sonucu ortaya çıkar** • **Karaciğer ve böbrekte glikojen birikir** • **Glukozüri, rickets ve büyüme-gelişme geriliği görülür.**

- **Tip 3- Forbes (Cori)** ve **Tip 4- Anderson** hastalığında **anormal** yapılı **glikojen** birikimi görülür.

Temel Bilimler 29. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 039

İLGİLİ NOTLAR

Tüm özellikleri ile daha önceden sorulan Von-Gierke çıkmış bir soru olarak tekrardan geldi. Hem çıkmış soruların önemini hem de notumuzun kalitesini görmektesiniz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Zamanında ve vajinal yolla doğan 8 aylık bebekte gelişim geriliği, ince kol ve bacaklar, hepatomegali, hipoglisemi atakları, laktik asidoz ve hiperürisemi tespit ediliyor. Bebeğin açlık toleransının çok kısa olduğu, beslenmeden kısa süre sonra kan şekerinin düştüğü görülüyor.
Bu hastada aşağıdaki enzimlerden hangisinde defekt görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Arilsülfataz
B) Asit alfa glukozidaz
C) Fenilalanin hidroksilaz
D) Glukoz-6-fosfataz
E) Arjininosüksinat sentetaz

Doğru Cevap:D

Hipoglisemi, hiperürisemi ve gelişme geriliği anahtar kelimelerini verdik. Enzimi de boldladık. Size de işaretlemesi kaldı :)

- **Tipik bulguları:**
  - Kaba yüz görünümü ve iskelet deformiteleri **"gargolizm"**
  - Korneada bulanık görünüm
  - Eklem sertliği
  - Mental reterdasyondur.
- Biriken MPS'lerin idrarla atılmalarının artışı tipiktir. Ayrıca hepatosplenomegali gibi visseral organ bulguları, valvüler lezyonlar, subendotelial arteriyel (damar duvarı) depolanımı (özellikle koroner arterde) ve beyin lezyonları tüm mukopolisakkaridozlu olgularda genel olarak bulunur.
- Varyantlarından **Hurler en sık görülen, Hunter X'e bağlı geçendir.**

Temel Bilimler 29. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 093

Von Gierke Hastalığı (Tip 1)

- **Glukoz-6-fosfataz** eksikliği vardır.
- **Hepatomegali, renomegali** (kortikal tübül epitelinde intrasitoplazmik glikojen birikimi), gelişme geriliği, **hipoglisemi**, hiperlipidemi (ksantom gelişebilir), **hiperürisemi (gut gelişebilir)**, trombosit disfonksiyonu, karaciğerde adenom gelişimi (HCC'ye dönüşüm olasıdır).

McArdle Sendromu (Tip V)

- **Kas fosforilazı eksiktir.** 20 yaş sonrası ağır **egzersizleri takiben ağrılı kas kramplarının** izlenir. Rabdomiyolizis, miyoglobinüri, akut tübüler nikroz ve akut böbrek yetmezliği gelişimi görülebilir. Egzersiz sonrası venöz kanda laktat seviyesinde artış **olmayışı** önemlidir ve hastalarda uzun yaşam beklenir.

Forbes (Cori) Hastalığı (Tip III)

Andersen Hastalığı (Tip IV)

- Hem hepatik hem kas tipi birikim olur.

Pompe Hastalığı (Tip II)

- Tüm glikojen depo hastalıkları içinde **lizozomal depo hastalığı** olan tek hastalıktır. **Kardiyomegali** ve kardiyorespiratuar yetmezlik görülür.

OTOZOMLARI İLGİLENDİREN HASTALIKLAR

- Spontan abortusların en sık kromozomal nedeni trizomilerdir; spontan abortusa en sık neden olan trizomi ise 16. kromozom trizomisidir.

Trizomi 21 (Down Sendromu)

- **En sık** izlenen kromozomal hastalıktır. İnsanda mental reterdasyonun **en sık** nedenidir. %95 olguda mayotik non-disjunction olur ve 47 kromozom vardır (üç adet 21. kromozom).
- Olguların çoğu 4-8. haftalar arasında spontan abortus ile atılır. Boy kısadır.
- **Eksternal anomaliler:** En sık saptanan eksternal anomali elde **5. parmakta klinodaktilidir**. Bu radyolojik olarak orta falanksın hipoplazisi ve aplazisinin bulunuşu ile verifiye edilir. Yassı yüz, sarkık palpabl fissürler, epikantil katlanma, açık ağız, sentral pilisi olmayan büyük dil ve doğumda kas tonusunda yokluk (yumuşak, sarkık bebek), alçak yerleşimli kulaklar, avuçta tek çizgi **(simian çizgisi),** iriste **Brushfield lekeleri,** umbilikal herni bulunabilir. (**Bitot lekeleri** A vitamini eksikliğinde ortaya çıkar. Brushfield lekesi ile karıştırma)
- **Kalp defektleri** (%40 olguda endokardiyal yastık defekti, ventriküler ve atriyal septal defektler), Fallot tetralojisi, patent duktus arteriyozus oluşabilir.
- **Sindirim sitemi anormallikleri**; duodenal atrezi, stenoz, imperfore anüs, Hirschsprung hastalığı gelişme olasılığı artmıştır.
- Down sendromu olgularında uzun yaşam süresi boyunca şu tablolar sık izlenir:
  - Otoimmün hipotiroidizm, ileti tipi duyma kaybı, ağır respiratuvar enfeksiyonlar (özellikle T hücre defekti), ALL ve AML gelişimi ve Alzheimer hastalığı.
  - Down sendromunda diğer çocukara göre sıklığı artan lösemi **AML-M7**'dir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Zamanında ve vajinal yolla doğan 8 aylık bebekte gelişim geriliği, ince kol ve bacaklar, hepatomegali, hipoglisemi atakları, laktik asidoz ve hiperürisemi tespit ediliyor. Bebeğin açlık toleransının çok kısa olduğu, beslenmeden kısa süre sonra kan şekerinin düştüğü görülüyor.
Bu hastada aşağıdaki enzimlerden hangisinde defekt görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Arilsülfataz
B) Asit alfa glukozidaz
C) Fenilalanin hidroksilaz
D) Glukoz-6-fosfataz
E) Arjininosüksinat sentetaz

Doğru Cevap:D

Galaktoz bozuklukları		
Klasik galaktozemi	Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz	Hipoglisemi, uzamış sarılık, karaciğer yetmezliği, E.coli sepsisi, katarakt, mental gerilik, kızlarda infertilite
Galaktokinaz eksikliği	Galaktokinaz	Katarakt
Jeneralize üridil difosfat gal.4-epimeraz eksikliği	UDP-Gal 4 epimeraz	Klasik galaktozemi benzeri + hipotoni, sinirsel sağırlık
Fruktoz bozuklukları		
Esansiyel fruktozüri	Fruktokinaz	İdrarda redüktan madde; selim; asemptomatik
Herditer fruktoz intoleransı	Fruktoz 1 fosfat aldolaz B	Hipoglisemi, karaciğer yetmezliği; ek gıda sonrası daha belirgin; fruktoza karşı tiksinti
Glukoneogenez bozuklukları		
Fruktoz1,6-difosfataz eksikliği		Epizodik hipoglisemi, apne, asidoz; iyi prognoz
Fosfoenolpirüvat karboksikinaz eksikliği		Hipoglisemi, hepatomegali, hipotoni, gelişme geriliği, nadir
Pirüvat metabolizması bozuklukları		
Piruvat dehidrogenaz kompleks defekti		Ağır fatal neonatal ya da hafif geç başlangıç; laktik asidoz psikomotor retardasyon, gelişme geriliği, X'e bağlı geçiş
Prüvat karboksilaz eksikliği		Yukarıdaki ile aynı, nadir, otozomal resesif

GLİKOJEN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Karaciğer Glikojenozları:

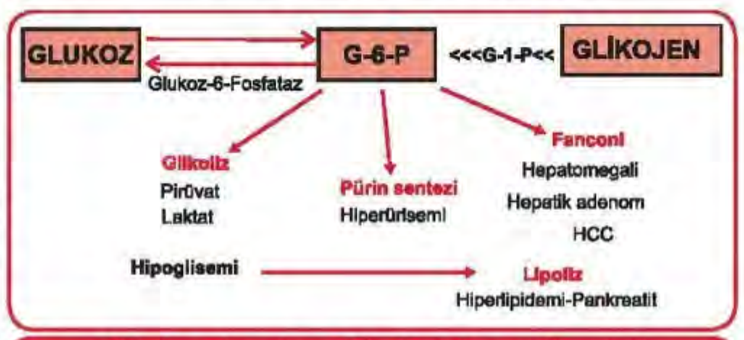
Tip 0 (Glikojen sentetaz eksikliği):

- **Glikojen sentetaz enzimi karaciğerde eksik olup, kas ve kan hücrelerinde normaldir. Hipoglisemik konvulsiyonlarla** kendisini gösterir.
- **Yemeklerden sonra** normal insülin düzeyleri ile birlikte **hiperglisemi-glukozüri** ve **laktat artışı** tipiktir.

Temel Bilimler 29. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 408

Tip Ia (Von Gierke hastalığı):

- **Karaciğer, böbrek ve barsakta glukoz-6-fosfataz aktivitesi yetersizdir.** Glukoz- 6-fosfataz, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla glukoz yapımında son enzimatik basamaktır.
- Eksikliğinde glukoz-6-fosfat glukoza dönüşemeyerek dokularda birikir, **kan glukoz düzeyi düşer.**
- Glukoza dönüşemeyen **glukoz-6-fosfat**, bir yandan pürinlere ve **ürik aside**, diğer yandan pirüvat üzerinden **laktata** ve **trigliserid ile kolesterol** sentezinde başlıca substrat olan **asetil koenzim A'ya** dönüşür.
- Hipoglisemiyi kompanse etmek için lipoliz artar ve yağ asitleri artar. **Ksantoma, lipemi retinalis** oluşur. **Plazma**, trigliserit yüksekliği nedeniyle **süt** görünümündedir.
- Artmış ürik asit sentezi ve azalmış renal ürat klirensi sonucu **hiperürisemi** oluşur.



Glikojen depo hastalığı tip I'de patofizyoloji

Klinik:

- **Klinik tablo yenidoğan döneminde hepatomegali, laktik asidoz, hipoglisemik konvulsiyonlar ve solunum güçlüğü ile ortaya çıkar.** Belirtiler birinci yaşın sonuna doğru belirginleşir.
- **Taş bebek yüzü** (yağlı yanaklar, ince ekstremite, kısa boy ve karın şişliği)
- **Masif hepatomegali, böbreklerde büyüme (dalak normal büyüklüktedir)**
- Büyüme geriliği
- Bu hastalar, trombosit adezyon ve agregasyonu bozulduğundan kanamaya eğimlidir. Kanama zamanında uzama ve burun kanamaları görülür. Von Willebrand faktör eksikliği de bulunabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Mitokondride proton gradiyentini bozan ancak elektron taşıma zincirini doğrudan inhibe etmeyen bir ajanın aşağıdakilerden hangisine neden olması <u>en olasıdır</u>?

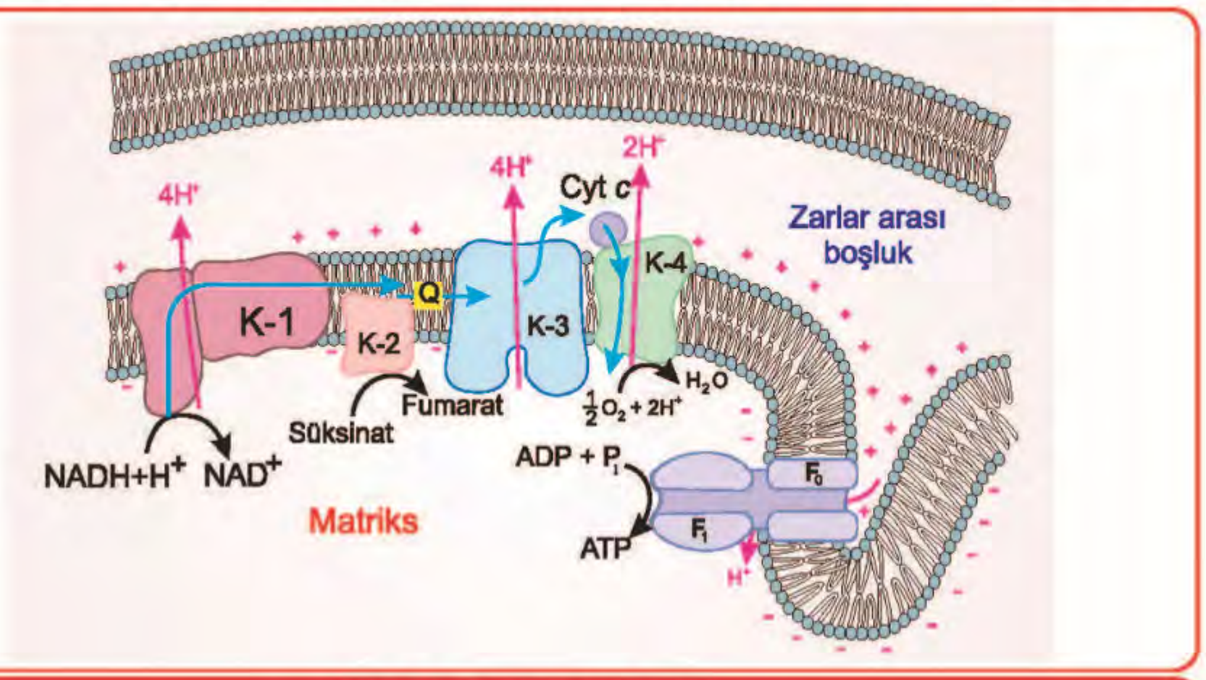
A) Laktik asidozun azalması ve NAD+ birikmesi
B) O2 tüketiminin olması ve ATP sentezinin azalması
C) Elektron taşıma hızının azalması ve NADH birikmesi
D) Gliserol-3 fosfat mekiğinin yıkılması ve FMNH artışı
E) ATP-ADP taşınmasının bozulması ve ATP sentezinin artması

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- Kompleks-1, 3 ve 4 proton pompasıdır (Şekil 1-9).
  - ✓ **Kompleks-1 → 4H⁺**
  - ✓ **Kompleks-3 → 4H⁺**
  - ✓ **Kompleks-4 → 2H⁺** intermembraner ortama **pompalar.**
- Burada **biriken protonların kompleks-5 (ATP sentaz) üzerinden hızlı geçiş etkisi ATP sentezi için kullanılır.**
- Kompleks-5 ile intermembraner aralıktan, mitokondri matriksine pompalanan her **4H⁺** için **1 ATP** sentezlenir.
- ETZ'ye **NADH** ile başlarsak toplam **10 H⁺** kompleks-5'ten pompalandığı için; bir mol NADH'tan **2,5 ATP** elde edilir.
- **$FADH_2$** üzerinden ETZ'ye girildiğinde ise toplam **6 H⁺** pompalandığı için; bir mol $FADH_2$'den **1,5 ATP** elde edilir.



Şekil 1-9. Kemiosmotik hipotez

İyonoforlar:

- **Spesifik katyonlarla kompleks oluşturabilen** ve bu yolla **biyolojik membranlardan transportunu kolaylaştıran** moleküllerdir.
- En belirgin özellikleri **lipofilik** karakter taşımalarıdır.
- İyonoforlar varlığında **ATP üretilemez**. Bazı kaynaklarda iyonoforların da uncoupler (ayırıcı) olduğu belirtilir.

İyonoforlar	Ayırıcılar
✓ **Valinomisin K** iyonoforudur ✓ **Nigerisin, K** ve **H⁺** iyonoforudur ✓ **Gramsidin, Na, K** ve **H⁺** iyonoforudur	✓ 2-4 Dinitrofenol ✓ Yüksek doz aspirin ✓ Dikumarol ✓ Klorkarbonilsiyanit fenilhidrazon ✓ Termogenin ✓ Halotan

Temel Bilimler 30. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 008

Ayırıcılar

- Lipofilik proton taşıyıcı olan ayırıcılar, mitokondri iç zarının protonlara olan permeabilitesini arttırarak, **proton gradiyentini azaltırlar**. Böylece gerekli **membran potansiyeli oluşamaz.**
- Proton farkı oluşmaksızın **ETZ** hızlı bir şekilde **devam eder, elektronlar** NADH'tan **oksijene taşınır**, ancak **ATP üretilmesi engellenir**. Dolayısıyla **ATP/ADP oranı düşer**.

İLGİLİ NOTLAR

Ayırıcılar ile ilgili sorulabilecek tüm bilgileri notumuza yazdık.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Mitokondride proton gradiyentini bozan ancak elektron taşıma zincirini doğrudan inhibe etmeyen bir ajanın aşağıdakilerden hangisine neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Laktik asidozun azalması ve NAD+ birikmesi
B) O2 tüketiminin olması ve ATP sentezinin azalması
C) Elektron taşıma hızının azalması ve NADH birikmesi
D) Gliserol-3 fosfat mekiğinin yıkılması ve FMNH artışı
E) ATP-ADP taşınmasının bozulması ve ATP sentezinin artması

Doğru Cevap:B

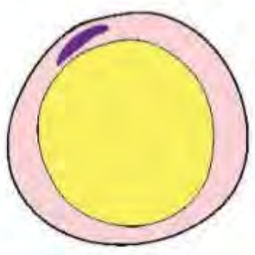
UCP-I (termogenin) mitokondri iç zarında elektron akışını bozmakta olduğu ve **ATP sentezi**nin azaldığı gözlenmektedir.

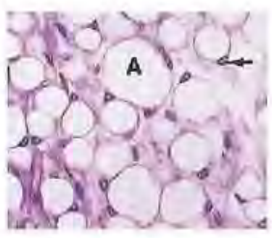
YAĞ DOKUSU

- İki kısımda incelenebilir. Vücudun genelinde bulunan **beyaz** (sarı) yağ doku ve özelleşmiş **kahverengi** yağ dokusu.

BEYAZ (SARI) YAĞ DOKUSU

- **Beyaz adiposit**ler, (**PPAR / RXR transkripsiyon faktör**lerinin kontrolü altında) **mezenkimal** kök hücrelerden ayrılır.
- **Yaş** ve **cinsiyet**e göre **farklı dağılım** gösterir. Yetişkinde yağ dokunun çoğunu içerir.
- Uniloküler **(tek damlacıklı)** özellik gösterir.
- Hücre zarlarında **insülin, GH, noradrenalin** ve **glukokortikoid** için reseptör bulunur.
- Karaciğerde sentezlenen **anjiotensinojen, adiposit**lerde de **sentez**lenmektedir.
- **Göz kapağı, penis, skrotum** ve **kulak kepçesi** (kulak memesi hariç) **dışında**her yerde izlenir.
- **Beyaz yağ doku**da **sentez**lenen **Leptin** vücuttaki yağ dokusunun ölçüsü ve **beslenme**nin düzenlenmesinde **hipotalamus**u etkileyerek **iştahı azaltır** ve **enerji tüketimini artırır.**
- Beyaz yağ dokusu **adiponektin** ve **rezistin** sentezinden sorumludur.
- **Leptin** ve **adiponektin insülin direncini azaltır**ken, **resistin** insülin direncini **artırır.**
- **Adiponektin kas** ve **karaciğer**de **FFA oksidasyonu**nu **stimüle** etmektedir.
- **Kemik iliği kavitesinde subkutan** tabaka**, meme** bezi**, orbita**da, **omentum majus, perikardiyum, mezenterde** de bulunurlar.


Sarı Yağ Dokusu (Uniloküler)



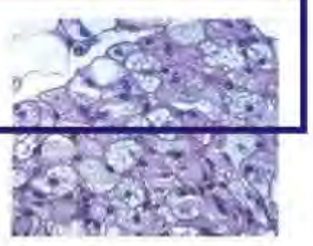
KAHVERENGİ YAĞ DOKUSU

- **Multilokülerdir** (değişik çapta çok damlacıklı). **Bol** damar ve **mitokondri** içerir.
- **Kahverengi adiposit**ler, (katekolaminlerin varlığında **PRDM16 / PGC-1 transkripsiyon faktör**lerinin kontrolü altında) **mezenkimal** kök hücreden ayrılır.



Temel Bilimler 30. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 028

- **Termogenin, mitokondri zar**ları arasına önceden taşınmış **proton**ların; **ATP sentetaz** sisteminden **geçmeksizin geri akış**larını sağlar.
- Proton akışından doğan **enerji** ATP sentezi için kullanılmaz ama **ısı** olarak harcanır.



- **Yenidoğanda** çok miktarda bulunur ve **vücut ısısının korunması**nda görev yapar.
- **Yetişkinde** derin servikal ve supraklavikuler bölgeleri, **interskapuler** bölgesi, **paravertebral** bölgelerinde yer alır.

DERİ HİSTOLOJİSİ

Deri iki tabakadan oluşur:

1. **Epidermis: Keratinize çok katlı yassı** epitelle kaplıdır.
2. **Dermis: Papiller dermis gevşek, retiküler dermis düzensiz sıkı bağ doku**su yapısındadır.
   - **Kalın** deri**, avuç içi** ve **ayak tabanı**nda bulunur. **Kıl follikülü, erektör** kaslar ve **yağ bez**lerini **içermez**, fakat ter bezleri bulunur.
   - **İnce** deri, geri kalan kısımları örter. Kıl folikülü, kılların erektör kasları, yağ bezleri ve ter bezlerini içerir.
   - Dermisin altında **hipodermis** (yağ hücre yastıkçığı/ **pannikulus adipozus)** içeren deri altı doku vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Pürin yıkım ürününü allantoine dönüştürerek çözünürlüğünü artıran enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) AMP deaminaz
B) Ksantin oksidaz
C) Pürin nükleozid fosforilaz
D) Ürikaz
E) 5'-nükleotidaz

Doğru Cevap:D

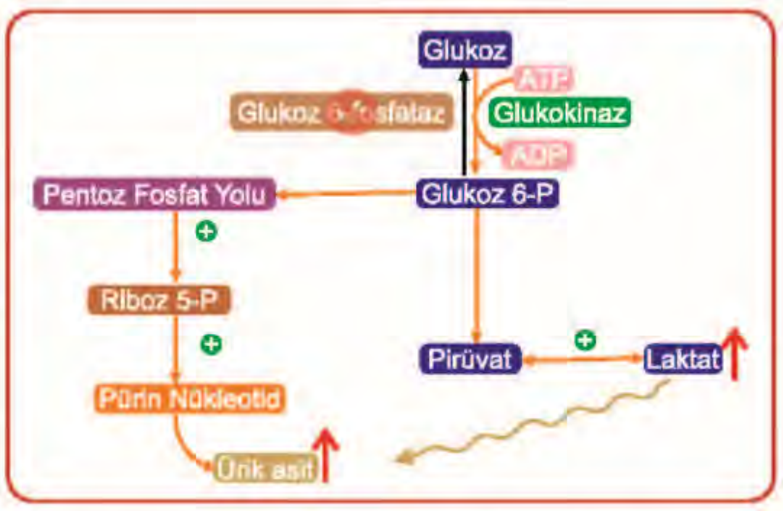
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- ✓ **Primer metabolik gutta** ise problem fazla üretimdedir.
  - **PRPP fazla üretimi**: Gut hastalığı olan çoğu hiperürisemik hastada hastalık nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hiperüriseminin nedeninin, PRPP'ın aşırı üretimine bağlı olması muhtemeldir.
  - Bu durumun, **PRPP sentetaz enziminde** görülen, X'e bağlı olarak kalıtılan **bir mutasyona** bağlı olarak **aşırı kontrolsüz çalışması**ndan kaynaklandığı düşünülmektedir.
- **Sekonder gut:** Lösemi, maligniteler, kronik nefrit veya polisitemi gibi **hastalıklara sekonder** olarak gelişir.
  - ✓ Bu tip hiperürisemi genellikle **pürin nükleotit turnover hızı artışına** bağlıdır.
  - ✓ Adölesan ve çocukta seyrekte olsa görülen gut bu tiptir.

2- Von Gierke:

- ✓ **Glukoz-6-fosfataz eksikliğine** bağlı olarak **hiperürisemi** görülür.
- ✓ Bu hastalarda glukoneogenezin son enzimi olan glukoz-6-fosfataz olmadığından laktik asit değerlendirilemez ve **laktat düzeyleri artar**.
- ✓ Artan **laktik asit**, tübüler sekresyonu azaltarak, **ürik asidin renal klirensini azaltır**.
- ✓ Glukoz-6-fosfataz eksikliğinde, hücrede artan glukoz-6-fosfat, **pentoz fosfat yoluna** girişi arttırır.
- ✓ Bu durum **Riboz-5-fosfatın** ve **pürin nükleotit sentezinin** artmasına yol açar. Dolayısıyla pürinlerin yıkım ürünü olan **ürik asitte** artar.



3- İV fruktoz uygulanması veya besinlerle fazla fruktoz alımı

4- Atılım bozuklukları:

- ✓ Üratın renal atılımı kompleks bir süreçtir ve glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyonu içerir.
- ✓ İdrarda izlenen ürat genelde tübüler sekresyonla atılan ürattır.
- ✓ Organik asitlerin **fazla üretimide** ürik asidin yüksekliğ**ine yol açar.**
- ✓ **Laktat, asetoasetat ve β-OH bütirat, ürik asidin böbrek tübüllerinden sekresyonu için yarışırlar**.
- ✓ Laktik asidemi, glukoz-6-fosfataz eksikliğinde, alkol toksisitesinde, ketonemi ve ketonüride, tedavi edilmemiş diyabet, açlık ve diğer bazı nedenlere bağlı olarak oluşur. Sonuçta bu tip durumlarda hiperürisemi gelişebilir.

Hiperürisemi ve Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar:

Kolşisin:

- **Mikrotübülleri depolimerize eder**.
- Ağrının giderilmesinde ve atakların azaltılmasında etkilidir.

Allopurinol:

- **Hipoksantin analoğu**dur.
- **Ksantin oksidazı inhibe eder.**
- Ksantin ve **ürik asit oluşumunu azaltır**.

Febuksostat:

- Ksantin oksidazı inhibe **eder**.

Probenesit ve Sülfinpirazon:

Temel Bilimler 32. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 184

Rasburikaz:

- Diğer memelilerden farklı olarak, ürik asidi suda çözünen allantoine çeviren **ürat oksidaz** (ürikaz) enzimi **insanda yoktur**.

İLGİLİ NOTLAR

Daha sık kullandığımız adı ile ürat oksidaz enziminin eşlenik ismini ve analoğunu derslerde de sık sık vurgulamıştık.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Pürin yıkım ürününü allantoine dönüştürerek çözünürlüğünü artıran enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) AMP deaminaz
B) Ksantin oksidaz
C) Pürin nükleozid fosforilaz
D) Ürikaz
E) 5'-nükleotidaz

Doğru Cevap:D

Hipoürisemik tedavi

- **Yaşam tarzı değişiklikleri** (kilo verme; sakatat, fruktoz, alkol, kırmızı et ve deniz kabuklularından kaçınma vb.)
- **Ksantin oksidaz inhibitö**
- **Ürikozürik ilaçlar:** Proben
- Üratın proksimal tübüllerde erler.
- **Peglotikaz: Rekombinan** **ürikaz** (ürik asit oksidaz) en imidir. Ürik asiti çözünür bir molekül olan **allantoine** çevirir.
- **Ürik asit düşürücü etkisi olan diğer ilaçlar;** Losartan, Fenofibrat, Amlodipin, SGLT2 inhibitörleri

Temel Bilimler 32. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül
Sayfa 438

Gut atağı sırasında ürik asit düşürücü tedavi (allopürinol) yaklaşımı

- Hasta kullanmıyorsa, başlanmamalıdır.
- Hasta kullanırken atak tetiklenmişse, kesilmemelidir.

Atak sırasında serum ürik asit düzeyi değiştirilmemelidir !!!

KALSİYUM PİROFOSFAT DEPO HASTALIĞI

- **Kalsiyum pirofosfat dehidrat** (CPPD) kristallerinin sinovyumda birikimi ile oluşan eklem hastalığıdır.
- Sıklıkla yaşlı popülasyonda görülür.
- Vakaların çoğunda CPPD birikimi asemptomatiktir (asemptomatik kondrokalsinozis).
- Tutulan eklemde gelişen akut artrit, **psödogut** olarak adlandırılır.

Psödogutun, guttan farkları

- En sık tutulan eklem: **Diz**
- Kesin tanı: Polarize ışık mikroskopu ile eklem sıvısında **romboid şekilli kalsiyum pirofosfat dehidrat (CPPD)** kristallerinin gösterilmesi
- Tedavi: **Sadece antiinflamatuar ilaç** (ürik asit düşürücü tedaviye gerek yok)

Risk faktörleri

- Primer hiperparatiroidizm, Hemokromatoz, Hipofosfatemi, Hipomagnezemi
- Tedavi **sadece antiinflamatuar ilaç** (ürik asit düşürücü tedaviye gerek yok)

OSTEOPOROZ

- Osteoporoz, kemik kitlesinin birim hacimde azaldığı, ancak kemiklerin yapısal olarak normal göründüğü heterojen bir sendromlar grubudur. Bu durum, kemiklerin kırılgan hale gelmesine yol açar. Kemiklerdeki gözenekliliğin artması, kemik mimarisinde kararsızlığa neden olur ve kırık riskini artırır. Osteoporozda mineral/matriks oranı normaldir; ancak osteomalazide mineral içeriği belirgin şekilde azalmıştır.
- Osteoporoz, kırık gelişene kadar genellikle **sessizdir**. Osteoporotik kırık sonucunda **ağrı** gelişir. (Özellikle vertebral kırıkların sessiz olabileceği unutulmamalıdır)
- **Kifotik** postüral değişiklik, osteoporozun en belirgin fiziksel şekil bozukluğuna ve en ciddi psikolojik zarara yol açan etkisidir.

Primer osteoporoz: Postmenopozal (Tip I), Senil (Tip II), İdiopatik		
Özellikler	Tip I	Tip II
Yaş	51-75	75 üstü
Kadın / Erkek	6 / 1	2 / 1
Kemik tutulum tipi	Trabeküler	Kortikal ve trabeküler
Kırık bölgesi	Vertebra, el bileği	Femur, tibia, humerus proksimali
Olası etyopatogenez	Östrojen azlığı	Yaşlanma / ikincil hiperparatiroidi
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş

Notumuzda ürikazın ürik asidi daha çözünür bir molekül olan allantoine dönüştürdüğünü **hem pürin metabolizması şemasında hem de peglotikaz tedavisi altında** açıkça vurgulamıştık. Soru, notumuzdaki bu **enzim–ürün eşleşmesini doğrudan sorguladı.** Bir sonraki soru da bu ilacın kendisi olmasın, sakin :)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Pürin yıkım ürününü allantoine dönüştürerek çözünürlüğünü artıran enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) AMP deaminaz
B) Ksantin oksidaz
C) Pürin nükleozid fosforilaz
D) Ürikaz
E) 5'-nükleotidaz

Doğru Cevap:D

GUT HASTALIĞI

- **Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda** en sık inflamatuvar artrittir.
- Menapoz öncesi kadınlarda çok nadirdir (östrojen ürikozürik etkilidir).
- Eklemlerde **monosodyum ürat (MSU)** kristallerinin birikimi sonucunda gelişir.

Temel Bilimler 32. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 437

- Ürik asit oksidaz enzimi olmadığı için, insanlarda pürin metabolizmasının son ürünü, ürik asittir. (Ürik asit **suda az çözünür**, allatoin ise iyi çözünür)

Hipoksantin —(Ksantin oksidaz)→ Ksantin —(Ksantin oksidaz)→ Ürik asit - - - (Ürik asit oksidaz) - - - → Allantoin

- Vücuttaki günlük ürik asit yükünün (diyet, pürin katabolizması) **2/3'ü idrar** ile atılır.
- Hiperüriseminin en sık nedeni **renal atılımın azalmasıdır**.

Hiperürisemiye neden olan bazı durumlar	
Klinik durumlar	GFR'de azalma, Hipertansiyon, Obezite, Metabolik sendrom, Kurşun zehirlenmesi
İlaçlar	Diüretikler (spironolakton hariç), Etanol, Düşük doz salisilat, Siklosporin ve takrolimus, Niasin, Etambutol, Pirazinamid

✓ Hiperürisemi varlığında (serum ürik asit > **6.8 mg/dL**) ürik asit, eklem kıkırdağı ve sinoviyum üzerinde çöker ve **mikrotofüs** adı verilen dantelsi kristal yapılar şeklinde birikirler. (asemptomatik hiperürisemi)

✓ Bazı değişiklikler (pH, ısı, ürik asit düzeyinde artma/azalma vb), bu dantelsi kristal yapıların dağılmasına ve eklem boşluğuna çok miktarda MSU kristali salınmasına neden olur.

✓ Bu kristaller makrofajlarca fagosite edilir ve **akut gut atağı** başlar.

Akut gut artriti;

✓ Hiperürisemisi olan bir hastada serum ürik asit düzeyindeki ani artma (alkol vb) veya azalmalar (allopürinol vb), akut gut atağını tetikleyebilir.

✓ **Akut monoartrit** şeklinde başlar. En sık **1. MTF eklem** tutulur **(podagra)**

✓ Eklemde şiddetli ağrı, kızarıklık ve ısı artışı vardır. Tedavi edilmese bile birkaç günde **spontan düzelir.**

✓ İlerleyen süreçte **yeni ataklar** da gelişebilir. Her yeni atakla birlikte tutulan **eklem sayısı, atak şiddeti ve süresi** artar.

✓ MSU kristalleri birikerek **'tofüs'** adı verilen nodüler yapılar oluşturmuştur. En sık olarak parmaklar, kulak kepçesi, el bileği, olekranon, diz ve aşil tendonunda görülür.

Laboratuvar bulguları ve tanı

✓ Gut atağında ürik asit **yüksek, normal ve düşük** olabilir

✓ Akut gut atağı sırasında akut faz reaktanları ve lökosit sayısı artar.

✓ Eklem sıvısı **inflamatuvar** karakterdedir.

✓ **Kesin tanı** eklem sıvısı aspiratının polarize ışık mikroskopu altında incelenmesinde **iğne** şeklinde **MSU kristallerinin** gösterilmesi ile konulur.

Tedavi

Akut gut atağı tedavisi

- **NSAİİ, kolşisin ve glukokortikoid, ACTH (cosyntropin) gibi** antiinflamatuvar ilaçlar
- Ağır vakalarda anti IL-1 ajanlar olan; **Anakinra, Canakinumab ve Rilonacept**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Pürin yıkım ürününü allantoine dönüştürerek çözünürlüğünü artıran enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) AMP deaminaz
B) Ksantin oksidaz
C) Pürin nükleozid fosforilaz
D) Ürikaz
E) 5'-nükleotidaz

Doğru Cevap:D

Gut atağı sırasında ürik asit düşürücü tedavi (allopürinol) yaklaşımı

- Hasta kullanmıyorsa, başlanmamalıdır.
- Hasta kullanırken atak tetiklenmişse, kesilmemelidir.

Atak sırasında serum ürik asit düzeyi değiştirilmemelidir !!!

Hipoürisemik tedavi

- **Yaşam tarzı değişiklikleri** (kilo verme; sakatat, fruktoz, alkol, kırmızı et ve deniz kabuklularından kaçınma vb.)
- Ürik asit düşürücü ilaçlar, atak kontrol altına alındıktan sonra başlanmalı ve beraberinde mutlaka düşük doz bir antiinflamatuar ilaç (kolşisin, NSAİİ) ile kullanılmalıdır.
- **Ksantin oksidaz inhibitörleri:**
  - ✓ **Allopürinol, allerjik yan etkileri** vardır (alerjik döküntü, tübülointerstisyel nefrit, Steven Johnson sendromu ve vaskülit). **HLA-B*58:01 gen polimorfizmi** varlığında allopürinol ilişkili deri toksisitesi (SJS/TEN) riski belirgin artar.

Temel Bilimler 32. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 393

on)
ıcıyı (**URAT1**) inhibe ederler.

- **Pegloticase**
  - ➢ **Rekombinant ürikaz** (ürik asit oksidaz) enzimidir.
  - ➢ Ürik asiti çözünür bir molekül olan **allantoine** çevirir.
- **Ürik asit düşürücü etkisi olan diğer ilaçlar;** Losartan, Fenofibrat, Amlodipin, SGLT2 inhibitörleri

KALSİYUM PİROFOSFAT DEPO HASTALIĞI

☑ **Kalsiyum pirofosfat dehidrat** (CPPD) kristallerinin sinovyumda birikimi ile oluşan eklem hastalığıdır.
☑ Sıklıkla yaşlı popülasyonda görülür.
☑ Vakaların çoğunda CPPD birikimi asemptomatiktir (asemptomatik kondrokalsinozis).
☑ **Klinik seyir:**
- Osteoartrit benzeri kronik poliartrit **(psödoosteoartrit)**
- Akut kalsiyum pirofosfat kristal artriti **(psödogut)**

☑ **Psödogutun, guttan farkları**
- En sık tutulan eklem: **Diz**
- Kesin tanı: Polarize ışık mikroskopu ile eklem sıvısında **romboid şekilli kalsiyum pirofosfat dehidrat (CPPD)** kristallerinin gösterilmesi
- Tedavi: **Sadece antiinflamatuar ilaç** (ürik asit düşürücü tedaviye gerek yok)

Risk faktörleri

- Primer hiperparatiroidizm, Hemokromatoz
- Hipofosfatemi, Hipomagnezemi



SEPTİK ARTRİT

Etkenler

- En sık etken **Staphylococcus aureus**'tur.
- Cinsel olarak aktif genç popülasyonda en sık neden **Neisseria gonorrhoeae**'dir.
- Artroskopik işlemler veya prostetik eklem cerrahisi sonrası **Staphylococcus epidermidis** etken olabilir.
- Ayakkabıya keskin bir cisim batması sonucu gelişen artritte **P. Aeruginosa** düşünülür.

Yayılım

- Mikroorganizmalar **en sık**, uzak bir enfeksiyondan **hematojen** yolla ekleme ulaşır (örnek; ayakta ülsere akıntılı lezyon sonrası diz ekleminde gelişen septik artrit).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi urasilin yıkım ürünü olarak elde edilir?

A) Gama-glutamat
B) Selenosistein
C) Ornitin
D) Glisin
E) Beta-alanin

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

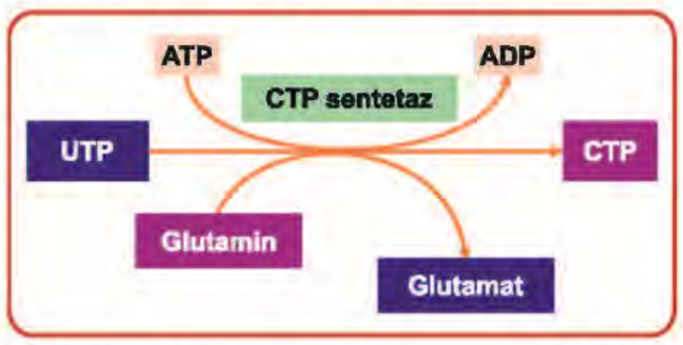
Tablo 6-3. Orotik asidüri ve nedenleri

Hastalık	Metabolik Bozukluk
Tip-1 Orotik asidüri	Orotat fosforibozil transferaz ve OMP dekarboksilaz eksikliği
Tip-2 Orotik asidüri	OMP dekarboksilaz eksikliği
Orotik asidüri (Tip-2 hiperamonyemiye sekonder)	Ornitin transkarbamoilaz eksikliği (üre döngüsü enzimlerinden)
Orotik asidüri (ilaç kullanımına sekonder)	OMP dekarboksilazın **allopürinol ve 6-azaüridin** gibi ilaçların metabolizması esnasında ortaya çıkan yan ürünler ile inhibisyonu
Reye sendromuna sekonder orotik asidüri	Mitokondriyal yetmezliğe sekonder

Sekonder Orotik Asidüri Nedenleri

- **Üre sentezinde** görev alan ve **karaciğer mitokondrisinde** bulunan **ornitin transkarbamoilaz** eksikse **orotik asit**, **urasil** ve **üridin** atılımı artar.
  - ✓ Bu hastalarda enzim eksikliğine bağlı olarak mitokondride **karbamoil fosfat birikir.**
  - ✓ Sitozole difüze olan karbamoil fosfat burada **pirimidinlerin de-novo sentezi** için kullanılır.
  - ✓ Pirimidn sentezinin hız düzenleyici enzimi olan **karbamoil fosfat sentetaz-2 atlanmış olur**.
  - ✓ Aşırı olarak üretilen orotik asit, orotik asidüri şeklinde kendisini gösterir.
- Klinikte kullanılan **iki ilaç, orotik asidüri**ye yol açar.
  - ✓ Ksantin oksidazı doğrudan inhibe eden **allopürinol,** orotik asitin fosforibozilas- yonundan sorumlu olan orotat fosforibozil transferaz enzimi için oratat ile yarışır ve bir ara ürün oluşur. Bu ara ürün bir sonraki basamağı katalize eden OMP dekarboksilaz enzimini inhibe ederek orotik asidüri yapar.
  - ✓ **6-azaüridin,** 6-azaüridilata dönüştürüldükten sonra OMP dekarboksilazın yarışmalı inhibisyonuna neden olur ve yüksek oranda orotik asit atılımına yol açar.
- **Reye sendromu** gibi karaciğer mitokondriyal yetmezliğinde sekonder orotik asidüri vardır. Bu mitokondrinin karbamoil fosfatı kullanma yetersizliğine sekonderdir. Bu da kalıtsal ornitin transkarbamoilaz eksikliğinde olduğu gibi orotik asit aşırı üretimine ve bunun sonucunda orotik asidüriye neden olur.

Sitidin Trifosfat Sentezi



FLASH BACK

- **Pürin nükleotid sentezinin kontrol basamakları:**
  - ✓ **PRPP sentetaz**
  - ✓ **Glutamin PRPP amidotransferaz**
- **Pirimidin nükleotid sentezinin kontrol basamakları**
  - ✓ **Karbomoil fosfat sentetaz II**
  - ✓ **Aspartat transkarbomoilaz**

- UTP'den CTP sentezlenirken, **amino grubu vericisi** olarak **glutamin**, **enerji kaynağı** olarak da **ATP** kullanılır.

PİRİMİDİN NÜKLEOTİTLERİNİN YIKIMI

- İnsan hücrelerinde pürin halkaları kırılıp açılmaz.

Temel Bilimler 33. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 187

- Urasil ve sitozinin yıkımında son ürün **β-alanin**dir. β-alanin, **asetil-KoA** üzerinden enerji metabolizmasına girer.
- Timinin yıkımında son ürün **β-aminoizobütirat**tır. β-aminoizobütirat, **süksinil-KoA** üzerinden metabolize olur.
- **Amonyak** ve **karbondioksit** ise, urasil-sitozin ve timinin yıkımında açığa çıka ortak moleküllerdir.
- Ayrıca pirimidinler yan yollara gidebilirler. Bu yollarda pirimidin fosforibozil transferaz enziminin yardımıyla nükleotitlere dönüşürler. Pürin yan yollarında olduğu gibi bunda da PRPP, riboz-P vericisi olarak kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Bu konudan gelebilecek bir sonraki soru ise bilginin devamında yazıyor. Beta-alanin'in asetil-KoA üzerinden metabolize olduğu

Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. Aşağıdaki klinik durumların hangisinde protein katlanmasında bozukluk olması <u>en olasıdır</u>?

A) Parkinson hastalığı
B) Orak hücre anemisi
C) Methemoglobinemiler
D) Alport sendromu
E) Marfan sendromu

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Amiloidozis:

- ✓ **β-tabaka yapısında anormal agrege** olan protein **(amiloid)** birikimi ile karakterizedir.
- ✓ Amiloid birikimi dejeneratif (örnek nöro dejeneratif) hastalıklara yol açmaktadır. Örneğin **Alzheimer hastalığında** biriken amiloid plak **amiloid-β-yapısında** izlenmektedir.

Prion hastalıkları

- ✓ **Prionlar, nükleik asit içermeyen proteinlerdir.**
- ✓ İnsan matür prion proteini (PrP^c) **monomer yapıda** bir **glikoproteindir.**
- ✓ **Anormal prion** proteini (PrP^{sc}) **primer yapısı normal** ancak **tersiyer yapısı yanlış** olan bir proteindir.
- ✓ **İnsan matür prion proteini PrPc alfa- heliks yapısındadır, anormal prion proteini PrP^{sc} ise beta-tabakadır.**
- ✓ **Lizozomal enzimler, anormal prion proteini PrPsc'yi yıkamazlar.**
- ✓ Hücrede PrP^{sc} birikmeye başlar ve buna bağlı olarak ya **apopitoz** izlenir veya **transmissible spongioform ensefalopatiler** ortaya çıkar.
- ✓ Tüm prion hastalıklarının **gelişim çok yavaştır** fakat hepsi sonuçta **fataldir.**
- ✓ **Başlıca prion hastalıkları:**

Temel Bilimler 34. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 118

Protein katlanma kusuru sonucu ortaya çıkan hastalıklar
- Alzheimer Hastalığı
- Parkinson Hastalığı
- Huntington Hastalığı
- Frontotemporal Demans
- Lewy Cisimcikli Demans
- Amiloidoz
- Beta Talasemi
- Prion Hastalıkları

FLASH BACK

İki asimetrik karbon atomu olanlar	İzölösin	Treonin
Protein zincirlerinin kıvrılmasına yol açanlar	Glisin	Prolin
Tek kodonlu	Metiyonin	Triptofan
Saf ketojenik	Lösin	Lizin
Heterosiklik halkalılar	Histidin	Tiriptofan

VÜCUTTA BULUNAN PROTEİNLER VE ÖZELLİKLERİ

Kollajen

- ✓ **İnsan vücudunda en fazla bulunan proteindir.**
- ✓ Kollajende bulunan her **üç amino asitten biri glisindir.**
- ✓ Prolin, hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenin yapısında bulunan diğer önemli amino asitlerdir.
- ✓ **Hidroksiprolin** ve **hidroksilizin posttranslasyonel** modifikasyonla oluşur.
- ✓ Kollajen her biri yaklaşık 1000 amino asitten oluşmuş üç adet α-zincirinden meydana gelir.
- ✓ **Hidroksiprolin** kollajenin **üçlü heliks yapısını sağlamada önemlidir.**



İLGİLİ NOTLAR

Protein katlanma bozuklukları ile ilgili sadece parkinson değil, çıkabilecek diğer hastalıkları da notumuza daha önceden yazmıştık.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. Aşağıdaki klinik durumların hangisinde protein katlanmasında bozukluk olması <u>en olasıdır</u>?

A) Parkinson hastalığı
B) Orak hücre anemisi
C) Methemoglobinemiler
D) Alport sendromu
E) Marfan sendromu

Doğru Cevap:A

HAREKET BOZUKLUKLARI

Bazal çekirdeklerin ana görevi, çeşitli devreler aracılığıyla, istemli hareketleri düzgün, kesintisiz ve amacına uygun olarak yapabilmek için, motor ve premotor kortikal alanların aktivitelerini kontrol etmek ve düzenlemektir. Bunu gerçekleştirmek için, istenmeyen, beklemediğimiz ve amacı aşmamıza neden olabilecek kas aktivitelerini inhibe eder.

- İşte, bazal çekirdek hastalıklarında abartılı ve kontrol edilemeyen hareketlerin (tremor, korea, hemiballismus, atetoz) görülme nedeni, sözkonusu olan gerekli kas inhibisyonlarının yapılamamasıdır. Bu hareketler istirahatte ortaya çıkar ve korteks devreye girdiğinde sonlanırlar.
- Bazal çekirdekler, özel, karmaşık motor amaçlara ulaşmak için, paralel ve çoklu hareketlerin ardarda gelmesine, hareketlerin yönünün ve şiddetinin düzenlenmesine yardım ederler. Yani hareketin kognitif sıralanmasının oluşturulması ve kodlanmasında görevlidirler. Hasarlarında hareket kısıtlılıkları (akinezi, bradikinezi, distoni) da ortaya çıkabilir.
- Hareketlerin tekrar edilerek motor öğrenmenin güçlendirilmesinde çok önemlidirler. Normal koşullarda, bu çekirdekler hareketi başlatmazlar. Bir hareket yapılırken, bu çekirdekler özellikle gövde ve proksimal ekstremite kaslarının genel ritmini belirlerler.

EPS bulguları:

- Korea
- Rijidite
- İstemsiz hareketler
- Bradikinezi
- Postural reflekslerin kaybı
- Tremor
- Asteriksis
- Kernikterus
- Sydenham koresi
- Hemiballismus

HİPOKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

- ☑ Bu hastalık grubunda hakim tablo hareketlerin azalması, yavaşlaması ve güçleşmesidir.
- ☑ Bu grubun prototipi Parkinson sendromudur.
- ☑ **Bradikinezi:** Hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesidir.
- ☑ **Maske yüz:** Mimik ifadesi yavaşlamasıdır.

Temel Bilimler 34. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 021

...eklindedir.
... olarak kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan, devamlı bir direnme
...de eder.

İdiopatik Parkinson Hastalığı

Substantia nigra'da pigmente nükleusların kaybı ve **Lewy cisimcikleri olarak** adlandırılan **alfa-sinüklein ve ubiquitin** adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin saptanması şeklindedir. Ortalama 50-60 yaşlarında görülür.

Önemli bulgular

- ✓ İstirahat tremoru (para sayar şekilde, tipiktir)
- ✓ Dişli çark rijiditesi
- ✓ Bradikinezi
- ✓ Maske yüz
- ✓ Postürel reflekslerin kaybı
- ✓ Göz kırpma oranında düşme
- ✓ Küçük adımlarla yürüme
- ✓ Hipovolemik ses
- ✓ Yürüme tutulması
- ✓ Arkaya doğru düşme
- ✓ Fleksiyon postürü
- ✓ Okülojirik kriz
- ✓ Medulla spinalis tutulumu ve derin tendon reflekslerinde artış **OLMAZ.** **TUS**



Parkinson hastalığı

Etiyoloji

- Genellikle idiopatiktir
- **Dardarin (LRRK2)** mutasyonu ile ilişkilidir

Patoloji

Temel Bilimler 34. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 021

...nerjik

- **Mikroskopi:** Sağ kalan nöronlarda Lewy cisimcikleri (hatalı katlanmış α-synuclein proteinleri) görülür.

Net bir referans. Notumuzda Parkinson hastalığında **Lewy cisimciklerinin hatalı katlanmış α-sinüklein proteinlerinden** oluştuğunu özellikle vurgulamıştık. Soru, bu patolojik mekanizmayı doğrudan "protein katlanma bozukluğu" üzerinden sorguladı.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. Aşağıdaki klinik durumların hangisinde protein katlanmasında bozukluk olması <u>en olasıdır</u>?

A) Parkinson hastalığı
B) Orak hücre anemisi
C) Methemoglobinemiler
D) Alport sendromu
E) Marfan sendromu

Doğru Cevap:A

Çıkacak diyorduk ama Biyokimya sorar demiyorduk :)

KATLANMAMIŞ PROTEİN YANITI (ER STRESİ)

- **Yaşlanma** (azalmış kapasite), **plazma hücre diskrazisi** (artmış üretim), **viral enfeksiyonlar**, **hipoksi-iskemi** (katlama için ATP gerekli) durumlarında meydana gelebilir.
- ER'de bulunan **şaperonlar** (HSP-70 gibi) proteinlerin doğru katlanmasını kontrol eder. Eğer bir protein hatalı katlanırsa, ER'de birikir ve **katlanmamış protein yanıtı (UPR)** gelişir. Bu yolla;
  - **Şaperonların** sentezi artar.
  - Protein **sentezi azalır**

Temel Bilimler 34. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 005

Hatalı Katlanmış Protein Birikimi ile Giden Hastalıklar

- Kistik fibrozis, ailevi hiperkolesterolemi, Retinitis pigmentosa
- Alfa-1 antitripsin eksikliği, Tip 2 DM
- Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, Tay-Sachs hastalığı

OTOFAJİ

- Besin kıtlığında hücrenin sitoplazmik içeriklerini yıkarak enerji elde ettiği bir yoldur. Ayrıca otofaji; **fizyolojik** (yaşlanma ve egzersiz) ve **patolojik** (hipoksi, oksidatif stres, organel ve membran hasarı) süreçlerde stres yanıtının temel bir bileşenidir.

Otofaji basamakları:

- Besin yoksunluğu veya büyüme faktörlerinin azalması gibi çevresel faktörler **Atg uyarımı** yapar. Atg, otofaji ile ilişkili gendir.
- Atg ürünleri başlatıcı kompleks aktivasyonuna yol açar. **Başlatıcı membran** uzayarak ve kapanarak otofagozumu sarar.
- İzolasyon membranının (fagofor-ER kaynaklı) oluşur. → Çeşitli organeller ve hücre içi yapıların içine alındığı **otofagozom (çift zarlı)** oluşur.
- Başlatıcı membranın uzaması ve kapanması, **fosfatidiletanolamin (PE), mirotübül ilişkili protein hafif zincir3 (LC3)** proteinine kovalent bağlanması ile gerçekleşir. **PE-LC3** otofaji sırasında artar. **(Otofajinin belirteci)**
- **Lipitlenmiş LC-3 (PE-LC3),** yıpranmış organelleri ve protein agregatlarını hedefler. (Ubiquitin benzeri misyon)
- Otofagozom lizozomla birleşerek **otofagolizozom** oluşur. → Lizozomal enzimlerle içerik parçalanır.

- **Atrofik hücrelerde** belirgindir. Organellerin rejenerasyonunda ve stres durumunda biriken intraselüler agregatları temizler. Aşırı otofaji durumunda **hücre ölüm yolları (apoptoz vs.)** tetiklenir. Kanserin ilerlemesini hem destekler hem de engeller.
- **Mikobakteriler, Shigella** ve **HSV-1** otofaji ile ortadan kaldırılır. Makrofajlardaki **Atg5 delesyonunda tüberküloza** yatkınlık olur. **Alzheimer** ve **Huntington** hastalığında otofaji bozulmuştur. **Crohn ve ülseratif kolit** ise **ATG16L1 polimorfizmi** ile ilişkilidir.

HÜCRE ÖLÜM ŞEKİLLERİ

NEKROZ

- Hasarlı hücrelerden salınan spesifik maddelere **hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP)** adı verilmiştir. **ATP** ve **ürik asit** buna örnektir. Bu moleküller makrofaj gibi hücreler tarafından tanınır ve **inflamasyon tetiklenir.**
- Ek olarak hasarlı membranlardan dışarı sitoplazmik içerikler sızar ve **dokuya özgü hücresel hasarı tespit eden kan testlerinin** temelini oluşturur. Örneğin **MI'da kardiyak troponin** bakılması gibi. **Nekroz subtipleri şöyledir:**
- **Koagülasyon nekrozu: En yaygın** nekroz biçimidir. Koagülasyon nekrozunda **protein denatürasyonu** olduğu için hücreyi yıkan enzimler de denatüre olur **(proteolizisin gecikmesi)**. **Hücre yıkılmadan ölür** ve bu görüntü günlerce stabil kalabilir. En sonunda nekroz alanına gelen lökosit enzimleri ile hücre ortadan kaldırılır. Koagülasyon nekrozunda hücreler mimarisini korur, görünümü ise belirsiz pembe bir kütle halini alır. **Miyokard enfarktı** bu tür nekroza örnektir. **Beyin hipoksisi haricinde hipokside ve malign tümörlerde görülür.**
- **Likefaksiyon (sıvılaşma) nekrozu: Enzimatik sindirim (nötrofil enzimleri)** daha fazla ise bu nekroz oluşur. **Beyin hipoksisi** ve fokal bakteri ve arasıra mantar enfeksiyonlarında görülen **apse** (krem renkli, irin) bu nekroza örnektir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi nörotransmitter sentezinde <u>kullanılmaz</u>?

A) Glutamik asit
B) Histidin
C) Tirozin
D) Valin
E) Triptofan

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 35. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 161

Tablo 5-6. Amino asitlerden sentezlenen önemli bileşikler

Madde	Prekürsörü	Görevi
Katekolaminler	Tirozin	Nörotransmitter, hormon
Melanin		Pigment
Tiroksin		Hormon
GABA	Glutamat	İnhibitör nörotransmitter
Melatonin	Triptofan	Hormon
Serotonin		Vazokonstriktör
NAD		Koenzim
Histamin	Histidin	Vazodilatatör
Glutatyon GSH	Glutamat + Sistein + Glisin	Antioksidan
Kreatin-fosfat	Glisin + Arjinin + SAM + ATP	Kaslarda ATP deposu
Spermidin - Spermin	Ornitin + SAM	Membran, nükleik asit vb. poliamin
Putressin	Ornitinden dekarboksilasyonla	Putressin, spermin ve spermidin poliaminler olup hücre proliferasyon göstergeleridir
Karnozin-anserin	Histidin + Alanin = Karnozin Karnozin + SAM = Anserin	Kaslarda?, karnozin koku alma
Porfirin	Süksinil-KoA + Glisin	Hem yapısında
Homokarnozin	Histidin + GABA	Beyinde nörotransmiter
Pürin bazları	Glisin + Glutamin + Aspartat+ THF+ CO_2	Nükleotit yapısında
Pirimidin bazları	Glutamin + Aspartat + CO_2	Nükleotit yapısında
Karnitin	Metiyonin + Lizin	Yağ asitlerinin sitozolden mitokondriye taşınması

NOT: Bu tabloda yer alan amino asit türevi bileşikler RİBOZOMDA SENTEZLENMEZ !!!

FLASH BACK

Histidinden sentezlenen moleküller	Arjininden sentezlenen moleküller	Glisinden sentezlenen moleküller
• Histamin • Karnozin • Homokarnozin • Anserin	• Üre • Nitrik oksit • Kreatinin • Ornitin • Sitrulin • Putressin • Agmatin • Sitrülin • Spermin • Spermidin	• Kollajen • Elastin • Hem sentezi • Glutatyon • Kreatin • Pürin • Hippürik asit • Safra asit konjugasyonu • Faz II konjugasyon reaksiyonları • İdrardaki okzalatın kaynağı

İLGİLİ NOTLAR

Özet tablomuzda da görebileceğiniz gibi Tirozinden katekolaminler, Triptofandan melatonin ve serotonin, Glutamattan GABA, Histidinden histamin gibi nörotransmitterler sentezlenebilirken valin tabloda yer almamaktadır.

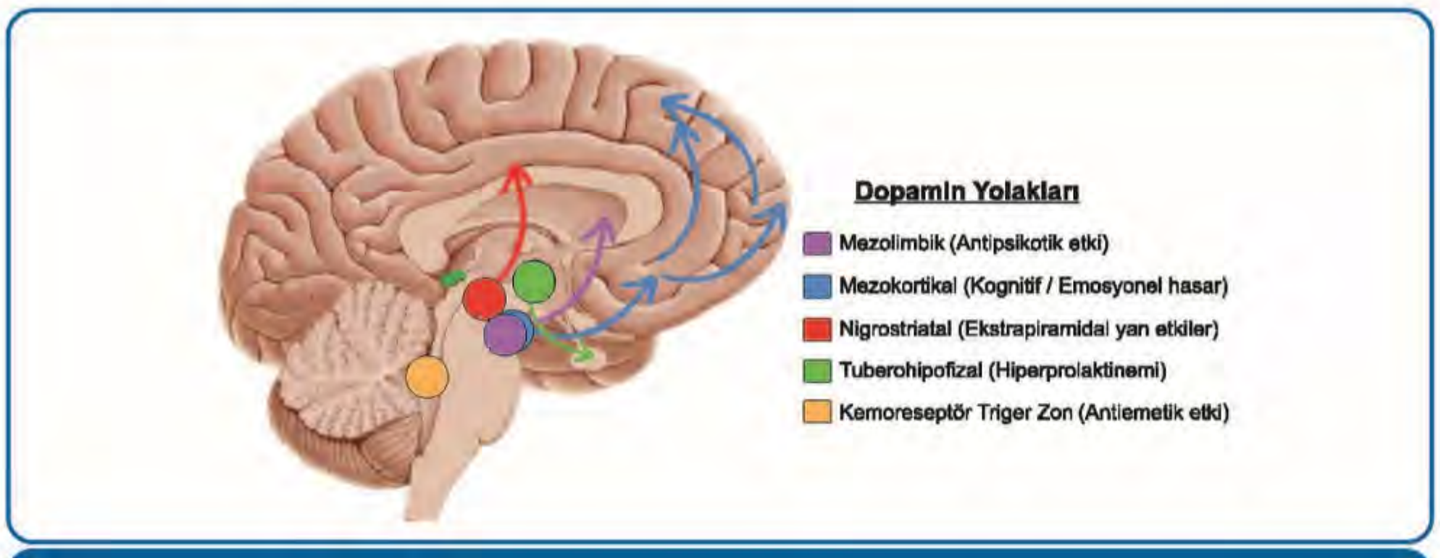
Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi nörotransmitter sentezinde <u>kullanılmaz</u>?

A) Glutamik asit
B) Histidin
C) Tirozin
D) Valin
E) Triptofan

Doğru Cevap:D

Notumuz yanlış olan bir seçeneği eletiyor.



Dopamin yolakları

NORADRENALİN (NA)

- Noradrenalin'in en fazla bulunduğu yerler; **hipotalamus, nucleus amygdala** ve hipokampüsün dentat gyrus'udur.
- Adrenalin'in en fazla bulunduğu yer; **medüller retiküler formasyon**dur.
- Santral sinir sisteminde katekolaminerjik nöronların en fazla bulunduğu yer; **Locus coeruleus**'dur.
- Noradrenalin; ACTH ve GnRH sekresyonlarını artırır.

Santral Sinir Sistemi'ndeki Adrenerjik Reseptörler

- Santralde **eksitasyon** yaratan reseptörler
  - **Alfa-1** ve **Beta** reseptörler

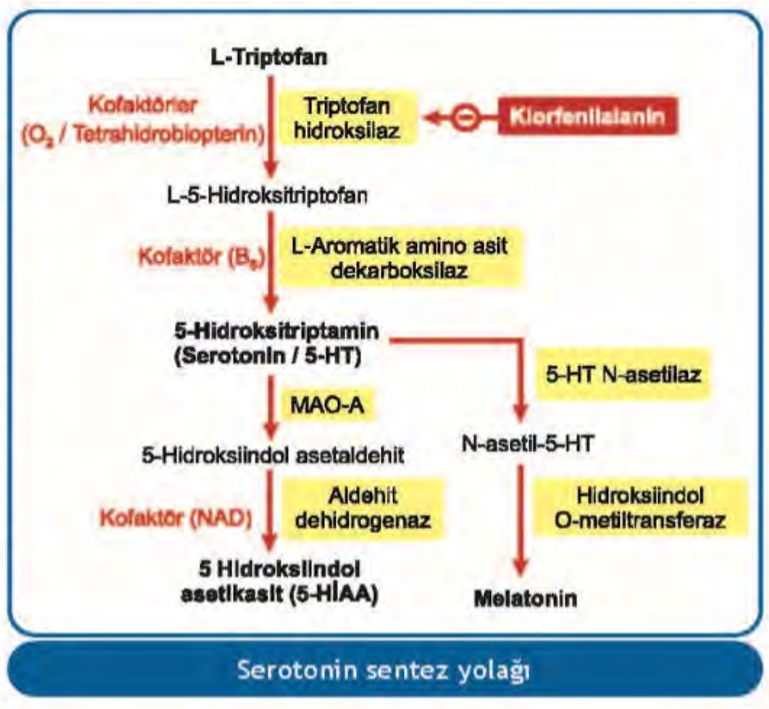
Temel Bilimler 35. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 217

SEROTONİN (5-HT)

- **L-triptofan,** serotoninden **farklı olarak** santral sinir sistemine geçebilir.
- **Serotonin**, santral sinir sisteminde en fazla **Raphe sistemi** içinde bulunur.

Serotonin'in Santral Sinir Sistemi'ndeki Bazı Etkileri

- **İştahı azaltır.**
- Normal davranış kalıbının sürdürülmesinden sorumludur.
- **Uyku sikluslarının düzenlemesinden** sorumludur.
- ACTH ve prolaktin salıverilmesinde artış; GnRH salıverilmesinde ise azalma ortaya çıkartır.
- **Kognitif fonksiyonlara katkı sağlar.**
- **Belleği** ve assosiyatif öğrenmeyi artırır.



Serotonin sentez yolağı

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi nörotransmitter sentezinde <u>kullanılmaz</u>?

A) Glutamik asit
B) Histidin
C) Tirozin
D) Valin
E) Triptofan

Doğru Cevap:D

Notumuz yanlış olan bir seçeneği eletiyor.

Serotonerjik Reseptörlerin Etkileri

- 5-HT_{1A} : **Anksiyolitik** etki oluşturur. Otoreseptördür.
- 5-HT_{1B} : Presinaptik inhibitör etkiye sahiptir. Otoreseptördür.
- 5-HT_{1D} : **Migren** ile ilişkilidir.
- $5\text{-HT}_{2A\text{-}B}$: Gastrointestinal sistemde **kasılma, vazokonstriksiyon, agregasyon** oluşturur.
- 5-HT_{2C} : **Nöronal eksitasyondan** ve beyin omurilik sıvısı salıverilmesinden sorumludur. **İştah** ile ilişkilidir.
- 5-HT_{3} : **Bulantı-kusma** merkezinde bulunur.
- 5-HT_{4} : Miyenterik pleksusta bulunur. **Peristaltizmi** hızlandırır.
- 5-HT_{5} : Gi kenetlidir.
- 5-HT_{6} : Gs kenetlidir.
- 5-HT_{7} : Gs kenetlidir. Lurasidon ve vortioksetin, bu reseptörü bloke eden ilaçlardır.

MELATONİN

- **Pineal bezde** serotoninden sentezlenir.
- Geceleri salıverilir ve uyku düzeninde rolü vardır.
- Melatonin reseptör agonistleri, **depresyon tedavisinde** kullanılırlar.



Melatonin

Melatonin reseptör agonistlerinin endikasyonları

Ramelteon / Tasimelteon

- Melatonin reseptör (MT_1 / MT_2) agonistleridir.
- **İnsomnia** ve jet-lag sendromu tedavilerinde kullanılır.
- Uyku başlatıcı etkilerine karşı tolerans gelişmez.

Agomelatin

- MT_1 / MT_2 agonisti ve 5-HT_{2C} antagonisti ilaçtır.
- **Majör depresyon** (depresyon + uyku bozukluğu) tedavisinde kullanılır.

ASETİLKOLİN

- Santral sinir sisteminde muskarinik yolakların çok büyük kısmı, **Meynert'in nucleus basalis**'inden köken alır.
- Nikotinik reseptörler; santral sinir sisteminde medulla spinalis'teki **Renshaw hücrelerinde** bulunur.
- **Öğrenme** ve **bellek** gibi fonksiyonlarda rolü vardır.
- Kortekste azalırsa; **Alzheimer hastalığı** ve **kognitif fonksiyonlarda baskılanma** ortaya çıkar.

HİSTAMİN

Temel Bilimler 35. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 218

GAMA-AMİNOBÜTİRİK ASİT (GABA)

- **Santral sinir sisteminin esas inhibitörüdür.** GABA; GABA reseptörü üzerinde α1β2 bölgesine bağlanır.
- GABA; beyinde alfa-ketoglutarattan veya spontan olarak glutamatın **glutamik asit dekarboksilaz** enzimi tarafından GABA'ya çevrilmesiyle sentezlenir.
- Glutamik asit dekarboksilaz, piridoksin bağımlı bir enzimdir. **İzoniazid** ve **sikloserin** tarafından inhibe edilir. Bu ilaçlar; **GABA oluşumunu azaltarak eksitasyon** ve **konvülsiyon** yapabilirler.
- **Benzodiazepinler, barbitüratlar, etanol** ve **çoğu genel anestezik;** GABA-A reseptörü üzerinden agonistik etkiler oluştururlar.



Gama-aminobütirik asit (GABA)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi nörotransmitter sentezinde <u>kullanılmaz</u>?

A) Glutamik asit
B) Histidin
C) Tirozin
D) Valin
E) Triptofan

Doğru Cevap:D

Notumuz yanlış olan bir seçeneği eletiyor.

6 OTAKOİDLER

Otakoidler

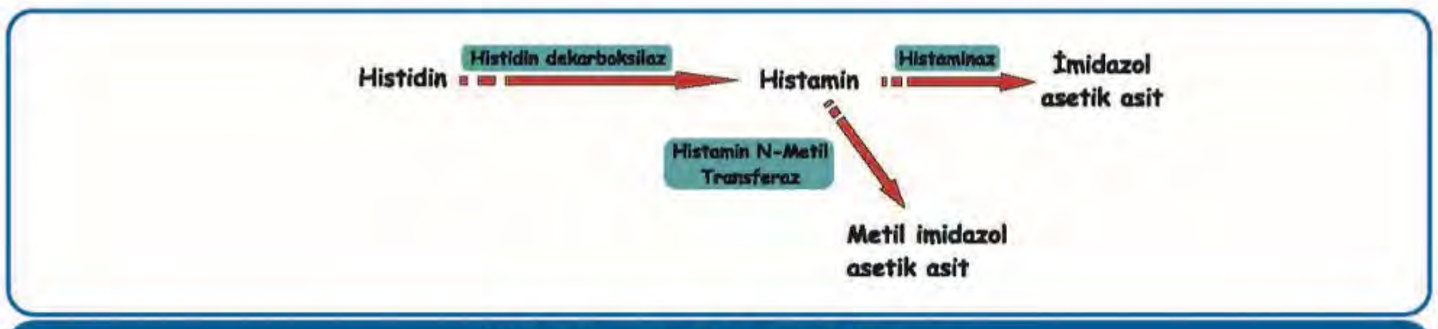
- Lokal etkili hormonlara verilen isimdir.
- **Eikozanoidler, trombosit aktive edici faktör (PAF)** ve **nitrik oksit (NO); depolanmayan** otakoidlerdir.

• **Otakoidler** yapılarına göre üç gruba ayrılırlar:

Peptidler	Dekarboksile aminoasitler	Yağ asitleri
• Kininler • Anjiyotensinler • Endotelin • P maddesi • VIP • CGRP	• Histamin • Serotonin	• Eikozanoidler • Trombosit aktive edici faktör

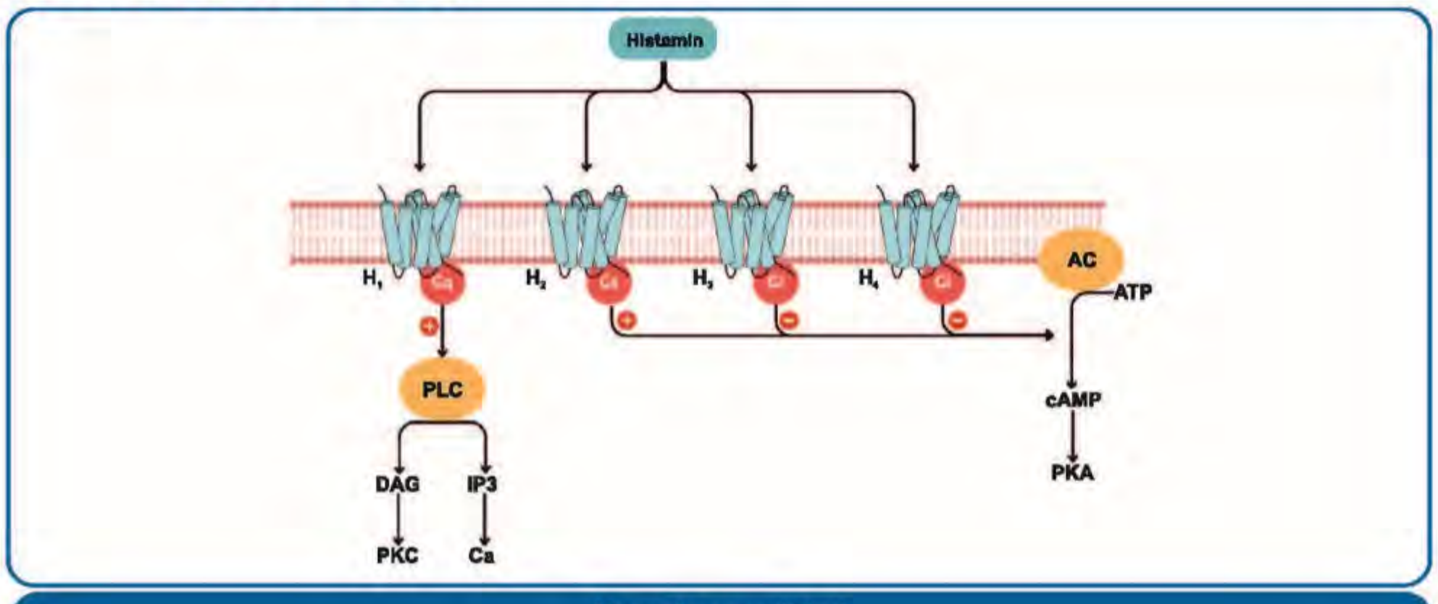
Temel Bilimler 35. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 289

HİSTAMİN



Histamin sentezi ve metabolizması

HİSTAMİN RESEPTÖRLERİ



Histamin reseptörleri

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi nörotransmitter sentezinde <u>kullanılmaz</u>?

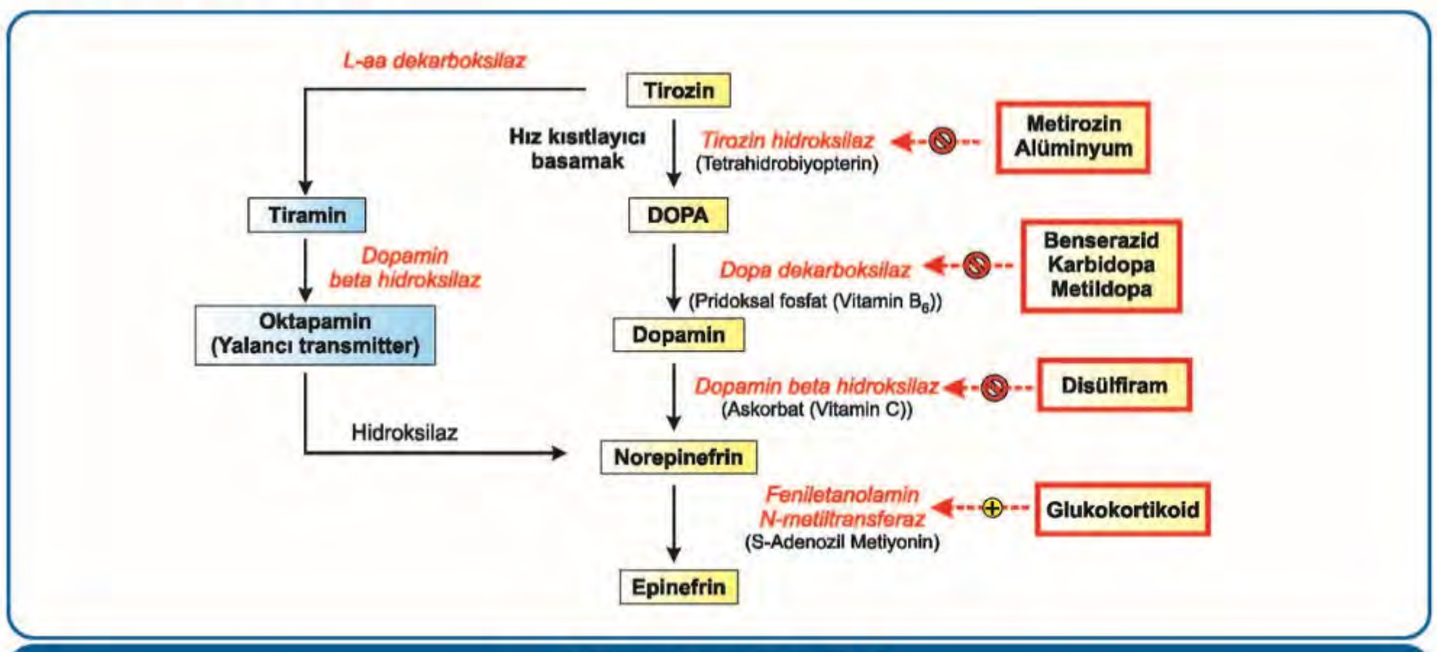
A) Glutamik asit
B) Histidin
C) Tirozin
D) Valin
E) Triptofan

Doğru Cevap:D

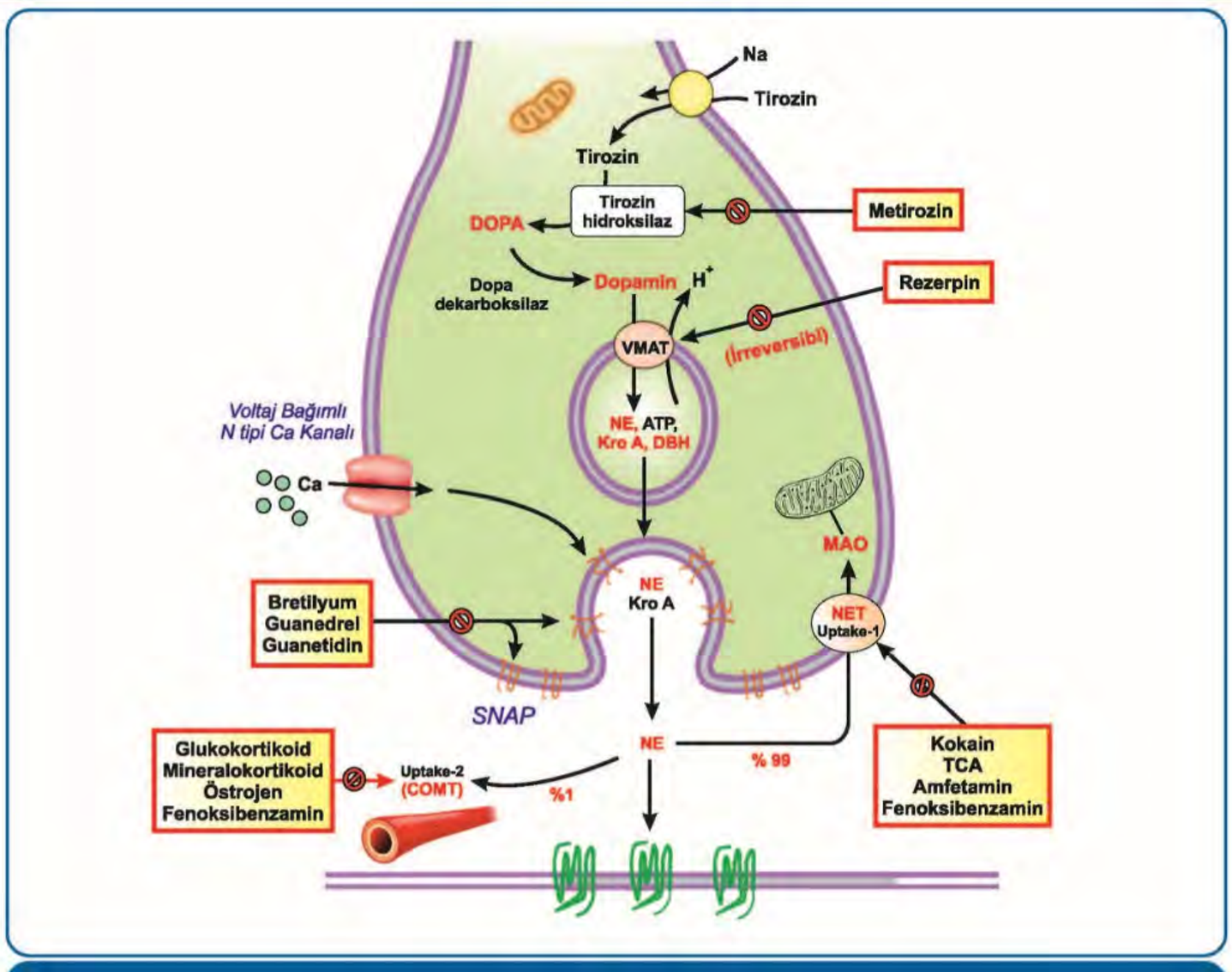
Notumuz yanlış olan bir seçeneği eletiyor.

Temel Bilimler 35. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 063

ADRENERJİK İLETİM



Katekolamin sentez yolağı



Adrenerjik sistem
(**VMAT**: Veziküler monoamin taşıyıcı, **NE**: Norepinefrin, **NET**: Norepinefrin taşıyıcı, **DBH**: Dopamin beta hidroksilaz)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi nörotransmitter sentezinde <u>kullanılmaz</u>?

A) Glutamik asit
B) Histidin
C) Tirozin
D) Valin
E) Triptofan

Doğru Cevap:D

Tek tek gideceğiz, bu sayfada **tirozinden dopamin, glutamik asitten GABA, triptofantan seratonin** sentezlendiği BOLD verilmektedir.

Temel Bilimler 35. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 238

- Dopamin, **tirozin** aminoasidinden sentezlenmekte olup etkisi genellikle **inhibisyon**dur.
- **Akson**ları **korpus striatum**da sonlanan **substansiya nigra**daki **nöron**lardan salınmakta olup **motor kontrol**de görev alır. **Bazal ganglion**lardaki **dopamin** reseptörleri **yaş** ile sürekli **azalır.**
- **Ventral tegmental alan** kaynaklı nöronlardan da serbestlenmekte olup **nükleus akkumbens** ve **limbik subkortikal** alanlara dallar verir. **Ödüllendirme, bağımlılık** ve **şizofreni**de görev alır.
- **Hipotalamus**tan da salınıp adenohipofizden **PRL** sekresyonunu **inhibe** eder.
- **MAO** ve **COMT** enzimi ile metabolize edilmekte olup yıkım ürünü homovanilik asit'tir.
- **D2** reseptörlerinin **aşırı uyarılması, şizofreni** ile ilişkilidir.
- **D3** reseptörleri, **nukleus akkumbens**'te yaygın bulunur.

Temel Bilimler 35. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 238

- Esansiyel **triptofan**ın **dekarboksilasyon**u ile oluşmakta olup **pineal** bezde **melatonin**e çevrilir.

...na duyarlıdır.

...5-HT)

- **SSS**'de **hipotalamus, limbik** sistem, **neokorteks, serebellum** ve **spinal kord** arasında **bağlantı** sağlayan orta hattaki **Raphe nükleus**da bulunur.
- **Trombosit, miyenterik pleksus** ve **enterokromafin** hücrede yüksek konsantrasyonda bulunur.
- **MAO-A** enzimi ile metabolize edilir.
- **Spinal ağrı yol**larında (**periaquaduktal gri madde**) **inhibitor** etkili ağrının SSS'e geçmesini bloke eder.
- **Isı** ve **kan basıncı** regulasyonunda rol oynar.
- **ACTH** ve **PRL** salınımını artırırken **GnRH** salınımını **inhibe** eder. Anorgazmi oluşturur.
- **Duygudurum**un kontrolü, **normal ruhsal davranış**ın sürdürülmesi ve **uyku**yla ilişkilidir.

Serotonin Reseptörleri

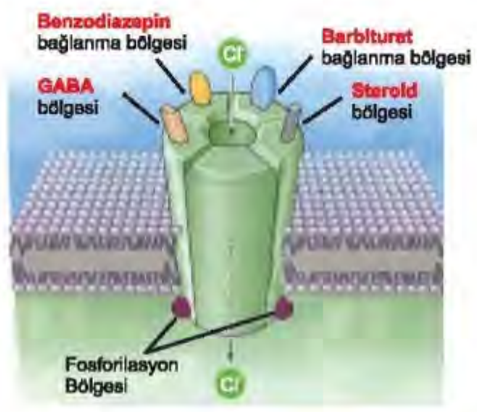
- 5-HT1A **anksiyolitik etki**den sorumludur.
- 5-HT1D **migren** patogenezinde görev alır (**Sumatriptan** türevleri).
- 5-HT2A **trombosit agregasyon**u ve **düz kas kasılma**sında rol oynar.
- 5-HT2C hasarında **leptin** yanıtı **normal** olduğu halde **artmış yiyecek alımı**na bağlı **obezite**
- 5-HT3 **area postrema** ve **gastrointestinal sistem**de bulunup **kusma** ile ilişkilidir.
- 5-HT4 SSS ve GİS'te (sekresyon ve **peristaltizm**i artırır) bulunur. kusmayla ilişkilidir
- 5-HT6 antidepresanlara kuvvetli afinitesi vardır.
- 5-HT6 ve 5-HT7 limbik sistemde yaygın bulunur.

- **Şizofrenide negatif semptom**lara katkı sağlar.
- **LSD (Lizerjik asid dietilamin)** serotonin reseptörlerine (**5HT2**) bağlanarak halusinojen etki yapar.
- **Eksikliğ**inde **depresyon, ambivalans** eğilim, **uykusuzluk** ve **OKB** oluşabilirken **fazla**lığında **migren krizi** ve **öfori oluşabilir.**

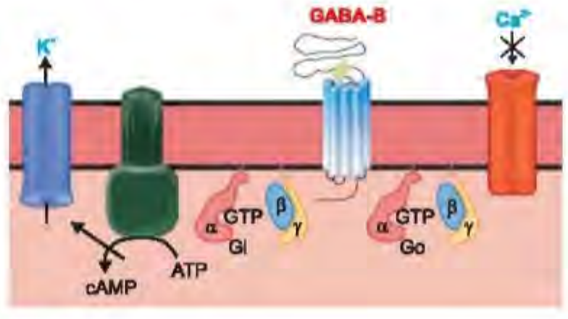
GABA (GAMA AMİNO BÜTİRİK ASİD)

Temel Bilimler 35. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 238

- **Glutamik asit dekarboksilaz** ile **glutamat**tan **sentez**lenir.



- **GABA-A** ve **GABA-C** Cl^- iyon kanalı iken **GABA-B Gi** kenetli reseptör olup **adenilat siklaz inhibisyonu** yoluyla K^+ **kanal**ını **açar** ve G_0 aracılığı Ca^{+2} **girişi**ni önler. Cl^- **girişi**, K^+ **çıkışı** ve Ca^{+2} girişinin **azalma**sı ile **hiperpolarizasyon (IPSP)** izlenir.
- GABA-A ve GABA-B SSS'de yaygın iken **GABA-C retina**da bulunur. GABA-C reseptörü retinada hücre iskeletine **MAP-1B** proteini ile bağlanır.
- **Benzodiazepin, GABA-A** aracılı Cl^- iletimini **potansiyalize** edip **anksiyolitik, sedatif, antikonvülsan** ve **kas gevşetici** etki oluşturur.
- **Barbituratlar** ve **alkol** de Cl^- kanalı üzerinden Cl^- iletimini arttırır.



Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi nörotransmitter sentezinde <u>kullanılmaz</u>?

A) Glutamik asit
B) Histidin
C) Tirozin
D) Valin
E) Triptofan

Doğru Cevap:D

Tek tek gideceğiz, önceki **tirozinden dopamin, glutamik asitten GABA, triptofantan seratonin** sentezlendiği BOLD verilmişti, bu sayfada da **histidinden histamin** sentezlendiği verilmekte **4 seçenek cevaplanmakta**dır.

GLUTAMAT

- **Alfa ketoglutarat**tan **GABA transaminaz**la **ve glutamin**den **glutaminaz** ile **sentez**lenir.
- Birçok duysal yolda ve kortekste serbestlenen glutamat **Na^+ bağımlı glutamat taşıyıcı**sıyla **presinaptik nöron**a geri alınırak ve sinaps çevresindeki glialara taşınarak etkisi sonlandırılır.
- Daima **eksitasyon**a neden olur.
- **Nöron**u aşırı **uyarıp** öldürebilen **eksitotoksin** olup **iskemi, anoksi** ve **hipoglisemi**de artar.

Metabotropik Reseptör (mGluR)

- **SSS** yaygın olup özellikle **hipokampus** ve **serebellum**da **sinaptik plastisite** oluşumuna katılır.
- **Gq** yada **Gi** kenetli reseptörler olup **mGluR2,4,6,8 presinaptik, mGluR1,5 postsinaptik** bölgelere yerleşmiştir.

İyonotropik Reseptör

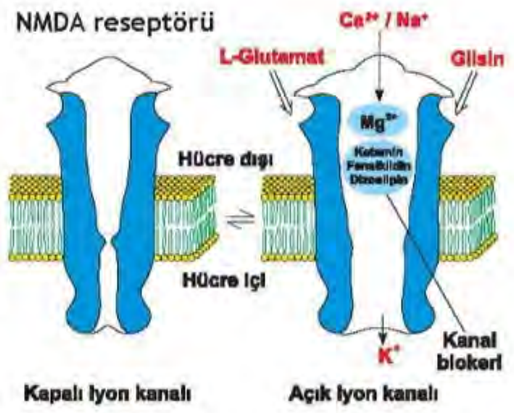
- **AMPA** (GluR5,6,7 KA1,2Aminohidroksi-metilizoksazol-proprionik asit, **Quisqualat**)
- **NMDA (NR1,2A,2B,2C,2D N-Metil-D-Aspartat).**
- **SSS'**deki **tüm nöron**lar hem **AMPA** hemde **NMDA** reseptörleri içerir.

AMPA ve Kainat Reseptör

- **Kainat** (**GluR1,2,3,4 deniz yosunu**ndan yalıtılmış **asit**) reseptörü **GABA** serbestleyen **sinir uç**larında **presinaptik** olarak yerleşir. **Nöron** ve **glia**larda bulunur.
- **AMPA** (GluR5,6,7 KA1,2Aminohidroksi-metilizoksazol-proprionik asit, **Quisqualat**)
- **Na^+ K^+ kanalı** olup açılması ile **Na^+ içeri, K^+ dışarı** çıkar ve **depolarizasyon (EPSP)** izlenir.

NMDA Reseptörü

- **NMDA (NR1,2A,2B,2C,2D N-Metil-D-Aspartat) sadece nöron**da bulunur.
- **Na^+-K^+-Ca^{+2}** katyon iyon kanalı olup glutamata ek olarak **Glisin** reseptöre bağlanınca kanal **açılır.**
- **Serebral iskemi**de aşırı **glutamat** salınımı ve **NMDA** aktivasyonu oluşup içine aşırı **Ca^{+2} girer** ve **iskemi**ye bağlı **nekroz** gelişir (Glutamat **eksitotoksisite**si).
- **Hipokampus**ta NMDA reseptörleri **LTP** oluşturmakta olup **uzun süreli bellek** ve **öğrenme** mekanizmalarından sorumludur.
- **Mg^{+2}**, **fensiklidin**, MK-801 (dizosilpin maleat), **ketamin NMDA** reseptörünü **bloke eder.**



- Mg voltaj bağımlı blokaj yapmakta olup, NMDA'dan Mg'un ayrılması için önce AMPA/Kainik asit reseptörlerinin depolarizasyon yaratması gerekmektedir.

GLİSİN

- **SSS**'de hem **eksitatör** hem de **inhibitör** etkisi vardır.
- **Medulla spinalis** sinapslarında ve **beyin sapı**nda **inhibitör ara nöron**dan salınıp **Cl^-** iletkenliğini **arttırıp** etki gösterir.

Temel Bilimler 35. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 239

arında **medulla spinalis** düzeyinde **inhibisyon**

HİSTAMİN

- **Histidin aminoasidi**nin **dekarboksilasyon**u ile sentezlenir.
- **Histaminerjik nöron gövde**leri **posterior hipotalamus tuberomamiller** nükleus**da,** aksonları **serebral korteks, medulla spinalis ve tüm beyne yayılır. SSS**'de **uyanıklık, tansiyon,** ağrı eşiği, cinsel davranış ve adenohipofiz hormon salgısının düzenlenmesinde görev alır.
- **Bazofil** ve **mast granül**leri **histamin** içermekte olup histamin **kapiller geçirgenliği artırır.**
- **H1** reseptörü **Gq kenetli, H2** reseptörü **Gs kenetli**dir.
- **H3** reseptörü **presinaptik** olup **Gi** üzerinden histamin salınımını **inhibe** eder.
- **H4** reseptörü i**mmun sistem** hücrelerinin **düzenlenme**sinde rol oynar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Yağ dokusundan salınan bir adipokin olan leptinin aşağıdakilerden hangisinin yapımını uyararak iştahı baskılaması <u>en olasıdır</u>?

A) Alfa-MSH (Melanosit stimüle edici hormon)
B) Nöropeptit Y
C) Ghrelin
D) GLP-1 (Glukagon benzeri peptit-1)
E) Kolesistokinin

Doğru Cevap:A

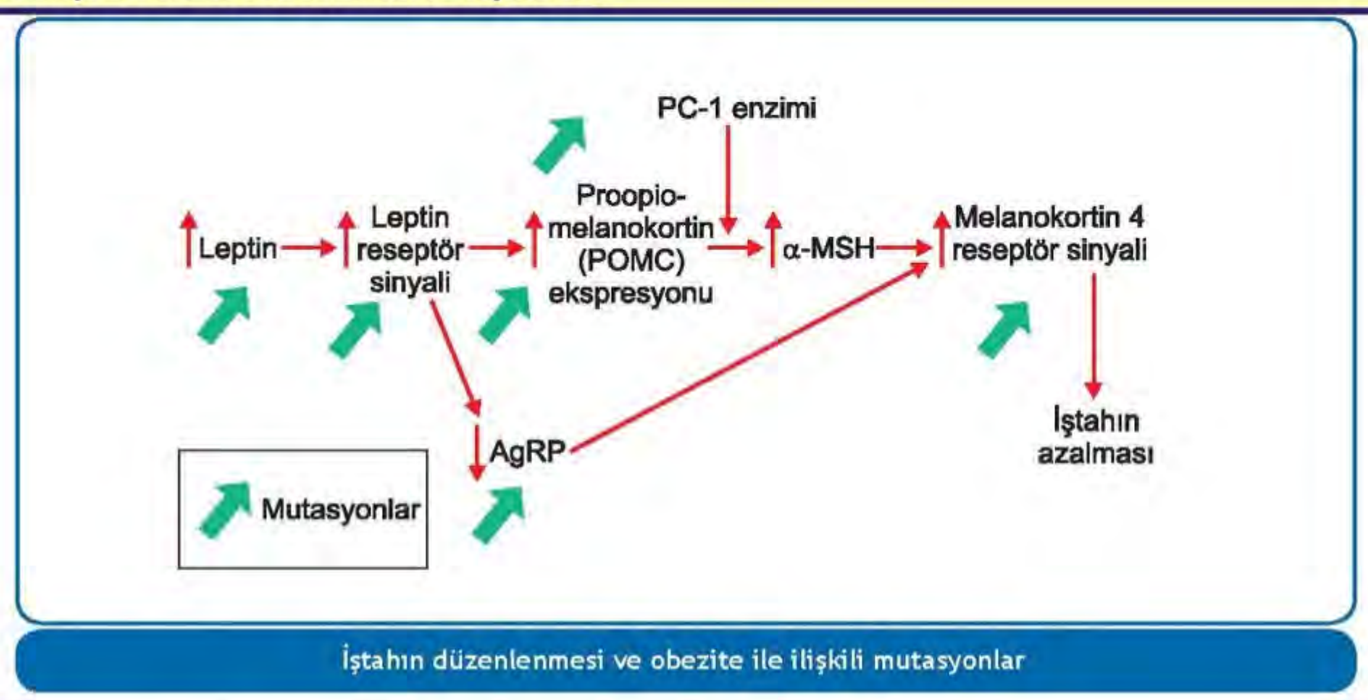
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **İştahın düzenlenmesi ve obezite ile ilişkili mutasyonlar**

İştahın Düzenlenmesi	
İştahı arttıran maddeler	İştahı azaltan maddeler
•Nöropeptid Y (NPY)	•Melanosit stimüle edici hormon-alfa (α-MSH)
•Melanosit konsantre edici hormon (MCH)	•Kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART)
•Agouti ilişkili peptit (AgRP*)	•Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)
•Oreksin	•Serotonin
•Endokanabinoid	

Temel Bilimler 36. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 360



İştahın düzenlenmesi ve obezite ile ilişkili mutasyonlar

☑ **Kilo artışına neden olan ilaçlar**

- Antidiyabetikler (insülin, sülfonilüre, thiazolidinedionlar)
- Steroid hormonlar
- Antipsikotik ilaçlar (klozapin, olanzapin, risperidon)
- Duygudurum düzenleyiciler (lityum)
- Antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, paroksetin, mirtazapin)
- Antiepileptik ilaçlar (valproik asit, gabapentin, karbamezapin)

☑ **Kilo artışına neden olan endokrinopatiler**

- Cushing sendromu
- Hipotiroidizm
- İnsülinoma
- Polikistik over sendromu
- Hipotalamik hasar (kraniofarenjiom)

İLGİLİ NOTLAR

Leptin ile çekilen tetiğin sonucunu görmekteyiz, alfa MSH artışı...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Yağ dokusundan salınan bir adipokin olan leptinin aşağıdakilerden hangisinin yapımını uyararak iştahı baskılaması <u>en olasıdır</u>?

A) Alfa-MSH (Melanosit stimüle edici hormon)
B) Nöropeptit Y
C) Ghrelin
D) GLP-1 (Glukagon benzeri peptit-1)
E) Kolesistokinin

Doğru Cevap:A

Beslenmeyi Etkileyen GIS Hormonları

Ghrelin

- **Ghrelin mide boşalınca** esas olarak **Ghrelin** hücrelerinden, az düzeyde ince bağırsaktan salınıp **iştahı artırır**.
- Kan ghrelin düzeyi **açlık**ta **yükselir**, yemekten hemen
- **Prader Willi** sendromunda **Ghrelin**in **aşırı üretimi ko**

Leptin

- **Beyaz yağ doku**su miktarı artınca, **beyaz yağ doku**dan salınıp, hipotalamik leptin reseptörlerini uyararak; **beyaz yağ depo**lanmasını **azaltır**, **NPY** ve **AGRP** gibi oroksijenik madde sentezini **azaltır**, **POMC** nöronlarını **aktifler**, **CRH** sentezini **artırır**, **sempatik aktivite**yi **artır**arak **metabolizma hızı** ve enerji tüketimini **artırır**, **enerji depolanma**sını ve **iştahı azaltır**.
- Leptin, **insülin salınımını da azaltır.**
- **Leptin reseptör**lerinde **hasar** olursa **hiperfaji** ve **morbid obezite** gelişir.

Kolesistokinin (Tokluk Faktörü, Anoreksin)

- **Duodenum**a giren **lipide cevaben salgı**lanır. Hipotalamusta **melanokortin yolu**nu **aktif**leştirerek **beslenme**yi **azaltır**.

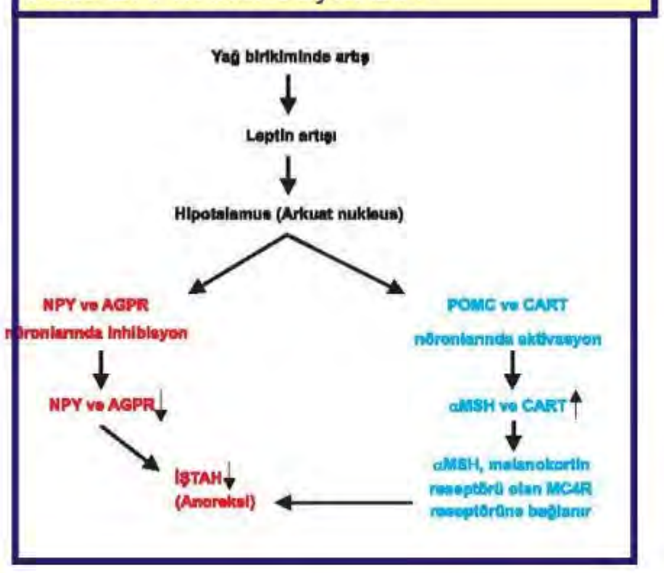
Glukagon Benzeri Peptid (GLP) ve İnsülin

- **İnce bağırsak**ta **besin**in bulunması **GLP** salgısını uyarır, bunu takiben **pankreas**tan **insülin**in **sentezi** ve **salgısı artar**. **GLP-1 azaltır** ve **insulin iştahı artırır.**

Peptid YY

- **Besine cevaben** (özellikle **yağ)** GIS'in her tarafından salgılanır ancak özellikle **ileum** ve **kolon**dan salgılanır. **Gıda**nın **sindirilme**sinden **1-2 saat** sonra kanda **pik** yapıp iştahı azaltır.

Temel Bilimler 36. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 255



Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

- Vücut yağ içeriğini göstermekte olup formülü: **VKİ = Ağırlık/ Boy^2 (kg/m^2)**

Vücut Kitle İndeksine Göre Sınıflama

Sınıf	VKİ değeri
Normal	18.5-24.9
Preobez	25.0-29.9
Obez sınıf 1	30.0-34.9
Obez sınıf 2	35.0-39.9
Obez sınıf 3	> 40.0

Obezite Genetik Ilişkisi ve Tedavi

Obezite **%20-25** oranında **genetik** kökenli olup **üç monojenik** (tek gen) nedeni vardır.

- **Melanokortin 4 geni (MCR-4) mutasyonu (en yaygın** monojenik şekil)
- Leptin geni mutasyonu (doğuştan leptin eksikliği)
- **Leptin reseptörü mutasyonu**

Obezite Tedavisi

- **Lorcaserin POMC ekspresyonunu kolaylaştırıp serotonin reseptörlerini aktive** eder.
- **Amfetaminler** beyindeki **beslenme merkezlerini doğrudan inhibe** eder.
- **Sibutramin sempatomimetik** etkili olup **besin alımını azaltır** ve **enerji tüketimini artırır.**
- **Orlistat, lipaz inhibitörü** olup yağların **bağırsak**lardaki **sindirimini azaltır.**

iştah
ktaki temel
a-MSH'ı
olduğu, görsel
ile illustre edilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 37

37. Yapısında seramide bağlı, sialik asit ve N-asetilgalaktozamin içeren lipid aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sfingomiyelin
B) Gangliozid
C) Globozid
D) Galaktozilseramid
E) Kardiyolipin

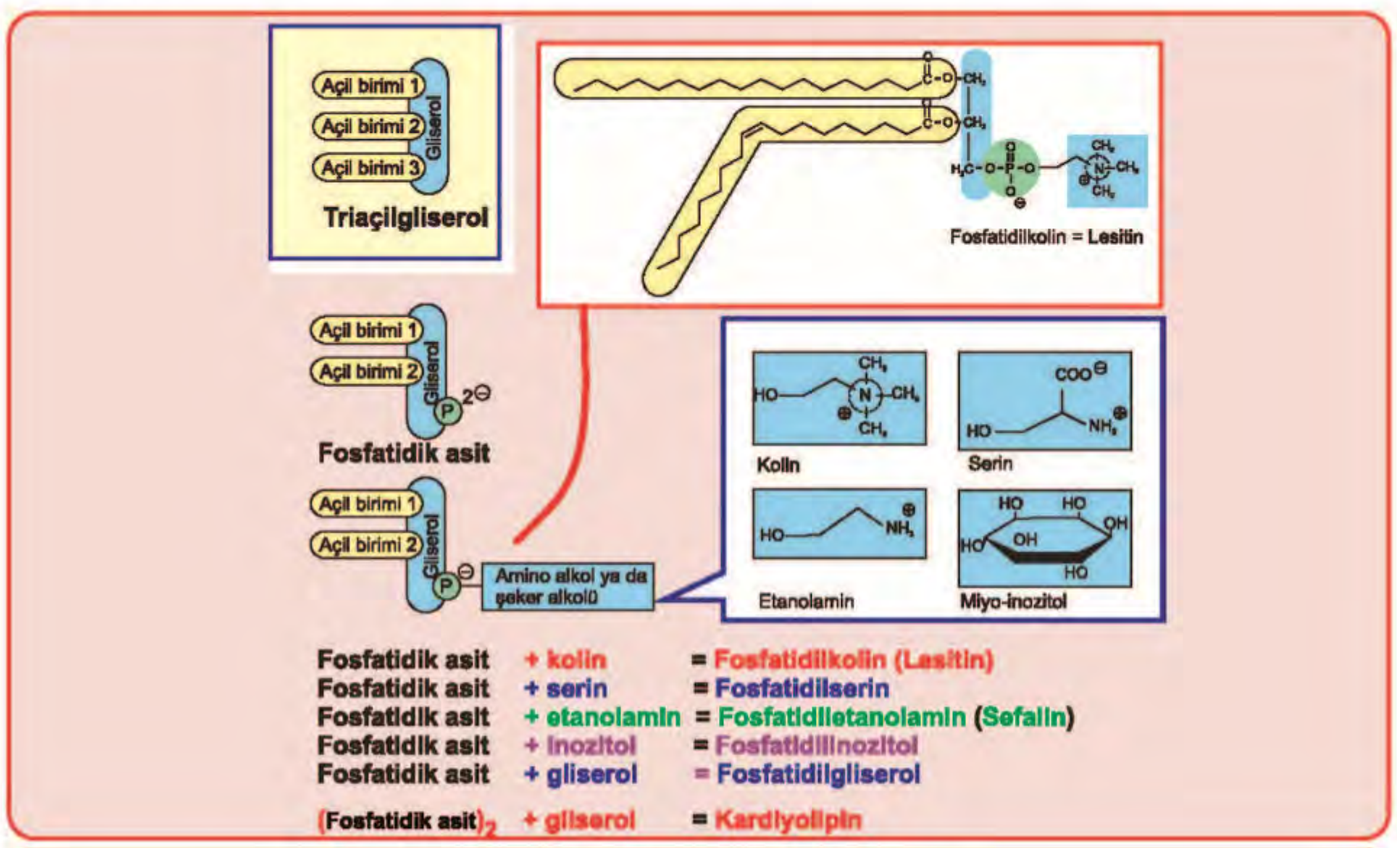
Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

FOSFOLİPİT VE SFİNGOLİPİTLER

- Fosfolipitler genel olarak **fosfodiester köprüsü** ile **diaçilgliserol** ya da **sfingozine bağlanmış** bir **alkolden** oluşan polar, iyonik ve amfipatik bileşiklerdir..
- Membranlarda en çok bulunan lipit türü fosfolipitlerdir.
- Membran dışındaki fosfolipitlerin, vücutta başka rolleri de vardır.
  - ✓ Safra içerisinde, akciğer sürfaktanında, lipoproteinlerin yapısında, sinyal iletimi vb. görevleri vardır.
- **Fosfatidik asit**, triaçilgliserol sentezi sırasında da oluşan bir ara ürün olup **gliserolden türeyen en basit fosfogliserittir.**
- Fosfatidik asit üzerine gliserol, inozitol, etanolamin, serin ve kolin gibi birimler eklenerek değişik fosfogliseritler sentezlenir (Şekil 3-25).



Şekil 3-25. Fosfogliseritler ve yapıları

- Gliserol yerine bir amino alkol olan sfingozin içeren maddelere **sfingolipitler** denir.
- Sfingozin üzerinde değişik molekküllerin bağlanacağı iki bölge bulunur.

Temel Bilimler 37. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 075



Şekil 3-26. Sfingolipitler ve yapıları

İLGİLİ NOTLAR

Şekilde görüldüğü üzere içinde **"Siyalik asit"** bulunduran tek sfingolipit **gangliozittir**.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 37

37. Yapısında seramide bağlı, sialik asit ve N-asetilgalaktozamin içeren lipid aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sfingomiyelin
B) Gangliozid
C) Globozid
D) Galaktozilseramid
E) Kardiyolipin

Doğru Cevap:B

Globosit:

Temel Bilimler 37. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 077

Gangliozid:

- Globosit üzerine bir veya daha fazla **nöraminik asit (NANA) (siyalik asit)** ~~bağlanınca oluşan yapıdır.~~ oluşan yapıdır. Membran lipidleri içerisinde **suda çözünürlüğü en yüksek olan gangliozidlerdir.**

GMn olarak adlandırılan Gangliosid'te;

- G, Gangliosid'i temsil eder.
- M, Sialik Asit içerdiği için Monosialo'yu temsil eder.
- n, kromatografik göçmeye dayalı olarak atanan numarayı temsil eder.
- Gangliosidler, beyinde bol bulunur.

GM3 Gangliosid

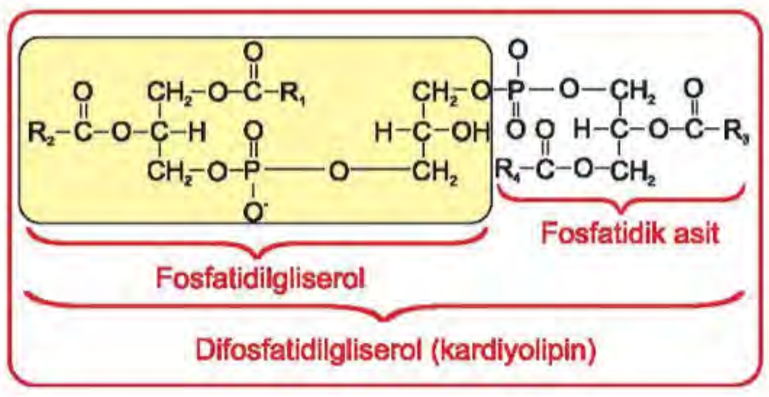
- Dokularda bulunan **en basit gangliosid GM3**'tür.
- Seramid + Glukoz + Galaktoz + NANA

GM1 Gangliosid

- GM3 Gangliosid'den daha karmaşıktır
- GM3 Gangliosid'den türetilmiştir
- İnsan bağırsağında **Kolera toksini için reseptör** olduğu bilinir.

Kardiyolipin (Difosfatidil gliserol)

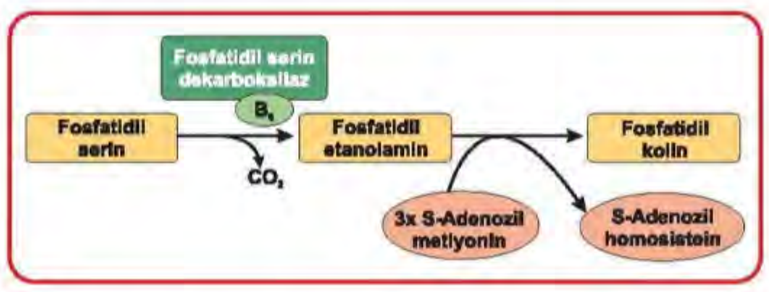
- **İki** molekül **fosfatidik asit**in fosfat grupları aracılığı ile bir molekül gliserolle birleşmesi sonucunda meydana gelir.
- Kardiyolipin oranı **en fazla** olan membran, **mitokondri iç zarı**dır.
- Kardiyolipinin **apopitozda** rol aldığı düşünülüyor.
- Kardiyolipin insanlarda **antijenik** özelliğe sahip tek fosfolipittir.
- Yapısında **2 fosfat, 2 fosfatidik asit, 3 gliserol** ve **4 yağ asiti** içerir.



- Antifosfolipit antikorlar, çeşitli fosfolipit ve protein komplekslerini tanıyan heterojen otoantikorlar grubudur.
  - ✓ Örneğin; **lupus antikoagülanı** ve **antikardiyolipin antikorlar** bunlardan birkaç tanesidir.
- **Kardiyolipinin azalması** veya **yapısal değişikliği;** yaşlanma, kalp yetmezliği, hipotiroidi ve Bart sendromu gibi hastalıklardaki **mitokondri fonksiyon bozukluğundan sorumludur.**

Fosfatidilkolin (Lesitin)

- ✓ Membranda **en çok** bulunan fosfolipittir.
- ✓ **Safra yapısında** yer alan başlıca fosfolipittir.
- ✓ **Sürfaktan**ın yapısına **dipalmitoil fosfatidilkolin (dipalmitoil lesitin)** şeklinde katılarak **alveol yüzey gerilimini ayarlar.**



- ✓ Sürfaktanın doğuştan eksikliğinde, **neonatal respiratuar distres sendromu (NRDS)** diğer adıyla **hiyalen membran hastalığı** meydana gelir.
- Fosfatidilkolin yıkımı sırasında ortaya çıkan **lizofosfatidilkolin (lizolesitin)**, LDL oksidasyonu ile ilişkili olup **aterosklerozda** rol alır.
- Membranda bulunan **fosfolipitler asimetrik** yerleşimlidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 38

38. Kontrolsüz tip 1 diabetes mellitusu olan bir hastada sağlıklı kişilere göre aktivitesi daha fazla olan <u>en olası</u> enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) Glukokinaz
B) Serbest yağ asidi sentaz
C) Lipoprotein lipaz
D) Hormona duyarlı lipaz
E) Glikojen sentaz

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İnsülin salınımını azaltan faktörler:

- İnsülin sentez ve salınımı, **açlık** ve **travma periyodu** boyunca azaltılır. Bu etkiler başlıca **epinefrin aracılığı ile** sağlanır.
- Epinefrin;
  - ✓ **Stres, travma** ve **ağır egzersiz** sonucu **adrenal medulladan** salgılanır.
  - ✓ Epinefrin karaciğerden glukoz, yağ dokusundan yağ asidleri gibi enerji veren yakıtların hızlı bir şekilde mobilizasyonuna neden olur.
  - ✓ Aynı zamanda epinefrin, glukozla uyarılan **insülin salınım yolunu iptal edebilir**.
- Langerhans adacıklarının **delta** hücrelerinden salgılanan **somatostatin, insülin** ve **glukagon** salgılanması üzerine güçlü bir inhibitördür.
- Norepinefrin gibi **α-adrenerjik** nörotransimitterler, **α2-adrenerjik** reseptör **aracılığı ile** salgıyı inhibe ederler.
- **Diazoksit, vinblastin, kolşisin, fenitoin, β-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri** gibi bazı ilaçlar insülin salınımını azaltırlar.
- **Streptozosin** (nitrozüre grubu ilaç) ve **alloksan, selektif** olarak pankreasın **Langerhans adacıklarında beta** hücrelerini **parçalar.**

Tablo 8-4. İnsülinin etki ettiği metabolik yollar

İnsülinle hızlanan anabolik olaylar (= Glukagon ile yavaşlayan olaylar)	İnsülin ile yavaşlayan katabolik olaylar (= Glukagon ile hızlanan olaylar)
• Yağ dokusuna glukoz girişi	• Karaciğerde yağ asit yıkımı

Temel Bilimler 38. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 255

Tablo 8-5. İnsülinin etki ettiği başlıca enzimler

İnsülinin etkinliğini arttırdığı enzimler ve anabolik olaylar (Glukagonla inhibe olan enzimler)	İnsülinin etkinliğini azalttığı enzimler ve katabolik olaylar (Glukagonla aktive olan enzimler)
• Glikojen sentaz → Glikojen sentezi • Pirüvat dehidrojenaz → TCA döngüsü • Glukokinaz, Fosfofruktokinaz-1, Fosfofruktokinaz-2, Pirüvat kinaz } Glikoliz • Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz → Heksoz monofosfat yolu • Asetil-KoA karboksilaz, Sitrat liyaz } Yağ asidi sentezi • HMG-KoA redüktaz → Kolesterol sentezi • Lipoprotein lipaz → Yağ dokusunda TAG depolanması • Gliserol fosfat açiltransferaz → Yağ dokusunda yağ asit sentezi • MAP kinaz • Fosfoprotein fosfataz • Fosfodiesteraz	• Glikojen fosforilaz → Glikojenoliz • Pirüvat karboksilaz, PEP karboksikinaz, Fruktoz-1, 6-bifosfataz, Fruktoz-2, 6-bifosfataz, Glukoz-6-fosfataz } Glikoneojenez • Hormon sensitif lipaz → Yağ dokusunda lipoliz • Karnitin açiltransferaz, Protein kinaz A } Karnitin mekiği ile yağ asitlerin mitokondriye taşınması • Fosforilaz kinaz • HMG-KoA sentaz (mitokondriyal izoenzim) } Karaciğerde keton sentezi

İLGİLİ NOTLAR

Kontrolsüz diyabet demek insülin yok glukagon var demek. Aslında soru **"glukagon hakimiyetinde hangisi aktifleşir"** diye sormak istiyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 38

38. Kontrolsüz tip 1 diabetes mellitusu olan bir hastada sağlıklı kişilere göre aktivitesi daha fazla olan <u>en olası</u> enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) Glukokinaz
B) Serbest yağ asidi sentaz
C) Lipoprotein lipaz
D) Hormona duyarlı lipaz
E) Glikojen sentaz

Doğru Cevap:D

İnsülin Salgılanmasını Etkileyen Faktör	
Uyaran	İnhibe eden
Glikoz, mannoz	2-Deoksiglikoz, mannoheptüloz
B agonist, asetilkolin	**B bloker** (propranolol), **α agonist** (noradrenalin, adrenalin)
GIP, GLP-1 [7-36], gastrin, sekretin, CCK, glukagon	**Somatostatin**, Leptin, insülin
Teofilin, sulfonilüre	**Galanin, Diazoksit, Tiazid, Fenitoin, Alloksan**
Amino asit (lösin, arjinin, diğerleri)	**K⁺ kaybı**
cAMP ve çeşitli cAMP üreten madde	
B-Ketoasit	

İnsülin Etki Mekanizması

- ✓ İnsülin reseptörü, **2 alfa** ve **2 beta** alt üniteden oluşan bir **tetramer** olup insülin alfa alt birimine bağlanırken **beta** alt birim **tirozin kinaz** aktivitesine sahiptir.
- ✓ İnsülin reseptöre bağlanınca reseptör önce otofosforile oluş, sonra hücre içi proteinleri fosforiller/defosforiller.
- ✓ Adipokinlerden **TNF-a** ve **Rezistin** insülin direncini **artırır**ken, **leptin** ve adiponektin **azaltmakta**dır.

Genel Etkileri

- Hücre **büyüme**sini sağlar.

Protein Metabolizmasına Etkisi

- **Protein sentez**ini ve **depo**lanmasını hızlandırır.
- **GH**'un, **büyüme**yi hızlandırıcı özellikleri üzerine **sinerjistik** etki gösterir.

Temel Bilimler 38. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 183

- **Lipoprotein lipazı aktive, hormon duyarlı lipazı inhibe** edip **TAG yıkımını azaltır**.
- **FFA** ve **gliserol fosfat sentez**ini arttırır. TAG yıkımını azaltır.
- **İnsülin eksikliğ**inde yağların aşırı kullanımı **ketozis** ve **asidozis** oluşturabilir.

Kas Dokudaki Etkisi

- **Glukoz, K^+, aminoasit** ve **keton cisim**leri **uptake**'ini arttırır.
- **Glikojen** ve **protein sentez**ini arttırır. **Protein yıkımını** ise **azaltır**.

Temel Bilimler 38. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 183

- **Glukokinaz** ve **hekzokinaz** aktivitesini **arttırır** (biyokimyada hekzokinazı değiştirmez).
- **Lipit, protein** ve **glukojen sentez**ini arttırır.
- **Glukoneogenez**i ve **glukoz serbestleşme**sini **azaltır**.

Zamana Bağlı Etki

- **Saniyeler** içerisinde **(çok hızlı)**

Temel Bilimler 38. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 183

take'ini **arttırır**.

- ✓ **Glukojen** sentezi ve **glikolitik enzim aktivasyon**u
- ✓ Glukojen fosforilaz ve glukoneonez inhibisyonu

- **Saatler içerisinde (gecikmiş)**
  - ✓ **Lipogenik** ve diğer enzim mRNA sentezi

Tip I DM, insülin eksikliği glukagon fazlalığı olup, insülin yolağının tam tersi düşünüldüğünde tüm seçenekler **BOLD** olarak cevaplanmaktadır. Özellikle de hormon duyarlı lipaz ve lipoprotein lipaz ilişkisi... **İnsülinin inhibe ettiği enzim hormon duyarlı lipaz olup özellikle** bold verilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. Elli yaşındaki kadın hastanın serum analizinde bulunan yüksek sT4, yüksek sT3 ve düşük TSH sonuçlarının aşağıdakilerden hangisini düşündürmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Graves hastalığı
B) Toksik tiroid adenomu
C) Subklinik hipertiroidi
D) Postviral tiroidit
E) Toksik multinodüler guatr

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

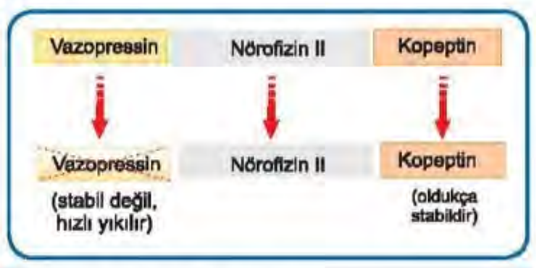
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

3a. Sıvı kısıtlaması ve Desmopressin testi

- ✓ Sıvı kısıtlaması ile idrar osmolaritesi belirgin artıyor → **Primer polidipsi**
- ✓ Sıvı kısıtlaması ile idrar osmolaritesinde belirgin değişiklik yok → **Desmopressin testi** yapılır:
  - ➢ İdrar osmolaritesi belirgin artıyorsa → **ADH eksikliği**
  - ➢ İdrar osmolaritesinde belirgin değişiklik yoksa → **ADH direnci**

3b. Kopeptin düzeyi (sıvı kısıtlaması olmadan)

- ✓ > 21.4 pmol/L → **ADH direnci**
- ✓ < 21.4 pmol/L → Hipertonik salin verilir (Na > 150 mEq/L hedeflenir)
  - ➢ Kopeptin > 4.9 → **Primer polidipsi**
  - ➢ Kopeptin < 4.9 → **Santral DI**



- ADH'nın öncülünden kırpılarak meydana gelen **copeptin**, ADH ile benzer miktarda salınır.
- Santral ve nefrojenik DI ayrımında kullanılan bir belirteçtir.
- Normalde ADH hızla yıkıldığı için tanıda pek kullanılamaz, ancak copeptin nispeten **yıkıma dayanıklıdır**.
- Santral DI'da **düşük** nefrojenik DI'da **normal veya yüksektir**.

☑ **Tedavi:**

- **Santral diabetes insipidus: Desmopressin** (oral, nazal, enjeksiyon).
  - ✓ ADH'nin sentetik analoğudur. V2 reseptörlerine selektif bağlanarak antidiürez etki oluşturur.
  - ✓ ADH'ye göre yıkıma **daha dirençli** ve **daha uzun** etkilidir.
- **Nefrojenik diabetes insipidus:**
  - ✓ **Yeterli sıvı alınması** ana tedavidir.
  - ✓ **Tuz kısıtlaması** önerilebilir.
  - ✓ **Tiazid** grubu diüretikler kullanılabilir (volüm kontraksiyonu ve akuaporin-2 artışı sağlar).
  - ✓ **İndometazin** gibi NSAİİ'ler poliüri ve polidipsiyi azaltmada yardımcı olabilirler.
  - ✓ **Lityuma** bağlı gelişen DI'da **amilorid** kullanılır.
  - ✓ Bazen yüksek doz desmopressine cevap verir.
- **Psikojenik polidipsi:** Su kısıtlaması, **GLP-1 analogları** (Sıvı alımı, idrar miktarı ve susama hissini azaltabilir)
- **Gestasyonel diabetes insipidus: Desmopressin** kullanılabilir.

TİROİD HORMONLARI VE HASTALIKLARI

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE DİĞER TANI YÖNTEMLERİ

☑ **Tiroid Hormon Düzeyleri:**
Total T3, total T4, serbest T3, serbest T4

☑ **TSH düzeyi**

Sekonder/tersiyer hipotiroidi ayrımında **TRH testi** yapılır ve TSH yanıtına bakılır.
✓ **Sekonder** hipotiroidi: TSH yanıtı **yok**
✓ **Tersiyer** hipotiroidi: TSH yanıtı **var**

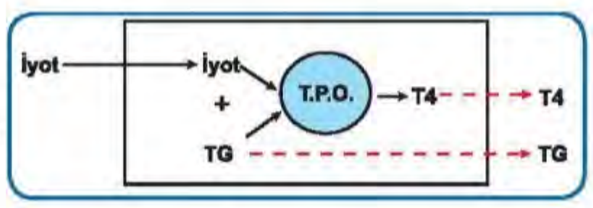
Tiroid fonksiyon testleri ile ilgili örnekler

Hipotiroidi	Hipertiroidi
Temel Bilimler 39. soru Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 313	
T3 ve T4 Normal, TSH yüksek: **Subklinik**	T3 ve T4 Normal, TSH düşük: **Subklinik**

Tirotoksikoz nedenleri: Aşırı sentez, Tiroidit, Dışardan alım

☑ **Tiroglobulin**

- **Endojen ve ekzojen tirotoksikoz ayrımında** kullanılır.
- **Ekzojen tirotoksikoz** (dışarıdan alımı / tirotoksikoz factitia) da serumda tiroglobülin düzeyi **düşüktür**.



İLGİLİ NOTLAR

Bu soru sınavda alışılan sıralama doğrultusunda **Biyokimya** bloğu içinde gelmesine rağmen, Konu ve ders bütünlüğü açısından **Dahiliye** sorusu olarak değerlendirilmiştir. Ve Tüm Tus Soruları kitabında **Dahiliye** soruları arasına yerleştirilmiştir.

Referansımız yanlış cevabı nokta atış gösteriyor subklinik tiroid patolojilerinde TSH değil, T3 ve T4 normaldir

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. Elli yaşındaki kadın hastanın serum analizinde bulunan yüksek sT4, yüksek sT3 ve düşük TSH sonuçlarının aşağıdakilerden hangisini düşündürmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Graves hastalığı
B) Toksik tiroid adenomu
C) Subklinik hipertiroidi
D) Postviral tiroidit
E) Toksik multinodüler guatr

Doğru Cevap:C

GRAVES HASTALIĞI (TOKSİK DİFFÜZ GUATR)

- Tüm olguların %60-80'inden sorumludur. **Hipertiroidinin en sık nedeni**dir.
- Kesin nedeni bilinmeyen **otoimmün** bir hastalıktır. Güçlü bir ailesel yatkınlık söz konusudur. **Kadınlarda daha sık** (2-3 kat) görülür. En çok 20-40 yaş arası kadınlar etkilenir.
- **Graves triadı:** Tirotoksikoz, diffüz guatr, tiroid dışı bulgular (oftalmopati, dermopati [pretibial miksödem], tiroid akropati, jinekomasti ve vitiligo gibi)
- Graves hastalığında tiroid bezi **diffüz** olarak büyür ve vaskülaritesi artar.

Klinik

- Tirotoksikozla birlikte ekstratiroidal tutulum tanı koydurucudur.
- Tirotoksikoza bağlı olarak sıcak intoleransı, artmış terleme, susama, kilo kaybı, çarpıntı, sinirlilik, bitkinlik, hiperkinezi, tremor görülür. En sık GİS belirtisi artmış bağırsak motilitesi ve ishaldir. Kadınlarda amenore, düşük insidansında artış gözlenir. Yaşlılarda atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliği olur. Cilt sıcak ve nemlidir, koyulaşma olabilir. İnce tremor, kas kaybı, tendon reflekslerinde artış gözlenir.
- Oftalmopati % 25-50 civarında görülür.
- **Göz bulguları: Göz hareketlerinde kısıtlılık** ve **ağrılı göz hareketleri**, üst göz kapağında spazm ve retraksiyon …ği, proptozis ve eksoftalmus, konjunktivanın …oşlukta doku ödemi ve mukopolisakkarit …nakla) düzelmez.

Temel Bilimler 39. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 121

Tanı

- Klinik tablodan tanı konulabilir. **T3, T4 yüksek, TSH baskılanmıştır.**
- **Göz bulguları varsa tanı kesin**dir. **Göz bulguları yoksa I^{123} sintigrafisi** çekilmesi önerilir.
- Tiroid sintigrafisinde glandda diffüz büyüme görülür.
- **Anti-Tg** ve **anti-TPO** % 75 vakada yüksek bulunabilir ancak spesifik değildir. **Tiroid stimulan antikorlar** (TsAk/TRAb) ve **TSH reseptörüne karşı uyarıcı otoantikorlar**ın gösterilmesi **tanısal**dır.
- Oftalmopatinin değerlendirilmesi için orbita MR çekilmesi uygundur.
- **Radyoaktif iyot uptake değerleri de yüksektir** (% 45-90).

Tedavi

- Graves hastalığının klasik tedavi yöntemleri antitiroid ilaçlar, radyoaktif ^{131}I ile ablasyon tedavisi ve tiroidektomidir.
- **Uygulanacak tedavinin seçimini belirleyen kriterler:** Hastanın yaşı, hastalığın ciddiyeti, bezin büyüklüğü, eşlik eden patoloji, oftalmopatinin şiddeti, hastanın tercihi, gebelik arzusudur.
- **Geçmişte en sık uygulanan cerrahi tedaviydi.** Günümüzde cerrahi dışı seçenekler daha çok tercih edilmektedir.

Antitiroid ilaçlar

- Bazı hastalarda **medikal tedavi tek başına yararlı olabilir.** Tiyonamidlerle 1 veya 2 yıllık tedavinin ardından hastaların üçte birinde ilaç tedavisi kesilip uzun dönem remisyon sağlanabilir. Ne var ki hastaların çoğunda RAI veya ameliyat ile definitif tedavi gerekir.
- **Antitiroid ilaçlar genellikle radyoaktif iyot veya cerrahi tedavinin hazırlık aşamasında da kullanılır.**
- Taşikardi için **beta blokerler** eklenebilir.
- Süper doymuş potasyum iyodür (SSKI) içeren **lugol çözeltisi ameliyattan önce 7-10 gün süreyle** verilebilir. Tiroid kan akışını ve bezin damarlanmasını azaltmada ve ayrıca **Wolff-Chaikoff etkisi yoluyla hızlı bir şekilde ötiroid durumuna ulaşmada** yararlı olduğu düşünülse de, seçilmiş durumlarda kullanımları gerekmeyebilir.
- **Thiourea bileşikleri (propiltiyourasil = PTU) →** 8 saatte bir 100-200 mg başlanır. Maksimum doz 1600 mg'dır. En önemli yan etkisi **agranülositoz**dur.
- **Metimazol →** 8 saatte bir 10-30 mg başlanır. Antitiroid ilaçlar tiroid hormon sentezinin **her aşamasını inhibe eder.**
- **PTU ayrıca T4'ün periferde T3'e dönüşümünü de inhibe eder.** Her iki ilaç da plasentadan geçerek fötal tiroid fonksiyonlarını baskılar, süte de geçebilir.
- **Gebelerde özellikle ilk trimesterde metimazol kullanılması önerilmiyor, ilk trimester PTU, sonraki trimesterlerde metimazol kullanılabilir.**

Referansımız yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. Elli yaşındaki kadın hastanın serum analizinde bulunan yüksek sT4, yüksek sT3 ve düşük TSH sonuçlarının aşağıdakilerden hangisini düşündürmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Graves hastalığı
B) Toksik tiroid adenomu
C) Subklinik hipertiroidi
D) Postviral tiroidit
E) Toksik multinodüler guatr

Doğru Cevap:C

- Ameliyat sadece hipertiroidinin hızlı olarak kontrol edilmesi istendiğinde ve antitiroid ilaçların kullanılamadığı durumlarda uygundur. Hamile Graves hastalarında ameliyat relatif kontrendikedir. Ameliyat gerekirse doğru zamanlama **2. trimesterdir.**
- **Cerrahi tedavinin avantajı** hipertiroidinin, hızlı ve etkin olarak tedavi edilebilmesidir.
- Çoğu hastada **total tiroidektomiden sonra,** muhtemelen antijenik uyaran ortadan kalktığı için, **oftalmopatinin düzelebildiği, en azından stabilize olduğu** gösterilmiştir.
- **ATA ve AACE yönergelerine göre Basedow Graves için önerilen ameliyat total veya totale yakın tiroidektomi**dir.
- Tekrarlayan tirotoksikozda yaklaşım genellikle radyoaktif iyot tedavisidir.

TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR

- Genellikle **toksik olmayan multinodüler guatr** zemininde gelişir. Nodüllerden bazıları otonomi kazanarak fazla hormon üretmeye başlayabilir.
- **Yaklaşık olarak 5:1 kadın** / erkek oranıyla bir kadın üstünlüğüne sahiptir ve tipik olarak **50 yaşın üzerindeki yetişkinleri** etkiler.

Temel Bilimler 39. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 123

roidizm nedenidir.
arasında hipertiroidizmin en yaygın nedenidir.

- **T3 ve T4 yüksek; TSH baskılanmıştır. RAIU artar.**
- Sintigrafide **hiperaktif (sıcak) nodüller** ve **geri kalan tiroid bezinde süpresyon** saptanır.
- Bazı hastalarda **T3 tirotoksikozu** (serbest T4 normal, serbest T3 yüksek) saptanabilir.
- **Hipertiroidi kliniği Graves hastalığına benzemekle birlikte daha hafiftir** ve **tiroid dışı bulgular yoktur.**

Tedavi

- Ötiroid multinodüler guatr hastalarında **tirotoksikoz iyot içeren ilaçların verilmesi** ile tetiklenebilir (**Jod-Basedow fenomeni**).
- **Öncelikle hipertiroidi kontrol altına alınmalıdır.** Genelde antitiroid ilaçlarla uzun dönem remisyon sağlanamaz.
- Tedavide hem RAI hem de ameliyat uygulanabilir. **Ameliyat total veya totale yakın tiroidektomidir.**
- **Radyoaktif iyot tedavisi cerrahi riski yüksek olan çok yaşlı hastalarda kullanılabilir.**

TOKSİK ADENOM (PLUMMER HASTALIĞI)

- Hiperfonksiyonel tek bir nodül vardır.

Temel Bilimler 39. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 123

dınları etkiler.
azmdır. Toksik adenomların çoğu TSH reseptör genindeki somatik
tiroid nodülü ele gelir.

- **Sintigrafide tek sıcak nodül** görülür; **kalan tiroid dokusu süpresedir.**
- T3 ve T4 yüksek; TSH baskılanmıştır.
- **Hiperfonksiyon gösteren tek tiroid nodülünün malign olması nadirdir.**
- **Günümüzde perkütan ultrason kılavuzluğunda ablatif teknikler** toksik adenom ve bazı toksik multinodüler guatrlar için alternatif bir tedavi seçeneği olarak tanımlanmıştır.
- **Küçük nodüller** antitiroid ilaçlarla hipertiroidi kontrol altına alındıktan sonra radyoaktif iyotla tedavi edilir.
- **Genç hastalarda ve büyük nodülü olanlarda** lobektomi ve istmusektomi tercih edilir.

AMİODARON KAYNAKLI TİROTOKSİKOZ

- **Amiodaron**, atriyal veya ventriküler taşiaritmilerde sıklıkla kullanılan antiaritmik bir ilaçtır. Moleküler olarak amiodaron, %37 iyot içeren, T4'e yapısal benzerlik gösteren iyot bakımından zengin bir bileşiktir. Normal bir dozu günlük diyetteki iyot ihtiyacının 100 katından fazlasını sağlayabilir. Amiodaron alan hastaların %6'sında tirotoksikoz görülür.
- **Amiodaron hem aşırı iyot yükleyerek hem de otoimmüniteyi tetikleyerek tirotoksikoza yol açar.**
- Amiodaron kaynaklı tirotoksikozun **tıbbi tedavisi kortikosteroidler** ve **metimazolden** oluşur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. Elli yaşındaki kadın hastanın serum analizinde bulunan yüksek sT4, yüksek sT3 ve düşük TSH sonuçlarının aşağıdakilerden hangisini düşündürmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Graves hastalığı
B) Toksik tiroid adenomu
C) Subklinik hipertiroidi
D) Postviral tiroidit
E) Toksik multinodüler guatr

Doğru Cevap:C

TİROİD BEZİNİN İNFLAMATUVAR HASTALIKLARI (TİROİDİTLER)

- Tiroiditler tiroidin inflamatuvar hastalıkları olup, akut, subakut ve kronik olmak üzere sınıflandırılabilirler.

AKUT SÜPÜRATİF TİROİDİT

- **Erişkinlerde en nadir** görülen tiroiditir. **Çocuklarda** daha sık görülür. En yaygın organizmalar arasında **Staphylococcus** ve **Streptococcus** türleri bulunur. Tedavi, **uygun spektrumlu antibiyotiklerin** yanı sıra tanımlanmış apselerin **perkütan drenajından** oluşur.
- **Akut tiroidit**, genellikle tiroid hormonu takviyesi tedavisi gerektiren uzun süreli **hipotiroidizme yol açmaz.**

SUBAKUT TİROİDİT

Temel Bilimler 39. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 124

Ağrılı Subakut Tiroidit

- Kadınlarda daha sıktır. Kesin nedeni belli değildir.
- **Ağrılı form viral orijinlidir**, postviral inflamatuvar cevap ile ilişkili olabilir (**HLAB35** doku tipi ile ilişkili). **Ağrılı subakut tiroidit 30-40 yaş kadınl**arda sıktır. Öncesinde sıklıkla **üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü** vardır.
- Ani ya da kademeli artış gösteren **boyun ağrısı ile karakterizedir. Tiroid büyümüş, hassas** ve **sert**tir.
- **Hastalık klasik olarak dört aşama**da seyir gösterir. **İlk aşama** tahrip olan foliküllerden açığa çıkan tiroid

Temel Bilimler 39. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 124

- Erken dönemde T3, T4 yüksek, TSH baskılanmıştır. **Eritrosit sedimentasyon hızı > 100 mm/saat'tir. Tirotoksik** ancak **RAIU düşük**tür.
- **Tedavi:** Kendi kendini sınırlar. Semptomatik tedavi yapılır. Aspirin ve nonsteroid anti-inflamatuvarlar, steroid, beta bloker kullanılır.

Ağrısız Subakut Tiroidit

- Otoimmün kökenli olduğu düşünülür. **Sporadik olarak veya doğum sonrası** dönemde, tipik olarak doğumdan 6 hafta sonra gelişir. Hastalar gebelik erken döneminde anti TPO antikorları yüksek olan kadınlardır. Kadınlarda daha sıktır; genellikle 30-60 yaş arasında karşılaşılır. Laboratuvar testleri ve RAIU, normal ESR hariç ağrılı tiroidit gibidir. Klinik de ağrılı tiroidite benzer. Semptomatik hastalarda **beta blokörler** ve **tiroid hormon replasmanı** yapılır.

HASHİMOTO TİROİDİTİ (LENFOSİTİK TİROİDİT)

- Kronik lenfositik veya otoimmün tiroidit diğer adlarıdır. **En sık tiroiditt**ir.
- **Hipotiroidinin en sık nedenidir.** Tiroid antijenlerine özgü CD+4 (helper) lenfositlerin aktivasyonu ile başlayan otoimmün bir hastalıktır.
- Hipotiroidinin nedeni tirositlerin sitotoksik T hücreleri tarafından tahrip edilmesi ve **otoantikorların TSH reseptörlerini bloke etmesidir. Tg (%60), TPO (%95) ve TSH-R (tirod stimule edici hormon reseptör) (%60)** olmak üzere üç esas antijene yönelik olarak antikorlar oluşur. **Artmış iyot alımı, interferon-alfa, lityum** ve **amiodaron** gibi ilaçların verilmesi ile de ilişkilidir. Ayrıca **genetik yatkınlığı** destekleyen kanıtlar da vardır.
- **Kadınlarda 10 kat fazla** görülür. Hastalar genellikle **30-50 yaş** arasındadır.
- Tiroid sıklıkla simetrik olarak büyümüş, soluk ve yarı serttir.

Patoloji

- Tiroidde **diffüz lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu** vardır. Tiroid folliküller kolloid miktarı azalmış ve normalden küçüktür. **Hücreler arası fibröz doku artmıştır.**
- Bol miktarda eozinofilik, granüler sitoplazma ile karakterize onkositik **(Hürthle / Askenazy) hücreleri** tanı koydurucudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdaki hormon – reseptör eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

A) Aldosteron – Hücre yüzey reseptörü
B) Glukagon – Hücre içi reseptör
C) Tiroid hormonu – Hücre yüzey reseptörü
D) Epinefrin – Hücre içi reseptör
E) İnsülin – Hücre yüzey reseptörü

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Hücre yüzeyinde olan ve olmayan reseptörleri tablomuz ne güzel de özetlemiş.

8 HORMON METABOLİZMASI

GENEL BİLGİLER

- **Endokrin hücre**lerde sentezlenerek dolaşıma verilen ve hedef hücrelerde etki gösteren maddelere hormon denir.
- Hormonların;
  - **Uzak hücrelerde gösterdikleri** etkiye **endokrin etki**
  - **Komşu hücrelerde** gösterdikleri etkiye **parakrin etki**
  - Sentezlendikleri hücrede etki göstermelerine ise **otokrin etki** denir.
- Parakrin ve otokrin etki gösteren bileşikler **dolaşım ile taşınmazlar**.
- Hormonlar **yağda (grup-1)** ve **suda çözünen (grup-2)** hormonlar olarak sınıflandırılabilir.
- Yağda çözünen hormonlara örnek; steroit hormonlar, tiroit hormonları ve 1-25 diOH- kolekalsiferol
- Suda çözünen hormonlara örnek; katekolaminler, küçük peptitler, protein ve glikoprotein yapılı hormonlar

Tablo 8-1. Hormon sınıflarının genel özellikleri

	GRUP-1	GRUP-2
	Steroitler, iyodotironinler, kalsitriol, **retinoik asit**	Polipeptitler, proteinler, glikoproteinler, katekolamin
Çözünürlük	Lipofilik	Hidrofilik
Transport proteinleri	Evet	Hayır
Plazma yarı ömrü	Uzun (saatlerden günlere)	Kısa (dakikalar)
Reseptör	İntrasellüler	Plazma membranı

Temel Bilimler 40. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 236

Reseptörü hücre içinde olan hormonlar	Hücre yüzey reseptörlerine bağlanan hormonlar			
	İkincil habercisi			
	cAMP		cGMP	Ca veya İP3 (Gq)	Kinaz veya Fosfataz şelalesi
	Gs	Gi			
• Androjenler • Östrojenler • Mineralokortikoid • Glukokortikoidler • Retinoik asit • Kalsitriol • Tiroit hormonları • Progestinler	• Katekolaminler • ACTH • ADH • FSH ve LH • hCG • CRH • LPH • MSH • PTH • TSH **(Piroglutamat kalıntısı)** • Glukagon • Kalsitonin	• Anjiyotensin-2 • Asetilkolin • Somatostatin • Opiyoidler • a2-adrenerjik inhibitörler	• ANP • BNP • NO	• Anjiyotensin-2 • ADH • Asetilkolin (M) • Gastrin • GnRh **(Piroglutamat kalıntısı)** • CCK • Oksitosin • P maddesi • TRH • PDGF	• İnsülin • İGF-1 • EGF • GH • Eritropoietin • PRL • FGF • CS • NGF • PDGF

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdaki hormon – reseptör eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

A) Aldosteron – Hücre yüzey reseptörü
B) Glukagon – Hücre içi reseptör
C) Tiroid hormonu – Hücre yüzey reseptörü
D) Epinefrin – Hücre içi reseptör
E) İnsülin – Hücre yüzey reseptörü

Doğru Cevap: E

İnsülin, intrensenk TK aktivitesine sahip reseptör kullanır. Peki o reseptör nereye yerleşiyormuş :)

4 ONARIM: HÜCRE YENİLENMESİ, FİBROZİS ve YARA İYİLEŞMESİ

- İltihabın başlamasıyla onarım süreci de bir yandan başlar. Onarımın iki ayağı vardır:
  - **Rejenerasyon:** Hasarlı dokunun **aynı tip parankimal hücreler tarafından** yenilenmesi. **Bölünebilen ve az hasar almış** dokularda görülür.
  - **Bağ dokusu ile iyileşme:** Konnektif doku oluşumu ve bunun sonucunda **skar dokusunun** oluşması. **Sınırlı çoğalma kapasitesi (stabil/permanentler) veya ağır hasar almış** dokulardaki iyileşme şeklidir.
- Bu iki süreç de hücre büyüme, çoğalma ve diferansiyasyonuna benzer mekanizmalarla kontrol edilir. Sürecin çoğu aşamasını "büyüme faktörü" dediğimiz çözünebilir maddeler kontrol ediyorsa da ekstrasellüler matriks, yani bağ dokusuyla etkileşim de önemli bir parametredir.

REJENERASYON İLE ONARIM

HÜCRE SİKLUSU VE FARKLI HÜCRE TİPLERİNİN ÇOĞALMA POTANSİYELLERİ

- Hücre çoğalma siklusu 5 fazdan oluşur.
  - **G1 (presentetik faz):** **ATP sentez ve depolanma**
  - **S (sentetik faz):** **DNA kopyalanması**
  - **G2 (premitotik faz):** **ATP sentez ve depolama**
  - **M (mitotik) faz:** **Mitoz**
  - **G0:** **Stabil-sessiz dönem**
- **O an için bölünmeyen tüm hücreler G0 fazındadır.** G0 fazından G1 fazına geçiş hücre çoğalmasının en zor ve önemli fazıdır. **G0 fazından G1 fazına geçiş için gerekli olan her gen protoonkogen olarak bilinir.**

Rejenerasyon Kapasitelerine Göre Vücuttaki Hücre Gurupları

1- **Labil (sürekli bölünen) hücreler:**
- **Skuamöz epitel:** Deri, oral kavite, vagina, serviks uteri epiteli
- **Küboidal epitel:** Pankreas, tükürük bezi, safra kanalları gibi ekzokrin organ duktusları
- **Kolumnar epitel:** Uterus-tuba-endoserviks epiteli, GIS trakt epiteli
- **Mesane değişici epiteli**
- **Kemik iliği hücreleri**

2- **Stabil sessiz hücreler:** **Gerekli durumlarda çoğalırlar. Genellikle GO'da bulunurlar. Stimulus oluşursa G1'e girerler.**
- **Parankimal epitel:** Hepatositler, renal parenkim hücreleri, pankreas parenkim hücreleri.
- **Mezenkimal hücreler:** Düz kas hücresi, fibroblastlar. kondrositler, osteositler, vasküler endotel.

3- **Bölünmeyen (permanent) hücreler:** Mitotik aktivitelerini intrauterin dönemde tamamlanmış olup postnatal hayatta bölünmezler.
- Nöronlar
- Çizgili kas hücreleri
- Kalp kası hücreleri

Normal Hücre Bölünmesi (Hücre Çoğalması) Aşamaları

Temel Bilimler 40. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 047

Büyüme faktörleri, intrensek aktivitesi olan tirozin kinaz reseptöre bağlanarak etki gösterir. EGF, TGF-alfa, HGF, PDGF, VEGF, FGF, C-KİT ligand ve insülin, bu resptörler üzerinden etki eder.

Sitokinler, intrensek aktivitesi olmayan tirozin kinaz reseptörlere bağlanarak etki ederler ve **JAK/STAT yolunu uyarırlar**. Interlökinler, interferonlar, eritropoetin, büyüme hormonu ve prolaktin bu reseptör üzerinden etki ederler.

Steroid hormonlar (östrojen), D vitamini ve retinoidler n**ükleus reseptörlerine bağlanırlar ve ligand bağımlı transkripsiyon faktörlerini** uyarırlar.

Parathormon ve kemokinler ise **G protein kenetli reseptörler** üzerinden etki ederler. Bu reseptörler üzerinden etki eden diğer maddeler ise vazopressin, serotonin, histamin, adrenalin, noradrenalin, kalsitonin, glukagon, kortikotropin ve rodopsindir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdaki hormon – reseptör eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

A) Aldosteron – Hücre yüzey reseptörü
B) Glukagon – Hücre içi reseptör
C) Tiroid hormonu – Hücre yüzey reseptörü
D) Epinefrin – Hücre içi reseptör
E) İnsülin – Hücre yüzey reseptörü

Doğru Cevap:E

Yerleşim yeri işte karşınızda...

Temel Bilimler 40. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 048

Reseptör Aktivasyonu

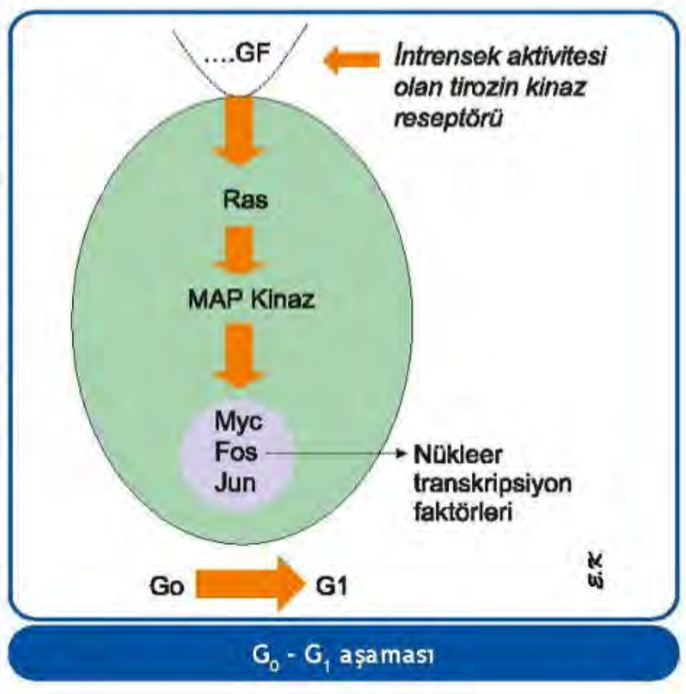
- **İntrinsek kinaz aktivasyonu-Ras kompleks**, G-protein reseptörü-G protein kompleksi ve intrensek enzimatik aktivite (JAK/STAT (sitoplazmik transkripsiyon faktörü) yolu ile direkt nükleus uyarımı) yolu ile yüzey reseptör aktivasyonu sağlanır.

Sinyal iletimi ve sekonder mesajcilar

- Bunlar GTP bağlayan proteinlerdir. En çok rastlananları G proteinleri ve Ras proteinleridir.
- Ras aktivasyonu ile **mitoz aktive protein (MAP) kinaz** kaskadı aktive olur. G proteini ise, siklik AMP aktivasyonu ile sinyal çekirdeğe taşınmasında rol oynar.

DNA transkripsiyonu

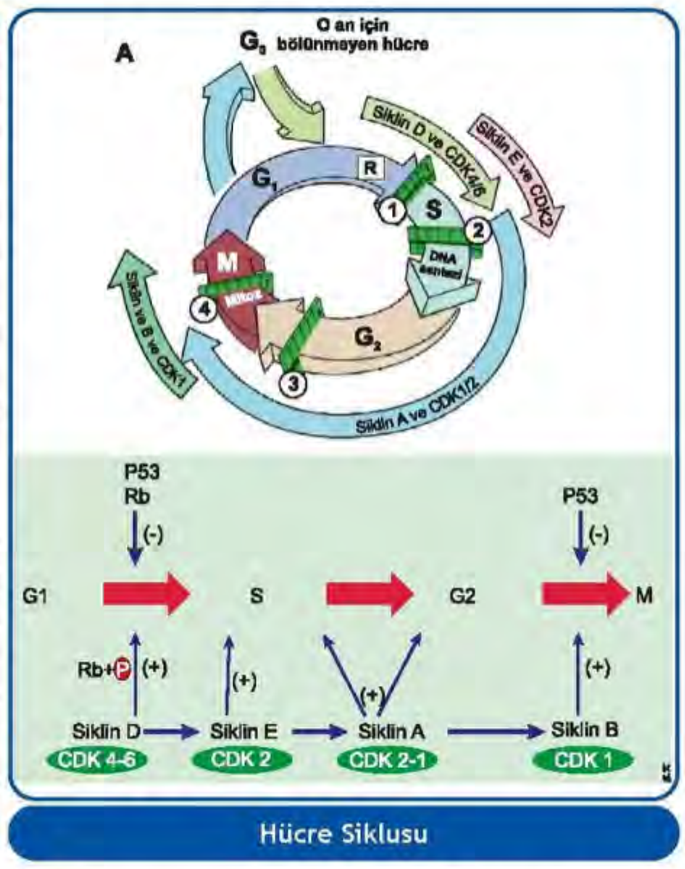
- İster MAP kinaz ister diğer iletim molekülleri olsun (Ca gibi) uyarı nükleusa gelince bazı genler eksprese olur. Bunlar **Myc, fos, jun** genleridir. Sonuçta hücrede **G0-G1** değişimi olur.



G_0 - G_1 aşaması

Hücre siklusu ve siklinler

- Hücre siklusu siklin denilen proteinlerle kontol edilir. Örneğin hücrenin G2 fazından M fazına geçebilmesi için CDK-1 ile siklin B' nin birleşmesi gerekir. M fazında da CDK-1/siklin B kompleksinin fosforile olmasına ihtiyaç vardır.
- Mitoz sonrası siklinler yıkılır. Yeni bir büyüme sinyali geldiğinde tekrar sentezlenirler. Böylece hücrenin sürekli mitoza girmesi önlenmiş olur.
- **Siklinlerin oluşma sırası** siklin D, siklin E, siklin A ve siklin B'dir.
- **G1:S geçişini** siklin D ve siklin E, **G2:M geçişini** siklin B sağlar.
- **Siklin A, S fazında** görevlidir.
- **p53** ve **Rb** tümör süpresör genlerdir. **Rb** sadece **G1-S** geçişini durduruken, **p53** hem **G1-S** hem de **G2-M** geçişini durdurur. **p53** bir cdk inhibitörü olan **p21**'i arttırarak siklusu durdurur. Eğer hasarlı DNA var ise **GADD45** geni ile DNA tamirini sağlar. DNA tamiri sağlanırsa **MDM2** geni ile p53 inhibe edilir ve yeniden mitotik siklus devam eder. Eğer DNA tamiri başarısız olursa **bax** ve **puma** geniyle apoptozu uyarır ve hücre öldürülür.



Hücre Siklusu

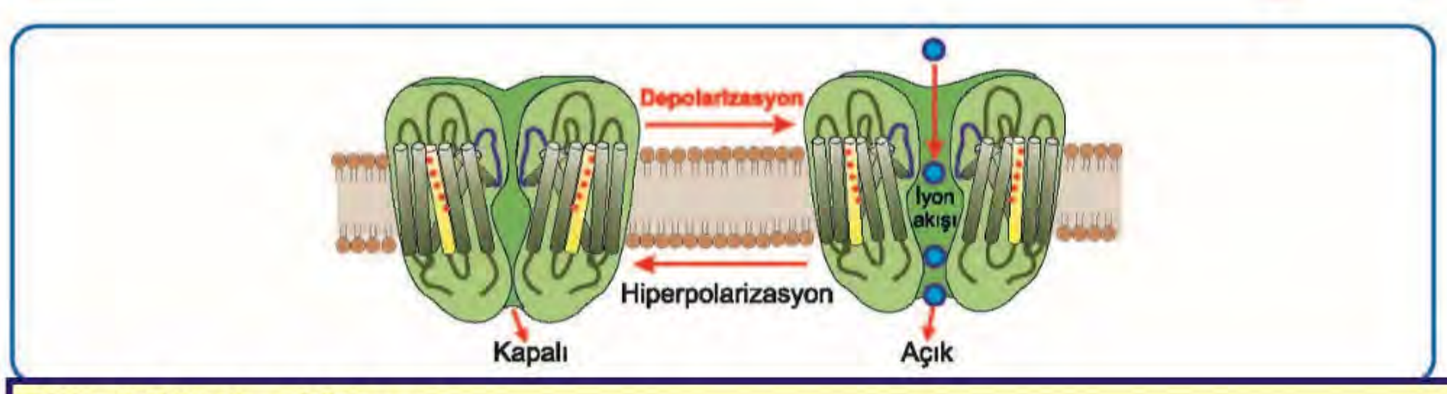
- **Siklin D-CDK4, Siklin D-CDK6** ve **Siklin E-CDK2** kompleksleri; **Rb** proteinini **fosforile ederek inaktifleştirir.**
- **p15, p16, p18 ve p19 (INK4 inhibitörleri)** sadece siklin D'ye bağlı olan **CDK4 ve CDK6'yı inhibe** eder. **p21, p27 ve p57 tüm CDK'ları inhibe** eder.
- İyonize radyasyon G2-M aşamasına etkilidir ve G2 aşamasında hücre büyümesi durdurulur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdaki hormon – reseptör eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

A) Aldosteron – Hücre yüzey reseptörü
B) Glukagon – Hücre içi reseptör
C) Tiroid hormonu – Hücre yüzey reseptörü
D) Epinefrin – Hücre içi reseptör
E) İnsülin – Hücre yüzey reseptörü

Doğru Cevap:E



Temel Bilimler 40. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 038

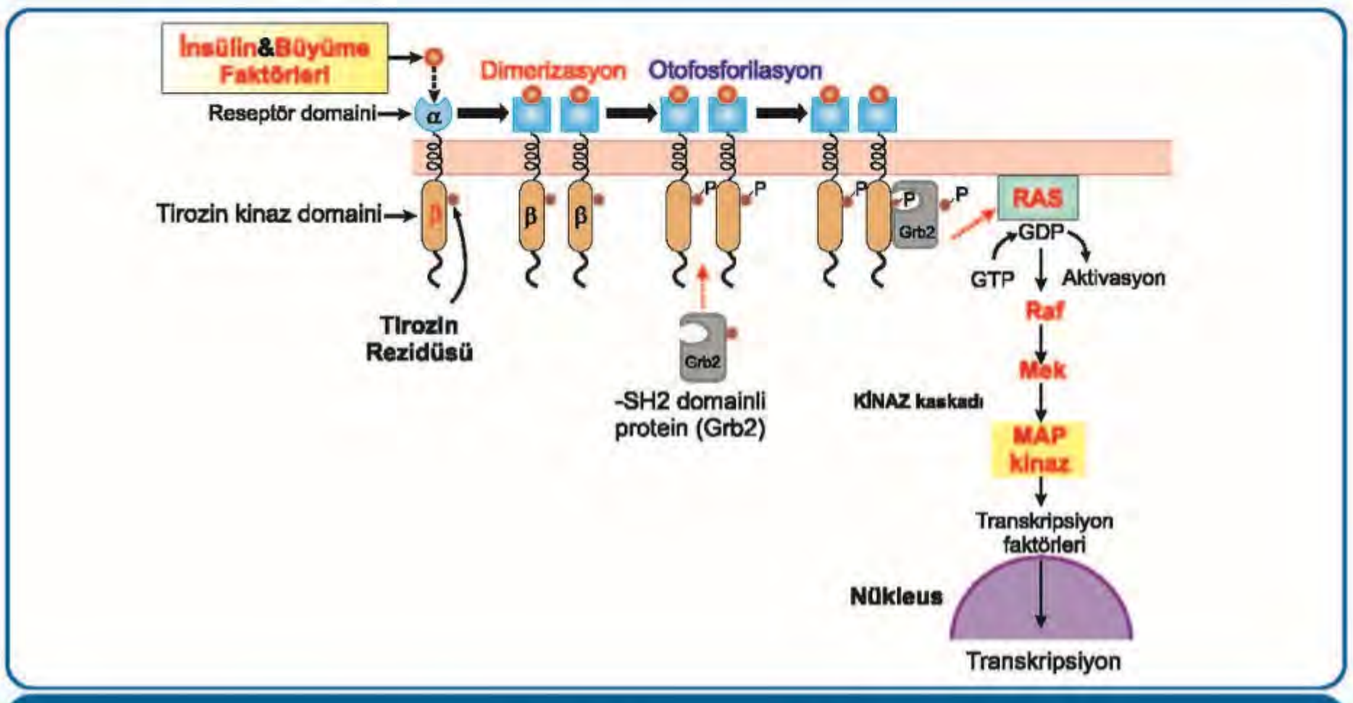
HÜCRE İÇİ ENZİMLERLE İLİŞKİLİ TRANSMEMBRANAL RESEPTÖRLER

Tirozin kinaz reseptörleri

- **Membran** boyunca uzanan bir enzim, reseptör görevi yapmaktadır.
- Bu enzimin / reseptörün **sitoplazma içinde** yer alan bir katalitik kısmı vardır.
- Bir de sitoplazma dışında yer alan ve ligandı bağlayan bir bölümü vardır.
- Sitoplazma içinde yer alan tirozin rezidüleri, **fosforilasyon** ve **defosforilasyon** yapan kısımdır.
- Agonist reseptöre bağlanınca, reseptör üzerinde bulunan tirozin rezidüleri **fosforillenir** ve dimerize olarak birleşir.
- Reseptördeki enzimatik aktivite başlar.

Tirozin kinaz reseptörünün ligandları

- İnsülin
- İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I / IGF-II)
- Epidermal büyüme faktörü (EGF)
- Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)
- Sinir büyüme faktörü (NGF)
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
- Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)
- Efrinler
- Makrofaj koloni-stimüle edici faktör



Tirozin kinaz reseptörü

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdaki hormon – reseptör eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

A) Aldosteron – Hücre yüzey reseptörü
B) Glukagon – Hücre içi reseptör
C) Tiroid hormonu – Hücre yüzey reseptörü
D) Epinefrin – Hücre içi reseptör
E) İnsülin – Hücre yüzey reseptörü

Doğru Cevap:E

İnsülinin **membran**da **tirozin kinaz reseptörü**nün alfa domainine bağlandığı **BOLD** olarak notumuzda verilmiştir.

Ligand Kapılı Kanal

- ✓ Bir molekülün (**ligand**) bağlanmasıyla açılır.
- ✓ **Nikotinik asetilkolin** kanalı örneğidir.

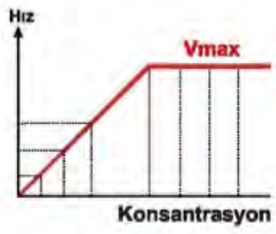
Mekanik Olarak Açılan Kanal

Örnekleri;
- ✓ **İç Kulak Tüy** Hücresi (K^+ kanalı)
- ✓ **İskelet Kası** (**Ryanodin** Reseptörü)



Kolaylaştırılmış Difüzyon

- ✓ Geçiş **çok yoğun** ortamdan **az yoğun ortama** doğru.
- ✓ **Enerjiye** ihtiyaç **yok**tur.
- ✓ **Transport protein**leri görev yapar. Bu nedenle;



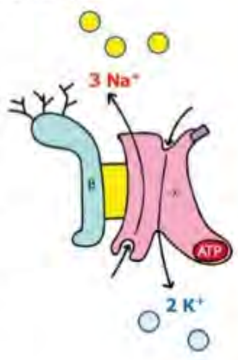
↓

Doyma kinetiğine sahip

Örnekleri;
- ✓ **Fe**'in **enterosit**ten **kana** taşınması (**Ferroportin**)
- ✓ **Fruktoz**un enterosite girişi (**GLUT-5**)
- ✓ **Glukoz/galaktoz/fruktozun** enterositten kana taşınma (**GLUT-2**)
- ✓ **Plasental glukoz**un emilimi **(GLUT-1 ve GLUT-3)**
- ✓ **Üre** taşıyıcıları **(UT** kanalları**)**
- ✓ **Eritrosit klor şifti**

Primer Aktif Transport

- ✓ Elektrokimyasal **gradiente karşı** meydana gelir.
- ✓ **ATP bağımlı**dır.
- ✓ **Taşıyıcı protein** kullanır.



Örneği **NaK ATPaz** olup özellikleri;
- ✓ Hücre **dışı**na **3 Na^+ içeri**sine **2 K^+** taşır.
- ✓ Hücre **hacmin**in **kontrolü**nde görevlidir.
- ✓ **Tiroid** hormon ve **aldosteron sayı**sını **artırır.**
- ✓ **Dijital** ve **dopamin inhibe** eder.

Diğer **örnek**leri;
- ✓ **Toplayıcı** tübül ve **Parietal** hücre **HK ATPaz**
- ✓ **Kas**ta **SERCA**
- ✓ Parietal hücreden HCl salınımı
- ✓ Nöronda ESS'a Na salınımı

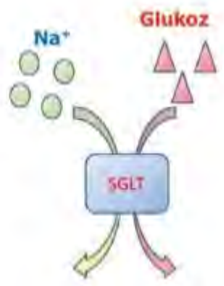
Ca^{+2} **Ca bağlayıcı proteinler;**

- Troponin C (iskelet kası)
- **Kalmodulin (Düz kas** & nöron)
- Sinaptotagmin (nöron)
- **Kalbindin** (enterosit)
- Osteokalsin (kemik)
- **Kalsekestrin** (SR)

Sekonder Aktif Transport

İki ya da daha fazla molekülün **birbirine bağımlı transportu** olup;
- ✓ Taşınma **aynı yön**de ise **simport** (**co**transport)
- ✓ **Farklı yön**lerde ise **antiport** (**counter** transport)

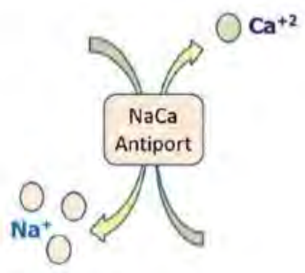
Simport örnekleri;
- ✓ **Sodyum** bağımlı **glikoz/aa** taşınması **(SGLT)**
- ✓ **SGLT-1 enterosit** & **proksimal tübül**de bulunur.
- ✓ SGLT-2 proksimal tübülde bulunur.
- ✓ Distal tübül NaCl emilimi



Antiport örnekleri;
- ✓ **NaCa** Exchanger **Miyokard** ve Düz Kasta bulunur.

↓

$3Na^+$ içeri alır, $1Ca^{+2}$ dışarı atar.



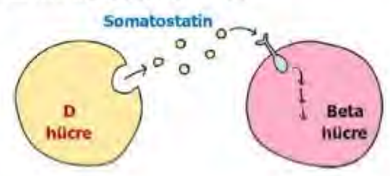
- ✓ **NaH** exchanger **proksimal tübül**de bulunur.

HÜCREDE KİMYASAL HABERCİLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

HÜCRELERDE HABERLEŞME

Parakrin

- ✓ Mediatör, **yakın çevre**deki hücreye etki ederler.
- ✓ **EC** hücreden salgıladığı **histamin** ile **paryetal** hücreden **HCl** salgılatması
- ✓ Langerhans adacığında, **insülin** salgısının adacıkta üretilen **somatostatin** ile baskılanması



Otokrin

- ✓ Mediatör molekülü üreten **aynı hücre** üzerine etki eder.
- ✓ **IGF** kendisini üreten hücreler üzerinde etki gösterebilir.

Temel Bilimler 40. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 006

Tirozin Kinaz Sistemi

- **İnsülin, IGF-1, büyüme faktör**ü (EGF, M-CSF FGF, PDGF, NGF, VEGF) **tirozin kinaz**a bağlı reseptör kullanır.
- Tirozin kinaza bağlı reseptörlerin membran dışında **alfa** ve sitoplazmada **beta** olmak üzere iki bileşeni bulunur.
- **İnsülin**, **alfa** alt birimine bağlandığında, sitoplazmik **beta parça**sındaki **tirozin kinaz aktive** olur.
- Bu **tirozin kinaz**, **beta** zincirindeki bir **tirozin rezidü**sünü **fosforile (oto-fosforilasyon)** eder.
- **Beta** kuyruğu **Ras**'ı fosforilleyip aktive eder.
- Ras aktivasyonuyla, **MAP** ve **MAP kinaz aktive** olur. Sonuçta TF (transkripsiyon faktör) aktive olup DNA'ya geçer ve transkripsiyon yaptırılır.

Serin veya Treonin Kinaz Sinyal İletimi

- Serin/treonin kinaz aktivite artışı mekanizmasına örnek olarak **TGF-beta, inhibin, aktivin** verilebilir.

JAK-STAT Yolu İle Sinyal İletimi

- IFN-gama, IL-6, **GH, PRL, EPO, leptin,** inflamatuar sitokinler JAK-STAT sinyal sistemini kullanır.
- **JAK, tirozin kinaz** aktivitesine sahip olup **STAT** proteini üzerindeki **tirozini fosforil**leyip **STAT**'ı **aktive** eder.
- **STAT** ise **DNA**'ya bağlanarak **transkripsiyon**u sağlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. Aşağıdaki hastalık/sendrom – kollajen metabolizma bozukluğu eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Ehlers-Danlos sendromu – Lizil hidroksilaz defekti
B) Skorbüt – C vitamini eksikliği
C) Alport sendromu – Tip I kollajen üretimi defekti
D) Osteogenezis imperfekta – Glisin yerine büyük yan zincirli amino asit yerleşimi
E) Epidermolizis bülloza – Tip VII kollajen yapısında bozulma

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik

KOLLAJEN İLE İLGİLİ HASTALIKLAR

Skorbüt:
- ✓ Vitamin C eksik → Prolil hidroksilaz enziminin demiri ferri formunda kalır → Hidroksilasyon işlemi bozulur.
- ✓ Prokollajen sentezi azalır.
- ✓ Hidroksiprolinden fakir yetersiz kollajen sentezlenir.
- ✓ Anormal kemik gelişimi
- ✓ Kostakondral eklemlerde şişlik
- ✓ Deri kapillerindeki frajiliteye bağlı olarak kanamalar
- ✓ Yara iyileşmesinde gecikme görülür.

Ehlers-Danlos:
- ✓ Ehlers-Danlos (tip VI) sendromunda lizil hidroksilaz eksiktir.
- ✓ Hidroksilizin içeriği azalmış kollagen
- ✓ Hipermobil eklemler
- ✓ Hiperelastik deri
- ✓ Yara iyileşmesinde gecikme görülür.

Osteogenezis imperfekta:
- ✓ Tip 1 prokollajeni kodlayan gende hata
- ✓ Tek bir glisinin mutasyon ile sisteine dönüşmesiyle oluşur.
- ✓ Osteopeni
- ✓ Aşırı kırılgan kemikler
- ✓ Sırtta kamburlaşma
- ✓ Mavi sklera
- ✓ Yara iyileşmesinde gecikme görülür.

Menkes sendromu:
- ✓ X'e bağlı ressesif geçişlidir.
- ✓ Erkek bebek→ ölümle sonuçlanır.
- ✓ ATP 7A gen bozukluğu → P tipi bakır taşıyıcı ATPaz çalışmaz.
- ✓ Bağırsaklardan bakır emilimi ve Hücre içine bakır taşınmasında kusur olur.
- ✓ Plazma ve karaciğer Cu düzeyi azalır.
- ✓ Tirozinaz → Depigmantasyon
- ✓ Dopamin β-hidroksilaz → Katekolaminler sentezlenemez.

Temel Bilimler 41. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 121

Alport sendromu:
- ✓ Böbrek glomerüler bazal membran yapısındaki tip IV kollajen bozuktur.
- ✓ Hematüri ve böbrek yetmezliği gözlenir.

Epidermolizis bülloza:
- ✓ Deride küçük travmalarla büllöz lezyon olur.
- ✓ Tip VII kollajen de bozukluk vardır.

Kutis laksa:
- ✓ Genetik lizil oksidaz eksikliği görülür.
- ✓ Lizil oksidaz kollajen ve elastin yapısındaki çapraz bağların oluşumundan sorumludur.
- ✓ Kollajen ve elastin sentezi bozulur.

İLGİLİ NOTLAR

Alport sendromunda bozuk olan kollajen **tip 1 değil tip 4'tür**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. Aşağıdaki hastalık/sendrom – kollajen metabolizma bozukluğu eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Ehlers-Danlos sendromu – Lizil hidroksilaz defekti
B) Skorbüt – C vitamini eksikliği
C) Alport sendromu – Tip I kollajen üretimi defekti
D) Osteogenezis imperfekta – Glisin yerine büyük yan zincirli amino asit yerleşimi
E) Epidermolizis bülloza – Tip VII kollajen yapısında bozulma

Doğru Cevap:C

- Mukozal sekresyonlardaki başlıca immünoglobulin olan **IgA, plazmada düşük konsantrasyonlarda** bulunur ve **çoğunlukla monomerik** formdadır; **polimerik formlar karaciğerde katabolize** edilir. IgA nefropatisi olan **hastalarda plazma polimerik IgA düzeyleri artmıştır**, ek olarak bu **IgA'lar glikozillenmiştir**. Bu anormal **glikozillenmiş IgA ya tek başına glomerüllerde depolanır** ya da anormal IgA moleküllerine karşı yönelmiş IgG otoantikorlarının üretimine yol açan bir immün yanıtı tetikler. Mezangiyal immün depozitler **mezangiyal hücreleri aktive** eder; bu hücreler proliferasyon gösterir, artmış miktarda **ekstrasellüler matriks üretir.** Depolanan IgA ve IgA içeren immün kompleksler **kompleman sistemini alternatif yol üzerinden aktive** edebilir; bu nedenle glomerüllerde **C3'ün varlığı ve C1q ile C4'ün yokluğu** bu hastalık için tipiktir.
- **Morfoloji:**
  - Normal
  - Mezanjiyoproliferatif glomerülonefrit (endokapiller proliferasyon)
  - Fokal proliferatif glomerülonefrit
  - Diffüz proliferatif glomerülonefrit
  - Kresentrik glomerülonefrit
  - Karakteristik immünfloresan bulgusu **mezengiyumda IgA ve sıklıkla C3, properdin, nadiren IgG ve IgM birikimidir.**

Temel Bilimler 41. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 263

Alport Spektrum Bozuklukları

Alport Sendromu

- Alport sendromu **tip 4 kollajenin alfa 3, alfa 4 ve alfa 5 zincir defekti** ile birlikteliği olan bir hastalıktır.
- **Kollajen IV alfa 5 zincirindeki mutasyonlar** erken yaşta end-stage böbrek gelişmesine neden olur.
- Tip 4 kollajen bazal membran **(hematüri)**, kornea **(posterior katarakt, distrofi)**, lens **(anterior lentikonus)** ve kohleada **(sensörinöral işitme kaybı)** olduğu için bu bölgelerde de defekt ortaya çıkar.
- **Klasik olarak (hastaların %85'i) X'e bağlı geçer**. Bu formda erkeklerde tam hastalık görülürken, kadın heterozigotlarda tipik olarak hematüri görülür. Ancak OR ve OD geçen formları da vardır. En sonunda **böbrekte FSGS** gelişir.
- Tanısında **elektron mikroskopik bulgular** faydalıdır. GBM'de **düzensiz kalınlaşma** ve **incelme alanları, lamina densada ayrılma** ve **tabakalanma** izlenir. Sonuç olarak GBM'de tipik **sepet örgüsü görünümüne** yol açar.
- En sık semptomlar **makroskobik/mikroskobik hematüri,** daha az oranda **proteinüridir**. **Semptomlar 5-20 yaş** arasında başlarken, **böbrek yetmezliğinin başlangıcı 20-50 yaşlar** arasındadır.

İnce Membran Hastalığı (Benign Familyal Hematüri)

- **Otozomal dominant** bir hastalıktır.
- **Asemptomatik mikroskobik hematüri** ve arada görülen gros hematüri ile karakterizedir. Elektron mikroskobunda **bazal membranın inceldiği** görülür. Asemptomatik hematürili hastalarda IgA nefropatisi ile birlikte akla gelecek ilk hastalıklardandır. Böbrek fonksiyonları genellikle normaldir.

Tip 4 kollajenin **alfa 3 ve alfa 4 zincir** defekti ile ortaya çıkan hastalık **ince glomerül bazal membran hastalığı, alfa 3, alfa 4 ve alfa 5** zincirinde defekt ile ortaya çıkan hastalık **Alport sendromu**, tip 4 kollajenin **alfa 3 zincirine karşı antikor** gelişmesi sonucunda ise **Goodpasture sendromu** ortaya çıkar.

Kronik Glomerülonefritler

- Kronik renal yetmezlikle (KBY) karakterize end-stage böbrek hastalığının önemli bir nedenidir.
- KBY'nin %30-50 sebebidir. Çoğunlukla genç ve orta yaşlarda ilk kez tespit edilir.
- Morfoloji
  - Böbrekler simetrik olarak **küçülmüş,** yüzeyleri kızıl-kahve ve diffüz olarak granüler görünümdedir.
  - Mikroskobik anahtar bulgu yaygın glomerül skarları (**diffüz glomerüloskleroz**) Glomerüler böbrek hastalığının son noktasıdır. Hastalığa kalın duvarlarla karakterize damar değişiklikleri de çok sık eşlik eder. Hastalar genellikle hipertansif olur.
- **Tedavisiz prognoz kötüdür**. Üremi ve ölüm olur. Transplant ya da diyaliz olmazsa 10 sene içinde hasta ölür.

Alportun, Tip4 kollajen patolojisi olduğu notumuzda açıkça yazmakta.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. Aşağıdaki hastalık/sendrom – kollajen metabolizma bozukluğu eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Ehlers-Danlos sendromu – Lizil hidroksilaz defekti
B) Skorbüt – C vitamini eksikliği
C) Alport sendromu – Tip I kollajen üretimi defekti
D) Osteogenezis imperfekta – Glisin yerine büyük yan zincirli amino asit yerleşimi
E) Epidermolizis bülloza – Tip VII kollajen yapısında bozulma

Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 41. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 481

Alport Sendromu:

Genetik ve patoloji:

Temel Bilimler 41. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 481

- e erkeklerde klinik seyir daha kötüdür. Diğer
- Hastalık **tip IV kollajen (X'e bağlı geçiş olanlarda COL4A5)** genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Kollajen yapımı bozulduğundan, bazal membranın yapısı değişmiştir.
- OR form %5 görülür. 2. kromozom üzerindeki kollajenin COL4A3 ve COL4A4 genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Bu genler Tip-IV kollajenin alfa3 ve alfa4 zincirlerinin kodlar.
- Fechtner sendromu, MYH9 mutasyonu sonucu gelişir. Otozomal dominant geçişlidir ve Alport sendromuna makrotrombositopeni eşlik eder.
- HANAC (herediter anjiopati-nefropati, anevrizma ve kas krampları) ise COL4A1 mutasyonu sonucu gelişir ve başlangıçta Alport sendromuna benzer.

Klinik ve tanı:

- **En sık** asemptomatik **mikroskopik hematüri** ile bulgu vermekle beraber, olguların yarısında üst solunum yolu enfeksiyonundan 1-2 gün sonra makroskopik hematüri atakları görülür. Proteinüri erkek çocuklarında sıklıkla görülür; ancak nefrotik düzeyde proteinüri erişkin dönemde olur.
- Sağırlığa kadar götürebilen **sensörinöral işitme kaybı** görülür. İşitme kaybı konjenital değildir ve X'e bağlı erkek olguların %90'ında, OR hastaların %67'sinde vardır.
- **Anterior lentikonus,** korneal erozyonlar ve maküler lezyonlar olmak üzere %30-40 hastada göz bulguları saptanır. Anterior lentikonus, **Alport sendromu için patognomoniktir.**
- Nadiren özefagus, solunum yollarında ve genital bölgede leiomiyomlar ve **trombositopeni** de olabilir.
- **Böbrek biyopsisi:** Elektron mikroskopisinde patognomonik bulgu, glomerül bazal membranında düzensiz kalınlaşmalar-incelmeler ve özellikle bazal membranın lamina densasında **tabakalara ayrışmadır.**
- **Cilt biyopsisi** ile epidermal bazal membranda, **tip IV kollajenin** alfa-5 zinciri boyanmasının olmadığı gösterilebilir.
- **Hematüri + bu bulgulardan en az iki tanesinin** varlığı (maküler lezyon, tekrarlayan korneal erozyonlar, glomerül bazal membranında kalınlaşma ve incelme, sensörinöral sağırlık) yüksek ihtimalle hastanın Alport sendromu olduğunu düşündürür.

Prognoz ve tedavi:

- Erkek hastaların tümü genellikle yaşamın 2-3. dekatında son dönem böbrek yetmezliğine girerler. Makroskopik hematüri, proteinüri ve ileri derecede GBM kalınlaşması kötü prognostik faktörlerdir. ACE inhibitörleri progresyonu geciktirmek amacı ile kullanılabilir.
- Kızlarda son dönem böbrek yetmezliği gelişimi çok nadirdir.
- Nadiren transplante böbrekte anti-glomerüler bazal membran glomerülonefriti gelişebilir. Ancak, yapısal bir hastalık olduğu için nakil sonrası Alport sendromunun tekrarlaması beklenmez.

Benign Familyal İdiyopatik Hematüri (İnce Membran Hastalığı):

- Sporadik ya da OD geçişlidir.
- Glomerül yapısı ışık mikroskopisinde normaldir. Elektron mikroskopisinde ise **bazal membranın ince** olduğu saptanır.
- Klinik gidiş çoğunlukla selimdir. Beş yaş civarı genelde tanı alırlar. Mikroskopik ya da makroskopik hematüri gözlenir. COL4A3 VE COL4A4 genindeki homozigot mutasyonlar otozomal resesif Alport sendromuna yol açarken; heterozigot mutasyonlar ince membran hastalığına yol açar. **Ancak ailede böbrek yetmezliği öyküsü yoktur.**
- **Ailede de (anne, kardeş) hematüri bulunması tanı için önemlidir.**
- Nadiren proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği görülebileceğinden çocuk ve genç erişkinlerin izlenmesinde yarar vardır.

ÇOCUKLUK ÇAĞI GLOMERÜLONEFRİTLERİ

AKUT POSTSTREPTOKOKSİK GLOMERÜLONEFRİT (APSGN)

- APSGN bir immün kompleks hastalığıdır. Serum hastalığına benzer. Boğaz (serotip 12) ve deri (serotip 49) enfeksiyonlarına bağlı nefrit epidemileri bildirilse de, çoğunlukla sporadik bir hastalıktır.
- En sık **5-12 yaş**ları arasında görülür. Üç yaşından önce nadirdir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. Aşağıdaki hastalık/sendrom – kollajen metabolizma bozukluğu eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Ehlers-Danlos sendromu – Lizil hidroksilaz defekti
B) Skorbüt – C vitamini eksikliği
C) Alport sendromu – Tip I kollajen üretimi defekti
D) Osteogenezis imperfekta – Glisin yerine büyük yan zincirli amino asit yerleşimi
E) Epidermolizis bülloza – Tip VII kollajen yapısında bozulma

Doğru Cevap:C

Medüller Sünger Böbrek

- Nadir görülen sporadik bir hastalıktır; benign seyirlidir, KBH beklenmez.
- Kistler medüller toplayıcı kanallardadır (**isveç peyniri görüntüsü**).
- Tuz kaybettiren nefropatiye neden olabilir.
- **Tekrarlayan hematüri, enfeksiyon** ve **taş** en önemli bulgularıdır.
- **Hiperparatiroidi** ile birlikte sık görülür.

NADİR GÖRÜLEN GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Fibriler ve immunotaktoid glomerülonefrit

- Mezangium ve glomerüler kapillerlerde **kongo kırmızısı negatif** fibriler ve mikrotübüler depositlerle karakterize glomerülonefritlerin nadir bir sebebidir. Bu "**nonnamiloid**" glomerülopatiler çoğunlukla idiyopatiktir.
- **Fibriler glomerülonefrit**; malignite, otoimmün hastalık ve monoklonal gammopati ile ilişkili bulunurken, **immünotaktoid glomerülopati** ise lenfoma veya plazma hücre bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir.
- Her iki durum da 40-80 yaş arası erişkinlerde, orta veya ağır proteinüri (%100), hematüri (%70), böbrek yetmezliği (%50) ve başta RPGN, MPGN ve membranöz GN olmak üzere geniş bir glomerüler patoloji ile ortaya çıkar.

Fabry hastalığı

- Lizozomal **alfa-galaktozidaz** eksikliğine bağlı gelişen X' bağlı bir herediter lizozomal depo hastalığıdır.
- Globotriasilseramid hücre içerisinde aşırı birikir ve organ hasarı oluşturur.
- Klasik olarak; akroparestezi, **anjiyokeratom** ve **hipohidroz** şeklinde erkeklerde çocukluk çağında ortaya çıkar. Zamanla; kardiyomiyopati, serebrovasküler hastalık ve böbrek hasarı gelişir.

Temel Bilimler 41. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 123

- ...lu büyümüş viseral glomerüler epitel hücreleri ...**ra body**) olarak görülürler. Hastalara yapılan
- ...eder. Böbrek ve kalpteki metabolitleri temizler.

Alport Sendromu

- **Tip IV kollajen**in α3-4-5 zincirlerinde genetik defekt mevcuttur.
- Hastaların büyük kısmında genetik **geçiş X'e bağlıdır.** Nadiren OR/OD olabilir.
- Klasik olarak; glomerüler bazal membranda parçalanma, hematüri, proteinüri ile birlikte son dönem böbrek yetmezliğine yol açan kronik glomerülosklerozun görüldüğü hastalıktır.
- Bazı hastalarda **anterior lentikonus** ve **sensörinöral sağırlık** görülebilir.

Tip 4 kollajen ile ilişkili glomerülopatiler

- α_3 zincire karşı antikor → Good Pasture sendromu
- α_{3-4} zinciri mutasyonu → İnce bazal membran hastalığı
- α_{3-4-5} zinciri mutasyonu → Alport sendromu

İnce Bazal Membran Hastalığı

- Tip IV kollajenin α_{3-4} zincirinde otozomal dominant olarak geçen defekt mevcuttur.
- GBM'de diffüz incelme mevcuttur.
- Persistan ve intermittan, genellikle mikroskobik ancak bazen de makroskobik hematürinin görüldüğü; ancak tipik olarak proteinüri, HT, böbrek fonksiyon kaybı veya ekstrarenal hastalık ile ilişkisiz benign bir hastalıktır.
- Benign seyirlidir böbrek yetmezliğine neden olmaz.

Nail-Patella Sendromu

- Pelviste iliak boynuzlar ve patella, dirsek ve tırnakları içeren dorsal uzuvlarda değişkenlik gösteren displazi gelişimi ile karakterize; hematüri, proteinüri ve FSGS 'ye neden olabilen glomerüler bazal membran ve podosit anormalliklerinin görüldüğü sendromdur.
- Genellikle yaşamın üçüncü dekatından itibaren proteinüri veya izole hematüri tespit edilir.

GEBELİK VE BÖBREK

☑ Gebelikte üriner sistemde meydana gelen fizyolojik değişiklikler

- Total plazma volümü artar, periferik vasküler rezistans azalır.
- Glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımı %50 oranında artar.
- BUN ve kreatinin düşer
- Glukozüri ve amino asidüri olabilir.
- Serum sodyum düzeyi ve ozmolarite düşer.
- Serum ürik asit düzeyi düşer.
- Solunumsal alkaloz görülür ve serum bikarbonat düzeyi düşer.
- İdrarla protein atılımı artar. Gebelikte normal proteinüri üst sınırı 300 mg/gündür.
- Böbrek boyutu artar.
- Böbrek toplayıcı sisteminde dilatasyon (hidronefroz) görülür.
- Renin ve aldosteron düzeyleri artar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

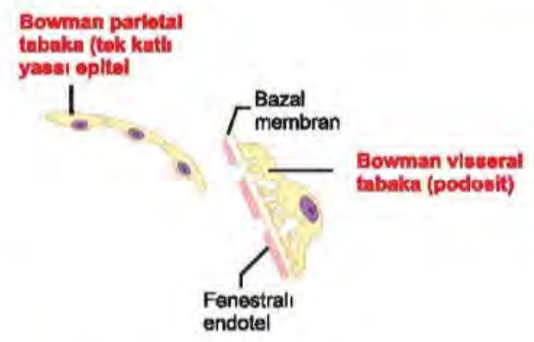
41. Aşağıdaki hastalık/sendrom – kollajen metabolizma bozukluğu eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Ehlers-Danlos sendromu – Lizil hidroksilaz defekti
B) Skorbüt – C vitamini eksikliği
C) Alport sendromu – Tip I kollajen üretimi defekti
D) Osteogenezis imperfekta – Glisin yerine büyük yan zincirli amino asit yerleşimi
E) Epidermolizis bülloza – Tip VII kollajen yapısında bozulma

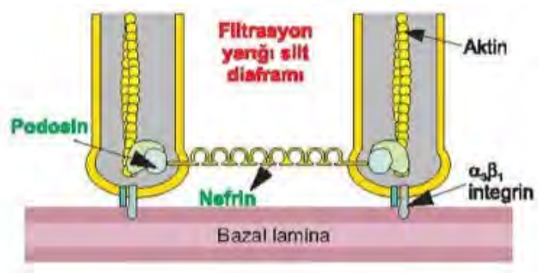
Doğru Cevap:C

Glomerüler Kapiller Damar Yumağı

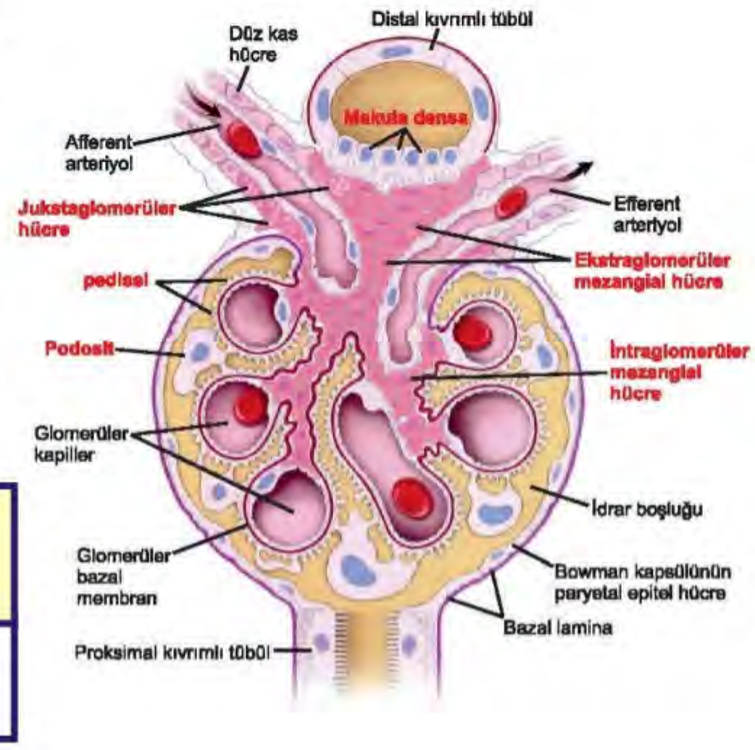
- **Bowman kapsülü** denilen iki tabakalı bir kapsülle sarılmıştır.
- Kapsülün iç tabakası **visseral tabakadır** ve **glomerüler kapillerleri** içine alır.
- Dış tabaka **pariyetal tabakadır** ve renal cisimciğin en dıştaki sınırını oluşturur.
- İki tabaka arasında, kapillerlerden süzülen sıvının toplandığı **Bowman aralığı** bulunur.
- Bowman kapsülünün **pariyetal yaprağı tek katlı yassı epitelle** döşelidir.
- Bowman kapsülünün **visseral yaprağını podositler** oluşturur.
- Podositlerin ikincil uzantıları **pedisel** olarak adlandırılır.
- Pediseller kapiller bazal laminayı çevreleyen oluşumlardır.
- Pedisellerin arasındaki boşluklar **filtrasyon yarığı** (slit) olarak adlandırılır.
- Filtrasyon yarığını örten ince yapıya **filtrasyon yarık diyaframı** denir.
- Filtrasyon yarık diyaframının en önemli yapısal proteini **Nefrin ve podosin**'dir.
- Transmembran bir protein olan nefrin, diyaframın anahtar kompenentidir.
- Nefrin genindeki mutasyonlar; **konjenital nefrotik sendrom** ile ilişkilidir.







- Glomerül kapiller endoteliyle, podositler arasında kalın bir **bazal membran** bulunur.
- Bazal membranın (GBM) ortasında **lamina densa tabakası** (elektron yoğun) bulunur.
- Bazal membranın her iki yanında **lamina rara** tabakaları bulunur.
- Lamina rara, hücrelerin tutunmasını sağlayan fibronektin içerir.
- **Lamina rara eksterna,** podositlere komşudur.
- Heparan sülfattan zengindir. (Negatif yüklü glikozaminoglikan)
- **Lamina rara interna,** kapiller endoteline



Temel Bilimler 41. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 288

- Lamina densa, tip 4 kollajenden zengindir. Tip IV kollajen genindeki mutasyon Alport sendromuna neden olmaktadır.

- Lamina densanın yoğun negatif yükü;

Tip IV kollajen genindeki mutasyonun **Alport** sendromuna neden olduğu notumuzda belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 42

42. Tümör hücresinde erken dönemdeki hipoksik ortam aşağıdaki moleküllerden hangisinin sentezini artırarak glikoliz enzimlerinin sentezini düzenler?

A) Vasküler endotelyal büyüme faktörü
B) Hipoksi indüklenebilir faktör-1
C) Tümör büyüme faktörü-beta
D) Plasental büyüme faktörü
E) Fibroblast büyüme faktörü

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Anaerobik solunum = Glikoliz

1 HÜCRE HASARI, HÜCRE ÖLÜMÜ ve ADAPTİF DEĞİŞİKLİKLER

HÜCRE HASAR NEDENLERİ

- Fiziksel ajanlar (UV, radyasyon gibi), kimyasal ajanlar (ilaçlar, toksinler), mikrobiyolojik ve immünolojik ajanlar gibi dış etkenler hücreleri zorlarlar. **Hipoksi** ve **iskemi** hücre hasarının **en sık** nedenidir. **Hipoksi** dokunun oksijensiz kalması, **iskemi** ise dokunun kan akımının azalmasıdır. Hipoksinin en sık nedeni ise arteriyel tıkanıklığa bağlı gelişen iskemidir.
- Bu uyaranlara maruz kalan hücrelerde **adaptif değişiklikler** olur. Bu değişiklikler **reversibldır**. Örnekleri; hipertrofi, hiperplazi, atrofi ve metaplazidir.
- Hücreyi zorlayan uyaran adaptasyon sınırlarını aşarsa hücre hasarı oluşur. Bu hasar bir noktaya kadar **reversibl (geri dönüşebilir)** olup, daha şiddetli olursa **irreversibl hasara,** yani hücre ölümüne yol açar.
- **Hücre ölümü şekilleri:** Nekroz, apoptoz, nekroptozis, piroptozis ve ferropitozis.

HİPOKSİK HÜCRE HASARI

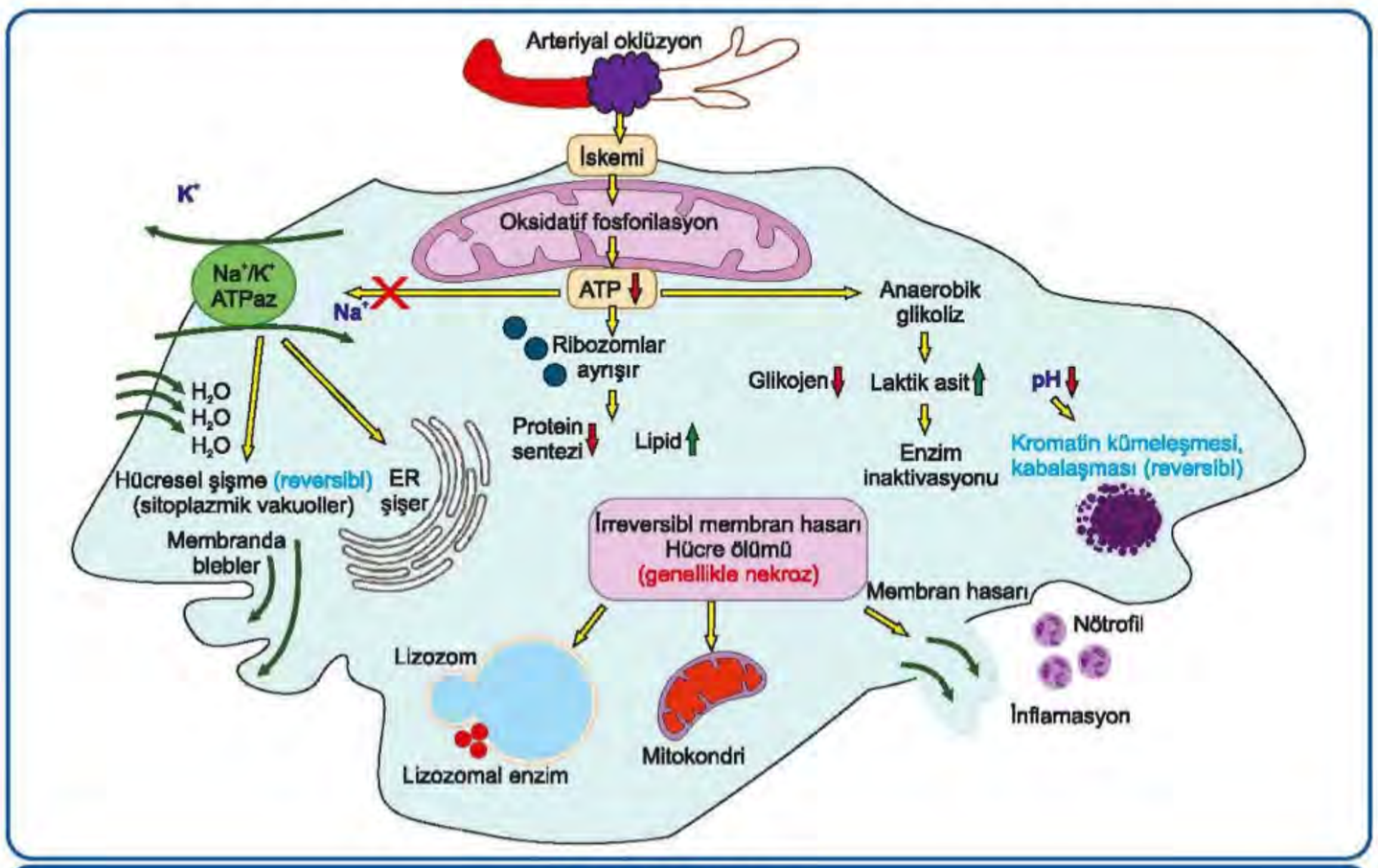
- Hipoksinin ilk etkisi aerobik solunum üzerinedir. **Hücre içi ATP düşer.** ATP'ye bağımlı çalışan **Na-K pompası bozulacağından hücre içi sodyum artar.** Sodyum su çeker ve sitoplazmada su yüklü vakuoller **(akut hücresel şişme, hidropik değişiklik, vakuoler dejenerasyon)** olur. Hücresel şişme yaygın ve **reversibl bir zarar** biçimidir

Temel Bilimler 42. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 001

- Hipoksi durumunda **HIF1 alfa** salınımı gelişir. Anaerobik solunumu ve anjiogenezi stimüle eder.

protein sentezini

- Hücreler **anaerobik solunuma** kayar ve **laktik asit birikimi** olur. Bunun sonucunda **enzim aktiviteleri azalır.**



Hipoksik hücre hasarı

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43.
I. Gri kapaklı – Sodyum florid – Glukoz
II. Mor kapaklı – Sodyum sitrat – HbA1c
III. Siyah kapaklı – Sodyum sitrat – Eritrosit sedimentasyon hızı
IV. Mavi kapaklı – Sodyum sitrat – Protrombin zamanı

Yukarıdaki kan alma tüpleriyle ilgili kapak rengi – içerik – çalışılacak laboratuvar testleri eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

A) I ve II
B) I ve IV
C) II ve III
D) I, III ve IV
E) II, III ve IV

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Tam bir yıl önceki revizyonumuzda notumuza eklediğimiz "Kan tüpleri" tablosunu görmektesiniz. Sanki soru kitabımızdan hazırlanmış gibi :)

9 KLİNİK BİYOKİMYA ve TESTLERİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

NUMUNE ALIMI HAKKINDA BAZI GENEL BİLGİLER VE TESTLERİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- Test sonuçları bazı faktörlerden etkilenir. Güvenilir sonuçlar elde etmek için bunlara dikkat etmek gerekir.
- Test sonuçları **yaş, cinsiyet, ırk gebelik** ve **rakım** gibi **değiştirilemeyen faktörler** tarafından etkilenebilir.
- Kan tercihen sabah **7:00 - 9:00** arasında **10 - 12 saat açlık** sonrasında alınmalıdır. Kan alımı öncesinde **kahve, sigara tüketilmemelidir.** Kan alımı öncesi **24 saat süre ile alkol** kullanımından **kaçınılmalıdır.**
- **Hemoliz, preanalitik** laboratuvar **hatalarının en sık** sebebidir.
- **Kanın alınmasından** itibaren **laboratuvara** ulaşması arasındaki süre **transport** süresidir. Transport **süresinin uzaması** hemolize bağlı olarak **artmış LDH** ve **potasyum** düzeylerine neden olabilir.
- Kan alımı sırasında **ön kol kaslarının kasılması** serum **potasyum** konsanrasyonunda **artışa** neden olmaktadır. Bu nedenle, **potasyum** ölçümü **için** kan alınırken, **tekrarlayan** şekilde **yumruk sıkıp** açmaktan **kaçınılmalı** ve yüzeysel bir damar seçilmelidir.
- Kan örneğine eklenen antikoagülanlar önemlidir. Kanın ölçülecek parametreye uygun antikoagülan ile alınması gereklidir (Tablo 9-1).
  - Örneğin **EDTA, sitrat** ve **okzalat kalsiyum şelatlayıcı antikoagülan**lar olduğu için **serbest kalsiyumu düşürür**ler.
  - Ayrıca **EDTA'lı** tüpe alınmış kan örneğinde **potasyum** seviyeleri **yüksek** çıkabilmektedir.

Temel Bilimler 43. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 258

Kan alım tipleri

Kapak rengi	İçerik	Nerede kullanılabilir
Kültür Şişesi	Çalışacak mikro organizmaya göre değişkenlik gösterir	Aerobik ve anaerobik patojenlerin tanımlanmasında
Açık Mavi	**Sodyum sitrat**	PT, aPTT, D-dimer gibi koagülasyon testleri için kullanılır.
Siyah Tüp	**Sodyum sitrat**	**Sedimantasyon** ölçümleri için kullanılır
Kırmızı	**Boş**	LDH, İlaçlar, İyonize kalsiyum, PTH, Kemik markerları...
Sarı	Jelli Tüp	Serumda hormon ve biyokimya parametleri
Yeşil	Heparin	**Troponin gibi kardiyak enzimler,** Total protein, Amilaz, Lipit **(Plazma çalışmaları için)**
Mor	K2EDTA	Tam kan (hemogram), HbA1C
Gri	Sodyum florür	Glukoz
Lacivert	Eser Element çalışmaları için kullanılır.	

Birden fazla tüpe kan alınmak isteniyorsa CLSI önerisine göre **ilk olarak kan kültürü** şişesine sonrasında sitratlı tüpe (açık mavi) alınmalıdır. (Şekil yanındaki ok alınma sırasını göstermektedir.)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

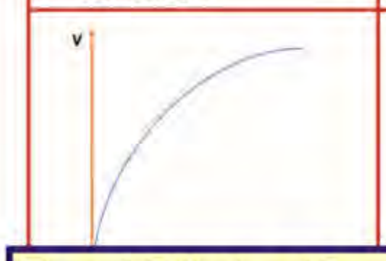
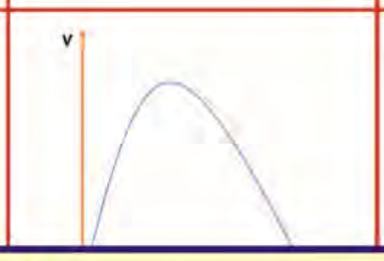
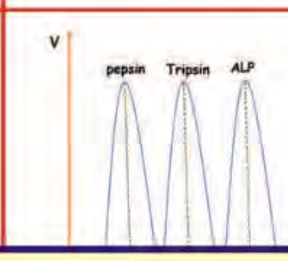
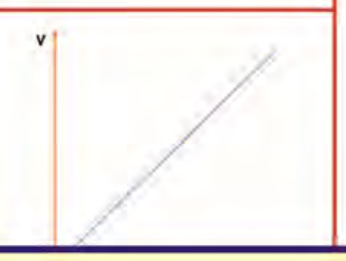
45. Allosterik enzimlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Genellikle çoklu alt birimlerden oluşan düzenleyici enzimlerdir.
B) Efektör molekülün bağlanması enzimde konformasyonel değişikliğe neden olur.
C) Heterotropik efektör aktif merkez dışında bir allosterik bölgeye bağlanır.
D) Pozitif efektör varlığında, substrat derişimi-ilk hız grafiği sağa doğru kayar.
E) Substrat ve efektör molekülü aynı ise efektör homotropiktir.

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Substrat konsantrasyonu	Isı	pH	Enzim Konsantrasyonu
• Bir **reaksiyonun hızı** (V), **birim zamanda ürüne çevrilen substrat** molekül sayısıdır. • Genelde **µMol** ürün/dk olarak ifade edilir. • Enzim katalizli bir reaksiyon **maksimum hıza** (Vmax) ulaşana dek **substrat konsantrasyonu** ile **doğru orantılı** olarak artar • **Vmax'a erişince substrat eklenmesi** ile **hız arttırılamaz,** çünkü enzimlerdeki tüm **uygun bölgeler** substrat ile **doyurulmuştur**	• Reaksiyonun **hızı belirli** bir **noktaya** kadar **ısı artışı** ile **doğru orantılı** olarak artar. • Ancak **enzimler** de **protein yapılı** olduklarından dolayı **ısının** daha fazla **artması** ile **denatüre** olurlar ve **hızları azalır.**	• **Maksimum** enerji **aktivitesinin** eriştiği **pH,** her enzim için **farklıdır.** • Örneğin pepsin pH 2 civarında, tripsin pH 6 civarında, alkalen fosfataz ise pH 8,6 - 10 civarında etkilidir.	• Ortamda yeterince substrat varsa **enzim miktarı ile hız doğru orantılıdır.**
			

Temel Bilimler 45. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 171

A) Allosterik efektör

- ✓ Enzimlerin üzerinde allosterik bölge denilen bölgeler bulunur.
- ✓ **Allosterik enzim**ler, efektör (modülatör) denilen ve **aktif bölge dışındaki bir yere nonkovalent olarak reversibl bağlanan moleküllerle regüle edilirler**.
- ✓ Bir allosterik efektör, enzimin **substrata** olan **ilgisini değiştirebilir** veya enzimin **maksimum katalitik aktivitesini modifiye edebilir** ya da her ikisini birden değiştirebilir.
- ✓ Yani **K_m ve V_{max}'ı değiştirebilir**.
- ✓ Allosterik enzimler **sigmoidal kinetik** gösterir.
- ✓ Enzim aktivitesini inhibe eden efektörlere **negatif efektör**, arttıranlara **pozitif efektör** denir.
- ✓ **Allosterik enzimler**, çok sayıda alt ünite içerirler ve bir metabolik yolun başlangıç kısmındaki **irreversibl hız kısıtlayıcı basamağı katalizler**.
- ✓ **Substratın** kendisi **efektör** ise, bu etkiye **homotropik** denir. Bir allosterik substrat genellikle **pozitif bir efektör**dür. Bu durumda enzim üzerinde bir bölgeye bir substrat molekülünün bağlanmış olması, diğer substrat moleküllerinin diğer bölgelere bağlanmasını kolaylaştırır. Yani bölgeler arasında **kooperativite** vardır.
- ✓ **Efektör substrat değil** de başka küçük bir molekül ise, bu etkiye **heterotropik** denir. Heterotropik etkileşimler pozitif veya negatif yönde olabilir.

Hill katsayısı (n)

- ✓ Enzim üzerindeki çoklu substratbağlama alanlarının etkileşimlerinin sayısının, türünün ve güçlü yanlarının bir göstergesi olan ampirik bir parametredir.
- ✓ **n= 1 olduğunda**, tüm bağlanma bölgeleri bağımsız davranır, bu durumda Michaelis Menten kinetiği gözlenir.
- ✓ **n> 1 olduğunda**, enzim pozitif kooperativite gösterir.
- ✓ Substratın bir bölgeye bağlanması enzimin kendinden sonra bağlanacak substratlara ilgisini arttırır. n değeri ne kadar büyük olursa, kooperativite o ölçüde artar, substrat konsantrasyonuna karşı reaksiyon hız grafiği daha sigmoidal özellik kazanır.

İLGİLİ NOTLAR

Yanlış şık dışındaki tüm doğru şıkları notumuzda bulabilirsiniz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. Aşağıdaki reaksiyon – koenzim eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Açil transferi – Koenzim A
B) Karboksilasyon – Biotin
C) Transaminasyon – Piridoksal fosfat
D) Oksidasyon/redüksiyon – Flavin koenzimi
E) Aldehit transferi – Lipoik asit

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 46. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 221

BİYOTİN (VİTAMİN H)

- Biyotin, **karboksilasyon** reaksiyonlarında bir koenzimdir.
- **Aktive edilmiş karbondioksitin taşıyıcısı** olarak görev yapar.
- Biyotin, biyotine-bağımlı enzimlerin **lizin** birimlerinin ε-amino gruplarına kovalent olarak bağlanır. Bu maddeye **biyositin (biyotinil-lizin)** denir.
  - ✓ **ATP bağımlı** bir reaksiyon ile bikarbonatın biyositine bağlanması ile reaktif bir ürün, yani aktive edilmiş karbondioksitin taşıyıcısı olan **karboksi-biyositin** meydana gelir.
  - ✓ **Karboksilaz** reaksiyonları **biyotine** ek olarak **HCO_3^-, ATP** ve **Mg^{+2}** gerektirir.
- **Biyotin** başlıca **dört** enzimatik **reaksiyon** için gereklidir:
  - ✓ Glukoneogenezin ilk enzimi olan **pirüvat karboksilaz**
  - ✓ Yağ asit sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı olan **asetil-KoA karboksilaz**
  - ✓ Tek karbon sayılı yağ asitlerinin yıkımında propiyonil-KoA'yı metil malonil-KoA'ya çeviren **propiyonil-KoA karboksilaz**
  - ✓ Lösin ve bazı izoprenoit birimleri yıkan **β-metilkrotonil-KoA karboksilaz**
- Biyotinin **katılmadığı** karboksillenme **reaksiyonları**:
  - ✓ Faktör II, VII, IX ve X gibi **pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu** için gerekli olan **γ-karboksiglutamat**

Temel Bilimler 46. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 221

PANTOTENİK ASİT

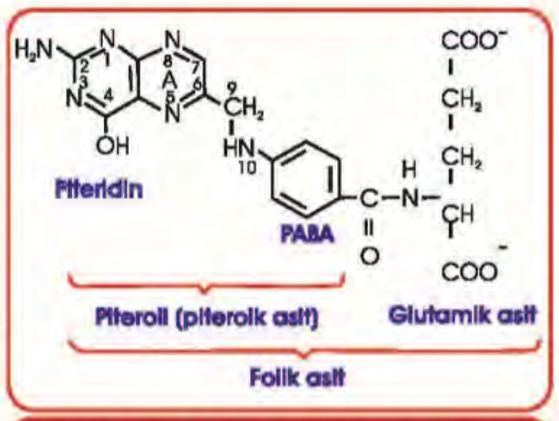
- **Pantotenik asit;**
  - ✓ Açil gruplarının taşınmasını sağlayan **koenzim A'nın bir bileşenidir** (Şekil 7-4).
    - Koenzim A, açil gruplarını taşıyan bir **tiyol grubu içerir**.
    - Bu yapılara örnekler; **süksinil-KoA, yağ açil-KoA** ve **asetil-KoA'dır**.
  - ✓ **Yağ asit sentetazın** açil taşıyıcı protein bölgesinin de yapısal **bileşenidir.**
  - ✓ **Yağ asit sentezi** ve yağ asitlerinin **yıkımında** gerekli olan bir vitamindir.
  - ✓ Ayrıca **α-ketoasitlerin oksidatif dekarboksilasyon r**eaksiyonlarında görev alan beş koenzimden biridir.
- **Koenzim A sentezine katılan** amino asit **sistein**dir.
- **Koenzim A, AMP türevidir**.

FLASH BACK

Sisteinden sentezlenenler	B-alanin içerenler	AMP türevi koenzimler	Koenzim A'yı oluşturanlar
• Sistin • Koenzim A • Taurin • Glutatyon • Beta-merkaptoetanolamin	• Pantotenik asit • Koenzim A • Açil taşıyıcı protein • Karnozin • Anserin	• FAD • NAD • NADP • Koenzim A	• Pantotenik asit • Adenin • Riboz-3-fosfat • Pirofosfat • Tioetanolamin (B-merkaptoetanolamin)

FOLİK ASİT

- **Folik asit** veya **folat;**
  - ✓ **Piteridin bazına** bağlı bir molekül **para-amino benzoik asit (PABA)** ve PABA'ya bağlı **glutamik asitten** oluşmuştur (Şekil 7-5).
  - ✓ **Tek karbon** metabolizmasında anahtar rol oynar.
  - ✓ **Pürinlerin** ve pirimidinlerden DNA'nın karakteristik bazı olan **timin biyosentezi için gereklidir**.
  - ✓ Biyolojik aktif şekli **tetrahidrofolik asittir** (THF).
    - THF, **aktive olmuş metil, metilen, metenil, formil ve formimino gibi tek karbon birimlerinin taşıyıcısıdır.**
  - ✓ Folik asit eksikliği, özellikle **gebe kadınlar** ve **alkolikler** başta olmak üzere, **en yaygın** görülen **vitamin eksikliğidir**.



Şekil 7-5. Folik asidin yapısı

İLGİLİ NOTLAR

Koenzim A'nın açil taşınmasında, biyotinin karboksilasyon reaksiyonlarında kullanılması notumuzda aynı sayfada yazmaktadır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

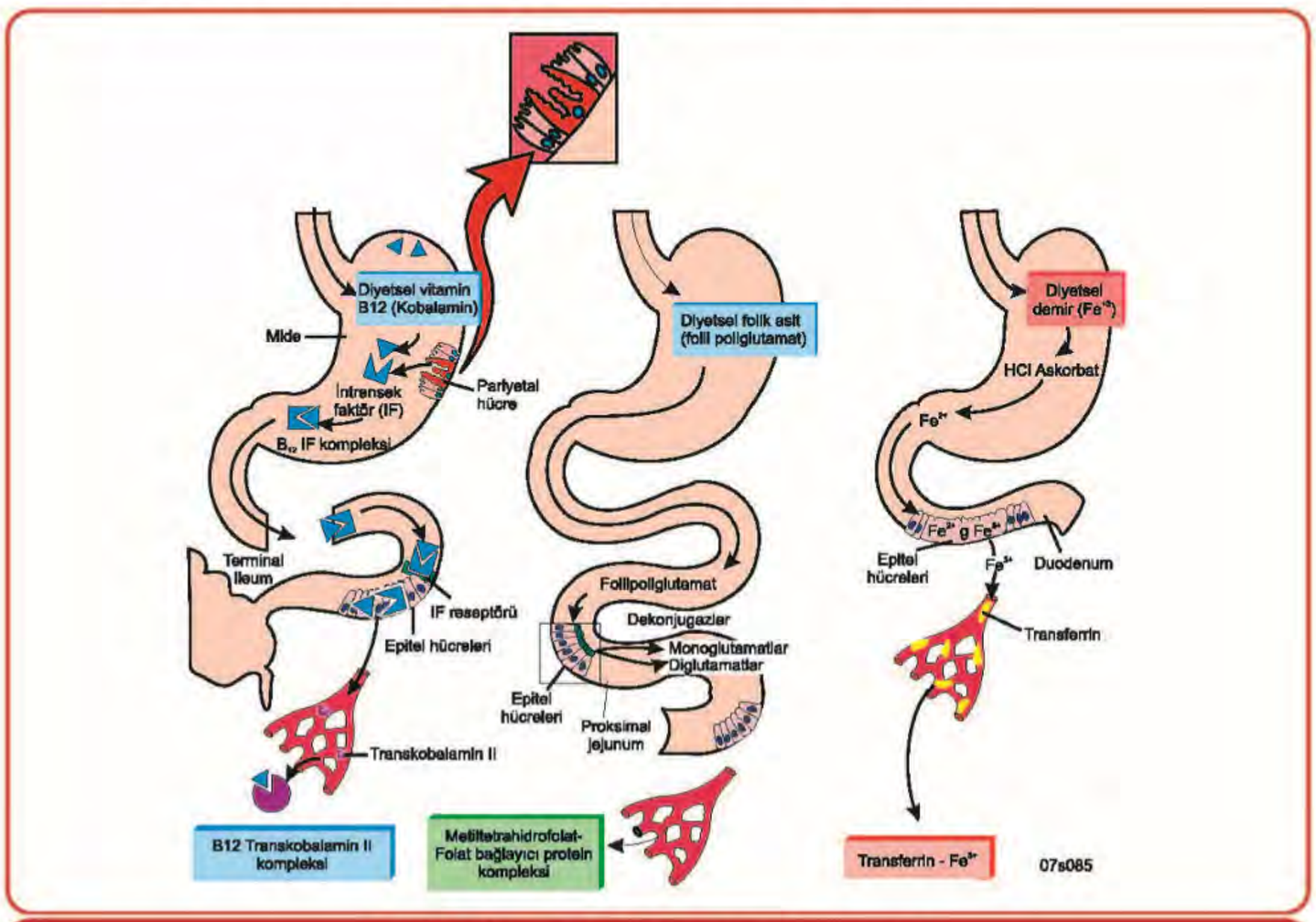
46. Aşağıdaki reaksiyon – koenzim eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Açil transferi – Koenzim A
B) Karboksilasyon – Biotin
C) Transaminasyon – Piridoksal fosfat
D) Oksidasyon/redüksiyon – Flavin koenzimi
E) Aldehit transferi – Lipoik asit

Doğru Cevap:E

Piridoksinin transaminasyon reaksiyonlarında görev aldığı notumuzda yazmaktadır.

- Gıdalarla alınan ve çeşitli proteinlere bağlı olan **vitamin B12 mideye geldiği zaman** mide asidi ve pepsinin etkisi ile proteinlerden ayrılır ve **kobalofiline bağlanır**.
- **Duodenumda** kobalofilinden ayrılır ve **intrensek faktör ile birleşir**.
- **İleumun yaklaşık son 1/3'lük** bölümünde bulunan **intrensek faktör-vitamin B12** kompleksini bağlayan **reseptörler** (kubilin) **aracılığı ile bağırsaklardan emilir** (Şekil 7-9).
- Bu reseptörler serbest intrensek faktör veya serbest vitamin B12'yi bağlayamazlar.



Şekil 7-9. Vitamin B12, folik asit ve demir emilimi

PİRİDOKSİN (VİTAMİN B6)

- Vitamin B6, piridoksin, piridoksal ve piridoksamin için kullanılan ortak bir terimdir. Piridoksin başlıca sebzelerde [illegible]r.
- [illegible]atın öncülüdür.
- [illegible]katalizleyen çok sayıda enzimin koenzimi olarak

Temel Bilimler 46. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 224

- Özellikle hatırlanması gereken **başlıca reaksiyonlar:**
  - ✓ ALT ve AST gibi enzimlerin düzenlediği **transaminasyon**
  - ✓ Dopadan dopamin, glutamattan GABA, histidinden histamin oluşumu gibi **dekarboksilasyon** reaksiyonları
  - ✓ Fosfatidilserin, kofaktör olarak piridoksal fosfatı kullanan fosfatidilserin dekarboksilaz ile **fosfatidil etanolamine** dönüşebilir.
  - ✓ **ALA sentaz**
  - ✓ **Sistatiyonin sentaz**
  - ✓ **Glikojen fosforilaz** (Kas fosforilazı total vücut B6 vitamininin % 70-80 kadarını içerir.) gibi enzimlerin düzenlediği reaksiyonlardır.
  - ✓ **Serin dehidrataz, Treonin dehidrataz**
  - ✓ **Kinüreninaz**
- **Triptofan metabolizmasında piridoksin kullanılır.**
- **Piridoksin eksikliğinde triptofanın ara metaboliti olan ksantürenik asidin idrarla atılımı artar.**

Aktif formu fosfat içeren vitaminler!..

- **Tiyamin**
- **Riboflavin**
- **Niasin**
- **Pantotenik asit**
- **Piridoksin**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

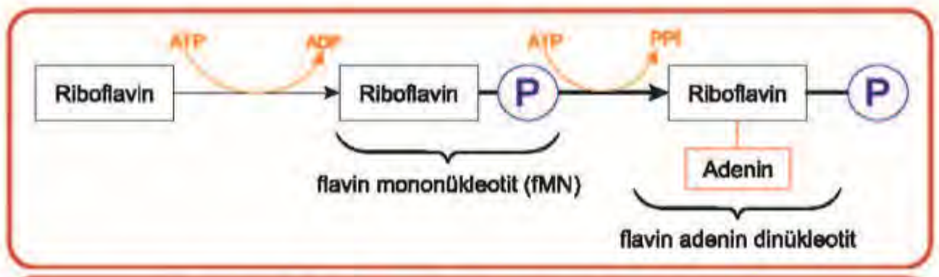
46. Aşağıdaki reaksiyon – koenzim eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Açil transferi – Koenzim A
B) Karboksilasyon – Biotin
C) Transaminasyon – Piridoksal fosfat
D) Oksidasyon/redüksiyon – Flavin koenzimi
E) Aldehit transferi – Lipoik asit

Doğru Cevap:E

RİBOFLAVİN (VİTAMİN B2)

- İki adet biyolojik **aktif şekli** vardır (Şekil 7-2);
  - ✓ **Flavin mononükleotit (FMN)** ve **flavin adenin dinükleotit (FAD)**.
  - ✓ FAD, ATP'den FMN'ye bir AMP biriminin transferiyle oluşur.
  - ✓ FMN ve FAD, her ikisi de



Şekil 7-2. FMN ve FAD'nin yapısı ve sentezi

Temel Bilimler 46. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 220

  - ✓ FMN ve FAD, bir substratın **oksidasyon / redüksiyonunu** sağlayan **flavoenzimlere** sıkıca bağlanır.

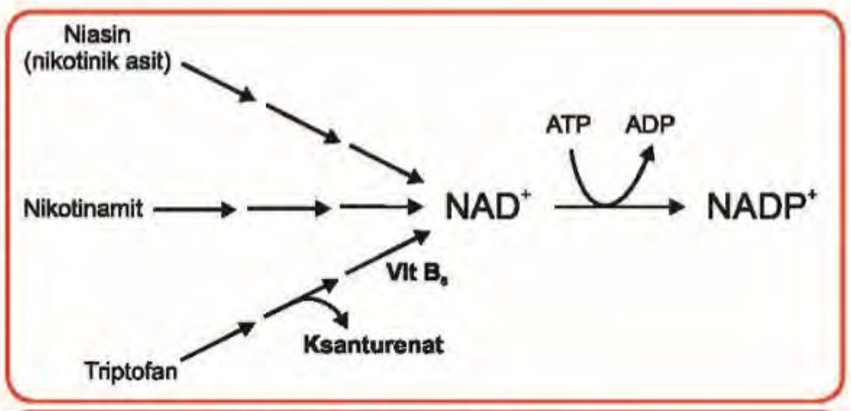
FAD'nin rol aldığı reaksiyonlar:

- ✓ Okside glutatyonu (GS-SG) → redükte (GSH) forma çeviren **glutatyon redüktaz**
- ✓ Pürin yıkımında görevli **ksantin oksidaz**
- ✓ TCA döngüsünde görevli **süksinat dehidrojenaz**
- ✓ β-oksidasyonun ilk enzimi olan **açil-KoA dehidrojenaz**
- ✓ Gliserol fosfat mekiğinde görevli **gliserol-3-fosfat dehidrojenaz (mitokondriyal)**
- ✓ Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin üç üyesinden biri olan **dihidrolipoil dehidrojenaz** örnek verilebilir.

- **FMN'nin** görev aldığı **en önemli enzim**, ETZ'de kompleks-1 olarak görev yapan **NADH dehidrojenazdır**.
- Ayrıca **FMN** ve **FAD, nitrik oksit sentaz** enziminin kofaktörleri arasındadır.
- **Riboflavin eksikliğinde eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesi azalır**.

NİASİN

- Biyolojik olarak aktif olan **koenzim şekilleri:**
  - ✓ Nikotinamit adenin dinükleotit **(NAD^+)**
  - ✓ Nikotinamit adenin dinükleotit fosfattır **($NADP^+$)** (Şekil 7-3).
- Nikotinik asidin bir türevi olan ve karboksil grubu yerine amit grubu içeren nikotinamit de diyette bulunur.
- **NAD^+** ve **$NADP^+$**; **oksidasyon-redüksiyon** reaksiyonlarında koenzim olarak rol alır. Genellikle **NAD^+** bağımlı dehidrojenazlar **oksidatif yollardaki oksido-redüksiyon** reaksiyonlarını katalizlerken, **$NADP^+$** bağımlı dehidrojenazlar **indirgeyici biyosentez** reaksiyonlarında rol oynarlar.



Şekil 7-3. Niasin ve aktif şekilleri

- **NADH,** spektrofotometrede **340 nm** dalga boyunda verdiği **absorbans** nedeni ile birçok **enzimin tayininde** kullanılan kitlerin temel prensibini oluşturur.
- Sınırlı miktarda niasin, triptofan metabolizmasından sağlanır.
  - ✓ **Piridoksal fosfat** ve **riboflavin** triptofandan **niasin** sentezinde **koenzim** olarak yer alır.
  - ✓ Buna bağlı olarak piridoksin ve riboflavin eksikliklerinde **niasin eksikliği** ortaya çıkabilir.

Hiperlipidemi tedavisi:

- **Niasin** günlük alınması gereken dozun 100 katı dozda alınıdığında, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin kaynağı olan **yağ dokusundan lipolizi** güçlü bir şekilde **baskılar**.
- **VLDL** ve **LDL'nin** birlikte yükseldiği **tip-2b hiperlipoproteinemi** tedavisinde kullanışlıdır.
- **Nikotinik asit**, yüksek dozlarda özellikle kapillerlerde ve vücudun üst yarım kısmındaki damarlarda **vazodilatatör etkiye** sahiptir.
- Ciltte kızarma, kaşıntı hissi ve kuruluk görülebilir.

Flavinin oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarında görevli olduğu notumuzda yazmaktadır.
Aldehit grup transferi ise lipoik asit tarafından değil tiyamin tarafından yapılmaktadır.

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza *Referans*

MİKROBİYOLOJİ



Şampiyonların Notu

Sonbahar 2026	Mikrobiyoloji'de ➤ 19/19 soruya	200 soruda ➤ 28 soruya
	117 - Mikrobiyoloji sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	Mikrobiyoloji'de ➤ 17/18 soruya	200 soruda ➤ 31 soruya
Sonbahar 2025	Mikrobiyoloji'de ➤ 16/18 soruya	200 soruda ➤ 30 soruya

referans olmuştur.



SpeeTUS Kamp Notu

Sonbahar 2026	Mikrobiyoloji'de ➤ 18/19 soruya	200 soruda ➤ 25 soruya
	117 - Mikrobiyoloji sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	Mikrobiyoloji'de ➤ 13/18 soruya	200 soruda ➤ 24 soruya
Sonbahar 2025	Mikrobiyoloji'de ➤ 14/18 soruya	200 soruda ➤ 27 soruya

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 47

47. Yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan yetişkin bir hastadan bakteriyemi şüphesiyle gece yarısı 10 dakika ara ile iki farklı damardan 20'şer mL kan alınıyor. Her bir damardan alınan kan, iki kan kültürü şişesine 10'ar mL olacak şekilde paylaştırılıyor ve toplam iki set kan kültürü elde ediliyor. Kan kültürü şişeleri buzdolabında bekletilerek sabah mikrobiyoloji laboratuvarına gönderiliyor.
Bu hastadan örnek alınması ve örneğin laboratuvara gönderilmesi ile ilgili aşağıdaki işlemlerin hangisinde hata yapılmıştır?

A) 10 dakika ara ile örnek alınması
B) İki farklı damardan örnek alınması
C) İki set örnek alınması
D) Damarlardan 20'şer mL kan alınması
E) Şişelerin buzdolabında bekletilmesi

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Mikrobiyolojik örnekler (devamı)

- **Mikolojik incelemeler** için; Örneğin transfer süresinin 72 saati geçmiş olması, mantarlar için genel ret ölçütüdür.
- **Virolojik incelemeler** için; Dacron eküvyon ile gelmeyen ve soğuk zincir kuralları uygulanmayan örnekler, Formaldehit ile muamele edilmiş patolojk kesitler (viral etkenler üzerinde olumsuz etkiye neden olduğu için), Mukus, püy veya kan içeren sürüntü örnekleri (testlerin çalışmasını olumsuz yönde etkilediği için) reddedilmelidir.

Temel Bilimler 47. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 134

Kan kültürü alırken dikkat edilecek kurallar

- İki ayrı venden aynı zamanda birer set (aerop ve anaerop) kan kültürü alınmalıdır.
- Bir set kan kültürü için **20 cc kan** (çocuklarda **5-10 cc**) alınır; 10 cc aerop, 10 cc anaerop besiyerine ekilir. Bebeklerde alınacak kan bebeğin kilosona göre hesaplanmalıdır. Yenidoğanlarda yeterli hacimde (en az 1 mL) kan inoküle edilmiş tek kan kültürü alınması yeterlidir.
- Alınan kan hacmi, kan kültüründe etken mikroorganizmanın saptanmasını etkileyen en önemli faktördür.
- Kan kültürü alınırken kelebek kan alma seti kullanılıyorsa, aparatın içindeki havanın anaerobik şişeye aktarılmasını önlemek için kan ilk olarak aerobik şişeye inoküle edilmelidir. Kan almak için "vacutainer" veya enjektör kullanılıyorsa, şişeye hava girişini önlemek için ilk olarak anaerobik şişeye inokülasyon gerçekleştirilmelidir.
- Antikoagülan olarak sodyum polianetol sülfonat (SPS) kullanılır.
- SPS, Neisseria, Streptobacillus moniliformis, Gardnerella vaginalis, Peptostreptococcus anaerobius gibi birçok bakterinin üremesi engeller, bunu önlemek için %1 jelatin kullanılır.
- Kültür, **ateş yükselirken** (titreme döneminde) alınmalıdır.
- Alınan kan kültürü **2 saat** içerisinde **oda ısısında** laboratuvara ulaştırılmalıdır.
- Ateşin antipiretiklerle düşürülmüş olması, kan kültürü alınmasını engellemez.
- **Antibiyotik verilmeden** önce alınmalıdır, antibiyotik alan hastalarda bir sonraki antibiyotik dozundan hemen önce kan kültürü alınmalıdır.
- Katater varsa bir örnek damardan, bir örnek kataterden alınmalıdır.
- **Üç lümenli** katater kullanılıyorsa, her üçünden de kültür alınmalıdır.

İdrar kültürü alma

- İdrar kültürü **orta akım** idrardan alınır. (Gonokok için ilk idrar).
- İdrar ve tüm örnekler **2 saat** içinde ekilmeyecekse **buzdolabında** saklanır.
- Foley ve diğer idrar kataterleri klemplenir. Klempin yukarısındaki katater bölümünde biriken idrardan kültür alınır.
- Foley kateter ucundan idrar kültürü yapılmaz. Torbada biriken idrardan kültür alınmaz.
- Anaerop idrar kültürü sadece **suprapubik aspirasyonla** alınan idrardan çalışılır.
- Asemptomatik bakteriüri (kadınlarda 2 kez, erkeklerde 1 kez) idrarda 100.000 koloni/mL üremesi ve semptom olmamasıdır. Sadece gebelerde ve invazif üriner girişim yapılacak olanlarda tedavi endikasyonu vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 47

47. Yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan yetişkin bir hastadan bakteriyemi şüphesiyle gece yarısı 10 dakika ara ile iki farklı damardan 20'şer mL kan alınıyor. Her bir damardan alınan kan, iki kan kültürü şişesine 10'ar mL olacak şekilde paylaştırılıyor ve toplam iki set kan kültürü elde ediliyor. Kan kültürü şişeleri buzdolabında bekletilerek sabah mikrobiyoloji laboratuvarına gönderiliyor.
Bu hastadan örnek alınması ve örneğin laboratuvara gönderilmesi ile ilgili aşağıdaki işlemlerin hangisinde hata yapılmıştır?

A) 10 dakika ara ile örnek alınması
B) İki farklı damardan örnek alınması
C) İki set örnek alınması
D) Damarlardan 20'şer mL kan alınması
E) Şişelerin buzdolabında bekletilmesi

Doğru Cevap:E

Anaeroplarda Tedavi

- 4. Kuşak kinolonların (**moksifloksasin**) sınırlı etkisi varken, **aminoglikozidler ve aztreonam etkili değildir.**
- Actynomyces ve C.acnes 5-nitroimidazol türevlerine **(metronidazol)** çoğunlukla dirençlidir. Tedavilerinde penisilin verilir.
- Sefamisinler (**sefoksitin, sefotetan, sefmetazol**) en çok tercih edilen sefalosporin grubu ilaçlardır.
- Anaerobik enfeksiyonlarda en sık kullanılan ilaç **metronidazol**dür.
- **Bacteroides fragilis** tedavisinde bakterinin sıklıkla penisilinaz ürettiği ve son yıllarda artan **klindamisin** direnci göz önünde bulundurulmalıdır.
- Empirik tedavide **Metronidazol** seçkin tedavidir. Ayrıca **karbapenemler** ve **betalaktamaz inhibitörlü betalaktam** kombinasyonları da oldukça etkilidir.

MİKROBİYOLOJİK ÖRNEK ALMA YÖNTEMLERİ

Mikrobiyolojik örnekler

- Apse örnekleri **enjektör içinde** gönderilmemelidir. Steril kap içerisinde laboratuvara ulaştırılmalıdır.
- Klinik örnekler **antibiyotik kullanımından önce** alınmalıdır. İnceleme örneği hastalığın erken dönemlerinde alınmalı
- Klinik örnekler olabildiğince çabuk laboratuvara ulaştırılmalıdır.
- Örneklerin en geç **2 saat içinde** laboratuvara ulaştırılması gereklidir.
- Mikrobiyolojik örnek gönderilirken özellikle **alkol, formol** gibi fiksatifler kesinlikle kullanılmamalıdır.
- **Anaerobik incelemeye** uygun örnekler: apse aspiratı, bronkoskopik fırçalama (korunmuş fırça) yöntemi ile alınan materyal, sinüs aspiratı, transtrakeal aspiratı anaerop kültür uygundur.
- Anaerobik kültür için nazofarinks sürüntüsü, boğaz sürüntüsü, balgam, bronkoskopi ile alınan materyal, Bronko alveoler lavaj sıvısı, endotrakeal aspirat gibi solunum yolu örnekleri uygun değildir.
- **Balgam kültürleri** gram boyama ile birlikte değerlendirilmelidir. 10'lukbüyütmede her alanda epitel sayısı 10'dan çok, lökosit sayısı 25'ten az ise balgam reddedilmelidir.
- Tbc kültürü sabah balgamından ve sabah idrarından yapılmalıdır.
- **Epiglotitte** nazofarinks kültürü kontrendikedir. Kan kültürü uygundur.
- **Boğmaca araştırmasında** burun ve boğaz sürüntü örneklerinin ve öksürtme plaklarının yeri yoktur. Nasofarengeal bölgeden örnekler pamuklu çubuk ile değil, dakron eküvyon ile alınmalıdır.
- **İdrar** kültüründe **kantitasyon** önemli, 4 derecede **(buzdolabı)** saklanmalı





Temel Bilimler 47. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 133

- Klinik örnekler genel olarak oda ısısında saklanmalıdır. BOS örnekleri virolojik çalışmalar dışında asla buzdolabına konmamalı, oda ısısında tutulmalıdır.
- **Otit, sinüzit** tanısında eküvyon ve nazofaringeal yıkama ile kültür alınmaz.
- Otitis media, sinuzit gibi enfeksiyonların tanısında rutin kültürün tanısal değeri azdır.
- **Göz** enfeksiyonlarında korneal kazıntı alınmalıdır.
- Boğaz kültürü için alınan örnekler **kuru eküvyonlu** taşıma besiyeri ile alınmalıdır.
- **Vajinal akıntı** örnekleri en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır veya **hasta başında ekim** yapılmalıdır.
- Gonore vakalarında örnekler **pamuk** uçlu eküvyon ile alınmamalıdır, **dakron** eküvyon ile alınmalıdır.
- Boğaz ve vajen gibi bölgeler dışında sürüntü örnekleri genellikle flora ile kontamine olması nedeniyle tercih edilmez.
- Hastane yatışının üzerinden 3 günden fazla zaman geçmiş hastalardan **rutin dışkı kültürü** istenmesi (3 gün kuralı). 3 gün kuralı *C. difficile* için geçerli değildir.
- **Parazit incelemesi** ve toksik megakolon ön tanısı olan olgular hariç olmak üzere katı şekilli dışkı örneklerinde bakteriyolojik kültür yapılmaz.
- **Parazitolojik inceleme** için; önerilen süre içerisinde ve uygun sıcaklıkta gönderilmemiş örnekler, son 7-10 gün içerisinde lavman veya kolonoskopi yapılmış hastaların dışkı örnekleri, eküvyon ile alınmış örnekler, reddedililmelidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. B hücreli lenfoma tanısı ile takip edilen 72 yaşındaki erkek hasta mide kanaması nedeniyle başvuruyor. Mide endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneğinin mikrobiyolojik incelemesinde gram negatif kıvrık basiller saptanıyor ve bakterinin oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesinin olduğu tespit ediliyor.
Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu örnekten izole edilmiş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Salmonella Typhi
B) Clostridioides difficile
C) Yersinia enterocolitica
D) Helicobacter pylori
E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 48. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 092

HELICOBACTER

- **Oksidaz pozitif,** kıvrık görünümde, **mikroaerofil gram negatif çomak**tır.
- **Midede mukus tabakası altında**, hücre yüzeyinde bulunan, bir uçtaki kirpiğiyle **hareketli** bir bakteridir.
- **Üreaz** ve **hareketi** önemli virülans faktörleridir.
- Hücre duvarı ve porinleri yanında **fosfolipaz**, proteaz, müsinaz ve özellikle **üreaz** enzimi ile mide asiditesinden korunduğu ve hastalık oluşturduğu düşünülür.
- Virülansın **"cag A (sitotoksin ilişkili gen)" ve Vac A geni (vakuolize edici sitotoksin)** ile kodlandığı düşünülmektedir.
- **cag A geni** adenokanser ile ilişkili gendir. Ayrıca **IL-8** salınımını artırması da kanser gelişiminde ve virülansında etkilidir. H.pylori cag A geni tip IV sekresyon sistemini kodlar ve cag A hücre içine injekte eder.
- Şekil ve yapı özellikleri Campylobacter cinsine benzer. **Nitratı redükte etmemesi, sefalotine duyarlı** bulunması ve **üreaz (+)** olması ile ayrılabilir.

Helicobacter pylori virulans faktörleri

- Üreaz
- Flagellum
- cag A geni
- vac A geni
- Lewis antijenleri
- Arginase
- proteinaz
- Müsinaz
- fosfolipaz
- OMP Q protein
- OMP Z protein



Helicobacter pylori

Üreaz pozitif önemli etkenler

- **Helicobacter pylori (tanı ve virülans)**
- **Brucella (Gram negatif kokobasil)**
- **Proteus spp.** (taş oluşumu)
- Klebsiella (taş oluşumu)
- Corynebacterium urealyticum (taş)
- Staphylococcus saprophyticus (taş)
- Ureaplasma urealyticum (taş)
- **Cryptococcus neoformans**

- İnsan H.pylori'nin primer rezervuarıdır. Bulaş daha çok **fekal-oral** yol ile oluşur ve tedavi edilmediği durumda kolonizasyon hayat boyu devam eder.
- Pek çok klinik tablo ile ilişkisi ileri sürülmüş olsa da günümüzde **antral gastrit, mide ülseri, duodenum ülseri, gastrik adenokarsinom** ve **mide MALT lenfoma**'nın etiyolojisinde kesin olarak rol oynar (**antibiyotikle tedavi edilen malignite**).

Tanı

Girişimsel olmayan tanı teknikleri

- ☑ **Üre-solunum testi: Çabuk** sonuç alınan, **çok güvenilir** bir tanı yöntemidir. Özgüllüğü % 89-100, duyarlılığı ise % 90-100'dür. Bu testte **radyoaktif işaretli üre** yutturulur. Eğer bakteri varsa **üreaz**, yutulan üreyi parçalar, **radyoaktif işaretli CO_2** açığa çıkar ve **nefesteki radyoaktivite** ölçülür.
- ☑ **Helicobacter pylori antikorları:** Kanda spesifik IgG ve IgA aranmasıdır.
  Özgüllüğü % 86-95, duyarlılığı % 88-100'dür. Tanı koymada kullanılabilir fakat iyileşen hastalarda yıllarca kanda kalması nedeniyle **tedavinin takibinde ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılamaz.**
- ☑ **Dışkıda antijen arama: Tedavinin izleminde** yüksek özgüllükte kullanılabilir.
- ☑ **Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)** yönteminin özgüllüğü % 95-99, duyarlılığı %95-99'dur.

Girişimsel tanı teknikleri

- ☑ **Histopatolojik değerlendirme:** Mide antrumunun **endoskopik biyopsisi çok kullanışlı, altın standart** tanı yöntemidir. Oldukça özgül (% 95-99) ve duyarlıdır (% 93-99).
- ☑ **Kültür:** Doku örneğinin kültürü teknik açıdan zor ve zahmetlidir. Kanlı agar, Christensen ve **Skirrow** besiyerinde üretilebilir. Özgüllüğü en yüksek (% 100), duyarlılığı en düşüktür (% 77-92).
- ☑ **Üreaz testi:** Biyopsi örneğinde üreaz (CLO-Campylobacter Like Ogranism) testi yapılarak bir saat gibi kısa bir süre içinde **(en hızlı)** tanı konur. Özgüllüğü % 95-98, duyarlılığı % 89-98'dir.

Tedavi

- ➢ **Klaritromisin + amoksisilin + proton pompa inhibitörü** kombinasyonu (3'lü rejim) yerine günümüzde daha çok bizmut bazlı 4'lü rejim önerilmektedir: Proton pompa inhibitörü, metronidazol, tetrasiklin ve bizmut

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. B hücreli lenfoma tanısı ile takip edilen 72 yaşındaki erkek hasta mide kanaması nedeniyle başvuruyor. Mide endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneğinin mikrobiyolojik incelemesinde gram negatif kıvrık basiller saptanıyor ve bakterinin oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesinin olduğu tespit ediliyor.
Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu örnekten izole edilmiş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Salmonella Typhi
B) Clostridioides difficile
C) Yersinia enterocolitica
D) Helicobacter pylori
E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

Mide kanaması, peptik ülseri işaret ederken, üreaz pozitifliği ve B hücreli lenfoma ile H.pyloriyi yakalıyoruz...

Temel Bilimler 48. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 195

Tip II/Tip B Kronik Gastrit

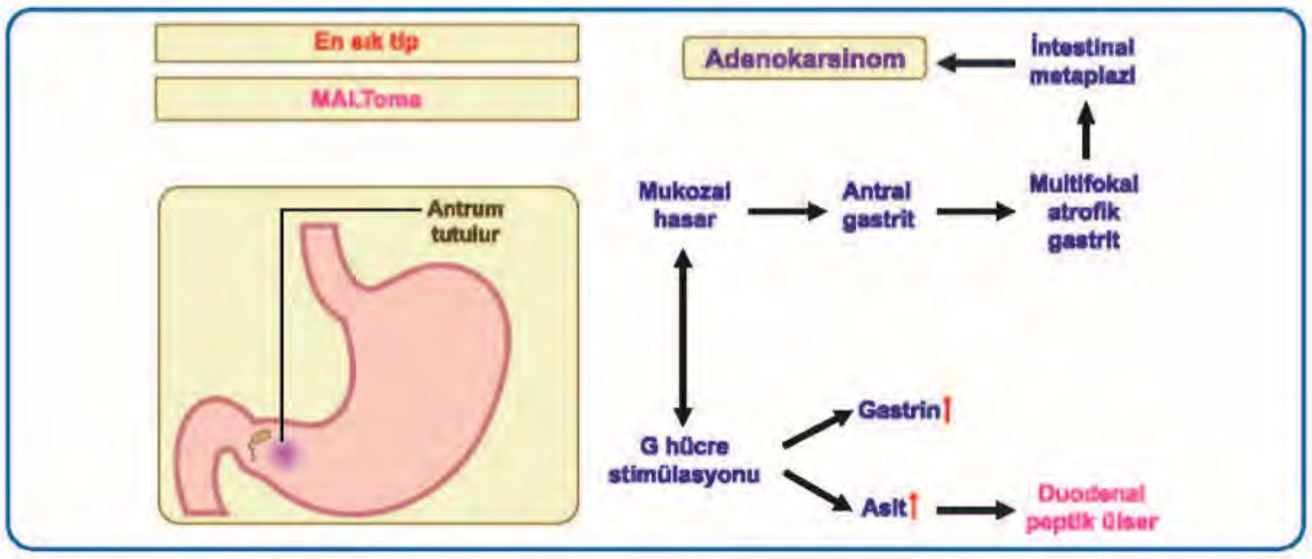
- **Kronik gastritin en sık nedeni H.pylori'dir.** Çoğunlukla **normal veya artmış asit üretimiyle** birlikte baskın **antral gastrit** olarak ortaya çıkar.
- **Mikroskopi:** Ozellikle **antrum**da lenfosit, makrofaj, **subepitelyal plazma hücrelesi** ve **nötrofilden** zengin inflamasyon, mukozada incelme, glandlarda atrofi, **lenfoid folliküller (özelikle H.pylori'de),** intestinal metaplazi ve bazende displaziye rastlanır.
- İnflamasyon antruma lokalize kaldığında **gastrin sekresyonu artabilir,** buna bağlı olarak parietal hücre sayısı ve asit sekresyonu artar. Hastalarda **gastrik** ve **duodenal peptik ülser** gelişebilir.
- Uzun süre devam eden H. pylori enfeksiyonunda bakteri antrumdan korpus ve fundusa ilerleyerek **pangastrite** neden olur. Sonrasında **multifokal atrofik gastrit** gelişir.
  - Parietal hücre sayısında azalma ve **intestinal metaplazi** meydana gelir.
  - Asit salgısının azalmasına bağlı **peptik ülser gelişme ve özofagus adenokarsinomu riski azalır**

Temel Bilimler 48. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 195

- H.pylori mukus içinde **flajella**sı ile yüzer, **üreaz** ile üreyi parçalayıp amonyak üreterel mide pH'sını arttırır (mikroorganizmanın yaşayacağı ortam sağlar), **adhezin** ile yüzey foveolar hücrelere tutunur, **Cag A** (sitotoksin asosiye gen) ile inflamasyonu arttırır, kanser veya ülser gelişmesine neden olabilir.
- **Vag A** ile epitel hücrelerinde vakuol oluşumuna, apoptoza ve mikroorganizmaya verilen T hücre yanıtında inhibisyona neden olur.
- Tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin 1 beta artışı veya anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 azalması; pangastrit, atrofi, intestinal metaplazi ve mide kanseri gelişimiyle ilişkilidir.

H. Pylori ile Oluşan Hastalıklar

1- Kronik gastrit	3- Mide kanseri
2- Mide-duodenal ülser	4- Mide lenfoması



Tip I/Tip A (Otoimmün) Kronik Gastrit

- Mide **korpus**undaki paryetal hücrelere ve intrinsik faktöre karşı otoantikorlar vardır. Genelde 60 yaş civarı ve kadınlarda sıktır.
- Paryetal hücreler HCI ve intrensek faktör yapımından sorumlu oldukları için hastalarda **aklorhidri**, B12 vitamini emilemediği için de **(intrensek faktör yok) pernisyöz anemi** gelişir. Pepsinojen I düzeyleri **azalmıştır.**
- **H. pylori** ve **NSAİİ** kullanım sonrası hariç, **otoimmün atrofik gastrit, kronik gastritin en sık görülen nedenidir.**
- Artmış gastrin **nöroendokrin hücreler için hiperplazi** yapıcı etkiye sahiptir. Bu yüzden nöroendokrin hücrelerin bir tümörü olan **karsinoid tümör riski** artar.
- **Oksintik mukozada (asit üretimi yapan) atrofi** ve rugal kıvrımlarda kayıp, **goblet hücrelerinin varlığıyla tanınan intestinal metaplazi** ile ilişkilidir ve **mide adenokarsinomu riskinde belirgin artışla** karakterizedir. **Adenokarsinom riski**, en fazla **otoimmün metaplastik atrofik gastritte** görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. B hücreli lenfoma tanısı ile takip edilen 72 yaşındaki erkek hasta mide kanaması nedeniyle başvuruyor. Mide endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneğinin mikrobiyolojik incelemesinde gram negatif kıvrık basiller saptanıyor ve bakterinin oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesinin olduğu tespit ediliyor.
Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu örnekten izole edilmiş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Salmonella Typhi
B) Clostridioides difficile
C) Yersinia enterocolitica
D) Helicobacter pylori
E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 48. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 202

- Midede lenfoma sıklıkla antrum yerleşimlidir ve **etken H.pylori'dir**. H.pylori etkisi ile mide **antrumda** gelişen lenfoma B hücre kökenli, düşük grade'li **MALT** (mukozaya eşlik eden lenfoid doku) tipi lenfomadır, ancak kısa süre sonra yüksek grade'li **diffüz büyük hücreli lenfoma**ya transforme (p53 ve p16'yı kodlayan tümör supresör gen inaktivasyonu sonucu) olabilirler**. En sık MALToma,** sonra **diffüz büyük hücreli lenfoma gelişir**. Kronik inflamasyon olan her yerden (MALT) ve peyer plaklarından ortaya çıkabilir.
- **En sık t(11;18) (API2-MALT1 füzyonu)** görülür. Daha az oranda t(1;14) (BCL-10 overekspresyonu), t(14;18) (MALT1 overekspresyonu) ve t(3;14) (FOXP1 overekspresyonu) saptanabilir. İlk üç translokasyon, B lenfosit büyümesini destekleyen NF-kB aktivasyonunu sağlayan **BCL-10 ve MALT1 artışına** neden olur. **Bu iki proteini içeren translokasyonlar H. pylori eradikasyonuna duyarsızdır.** Muskularis propriaya invazyon ya da muskularis propriayı aşan yayılım ve lenf nodu tutulumu gibi diğer tümör özellikleri de H. pylori eradikasyonuna direnç ile ilişkilidir.

- Histolojik olarak, **mide MALToması**, **lamina propriada yoğun lenfositik infiltrasyon** şeklinde görülür. **Neoplastik lenfositler**, **mide glandlarını infiltre ederek lenfoepitelyal lezyonlar** oluşturur. Tümörlerin %40'ında plazmositik diferansiyasyon vardır. **CD19, 20 ve 43 pozitiflerdir.**
- Lenfoma midede kalma, vücutta **yayılmamaya eğilimlidir**. Kemik iliği hatta bölgesel lenf düğümü tutulumu dahi son derece nadirdir. Tedavi H.pylori eradikasyonudur; gerekirse cerrahi ve/veya kemoterapi uygulanır.

Gastrointestinal Stromal Tümör

- **Abdomendeki en sık mezenkimal tümördür**.
- **En sık mide**de ortaya çıkar. 60 yaş civarında ortaya çıkar.
- Gençlerde görülen formu **Carney triadına** eşlik eder. Bu triad genç kadında görülür, gastrik GİST, paragangliyoma, pulmoner kondrom eşlik eder. **Mitokondriyal süksinat dehidrojenaz enzim mutasyonunda** (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) ise GİST ve paragangliyoma ortaya çıkar **(Carney- Stratakis sendromu). Nörofibromatozis tip 1**'de de risk artar.
- **Kajal hücreleri**nden gelişir. Bu hücreler gastrointestinal sistemin pacemaker hücreleridir. **İğsi (spindle)** veya **epiteloid morfolojiler** gösterebilir. Her iki tipin birlikteliği sıktır. Genellikle **soliter** ve **iyi sınırlı** lezyonlardır. Başlangıç semptomları genelde kitle etkisiyledir. Üstteki mukoza sıklıkla **ülseredir** ve hastaların yarısı kan kaybına bağlı anemi semptomları ile başvurur. Metastazları **karaciğer ve peritoneal kavitede multiple serozal nodül** oluşturur ancak batın dışına yayılım nadirdir.
- **En sık KIT (CD 117)** mutasyonu vardır. 2. sıklıkla **PDGFR alfa** mutasyonu içerirler. Bu genlerin germ hattı mutasyonlarına sahip bireylerde **Cajal hücre hiperplazisi** gelişebilir ve **multipl GİST** oluşur. Otuz cm çok büyük boyutlara ulaşabilirler.
- İmmünhistokimyasal olarak **KIT** (epiteloid tipte genelde negatif), **CD34**, **DOG-1** ve **vimentin** pozitiftirler. Pleomorfizm nadirdir.
- **Prognostik faktörler** tümör boyutu, mitotik indeks, yerleşim yeri (ince bağırsak yerleşimliler mide yerleşimlilere göre daha kötü). 5 cm'nin altındaki mide GIST'lerinde rekürrens ve metastaz nadirdir ancak 10 cm'den büyük ve mitotik aktif tümörlerde yaygındır.
- Tedavide c-KİT antagonisti **imatinib** verilir. Tirozin kinaz blokeridir. KIT veya PDGFRA mutasyonlu tümörler tirozin kinaz inhibitörü **imatinibe** duyarlıdır.

İNCE VE KALIN BAĞIRSAK HASTALIKLARI

İNCE BAĞIRSAK GELİŞİM ANOMALİLERİ

- **Atrezi:** Lümenin oluşmamasıdır. **Sıklıkla duodenumda** görülür.
- **Stenoz:** Lümenin dar olmasıdır. Tüm GİS'te stenoz **en sık ince bağırsak sonra özofagusta** görülür.
- **Intussussepsiyon:** Proksimal bağırsak segmentinin kendisinden sonraki distal bağırsak segmentine **teleskopik girmesiyle** karakterizedir ve obstrüksiyon ve iskemi yaratır.. **2 yaşın altında intestinal obstrüksiyonun en sık nedenidir**. **En sık ileoçekal bölgede izlenir**. Çocuklarda görülenlerde altında genellikle anatomik defekt çıkmaz. **Viral enfeksiyon ve rotavirüs aşıları** buna neden olabilir. İleri yaşta ve ergenlerde tümörler buna neden olur. Baryumlu enema infant ve gençlerde etkin iken ileri yaşta cerrahi gerekir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. B hücreli lenfoma tanısı ile takip edilen 72 yaşındaki erkek hasta mide kanaması nedeniyle başvuruyor. Mide endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneğinin mikrobiyolojik incelemesinde gram negatif kıvrık basiller saptanıyor ve bakterinin oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesinin olduğu tespit ediliyor.
Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu örnekten izole edilmiş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Salmonella Typhi
B) Clostridioides difficile
C) Yersinia enterocolitica
D) Helicobacter pylori
E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 48. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 439

	H. Pylori gastriti (Tip B)	Otoimmün gastrit (Tip A)
	Antrum ağırlıklı tutulum	**Korpus** ağırlıklı tutulum
	Nötrofil, subepitelyal plazma hücre infiltrasyonu, **lenfoid agregatlar**	Lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu
	Asit düzeyi değişken (Yüksek → Düşük)	Asit düzeyi **belirgin düşük**
		Gastrin düzeyi **belirgin yüksek**
		Nöroendokrin hiperplazi
	MALToma riski, **peptik ülser** riski	**Karsinoid tümör** riski

Temel Bilimler 48. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 439

- H.Pylori'de mide tutulum bölgesine göre komplikasyonlar:
  - ✓ **Antral predominant gastrit** → Duodenal ülser
  - ✓ **Nonatrofik pangastrit** → MALToma
  - ✓ **Korpus predominant gastrit** → Gastrik ülser, kanser

☑ **Atrofik Gastrit**

- Mukozanın alt tabakalarının tutulumu ve bez epitelinin hasara uğrayarak mide sekresyonlarının azalması ile karakterizedir.
- **Kronik gastritler** ilerleyen süreçte atrofik gastrite neden olabilir.
- Atrofik gastrit **mide kanseri** için predispozan bir lezyondur.
  - ✓ Atrofik gastrit → İntestinal metaplazi → **İntestinal displazi** → **İntestinal tip mide kanseri**

☑ **Diğer Gastritler**

- **Lenfositik gastrit:** Gastrik epitel lenfositlerle infiltredir. **Gluten enteropatisi** (Çölyak hastalığı) ile ilişkili olabilir.
- **Granülomatöz gastrit**
  - ✓ Sarkoidoz, Crohn hastalığı, tüberküloz ve histoplazmoz gibi granülomatöz hastalıkların seyrinde görülebilir.
  - ✓ **Crohn hastalığı** üst GİS'te en sık duodenumu, sonra piloru ve antrumu tutar.
- **Menetrier hastalığı (hipertrofik gastropati)**
  - ✓ Mide fundus ve korpusta **dev gastrik kıvrımlar** (beyin gibi mide), **protein kaybı, hipoklorhidri;** biyopside foveolar hiperplazi, mukozal kalınlaşma glandüler atrofi ile karakterize bir gastropatidir.
  - ✓ Görünüm itibari ile **lenfoma** ve **infiltratif karsinomlarla** karışabilir.
  - ✓ Ayrıca mide kanseri açısından **prekanseröz** bir lezyondur.
  - ✓ Patogenezde **TGF-alfa**'nın aşırı salınımı rol oynar (EGFR'ye bağlanır).
  - ✓ Tedavide ilk seçenek EGFR monokonal antikoru olan **setuksimab**'dır.

Temel Bilimler 48. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 439

☑ **Tanım ve Epidemiyoloji:**

- **H. pylori** gram negatif ve flajellalı (hareketli) bir bakteridir.
- **H. pylori**'nin fekal-oral ve/veya oral-oral yollarla bulaştığı düşünülmektedir.
- İnsan **H. pylori** için bilinen tek rezervuardır.
- Sıklığı yaşla artmakla birlikte, sıklığının en önemli belirleyicisi **sosyo-ekonomik şartlardır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. B hücreli lenfoma tanısı ile takip edilen 72 yaşındaki erkek hasta mide kanaması nedeniyle başvuruyor. Mide endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneğinin mikrobiyolojik incelemesinde gram negatif kıvrık basiller saptanıyor ve bakterinin oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesinin olduğu tespit ediliyor.
Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu örnekten izole edilmiş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Salmonella Typhi
B) Clostridioides difficile
C) Yersinia enterocolitica
D) Helicobacter pylori
E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

440 Temel Bilimler 48. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 440

☑ **Patogenez**

- H. pylori sadece **gastrik tip mukoza** üzerinde kolonize olabilir. Mide dışındaki bölgelerde (duodenum vb) **gastrik metaplazi** üzerinde H. pylori bulunabilir.
- Çeşitli enzimleri (**üreaz** vb) ve antijenleri (**adezin, flagella** vb) ile kolonize olup; **Cag-A, VagA** gibi toksinlerle de ülser ve kansere neden olabilmektedir.
- **H. pylori'**nin tüm suşları aynı patojenik özellikleri taşımamaktadır. Bakteri suşlarındaki farklı patojenik özellikler ve konakçıya ait immünolojik faktörler taşıyıcılık ile hastalık spektrumundaki klinik sonucu belirlemektedir.
- H. pylori, **kronik gastritlerin** ve **peptik** (duodenal) **ülserin** en önemli nedenidir.
- H. pylori ile kolonize hemen tüm bireylerde histolojik olarak midede kronik aktif gastrit vardır. Ancak bu hastaların çoğu **asemptomatiktir**.
- **H. pylori** ile enfekte bireylerin ancak %10-15'inde peptik ülser gelişir.
- H. pylori'nin bazı ekstraintestinal patolojiler ile de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bunlardan en önemlileri **kronik immün trombositopenik purpura** ve **kronik ürtikerdir.**

☑ **Tanı**

- **H. pylori** enfeksiyonunun tanısında kullanılan metotlar endoskopi gerektirmelerine göre **invazif ve invazif olmayan** şeklinde iki ana gruba ayrılmaktadır.
- İnvazif testler endoskopi sırasında alınan mide mukoza örneklerinin **üreaz aktivitesi (hızlı üreaz testi=CLO), histolojik inceleme, kültür, direkt yayma** veya **PCR** ile incelenmesi esasına dayanır.
- Endoskopi gerektirmeden H. pylori tanısını sağlayan ve invazif olmayan testler; **üre nefes testi, serolojik yöntemler, idrar antijeni ve gaita testidir.**
- **Üre nefes (solunum) testi**
  - ✓ İşaretli karbon atomu bulunan üre solüsyonunun hastaya içirilmesi ve daha sonra bu karbon atomunun ekspiryum havasındaki karbondioksitte saptanması işlemidir (üreaz varlığı indirekt gösterilir).
  - ✓ Özellikle **eradikasyonun kontrolü için en uygun testtir.**
  - ✓ Tüm testler içerisinde **doğruluk oranı** (sensitivite+spesifite) en yüksektir.
  - ✓ PPI ve antibiyotik tedavileri üreaz ilişkili testlerde **yalancı negatifliğe** yol açabilir.
- **Seroloji**
  - ✓ Serumda H. pylori'ye karşı **spesifik antikorların** araştırılması yöntemidir.
  - ✓ Bakteri eradike edilse de seroloji uzun süre pozitif olabilir, bu nedenle **eradikasyonun kontrolünde kullanılamaz.**
  - ✓ Toplum **taramalarında** kullanılabilir.
- **Kültür;** H. pylori tanısında **en spesifik testtir,** ancak bakterinin üretilmesi zor olduğu için sensitivitesi düşüktür. Ayrıca antibiyotik direncinin saptanmasına imkan sağlar.

H. pylori tanısında kullanılan testler

İnvazif testler (endoskopi gerektiren)	Non-invazif testler (endoskopi gerektirmeyen)
• Üreaz testi (hızlı sonuç) • Histopatoloji (histolojik bilgi verir) • Kültür (en spesifik test, antibiyotik direnci tespiti) • Direkt yayma	• Seroloji (eradikasyon kontrolünde kullanılmaz) (toplum taraması) • Solunum testi (doğruluk oranı en yüksek) (eradikasyonun kontrolü) • Gaita testi (eradikasyonun kontrolü) • İdrar antijeni (eradikasyonun kontrolü)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. B hücreli lenfoma tanısı ile takip edilen 72 yaşındaki erkek hasta mide kanaması nedeniyle başvuruyor. Mide endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneğinin mikrobiyolojik incelemesinde gram negatif kıvrık basiller saptanıyor ve bakterinin oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesinin olduğu tespit ediliyor.
Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu örnekten izole edilmiş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Salmonella Typhi
B) Clostridioides difficile
C) Yersinia enterocolitica
D) Helicobacter pylori
E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 48. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 441

☑ **Klinik: H. pylori** enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkabilen klinik durumlar oldukça değişkendir ve genel olarak asemptomatik, kronik dispepsi, gastrik/duodenal ülser, ve **gastrik malignensi** (MALT lenfoma ve adenokanser) olarak 4 grupta toplanabilir.

Hastalık	H. Pylori ile ilişkinin derecesi
Kronik antral tip B gastrit	++++++ (%99)
Duodenal ülser	+++++ (%70)
Gastrik ülser	++++ (%50)
MALToma	+++
Gastrik adenokanser	++
Fonksiyonel dispepsi	+
Gastroözofageal reflü	-

☑ **Tedavi**

- **H. pylori** pozitif bireylerin çoğu asemptomatiktir ve bunlara eradikasyon tedavisi önerilmez.
- **H. Pylori eradikasyonu önerilen durumlar:**
  - ✓ Peptik ülser
  - ✓ MALToma
  - ✓ Uzun süre NSAİİ kullanılacak olması
  - ✓ Birinci derece yakınlarında mide kanseri öyküsü veya mide kanseri için yüksek risk taşıma
  - ✓ Kronik ITP, kronik ürtiker, açıklanamayan demir / vitamin B12 eksikliği anemisi
  - ✓ Fonksiyonel dispepsi
- **H. pylori** in vitro olarak birçok antibiyotiğe karşı oldukça hassastır, ancak; mide mukus tabakasının altında yerleşmesi ve midenin asidik ortamı bakterinin eradikasyonunu zorlaştırmaktadır. Ayrıca bazı antibiyotiklere tedavi sırasında hızla direnç gelişebilmektedir. Bu nedenle tedavide birden fazla ilacın kombine edilir.

H. Pylori eradikasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar		
Asit süpresyonu	Antibiyotik	
PPİ veya P-CAP*	• Klaritromisin • Metronidazol • Amoksisilin • Tetrasiklin • Bizmut	Birinci basamak
	• Levofloksasin • Rifabutin • Furazolidon • Doksisiklin • Nitazoksanid	Kurtarma
*Potasyum ile yarışmalı asit pompa antagonistleri (P-CAP) (vono**prazan**, reva**prazan** vb): H. Pylori tedavisinde PPİ'lara üstündür.*		

- **H. Pylori eradikasyon tedavi şemaları:**
  - ✓ **Klaritromisin direnci < %15 ise**
    - ➢ Klasik 3'lü tedavi: 1 PPI + 2 antibiyotik
  - ✓ **Klaritromisin direnci > %15 ise**
    - ➢ Bizmut 4'lü tedavi: 1 PPI + Bizmut + 2 antibiyotik
    - ➢ Ardışık, Eş zamanlı, Hibrid rejimler
  - ✓ **Kurtarma tedavisi**
    - ➢ 1 PPİ + Amoksisilin + Kurtarma grubundan 2 antibiyotik

H. Pylori tedavisi **10-14 gün** süre boyunca verilmelidir. Tedaviden en az 4 hafta sonra H. Pylori eradikasyonu kontrol edilmelidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. B hücreli lenfoma tanısı ile takip edilen 72 yaşındaki erkek hasta mide kanaması nedeniyle başvuruyor. Mide endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneğinin mikrobiyolojik incelemesinde gram negatif kıvrık basiller saptanıyor ve bakterinin oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesinin olduğu tespit ediliyor.
Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu örnekten izole edilmiş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Salmonella Typhi
B) Clostridioides difficile
C) Yersinia enterocolitica
D) Helicobacter pylori
E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

Hem bakterinin yapısını hem de neden olduğu lenfoma kliniği açıkça notumuzda yer almakta...

Dahiliye Entegrasyonu

Kronik Gastritler

- ✓ Mide mukozasında lenfosit, plazma hücreleri ve makrofaj gibi **mononükleer hücresel infiltrasyon** vardır.
- ✓ Kronik gastritlerin **en sık sebebi H. pylori**'dir.

Kronik gastritlerin özellikleri	
H. Pylori gastriti (Tip B)	**Otoimmün gastrit (Tip A)**
Antrum ağırlıklı tutulum	**Korpus** ağırlıklı tutulum
Nötrofil, subepitelyal plazma hücre infiltrasyonu, **lenfoid agregatlar**	Lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu
Asit düzeyi değişken (Yüksek → Düşük)	Asit düzeyi **belirgin düşük**
Gastrin düzeyi değişken(Normal → Yüksek)	Gastrin düzeyi **belirgin yüksek**
Hiperplastik/inflamatuvar polip	**Nöroendokrin hiperplazi**
MALToma riski, **peptik ülser** riski	**Karsinoid tümör** riski

Temel Bilimler 48. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 196

HELICOBACTER PYLORI

- **H. pylori Gram (-), mikroaerofilik, hareketli ve eğri yapılı bir basildir. H. pylori mukus tabakasının içinde veya altında mide tipi epitelde bulunur.**
- Helicobacter pylori **D hücresi fonksiyonunu bozar ve somatostatin sekresyonunu baskılar.** Somatostatin baskılanınca mide asit sekresyonu artar. Ayrıca H.pylori mide-duodenum mukozasına zarar veren toksik maddeler salgılar; mukozal bütünlüğü bozar.
- H. pylori **üreaz enzimi** üretir. Üreaz enzimi üreyi **amonyak** ve **bikarbonata** dönüştürür. **Bikarbonat** midedeki mikro asit ortamı tamponize eder. H. pylori'nin barınmasına müsait hale getirir. **Amonyak ise mide epiteline zarar verir.**
- **H. pylori ayrıca heterotopik mide mukozası** barındıran, proksimal özofagus, Meckel divertikülü veya rektumda, ya da metaplastik mide epiteline sahip duodenumda, Barrett özofagusunda da yerleşebilir.
- Helicobacter pylori **mide lenfoması** ve **adenokanseriyle** de ilişkilidir.
- Endoskopi yapılıp antrumdan biyopsi alındığı zaman **H. pylori tanısı için en uygun yöntem hızlı üreaz testidir. Kesin tanı antrum biyopsisinde Helicobacter pylorinin gösterilmesi** ile konulur. **Üre nefes testi ve gaita antijen testi, uygun tedaviyi takiben H. pylori eradikasyonunu doğrulamak** için standart yöntemlerdir. Tedavi tamamlandıktan **4 hafta sonra** bu testin yapılması en iyisidir. **Mikrobiyolojik kültür; eradikasyon tedavisi birkaç kez başarısız olduğunda** (antibiyotik direnci söz konusu olduğunda) tercih edilebilir.
- H. pylori için hiç tedavi almamış bir hastada pozitif serolojik test aktif enfeksiyonun kanıtıdır.
- **Üre nefes testi, ve gaita antijen testi,** uygun tedaviyi takiben **H.pylori eradikasyonunu doğrulamak** için standart yöntemlerdir.

Helicobacter pylori'nin etkileri

- ✓ **Lokal doku hasarına neden olan toksik ürünlerin oluşumu**
- ✓ **Lokal mukozal immün cevabın indüksiyonu**
- ✓ **Yükselen gastrin seviyelerine sekonder olarak artan asit seviyeleri (somatostatin salgılayan D hücrelerini inhibe eder)**
- ✓ **Duodenumda oluşan gastrik metaplazi**

Dahiliye Entegrasyonu

H. pylori ile ilişkili ekstraintestinal patolojiler: Kronik immün trombositopenik purpura ve kronik ürtiker

Dahiliye Entegrasyonu

- **H. pylori eradikasyonu önerilen durumlar:**
  - ✓ Peptik ülser
  - ✓ MALToma
  - ✓ Uzun süre NSAİİ kullanılacak olması
  - ✓ Birinci derece yakınlarında mide kanseri öyküsü veya mide kanseri için yüksek risk taşıma
  - ✓ Kronik ITP, kronik ürtiker, açıklanamayan demir eksikliği anemisi
  - ✓ Fonksiyonel dispepsi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 49

49. Tabloda özellikleri verilen iki bakteri ile ilgili aşağıdaki çıkarımlardan hangisinin yapılabilmesi <u>en az olasıdır</u>?

	Enfeksiyöz doz	Kapsül	Hyalüronidaz üretimi	IgA1 proteaz üretimi
Bakteri-X	10^5	Var	Yok	Var
Bakteri-Y	10^2	Yok	Var	Yok

A) Bakteri-X, opsonizasyonu önleyerek fagositozdan kaçabilir.
B) Bakteri-X'in mukozal yüzeyleri enfekte etme olasılığı Bakteri-Y'ye göre daha yüksektir.
C) Enfeksiyöz dozları dikkate alındığında Bakteri-Y'nin virulansı Bakteri-X'e göre daha yüksektir.
D) Bakteri-X, konak hücre reseptörüne Bakteri-Y'ye göre daha kuvvetli bağlanır.
E) Bakteri-Y, Bakteri-X'e kıyasla dokular arasında daha kolay yayılabilir.

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

HÜCRE DUVARI DIŞINDAKİ YAPILAR

- Bunlar **glikokaliks, kapsül, flagella, pilus** gibi bakterinin virülans faktörleri olup, tüm bakterilerde bulunması şart değildir. Bakteriler için esansiyel (mutlak şart) değildir.

Glikokaliks (Biyofilm)

- Bazı bakteriler, **homojen olmayan** fakat bakteriyi tam kat olarak çevreleyerek koruyan bir yapı oluşturur. Bu yapı **glikokaliks**



Glikokaliks yapısı

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 008

Kapsül

- **Kapsül**, hücre duvarının dışındaki **polisakkarit** örtüdür. Bakterinin içine antimikrobiyallerin girişine ve alternatif kompleman yolunun aktivasyonuna engel olarak **bakteriyi fagositozdan korur.** Kapsül aynı zamanda bakterinin **tutunmasından** ve **biyofilm tabaka** oluşturmasından da sorumludur.
- **Protein** yapılı olan iki istisna **(*B.anthracis*, *Y.pestis*)** dışında, gerçek kapsül yapısı **polisakkaritten** ibaretttir.
- Katı besiyerlerinde kapsüllü bakteriler **M tipi (mukoid)** koloniler oluştururlar.
- **Kapsül splenektomililerde** ağır enfeksiyonlar gelişmesine yol açar.**Pnömokoklar, meningokoklar** ve **Haemophilus influenzae tip b** başta olmak üzere kapsüllü bakteriler için **önemli fagositik hücreler dalak makrofajlarıdır. Dalakta** kapsüllü bakterileri opsoninlemek için önce IgM, sonra da **IgG2** sentezi gerçekleşir.
- Splenektomili hastalar ve dalak disfonksiyonu olan hastalara pnömokok, meningokok ve H.influenzae tip B aşıları yapılmalıdır. (elektif splenektomide ameliyattan 2 hafta önce; acil splenektomide ise ameliyattan 2 hafta sonra)


Kapsül

- Kapsül yapısı **negatif boyama** (ortamı boyama) yöntemiyle gösterilebilir. Bunun için genelde **çini mürekkebi** (ya da **nigrosin**) boyası kullanılır.
- **Kapsüllü** bir maya olan **Cryptococcus neoformans ve Rhodotorula türleri** klinik örneklerde bu yöntemle gösterilebilir. **Musikarmin** ve **Muir** yöntemi de kapsülü boyamak için kullanılan yöntemlerdir.
- Kapsül **serolojik ayrım** amacıyla da kullanılır. **Kapsül şişme deneyi (quellung)** ile kapsüllü bakteriler tiplendirilebilirler.
- **B. anthracis** ve **Y. pestis,** kapsülleri protein yapıda olduğundan **kapsül şişme deneyi ile tiplendirilemez.**
- Rutinde aşısı üretilen bakterilerin kapsül antijenleri polisakkarit yapıda olduğu için insan immünitesi açısından kaliteli antijen değildirler. Bu nedenle **TH hücrelerini uyaramazlar.** Bu aşılar **B hücrelerini** T hücrelerinden bağımsız olarak uyarırlar. Bu da **IgM** yapımına neden olur ancak sınıf dönüşümü çok az meydana gelir, afinite maturasyonu gözlenmez ve hemen hiç **hafıza hücresi oluşmaz**. Bu aşılar **difteri toksoidi** gibi bir protein ile konjuge edildiğinde T lenfositi de uyararak **IgG2** oluşumunu sağlar.

Sıklıkla kapsül sentezleyen mikroorganizmalar

- **Streptococcus pneumoniae**
- **Neisseria meningitidis**
- **Haemophilus influenzae tip b (poliribozil fosfat)**
- Streptococcus pyogenes **(hyalüronik asit)**
- Streptococcus agalactiae **(siyalik asit)**
- Staphylococcus aureus (nadiren)
- **Bacteroides fragilis (anaerop)**
- Pseudomonas aeruginosa **(alginat)**
- Francisella tularensis
- Escherichia coli (K antijeni)
- **Salmonella Typhi (Vi antijeni)**
- **Klebsiella spp.(K antijeni)**
- **Bacillus anthracis (poli-D-glutamik asit)**
- Yersinia pestis (F1 antijeni, kapsüler protein)
- **Cryptococcus spp (maya mantar)**
- Rhodotorula spp (maya mantarı)

Flagellum (Kirpik, Kamçı)

- **Flagellin** denilen **protein** alt ünitelerden oluşur.
- Bakterinin **kemotaksis** denilen bir mekanizmayla besinlere ve diğer cezbedici maddelere doğru **hareketi**yle ilgilidir.

Flagella antijenine H antijeni adı verilir. H antijenine karşı IgG tipi antikorlar gelişir.Flagella konağın korunmasında doğal immun sistemi aktive eden PAMP (patojenle ilişkili moleküler örgüler) reseptör ligandıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Sorunun formatı gereği tüm seçenekleri ayrı ayrı göstermek gerekecek. Kapsül fagositozu önler bilgisi...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 49

49. Tabloda özellikleri verilen iki bakteri ile ilgili aşağıdaki çıkarımlardan hangisinin yapılabilmesi <u>en az olasıdır</u>?

	Enfeksiyöz doz	Kapsül	Hyalüronidaz üretimi	IgA1 proteaz üretimi
Bakteri-X	10^5	Var	Yok	Var
Bakteri-Y	10^2	Yok	Var	Yok

A) Bakteri-X, opsonizasyonu önleyerek fagositozdan kaçabilir.
B) Bakteri-X'in mukozal yüzeyleri enfekte etme olasılığı Bakteri-Y'ye göre daha yüksektir.
C) Enfeksiyöz dozları dikkate alındığında Bakteri-Y'nin virulansı Bakteri-X'e göre daha yüksektir.
D) Bakteri-X, konak hücre reseptörüne Bakteri-Y'ye göre daha kuvvetli bağlanır.
E) Bakteri-Y, Bakteri-X'e kıyasla dokular arasında daha kolay yayılabilir.

Doğru Cevap:D

Hiyaluronidazı olan bakteri daha kolay yayılır.

☑ **Eksfoliyatif toksin:** Süperantijendir. Toksinin A ve B olmak üzere 2 ayrı formu tanımlanmıştır. A formu ısıya dirençli olup faj ile kodlanırken, B formu ısıya duyarlı olup plazmit ile kodlanır. **Haşlanmış deri sendromu** ve **bülloz impetigoya** yol açar. **Desmosomlardaki desmogleinleri** parçalayan bir serin proteazdır. Stratum granülosum üzerine toksik etki etmektedir.

☑ **Toksik şok sendromu toksini – 1 (TSST-1, enterotoksin-F):** **Süperantijen** özelliğindedir ve toksik şok sendromuna neden olur. Vajinal ya da nazal hiperabsorban **tampon** kullanımı ile ortamdaki magnezyum miktarının düşük olması nedeniyle üretilir. S. aureus'un mukozalardan emilerek, sistemik dolaşıma katılabilen enterotoksinidir.

Enzimleri

☑ **Koagülaz:** Adının aksine pıhtıyı eritmez, pıhtı oluşturur. Protrombinden trombin oluşumunu aktive eder Böylece **trombin aktivasyonu** ile **fibrinojenin fibrine dönüşmesine,** sonuç olarak **pıhtı oluşmasına** neden olur. Bakteri etrafında pıhtı oluşturarak nötrofillerden kurtulur.

☑ Koagülaz testi, **tavşan plazması** kullanılarak yapılır. Koagülazın **bağlı koagülaz ve serbest koagülaz** olmak üzere iki türü vardır.

(1)Bağlı koagülaz: Hücre duvarında bulunur ve bakterilerin kümeler halinde, bir arada bulunmasını sağladığı için **clumping faktör, kümeleşme faktörü** de denir. **Lam koagülaz testi** ile aranır. Staphylococcus aureus'tan başka Staphylococcus lugdunensis ve Staphylococcus schleiferi de pozitif bulunur.

(2) **n tabakası ile sararak** savunma
us dışında S.schlefeiri'de de pozitif

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 046

☑ **Hyalüronidaz:** Bağ dokusunu hidrolize eder, yayılma faktörüdür.

☑ **Stafilokinaz (fibrinolizin):** Bir plazminojen aktivatörüdür (yayılma faktörü).

☑ **Penisilinaz** hücre dışına salınarak penisilini hidrolize eder. S. aureus %90 oranında oluşturur. Bu enzim plazmit tarafından kodlanır.

☑ **Katalaz ve süperoksit dismutaz:** Fagositoz öldürücülüğünden korur.

☑ **Lipaz:** Deri ve deri altına yayılımı, örneğin; fronkül gelişmesini sağlar.

Staphylococcus aureus'un Virulans Faktörleri

Virulans Faktörleri	Biyolojik Etkileri
Yapısal Elemanlar	
Kapsül	Kemotaksi, fagositoz ve mononükleer hücre infiltrasyonunu önler.
Slime tabakası	Yabancı cisimlere tutunmayı kolaylaştırır.
Peptidoglikan	Osmotik sağlamlık verir, endojen pirojen yapımını uyarır (endotoksin- benzeri etki), lökositleri bölgeye çeker (apse oluşumu), fagositozu önler.
Teikoik Asit	Fibronektine bağlanır.
Protein A	Antikorun Fc reseptörüne bağlanarak antikora bağımlı öldürmeyi engeller.
Toksinler	
Sitotoksinler (α,β, δ,γ ve Lökosidin-panton valentin)	Lökosit, eritrosit, fibroblast, makrofaj ve trombositler dahil bir çok hücre tipine toksik etki gösterir. Betatoksin sfingomyelinaz C olarak da bilinir. Beta (β) toksin membran fosfolipitlerini hidrolize eder. Alfa (α) toksin stafilokokkal hastalıklarda önemli mediatördür.
Eksfoliyatif toksin	Epidermisteki stratum granulosumda bulunan hücreler arası bağlantıları koparan serin proteazlardır.
Enterotoksinler	Süperantijendirler (Th hücre proliferasyonunu ve sitokin salınımını uyarırlar), mast hücrelerinden inflamatuar mediatör salınımını uyarırlar, intestinal peristaltizmi ve sıvı kaybını arttırırlar, kusma ve bulantı oluştururlar.
Toksik şok sendrom toksini-1	Süperantijendir (Th hücre proliferasyonunu ve sitokin salınımını uyarır), endotel hücrelerinin yıkımına yol açar.
Enzimler	
Koagülaz	Fibrinojeni fibrine dönüştürür, etrafında pıhtı oluşturarak fagositozdan kurtulur.
Hyaluronidaz	Bağ dokusunda bulunan hyaluronik asidi parçalayarak bakterinin dokulara yayılmasını sağlar.
Fibrinolizin	Fibrin pıhtısını çözer.
Lipazlar	Lipidleri parçalar. Vücuttaki sebaseöz alanlarda stafilokokun yaşamasını sağlar.
Nükleazlar	DNA'yı parçalar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 49

49. Tabloda özellikleri verilen iki bakteri ile ilgili aşağıdaki çıkarımlardan hangisinin yapılabilmesi <u>en az olasıdır</u>?

	Enfeksiyöz doz	Kapsül	Hyalüronidaz üretimi	IgA1 proteaz üretimi
Bakteri-X	10^5	Var	Yok	Var
Bakteri-Y	10^2	Yok	Var	Yok

A) Bakteri-X, opsonizasyonu önleyerek fagositozdan kaçabilir.
B) Bakteri-X'in mukozal yüzeyleri enfekte etme olasılığı Bakteri-Y'ye göre daha yüksektir.
C) Enfeksiyöz dozları dikkate alındığında Bakteri-Y'nin virulansı Bakteri-X'e göre daha yüksektir.
D) Bakteri-X, konak hücre reseptörüne Bakteri-Y'ye göre daha kuvvetli bağlanır.
E) Bakteri-Y, Bakteri-X'e kıyasla dokular arasında daha kolay yayılabilir.

Doğru Cevap:D

Daha az bakteri ile daha ciddi tablo yapabilmek demek virülansı yüksek demek...

SHIGELLA

Patojenik Shigella türleri				
Tür	Grup	Mannitol fermentasyonu	Ornitin Dekarboksilaz	Laktoz fermentasyonu
S. dysenteriae	A	-	-	-
S. flexneri	B	+	-	-
S. boydii	C	+	-	-
S. sonnei	D	+	+	+ (geç)

- Salmonella gibi **laktoz negatif**tir. Glikozdan **gaz yapmaması, H_2S negatif** ve **hareketsiz** olmasıyla **salmonelladan ayrılır.**
- Shigella tip III sekresyon proteini aracılığı ile dört proteini (Ipa A, Ipa B, Ipa C ve Ipa D) epitel hücreleri ve makrofajların içine sekrete eder. Bu proteinler bakterinin hedef hücre membranının bozulmasına neden olarak bakterinin hücre içerisine girmesine yol açar.Bu süreç enfekte dokulara nötrofil lökositlerin çekilmesi ile sonuçlanan IL-1 beta salınımına da yol açar.

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 084

- *Vibrio* ve *Salmonella* cinsinden farklı olarak; **Shigella mide asidine dayanıklı** olduğu için, sadece **100 hatta 10** bakteri bulaşıcıdır. Bağırsak bakterileri arasında **virülansı en yüksek** olanıdır.
- **Bağırsak hücresi içerisinde yaşayabilme** yeteneğine sahiptir. Shigella'lar programlanmış hücre ölümü (apopitozu) uyararak fagositozdan kurtulur.
- Mukozal hücrelere tutunup, enfekte edebilmesinde, hücre içi hareketlerinde ve hücreden hücreye yayılmasında "**konak aktininin kullanımı**" söz konusudur. Buna **aktin bazlı hareket** denir. Aynı özellik; **Listeria monocytogenes**, benekli ateş etkeni olan **Rickettsia türleri** ve **Vaccinia virüs**'te de mevcuttur.
- **Bakteriyemi çok nadirdir, taşıyıcılık görülmez** (S. Typhi'den farkı).
- **Basilli dizanteri** etkenidir. 2-4 günlük kuluçka döneminden sonra, **kalın bağırsak** tipi **invazif** ishal yapar. **Ateş, konvülziyon, karın ağrısı, tenezim, lökositoz, CRP** artışı, dışkıda bol **lökosit** ve **eritrosit** görülür. EIEC gibi **Sereny testi pozitiftir.**
- **Shiga toksin** enterotoksin ve **nörotoksindir.** Bu yüzden şigellozda **nörolojik bulgular (konvülziyon, konfüzyon, ense sertliği,menenjizm**, nadiren **Ekiri sendromu)** sık görülür**. Kanlı ishali** olan, özellikle çocuk ve genç erişkinlerde, nörolojik bulgular varlığında şigelloz düşünülmelidir.
- **Shiga toksin** aynı zamanda bağırsak ve böbrek hücrelerinin globotriasilseramid (**Gb3**) reseptörlerine bağlanarak, 60S ribozomdaki 28S rRNA'yı irreversibl inaktive eder. Hücre protein sentezi yapamaz, ölür. **EHEC** gibi **hemolitik üremik sendroma** yol açabilir
- Tedavide **kinolonlar** (siprofloksasin, levofloksasin), **seftriakson** veya Asya kökenli vakalarda **azitromisin** kullanılır. Çocuklarda kinolon kullanılmaz.
- **Antiperistaltikler** hem ateş ve ishalin süresini, hem de bakterinin atılım süresini uzattığı için **kontrendikedir**. Salgın durumunda fekal-oral bulaşın engellenmesi için en etkin enfeksiyon kontrol önlemi ellerin su ve sabunla yıkanmasıdır.

KLEBSIELLA PNEUMONİAE (FRIEDLANDER'S BASİLİ)

- **Kapsüllü, üreaz pozitif, laktoz pozitif** ve **hareketsiz** gram negatif basildir.
- MacConkey besiyerinde **kapsülünden** dolayı **mukoid koloniler** oluşturarak ürer.
- En önemli tür **K. pneumoniae**'dir (**Friedlander basili).**
- **Üreaz** enzimi sayesinde üreyi parçalayarak **idrarı alkalileştirir**. Bu da **üriner enfeksiyon** yapmasına ve **taş** oluşturmasına imkan verir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 49

49. Tabloda özellikleri verilen iki bakteri ile ilgili aşağıdaki çıkarımlardan hangisinin yapılabilmesi <u>en az olasıdır</u>?

	Enfeksiyöz doz	Kapsül	Hyalüronidaz üretimi	IgA1 proteaz üretimi
Bakteri-X	10^5	Var	Yok	Var
Bakteri-Y	10^2	Yok	Var	Yok

A) Bakteri-X, opsonizasyonu önleyerek fagositozdan kaçabilir.
B) Bakteri-X'in mukozal yüzeyleri enfekte etme olasılığı Bakteri-Y'ye göre daha yüksektir.
C) Enfeksiyöz dozları dikkate alındığında Bakteri-Y'nin virulansı Bakteri-X'e göre daha yüksektir.
D) Bakteri-X, konak hücre reseptörüne Bakteri-Y'ye göre daha kuvvetli bağlanır.
E) Bakteri-Y, Bakteri-X'e kıyasla dokular arasında daha kolay yayılabilir.

Doğru Cevap:D

IgA proteazı olan bakteriler mukozal enfeksiyonu daha kolay yapar.

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 025

Ig A proteaz

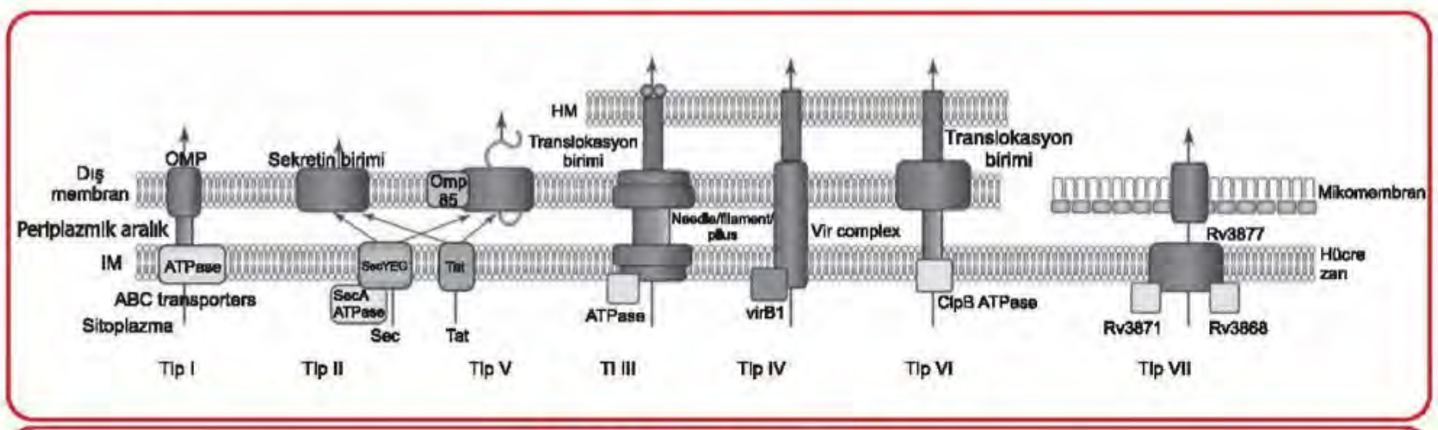
- Mukozal IgA yıkımı ile enfeksiyona zemin hazırlarlar. **Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae** bakterilerinin önemli bir virülans faktörüdür.

Siderofor yapımı

- Birçok bakteride bulunan önemli bir virülans faktörüdür. Bakterilerin dışardan **demir almasını sağlayan** özel yapılardır. E. coli'nin sideroforuna **enterobaktin** denir.

Protein Sekresyon sistemleri.

- **Tip I sekresyon sistemi:** Hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerde bulunur. Sitoplazmadaki proteinin hücre dışına salgılanmasında görev alır.
- **Tip II ve Tip V sekresyon sistemi:** Sadece **gram negatif** bakterilerde bulunur. Sitoplazmadaki protein önce periplazmik aralığa daha sonra hücre dışına olmak üzere iki aşamalı olarak hücre dışına salgılanır.
- **Tip III sekresyon sistemi (Enjektozom):** Sadece gram negatif bakterilerde bulunur. Virülans açısından son derece önemlidir. Bakteri kendi sitoplazmadaki proteini, enjektör benzeri bir uzantı aracılığıyla konak hücre membranında içeriye enjekte eder. Buna göre protein bakterinin hücre zarını, dış membranı ve konak hücre mebranı olmak üzere üç membranı geçerek, konak hücreye ulaşır. Tip III sekresyon sistemine sahip **Pseudomonas** suşları, bu sisteme sahip olmayan suşlardan önemli ölçüde daha virülandır. Enjektozomları kullanan tıbbi açıdan önemli diğer gram negatif basiller arasında ***Shigella*** türleri, ***Salmonella*** türleri, ***E. coli*** ve ***Yersinia pestis*** yer alır.
- **Tip IV sekresyon sistemi:** Hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerde bulunur. Sitoplazmadaki **protein** ve **DNA** konak hücre mebranını geçerek, konak hücreye enjekte edilir. **DNA'nın sekrete edildiği tek sekresyon sistemidir.**
- **Tip VI sekresyon sistemi:** Yapısal olarak bakteriyofaja benzer. Proteinler hem konak hücrenin hem de başka bir bakterinin içine aktarılır.
- **Tip VII sekresyon sistemi:** Sadece gram pozitiflerde bulunur. ***Mycobacterium tuberculosis***'in **ESAT-6** ve **CFP-10** antijenleri hücre dışına taşınır.



Protein sekresyon sistemleri

BAĞIŞIK YANITTAN KAÇIŞ

- **Fagositozdan kaçış:** **Kapsül** fagositozdan kaçışta en önemli rolü oynar. A grubu streptokoklardaki **M proteini**, *S. aureus*'taki **A proteini**, gonokoklardaki **pilus**, mikobakterilerdeki **kord faktörü fagositozu önler**. ***Bordetella pertussis***'in **toksini** lökosit kemotaksisini önleyerek bakteriyi fagositozdan korur.
- **Antikomplementer aktivite:** ***S. pyogenes*** C5a'yı parçalayan proteaz oluşturur ve M proteini kompleman düzenleyici protein H'yi bağlar.
- **İmmunglobulin A proteaz enzimi üretimi:** IgA proteaz enzimi sIgA'yı parçalar ve bakterinin mukoz membranlara tutunmasını sağlar. Virülans faktörü olarak IgA proteaz üreten bakteriler:
  1. Streptococcus pneumoniae
  2. Neisseria türleri (N. gonorrhoeae ve **N. meningitidis)**
  3. H. influenzae
  4. Prevotella türleri

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. Kanlı agarda çift hemoliz zonu yapması ile karakterize <u>en olası</u> *Clostridium* türü aşağıdakilerden hangisidir?

A) Clostridioides difficile
B) Clostridium tetani
C) Clostridium perfringens
D) Clostridium botulinum
E) Clostridium septicum

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Tedavi ve Korunma

- Toksin A, B ve E'ye karşı **trivalan botulinum antitoksini, ventilasyon desteği** verilir.
- Yara botulizminde **penisilin** veya **metronidazol** verilir. **Bebek botulizminde antibiyotik** verilmesi **kontendike**dir. Çünkü bakterileri parçalayıp toksinin bir anda salınmasına neden olur.
- Hastalıktan sonra **koruyucu antikor titresi gelişmez**. Bu nedenle aynı toksinle tekrar hastalık görülebilir.
- Özellikle evde hazırlanmış konserveler tüketilmeden önce pişirilmelidir. Toksin 60°C - 100°C'de 10 dakika kaynatma

Temel Bilimler 50. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 065

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

- **Hareketsiz tek Clostridiumdur.** Sporlu, anaerop, gram pozitif basildir.
- Kanlı agarda **çift hemoliz zonu** (iç zonu beta hemoliz, dış zonu alfa hemoliz) oluşturur. **Sütü pıhtılaştırır** (stormy fermentasyon, fırtına etkisi) ve **ters CAMP testi** pozitiftir. **Doğada, kolonda** ve **vajende** bol miktarda bulunur. **İnce bağırsakta bulunmaz.** Sporlar anaerop ve asidik ortamlarda açılarak vejetatif hale gelebilirler.

Başlıca toksinleri

- Ürettiği toksinlere göre bakteri 5 tipe ayrılır. **En patojen** olan ve **en sık** görülen **tip A**'dır. ***C. perfingens*** tip A **gazlı gangren, anaerop sellülit, fasiit, süpüratif miyozit** gibi yumuşak doku enfeksiyonlarından, sepsisten ve besin zehirlenmesinden sorumludur.
- ***C. perfingens*** tip C ise **nekrotizan enteritten** sorumludur.
  - **Alfa toksin:** Lesitinaz **(fosfolipaz C)** aktivitesi ile pek çok hücre için toksiktir. Nagler reaksiyonu ile belirlenir. Özellikle **gazlı gangren** kliniğinden sorumludur. **Kas hücrelerinin**, endotelial hücrelerin, **eritrositlerin, trombositlerin** ve **lökositlerin** hücre zarlarını parçalar. Bu nedenle gazlı gangrende nekrotik lezyonlarda **lökosit** ve **eritrosit görülmez**. Hastalarda hemolitik anemiye ait klinik belirti ve bulgular gelişir. Laboratuvar değerleri hemolitik anemiyle uyumludur.
  - **Beta toksin:** **Nekrotizan enterit** yapar.
  - **Epsilon toksin:** Gastrointestinal mukoza permeabilitesinde artışa neden olur.
  - **İota toksin:** Nekrotik aktivitesi vardır ve vasküler permeabiliteyi arttırır.
  - **Enterotoksin:** İnce bağırsakta sporlardan açığa çıkan vejetatif formlar tarafından salgılanır. S. aureus enterotoksini gibi **süperantijendir**. **Kramp** ve **sulu ishale** neden olur.

Klinik tablolar

- C. perfringens'in hastalık yapabilmesi için anaerop ortam, ölü doku olması gerekir. Bunlar olmadan açık yaranın C. perfringens ile kontamine olması, gazlı gangrene yol açmaz.
- **Clostridial miyonekroz (gazlı gangren):** En sık etkeni ***C. perfringens***'tir. İki çeşit gazlı gangren vardır; travmatik ve spontan gazlı gangren.
  - **Travmatik gazlı gangren**, kontamine yaralanmalar (özellikle **motosiklet** ve **motorlu araç kazaları, savaş yaraları**), kas içi enjeksiyonlar ya da cerrahi operasyonlar sonrasında ortaya çıkabilir. Ağrı, ödem, kötü kokulu seröz akıntı, **hidrojen gazı oluşumu** gözlenir. Bu gaz, anaerop bakteriler tarafından üretilen **hidrojen** olup palpasyonla saptanan **krepitasyon** neden olur. Hızla ilerleyerek ölümle sonuçlanır. Lezyondan alınan sıvıda ve biyopsi materyalinde bol **gram pozitif basil** görülmesine rağmen, alfa toksinin **lesitinaz** (hücre zarını parçalayıcı) etkisinden dolayı **lökosit ve eritrosit görülmez.**
  - **Spontan gazlı gangren gastrointestinal kanser** vakalarında görülür. Kanlanması bozulan kanser dokusu nekrozlaşır, **bağırsak florasında** bulunan **C. septicum bakteriyemi (septicum – sepsis)** yaparak **spontan gazlı gangrene** neden olur. Kanda C. septicum saptandığında sindirim sistemi kaynaklı bir **malignite** (kolon kanseri), akut lösemi veya diabet düşünmelidir.
  - Gazlı gangren yapan diğer **etkenler C. septicum, C. sordelli, C. histolyticum ve C. novyii**'dir.
  - **Clostridium sordelli** aynı zamanda **doğum** ve **küretaj sonrası** kadınlarda **toksik şok** sendromuna neden olur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. Kanlı agarda çift hemoliz zonu yapması ile karakterize <u>en olası</u> *Clostridium* türü aşağıdakilerden hangisidir?

A) Clostridioides difficile
B) Clostridium tetani
C) Clostridium perfringens
D) Clostridium botulinum
E) Clostridium septicum

Doğru Cevap:C

- **Lokal tetanoz:** Hastalık yaralanma bölgesi ile sınırlı kalabilir. **Prognozu oldukça iyidir.**
- **Sefalik tetanoz:** Primer enfeksiyon bölgesinin kafada ve özellikle de kulaklarda (*Clostridium tetani* nedenli otitis media) olduğu olgularda görülür. En sık neden, kafa yaralanmalarıdır. Kafa çiftlerinin, özellikle de nervus facialis'in tek veya kombine tutulumu (paralizi) söz konusudur. Kuluçka süresi çok kısadır. **Prognozu oldukça kötüdür; fatalitesi >%75'tir.**
- **Yenidoğan tetanozu, yedinci gün hastalığı:** Umbilikusun kesilmesi sırasında asepsi kurallarına uyulmaması nedeniyle gelişir. Yenidoğanda önce adale zayıflığı, **emme güçlüğü**, sonra genel tetanoz görülür. **Fatalitesi >%90'dır.** Tedavisiz olgular ölümle sonuçlanır.
- **Puerperal tetanoz:** Kriminal abortus nedeniyle gelişir.
- **Latent tetanoz:** İmmün süpresyon, psikolojik veya mekanik travmalar, operasyonlar, kan kaybı gibi nedenlerle **sınırlı koruyuculuktaki immünite**, toksinin baskılanmasını sürdüremeyebilir. Hastalık tablosu ortaya çıkabilir.

• **Tedavinin** ilk aşaması, hastanın gürültü, ışık, sıcak ve soğuk gibi uyaranlardan uzaklaştırılmasıdır.

- Sedasyon ve gereğinde **hibernasyon** sağlanır. İlk seçilecek ilaç **diazepamdır**. Dirençli olgularda diazepam; fenobarbital ile veya daha ağır olgularda fenobarbital ve klorpromazin ile kombine edilebilir. Buna rağmen kasılmalar devam ediyor ise **nöromusküler kavşak blokörleri** (vekuronyum, pankuronyum, atrakuryum, cis-atrakuryum) kullanılır, gereğinde ventilatör desteğine alınır.
- GABA-B agonisti (aktivatörü) olan **baklofen**, intratekal olarak uygulanabilir. Böylece arzulanan adale gevşemesi sağlanabilir.
- Yara uygun şekilde debride ve irrige edilir. Yenidoğanda enfekte güdük ise çıkarılmaz.
- Kasılmalar başladıktan sonra **insan tetanoz immünglobülini (HTIG, antitoksin)** kullanımı tartışmalıdır. %90 fataliteye sahip **yenidoğan tetanozunda ise antitoksin hayat kurtarıcıdır.**
- Antimikrobiyal olarak **metronidazol** (7-10 gün) kullanılır. Penisilinler, santral etkili bir GABA antagonisti gibi davranır, klinik tabloyu kamçılayabilir. İlk seçenek değildirler.
- Sempatik hiperaktivite var ise **morfin** ya da alfa-1 + beta adrenerjik blokör **(labetalol)** uygulanır.
- Hastalık sırasında kanda, immünositleri uyarmaya yetecek miktarda serbest toksin bulunmaz. Bu nedenle hastalığı geçirenlere simultane **tetanoz toksoid aşısı** yapılır.

• **Korunmada** ilk uygulama **yara temizliğidir.**

- Aktif immünizasyon şeması; çocukluk aşılamasıyla 2-4-6 ve 18. aylarda birer doz, 10 yılda bir hatırlatma dozudur. 10 yıl aşılmış ise immünite yokmuş gibi değerlendirilir. Daha sık aralıklarla uygulanırsa da aşıdan sonraki 2-8 saat içerisinde karşılaşma bölgesinde **tip III aşırı duyarlılık (Arthus reaksiyonu)** gelişir. Lokal kızarıklık ve şişlikle kendini gösteren bir immünolojik reaksiyondur. Tedavisiz, bir hafta içinde kendiliğinden sonlanır.
- Zamanında uygun şema ile aşılanmamış bireylerin immünizasyonunda 0-1-6 şeması uygulanır ve immünizasyon 10 yılda bir sürdürülür.
- Yenidoğan tetanozunun önlenmesinde maternal immünizasyonun önemi büyüktür. Bu nedenle **her gebelikte**, gebeliğinin 27-36. haftaları arasında anneye bir doz **erişkin tipi tetanoz-difteri ve boğmaca (Tdap) aşısı** uygulanması önerilmektedir.
- Yaralı birey ilk 24 saatte başvurmuşsa değerlendirme kriterleri Tablo-39'da verilmiştir.
- Multipl tetanojen yaralılara, geç başvurmuşlara ve aşılı olsalar da fazlaca (>500 mL) kan kaybedenlere HTIG ve antimikrobiyal uygulanır.

Tablo-39: Erken olgularda tetanoz profilaksisi

	Temiz-Küçük Yara		Kirli-Tetanojen Yara	
Aşı Anamnezi	Aşı	HTIG	Aşı	HTIG
Üç dozdan az, kuşkulu	+	-	+	+
Tamamlamış/ en az 3 aşı yapılmış/ sürüyor	Son 10 yıldır aşısız ise yap, aşılı ise yapma	-	Son 5 yıldan fazla aşısız ise yap, aşılı ise yapma	-

• Yaralanmadan trismus gelişimine kadarki süre bir haftadan daha kısa ise ve trismus ile ilk genel tetanoz kasılmalarının başlamasına

Temel Bilimler 50. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 537

Gazlı Gangren:

• En sık etkeni olan *Clostridium perfringens*, gram pozitif, zorunlu anaerop, subterminal ya da santral sporlu, vejetatif formunda hareketsiz bir basildir. İnsan bağırsağında en çok bulunan *Clostridium* türüdür. Ters CAMP testi ve çift hemoliz zonu yaparak üremesi ile diğer türlerden ayırt edilebilir.

• Patogenezinde iki toksinin etkisi kanıtlanmıştır:

- **Alfa toksin (lesitinaz, fosfolipaz C):** Gazlı gangren olgusunda büyük öneme sahiptir. Lesitini parçalar. **Hemoliz** ve **nekrozlara** neden olur. Miyokardı depresse eder, **kardiyovasküler kollapsa** yol açar ve **letal etki** gösterir
- **Teta toksin (perfringolizin-O):** Endotel hücrelerinde **aşırı ICAM-1 ekspresyonuna** yol açar. Nötrofillerin endotele çok sıkı adezyonuna neden olur. Böylece enfekte dokuya geçemezler.

• Çoğunlukla bir travma sonucunda dolaşımı bozulmuş veya devitalize kas veya yumuşak dokuya, en az 1.000 bakteri sporunun girebilmesi sonucunda gelişir. Hızlı seyrederek birkaç saat içinde yaşamı tehdit eden klinik tablolara ilerler. İskelet kası ve yumuşak dokuda **nekroz, anemi** ve **toksemi** ile karakterize bir enfeksiyon hastalığıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. Aşağıdakilerden hangisi dışkı örneklerinden *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterileri izole etmek için kullanılan seçici-ayırt edici besiyeridir?

A) Thayer-Martin agar
B) Lowenstein-Jensen (LJ) agar
C) Mueller-Hinton agar (MHA)
D) Ksiloz-lizin-deoksikolat (XLD) agar
E) Mannitol tuz agar

Doğru Cevap:D

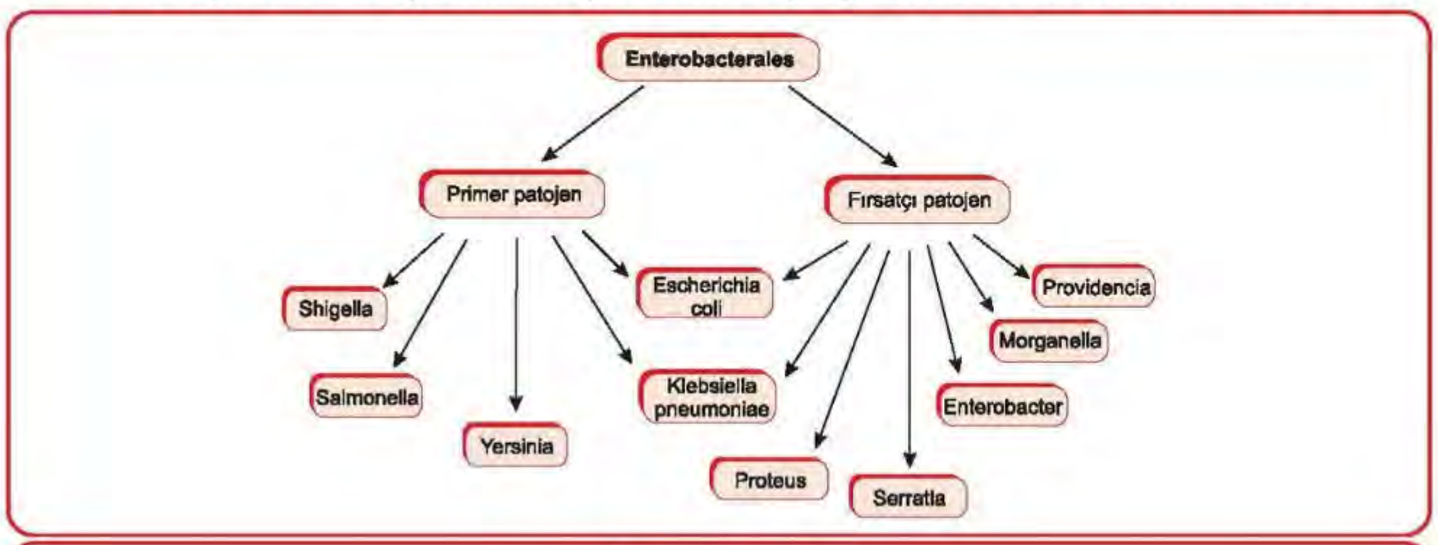
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

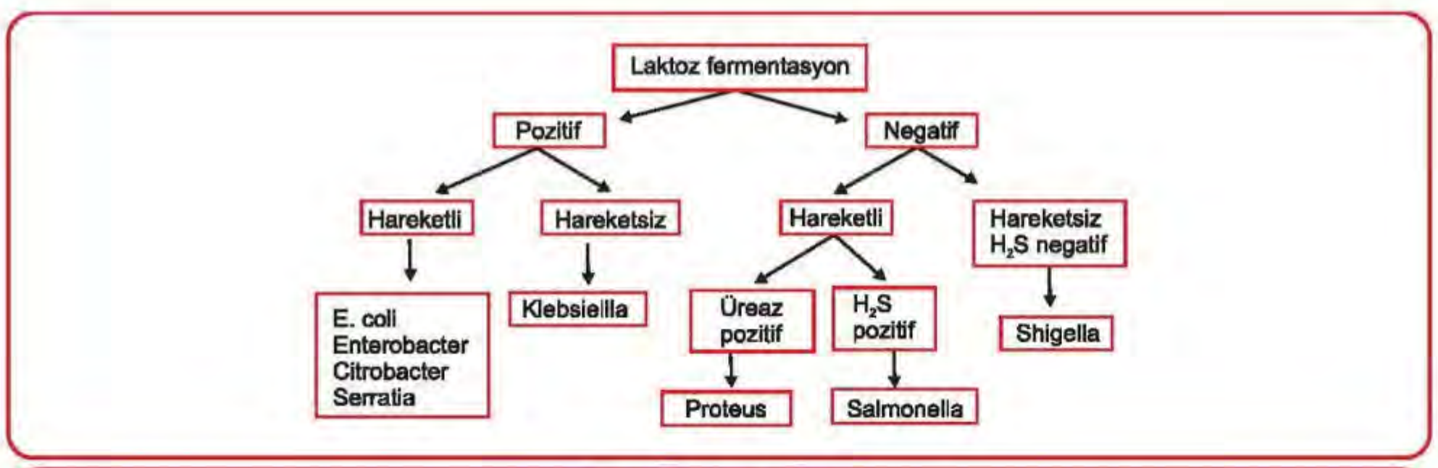
İLGİLİ NOTLAR

ENTEROBACTERALES (ENTEROBACTERIACEAE)

- Bunlara Gram negatif enterik basiller de denir. Hepsinin dört önemli ortak özellikleri vardır:
  - Hepsi fakültatif anaeroptur. Katalaz pozitiftir.
  - Hepsi glikozu fermente eder, laktoza etkileri bakteriden bakteriye değişir.
  - Sitokrom oksidazları yoktur. Bu nedenle hepsi **oksidaz negatiftir.**
  - Nitratları nitritlere indirgerler.
- **Dışkıda** bulunan **en yoğun fakültatif anerobik** bakteri popülasyonunu oluştururlar. (Dışkıda en yoğun olarak bulunan bakteriler anaeroplardır. Aeropların içinde en yoğun olarak bulunan E. coli'dir.)
- Escherichia, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Proteus, **Enterobacter**, Yersinia, Serratia, Providencia, Morganella, Hafnia, Citrobacter, Edwardsiella başlıca cinsleri oluşturur. Salmonella, Shigella ve Yersinia türleri insan florasında bulunmaz.



Enterobacterales



Enterobacterales tanı

- Genelde adi besiyerlerinde ve Gram negatif basiller için seçici besiyerlerinde iyi ürerler. **MacConkey** agar**, Eosin-**

Temel Bilimler 51. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 077

- SS, BS, XLD veya HE agarda Salmonella (H2S+) siyah; Shigella (H2S-) ise şeffaf koloniler oluşturur. Bu özellik dışında **IMVIC testi** (Indol, Metil kırmızısı, Voges- Proskauer, Sitrat) ile ayrım yapılabilir.

- **ONPG Test:** Bu test, o-nitrophenyl - beta-D-galactoside'in (ONPG) ayrışmasını katalize eden beta-galaktosidase enziminin varlığının belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Beta galaktosidase ortamda bulanan basit galaktozid'leri (laktoz dahil) ayrıştıran ve indüklenebilen intrasellüler bir enzimdir. Bu test,laktozu geç fermente eden Serratia ve Citrobacter'de pozitifken, laktozu fermente etmeyen Salmonella, Shigella ve Proteus'de negatiftir. Bazı seçici besiyerlerinde safra tuzlarına direnç testi enterik patojenleri (Salmonella, Shigella) gastrointestinal sistemdeki kommensal bakterilerden (E.coli vb.) ayırmak için kullanılabilir.
- Enterobacterales ailesinin tür düzeyinde tanımlanmasında şeker asimilasyon testleri kullanılır. Koloni yapıları da ayırıcı tanı amaçlı kullanılabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. Aşağıdakilerden hangisi dışkı örneklerinden *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterileri izole etmek için kullanılan seçici-ayırt edici besiyeridir?

A) Thayer-Martin agar
B) Lowenstein-Jensen (LJ) agar
C) Mueller-Hinton agar (MHA)
D) Ksiloz-lizin-deoksikolat (XLD) agar
E) Mannitol tuz agar

Doğru Cevap:D

- **Sentetik besiyerinde üretilemeyen mikroorganizmalar;**
  - **Mycobacterium leprae** (Armadilloların ayak tabanında üretilebilmiştir)
  - **Treponema pallidum** (sifiliz, tavşan testis epitelinde üretilebilmiştir)
  - Spirillum minus (kobay peritonunda üretilebilmiştir)
  - Calymmatobacterium (Klebsiella) granulomatis (insan monositlerinde üretilebilmiştir)

Bakteriyel hastalıkların tanısında sık kullanılan besiyerleri	
Besiyeri	Özellik
Kanlı agar	**Genel kullanım** besiyeridir. Gram pozitif, Gram negatif bakteriler ve maya mantarlar ürer. Daha çok **hemolitik streptokokların** ayırt edilmesinde kullanılır.
Çikolatamsı agar	**Genel kullanım** besiyeridir. Kanlı agar'ın ısıtılmış hali gibi düşünülebilir. Eritrositlerin hemoliz olmasıyla besiyeri kahverengiye döner. Eritrositlerin içindeki X ve V faktörleri açığa çıktığı için kanlı agarda üreyenlere ek olarak Hemophilus'lar da ürer. Kanlı agardaki N.gonorrhoeae'nin üremesini baskılayan maddeler ısıya maruz kalınca inaktive olur. Dolayısıyla gonokok da üreyebilir.
Mueller Hinton agar	**Genel kullanım besiyeridir. Antibiyogramlar** için kullanılan standart besiyeridir.
Bordet-Gengau besiyeri	**Bordetella pertussis**, B.parapertussis izolasyonu için kullanılır **(nazofarinks aspiratı). Boğmaca tanısında daha güncel olarak Regan-Lowe charcoal besiyeri kullanılır.**
Chapman besiyeri (Mannitol tuz agar)	Stafilokoklar için seçici, S. aureus için ayırt edici besiyeridir.
MacConkey agar / EMB agar / Endo agar	Gram negatif basil (Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa gibi) morfolojisindeki bakteriler için seçici ve ayırt edicidir. Gram pozitif bakteriler ve gram negatif kokobasil (Haemophilus, Brucella gibi) bakteriler üremez.
Sorbitollü MacConkey	EHEC için seçici ve ayırt edici besiyeridir. **EHEC besiyerinde sorbitolü fermente etmez.**
Lowenstein-Jensen besiyeri	**Mikobakteriler** için uygun yumurta bazlı besiyeridir.
Middlebrook	**Mikobakteriler** için uygun agar bazlı besiyerleridir.
PPLO besiyeri	**Mycoplasma** cinsi için uygun besiyeridir. Mycoplasmalar agarlı besiyerinde**"sahanda yumurta"** şeklinde koloniler oluşturur. **Kolesterol** katılır. Chanock besiyeri ve Eaton agar da Mycoplasma için kullanılır.
Thayer Martin besiyeri	**Gonokok** ve **meningokokların** selektif üretilmesinde kullanılır New York City besiyeri de aynı amaçla kullanılabilir.
Löffler besiyeri	**Difteri** basili için serumlu besiyeridir. **Tellürit** içeren besiyerlerinde (Tinsdale) ya da PAİ besiyerinde de üretilebilir. **Toksin yapımı Elek** yöntemi ile besiyerinde araştırılabilir.
BCYE agar	**Legionella, Nocardia** ve **Francisella** cinsi bakterileri üretir. **Sistein** ve **aktif kömür** kullanılır.
Temel Bilimler 51. soru Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 014	
SS agar, XLD agar, Hektoen enterik agar	**Salmonella** ve **Shigella** cinsi bakterileri dışkıdan ayırmada kullanılır.
Selenit agar	**Salmonella** cinsi bakterilerin dışkıdan ayrılmasında kullanılır.
TSİ (Tri sugar Iron agar)	Gram negatif bakterilerin **glukoz, laktoz, sukrozu** fermente edip etmediklerini ve **H2S** oluşturup oluşturmadıklarını saptamak amacıyla kullanılır.
CIN agar (Cefsulodin Irgasan Novobiosin agar)	**Yersinia enterocolitica** ve Aeromonas cinsi bakterilerin üretilmesinde kullanılır. Yersinia cinsi bakteriler **"öküz gözü"** görünümünde koloniler oluşturur.
CCFA agar (Cycloserin Cefoksitin Fruktoz agar)	Clostridium difficile sarı koloniler oluşturur. Anaerob koşullarda inkübe edilir.
Amies (genital), Stuart (boğaz), Cary-Blair (dışkı örneği) besiyerleri	Klinik örneklerin toplanması, taşınması ve korunması amacı ile kullanılır.
Tiyoglikolatlı buyyon	**Anaerop bakteri üretmek için zenginleştirilmiş besiyeridir.**
Kanamisin Vankomisin Laked Blood agar	Anaerop gram negatif basilleri üretmek için kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. İdrar yaparken yanma ve ağrı şikâyetleriyle başvuran 29 yaşındaki kadın hastanın eozin metilen mavisi (EMB) agar ve kanlı agar besiyerlerine ekilen idrar kültüründe 100.000 KOB/mL üreme saptanıyor. Kanlı agarda hemoliz yapmayan, EMB agarda ise mor renkli izlenen kolonilerden yapılan Gram boyamada gram negatif basiller görülüyor. Konvansiyonel testlerle bakteri oksidaz, indol, ornitin negatif; laktoz, üreaz, sitrat pozitif ve hareketsiz olarak saptanıyor.
Aşağıdaki etkenlerden hangisinin bu hastadan izole edilmesi en olasıdır?

A) Escherichia coli
B) Klebsiella pneumoniae
C) Proteus mirabilis
D) Providencia rettgeri
E) Enterobacter cloacae

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

SHIGELLA

Patojenik Shigella türleri				
Tür	Grup	Mannitol fermentasyonu	Ornitin Dekarboksilaz	Laktoz fermentasyonu
S. dysenteriae	A	-	-	-
S. flexneri	B	+	-	-
S. boydii	C	+	-	-
S. sonnei	D	+	+	+ (geç)

- Salmonella gibi **laktoz negatif**tir. Glikozdan **gaz yapmaması, H_2S negatif** ve **hareketsiz** olmasıyla **salmonelladan ayrılır**.
- Shigella tip III sekresyon proteini aracılığı ile dört proteini (Ipa A, Ipa B, Ipa C ve Ipa D) epitel hücreleri ve makrofajların içine sekrete eder. Bu proteinler bakterinin hedef hücre membranının bozulmasına neden olarak bakterinin hücre içerisine girmesine yol açar.Bu süreç enfekte dokulara nötrofil lökositlerin çekilmesi ile sonuçlanan IL-1 beta salınımına da yol açar.
- En **ağır** klinik tabloyu **Shiga toksin** ürettiği için ***S. dysenteriae***, en **hafif** tabloyu ise ***S. sonnei*** oluşturur.
- Tek **doğal konağı insan**dır. **İnsandan insana fekooral** yolla bulaşır. **Parmaklar (en sık** bulaşma yolu direk temas**), sinekler, besin ve dışkı** dört bulaşma faktörüdür **(4 F: fingers, flies, food, feces).**
- *Vibrio* ve *Salmonella* cinsinden farklı olarak; **Shigella mide asidine dayanıklı** olduğu için, sadece **100 hatta 10** bakteri bulaşıcıdır. Bağırsak bakterileri arasında **virülansı en yüksek** olanıdır.
- **Bağırsak hücresi içerisinde yaşayabilme** yeteneğine sahiptir. Shigella'lar programlanmış hücre ölümü (apopitozu) uyararak fagositozdan kurtulur.
- Mukozal hücrelere tutunup, enfekte edebilmesinde, hücre içi hareketlerinde ve hücreden hücreye yayılmasında "**konak aktininin kullanımı**" söz konusudur. Buna **aktin bazlı hareket** denir. Aynı özellik; **Listeria monocytogenes**, benekli ateş etkeni olan **Rickettsia türleri** ve **Vaccinia virüs**'te de mevcuttur.
- **Bakteriyemi çok nadirdir, taşıyıcılık görülmez** (S. Typhi'den farkı).
- **Basilli dizanteri** etkenidir. 2-4 günlük kuluçka döneminden sonra, **kalın bağırsak** tipi **invazif** ishal yapar. **Ateş, konvülziyon, karın ağrısı, tenezim, lökositoz, CRP** artışı, dışkıda bol **lökosit** ve **eritrosit** görülür. EIEC gibi **Sereny testi pozitiftir.**
- **Shiga toksin** enterotoksin ve **nörotoksindir.** Bu yüzden şigellozda **nörolojik bulgular (konvülziyon, konfüzyon, ense sertliği,menenjizm**, nadiren **Ekiri sendromu)** sık görülür**. Kanlı ishali** olan, özellikle çocuk ve genç erişkinlerde, nörolojik bulgular varlığında şigelloz düşünülmelidir.
- **Shiga toksin** aynı zamanda bağırsak ve böbrek hücrelerinin globotriasilseramid (**Gb3**) reseptörlerine bağlanarak, 60S ribozomdaki 28S rRNA'yı irreversibl inaktive eder. Hücre protein sentezi yapamaz, ölür. **EHEC** gibi **hemolitik üremik sendroma** yol açabilir
- Tedavide **kinolonlar** (siprofloksasin, levofloksasin), **seftriakson** veya Asya kökenli vakalarda **azitromisin** kullanılır. Çocuklarda kinolon kullanılmaz.

attığı için **kontrendikedir.** Salgın
llerin su ve sabunla yıkanmasıdır.

Temel Bilimler 52. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 084

KLEBSIELLA PNEUMONİAE (FRIEDLANDER'S BASİLİ)

- **Kapsüllü, üreaz pozitif, laktoz pozitif** ve **hareketsiz** gram negatif basildir.
- MacConkey besiyerinde **kapsülünden** dolayı **mukoid koloniler** oluşturarak ürer.
- En önemli tür **K. pneumoniae**'dir (**Friedlander basili).**
- **Üreaz** enzimi sayesinde üreyi parçalayarak **idrarı alkalileştirir**. Bu da **üriner enfeksiyon** yapmasına ve **taş** oluşturmasına imkan verir.

İLGİLİ NOTLAR

Seçeneklere bir tane hareketsiz bakteri koyulmuş olması soruyu kolaylaştırıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. İdrar yaparken yanma ve ağrı şikâyetleriyle başvuran 29 yaşındaki kadın hastanın eozin metilen mavisi (EMB) agar ve kanlı agar besiyerlerine ekilen idrar kültüründe 100.000 KOB/mL üreme saptanıyor. Kanlı agarda hemoliz yapmayan, EMB agarda ise mor renkli izlenen kolonilerden yapılan Gram boyamada gram negatif basiller görülüyor. Konvansiyonel testlerle bakteri oksidaz, indol, ornitin negatif; laktoz, üreaz, sitrat pozitif ve hareketsiz olarak saptanıyor.
Aşağıdaki etkenlerden hangisinin bu hastadan izole edilmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Escherichia coli
B) Klebsiella pneumoniae
C) Proteus mirabilis
D) Providencia rettgeri
E) Enterobacter cloacae

Doğru Cevap:B

Tablo-4: Tipik pnömoni etkenleri ve önemli özellikleri

ETKENLER	DUYARLI POPÜLASYON	KLİNİK ÖZELLİKLER	DİĞER ENFEKSİYÖZ ÖZELLİKLER	BALGAMIN GRAM BOYASI, KÜLTÜR
Streptococcus pneumoniae	< 2 yaş, > 65 yaş, splenektomi, KLL, multipl miyelom, orak hücreli anemi, grip sonrası, KOAH, sigara	Bakteriyemi, bazen plevral effüzyon, paslı balgam, tek titreme atağı	En sık akut bakteriyel menenjit, akut otit, akut sinüzit, tedavi gerektiren hemolitik üremik sendrom	Kapsüllü, mum alevi gibi, kısa zincirler yapan, gram pozitif, optokine duyarlı diplokoklar, kültürde alfa hemoliz
Haemophilus influenzae	<2 yaş, KOAH, alkolik, grip sonrası	Plevral effüzyon, sıklıkla bakteriyemi	Otit, sinüzit, kırmızı göz, menenjit (tip b aşısız 2 ay-5 yaş çocukta en sık akut bakteriyel menenjit ve en sık epiglottit), en sık KOAH alevlenmesi	Gram negatif kapsüllü (tip b) ya da kapsülsüz kokobasil; süt anne fenomeni
	İV ilaç bağımlılarında veya	Plöretik göğüs ağrısı,	Totalde ve protez kapak	
Klebsiella pneumoniae	Alkolik, KOAH, diyabetik, yenidoğan, hastane ortamı, mekanik ventilasyonda Friedlander pnömonisi	Kiremit renkli balgam, "bulging" fissür, akciğer nekrozu, kavitasyon, lober genişleme, ampiyem	Üriner enfeksiyonlar	İri, kapsüllü gram negatif basiller; kültürde mukoid koloniler, hareketsiz laktoz pozitif basil
Pseudomonas aeruginosa	Nötropeni, mekanik ventilasyon, yoğun bakım, yanık ünitesi, kistik fibroz	Yeşil balgam, fulminant gidiş, akciğerde çok sayıda küçük nekroz odakları	Yanık enfeksiyonu, eksternal otit, ektima gangrenozum; ventilatör ilişkili pnömonilerde en sık etken, kistik fibrozda en sık akut alevlenme	Kistik fibrozlularda aljinat kapsüllü olabilen, gram negatif basiller; kültürde turkuaz/yeşil koloniler, hareketli basiller

Temel Bilimler 52. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 488

Atipik Pnömoniler:

- Bronş ağacının daha üst kısımlarına tropizmi olan respiratuvar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza virüs, influenza A ve B virüsü, adenovirüs, kızamık virüsü, varicella zoster virüsü (VZV) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi virüsler; *Chlamydia* spp., *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae* gibi bakterilerin oluşturduğu larenjit, trakeit, bronşit, bronşiyolit ve interstisyel pnömoni tablolarına neden olurlar.
- En sık etken, *Mycoplasma pneumoniae*'dir. TKP'nin pnömokoklardan sonra 2. sırasında (%10-30), **yaz aylarındaki pnömonilerin** ise ilk sırasında (%50) yer alır. Primer atipik pnömoni etkenidir; **5-30 yaş** hastalığıdır. Çoğu zaman **ayakta** geçirilir. Sıkışık ortamlarda kolaylıkla bulaşır. Okul, kışla, hapishane salgınlarının önemli etkenidir. Gençler etkeni eve getirir, diğer aile fertlerine bulaştırır ve böylece aile içi enfeksiyonlara yol açar. Olguların 1/3'ünde **büllöz mirinjit** görülür. Kulak zarında çok ağrılı, drene edilince iyileşen büller gelişir.
- *Chlamydia* türleri diğer sık (%6-20) atipik pnömoni etkenleridir. *Chlamydia trachomatis*, yenidoğan ve infantlardaki **afebril pnömonilerin** en sık etkenidir.
- Atipik pnömonilerde inflamasyon, çoğu zaman **bronş, bronşiyoller** ve **interstisyum** ile sınırlıdır. Bütün olgularda bir kural olmamakla birlikte, alveoler aralıkta sıvı birikimi bulunmadığı ya da baskın olmadığı için dinleme bulgusu çoğunlukla **ronküs** ile sınırlıdır. Yoğun bir proinflamatuvar sitokin trafiği yaşanmadığı için sistemik belirti ve bulgular da lober pnömoniye göre daha siliktir.
- Tablo ilk bakışta hafif bir **üst solunum yolu enfeksiyonunu** düşündürür. Tipik pnömoninin aksine tek bir akciğeri ya da lobu değil, **her iki akciğeri** yaygın olarak tutarlar. Radyolojik olarak ciddi bir konsolidasyon olsa da klinik tablo ciddi değildir. Kısacası, klinik tablo ile radyolojik bulgularda uyumsuzluk söz konusudur (**duyulmaz, görülür**). Daha çok genç erişkinleri tutarlar. Başlangıç belirtileri sinsi ve yavaş gelişir. Ateş birkaç günde, **titreme olmaksızın** en çok 38,5 °C'a çıkar (Tablo-5). Öksürük **non-prodüktiftir** (balgamsız, kuru). Balgam varsa da pürülan ya da kanlı değildir. Plöretik yan ağrısı yoktur. Baş ağrısı, rinore, farenjit, larenjit ve splenomegali gibi akciğer dışı bölge ve organ belirtileri ile seyreder. Balgamda çok sayıda nötrofil bulunmaz.
- Beta laktamlı antibiyotiklere yanıt vermez, makrolidlerle tedavi edilebilir.

Tablo-5: Atipik pnömonilerin özellikleri ve sorumlu etkenler

Yakınmalar	Fizik Muayene Bulguları	Kan Bulguları	Akciğer Radyolojisi	Etkenler
• Ateş • Halsizlik • Kuru öksürük • Baş ağrısı • Boğaz ağrısı • Ses kısıklığı • Balgam (nadir) • Dispne (nadir) • Yan ağrısı (nadir)	• Ateş (< 39 °C) • Dinleme bulgusu yok ya da; - Ronküs - Ral (nadir, lejyoner h.) • Splenomegali • İkter, hepatomegali	• BK: 5-15 bin/mm³ • Sedim.: <50 mm/h • Formül: Normal • Hepatite ait		• *M.pneumoniae* • *C.burnetii* • *C.trachomatis* • *C.psittaci* • *C.pneumoniae* • *L.pneumophila* • *F.tularensis* • Virüsler (*)

(*) İnfluenza A ve B virüsü (erişkinde), RSV (çocukta), parainfluenza virüsü, adenovirüs, kızamık virüsü, VZV

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Gram boyalı preparatlarda V ve L harflerine benzer dizilim sergileyen; işlenmemiş gıda, pastörize edilmemiş süt ve az pişmiş et ile insanlara bulaşan, kendine has tipik takla atma hareketine sahip sporsuz ve aerobik gram pozitif basil aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bacillus cereus
B) Brucella melitensis
C) Clostridium perfringens
D) Listeria monocytogenes
E) Yersinia enterocolitica

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

CORYNEBACTERIUM MINUTISSIMUM

- Koltuk altı, kasık gibi kıvrım yerlerinde kırmızı-kahverengi lezyonlar oluşturur (**Eritrazma**). Mantar enfeksiyonları (kasık mantarı; Tinea cruris) ile karışabilir.
- Tanıda UV lambası (**Wood ışığı**) altında **kırmızı floresans** vermesi faydalıdır.
- Tedavide **eritromisin** önerilir.

CORYNEBACTERIUM UREALYTICUM

- **Lipofilik** gram pozitif çomak morfolojisinde bir **fırsatçı** patojendir.
- Üriner sistem enfeksiyonlarına yol açabilir. **Üreaz enzimine** sahiptir bu nedenle **üriner sistemde taş** oluşturabilir. Böbrek nakli alıcılarında **greft kaybına** neden olabilir.
- Genelde immünitesi baskılanmış hastalarda hastalık oluşturur ve **pek çok antibiyotiğe dirençlidir. Vankomisin** ile tedavi edilir.

CORYNEBACTERIUM JEIKEIUM

- **Lipofilik** bir diğer Corynebacterium türüdür. Deri floramızda bulunur. Biyofilm üretebilmesi nedeniyle katetere bağlı infeksiyonlara neden olabilmektedir. Hastanede uzun süre yatan, **immünsüprese** ve antibiyotik tedavisi gören hastalarda, **özellikle nötropenik hastalarda fırsatçı** enfeksiyonlar yapar. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan immünsüpresif hastalarda sıklıkla kolonize olur. İnsanlarda en sık enfeksiyona neden olan Corynebacterium türüdür.
- **Glikopeptidler** dışında pek çok antibiyotiğe dirençlidir.

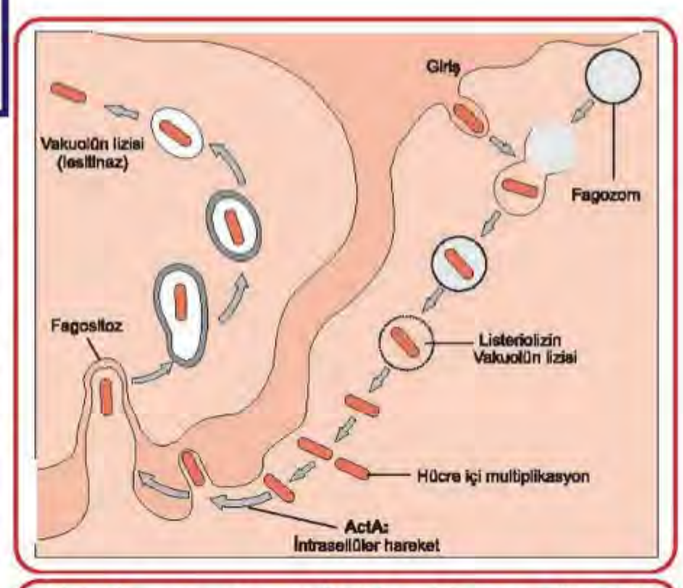
ARCANOBACTERIUM HAEMOLYTICUM

Temel Bilimler 53. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 069

LISTERIA MONOCYTOGENES

- Hareketli, sporsuz, **katalaz (+)**, gram pozitif ince basil olmasına rağmen **LPS tabakaya** sahiptir.
- **Beta hemolitiktir.** Fakültatif **hücre içi** bakterisidir. Monosit ve makrofajları enfekte eder.
- İnvazyonla ilişkili iki temel virülans faktörü vardır **(1) internalin A** isimli yüzey proteini, hedef hücre yüzeyindeki **E-kaderine** (kalsiyum bağımlı adezin) tutunarak bakterinin internalize olmasını sağlar, internalin B'de konak hücrelerdeki farklı reseptörleri tanıyabilir. **(2) Listeriolizin O**, por oluşturan sitotoksindir. Listeriolizin O ve fosfolipaz C , fagozom membranını eriterek, sitpoplazmaya kaçmasına, böylece makrofaj içinde yaşamasına imkan sağlar.
- Mononükleer hücrelerin aktin filamanlarını yeniden organize ederek kazandığı aktin kuyruğu sayesinde, hücre dışına hiç çıkmadan komşu epitel **hücreleri arasında yayılabilir.** Buna **aktin bazlı hareket** denir. Bu hareketleri hücre yüzeyinde bulunan **ActA proteini** koordine eder. Böylece hücre dışına hiç çıkmadığı için **savunma sisteminden kaçabilir**. Membran lizisi intrasellüler replikasyon, yönlü hareketler **pozitif regülatuvar faktör (prfA) geni** tarafından düzenlenir. L.monocytogenes enfeksiyonunda humoral immunite daha az önemlidir çünkü bakteri makrofajlar içerisinde

laz negatif, gram pozitif çomak morfolojisinde bir bakteri
le neden olur. Farkı basil olmasıdır.



Listeria monocytogenes'in hücre içi yaşam döngüsü



Temel Bilimler 53. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 069

- Hayvanların ve nadiren de olsa sağlıklı insanların gastrointestinal sistem florasında (nadiren taşıyıcılık şeklinde) bulunabilir.
- İnsana kontamine **süt, iyi pişirilmemiş tavuk, çiğ sebze ve et gibi** gıdalarla bulaşabilir. **Buzdolabı sıcaklığında** iyi üreyebildiğinden bu şekilde **saklanan gıdalarla da bulaşabilir**. Hayvanlardan direkt temas ile bulaşabilir (**zoonoz**). Anneden fetusa intrauterin ve doğum sırasında geçebilir. Sağlıklı kişilerde %1-5 oranında fekal taşıyıcılık görülebilir.
- İnsan türleri serogrup 1a, 1b, 4b'dir. **Besin zehirlenmelerinden ve epidemilerden 4b** sorumludur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Gram boyalı preparatlarda V ve L harflerine benzer dizilim sergileyen; işlenmemiş gıda, pastörize edilmemiş süt ve az pişmiş et ile insanlara bulaşan, kendine has tipik takla atma hareketine sahip sporsuz ve aerobik gram pozitif basil aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bacillus cereus
B) Brucella melitensis
C) Clostridium perfringens
D) Listeria monocytogenes
E) Yersinia enterocolitica

Doğru Cevap:D

Bacillus ve Clostridium sporlu olmasıyla rahatlıkla elenebiliyor.

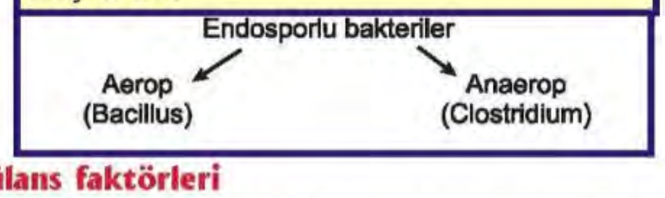
Katalaz-negatif, Gram pozitif koklar ve neden olduğu hastalıklar	
Bakteri	Hastalık
Abiotrophia	Bakteriyemi, endokardit (doğal ve yapay kapaklar) , nozokomiyal beyin apsesi, menenjit, göz enfeksiyonları
Aerococcus	Bakteriyemi, endokardit , üriner sistem enfeksiyonları
Enterococcus türleri (spp.)	Bakteriyemi, endokardit , üriner sistem enfeksiyonları,peritonit, yara enfeksiyonları
Granulicatella	Bakteriyemi, endokardit (doğal veya yapay kapaklar), göz enfeksiyonları
Lactococcus	İmmunsüpresif hastalarda bakteriyemi, endokardit(doğal veya yapay kapaklar),üriner sistem enfeksiyonları, osteomyelit
Leuconostoc	Bakteriyemi, yara enfeksiyonları, santral sinir sistemi enfeksiyonları ve peritoniti içeren fırsatçı enfeksiyonlar. **Vankomisine intrensik (doğal) dirençlidir.**
Pediococcus	İmmun sistemi ciddi derecede baskılanmış hastalarda bakteriyemiyi içeren fırsatçı enfeksiyonlar .**Vankomisine intrensik (doğal) dirençlidir.**

GRAM POZİTİF SPORLU BASİLLER

BACIL

- **Şa** **op** basildir.

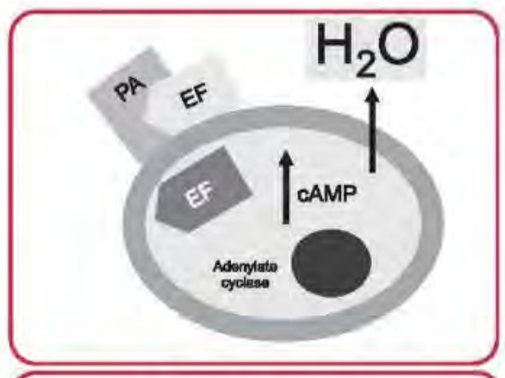
Temel Bilimler 53. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 059



Gram + basil	Katalaz
Corynebacterium	+
Listeria monocytogenes	+
Bacillus spp.	+
Nocardia	+
Lactobacillus	-
Erysipelothrix	-
Actinomyces	-

Virülans faktörleri

- **Kapsül:** Kapsül CapA, CapB ve CapC genlerince sentezlenir, plazmit üzerine taşınır. (pXO2) **Poli-D-glutamik asit** (protein) yapısındadır, anti-fagositiktir.
- **Ekzotoksin: Üç** farklı ekzotoksini vardır; hiç bir komponentin tek başına etkisi yoktur. pXO1 plazmidi ile kodlanır.
  - ☑ **Protektif Antijen** (**PA,** koruyucu antijen) hastalık yapıcı toksinleri hücreye bağlar, **kuvvetli immünojendir.**
  - ☑ **Ödem Faktör (EF)** Kalmodülin bağımlı adenilat siklaz, zayıf immünojendir. Adenilat siklazla ilişkili EF Bordetella pertussis ve P.aeruginosa tarafından da üretilir.
  - ☑ **Letal Faktör (LF)** Fosfokinaz enzimini parçalayan bir metalloproteaz (mitojen aktive edici protein kinaz), zayıf immünojendir. Sitokin salınımına, şok ve ölüme olur.



Patogenez şarbon
(ödem faktör: EF)

Klinik tablolar

- Primer olarak otçul hayvanları (inek, koyun vb.) enfekte eder, insanlar tesadüfi konaktır.
- Şarbon dört yolla bulaşır
  - **Dokunma** (enfekte materyal, cilt şarbonu)
  - **İnhalasyon** (spor içeren aerosollerin yün, post, kemik ürünleri, davul imalatı esnasında, otopsi esnasında, laboratuvarda işlem yaparken veya biyoterörizm)
  - Enfekte etlerin yenilmesi (gastrointestinal şarbon)
  - Ortak enjektör kullanımı (eroin kullanıcıları)

PA + EF (Ödem Toksin): Ödem
PA + LF (Letal Toksin): Nekroz
EF + LF: Non-toksik
PA + EF + LF: Ödem ve nekroz

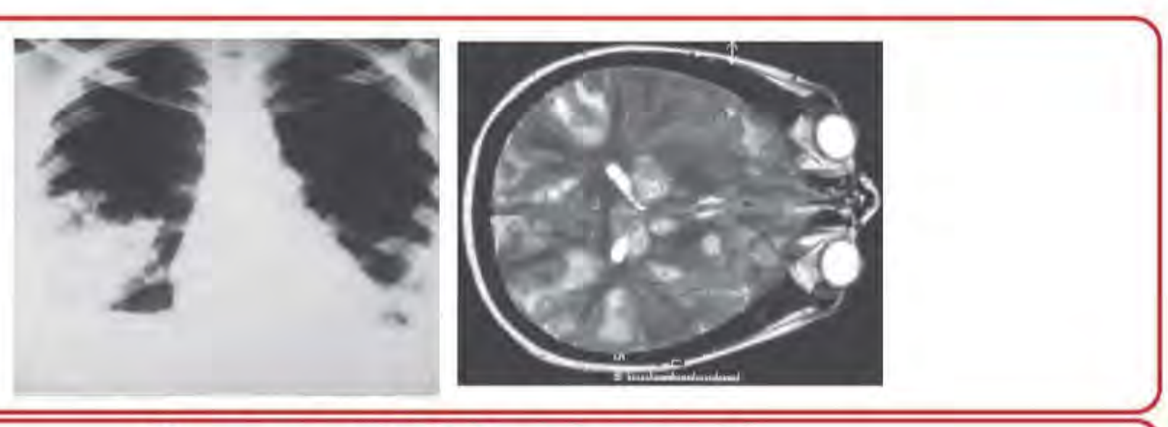
Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Gram boyalı preparatlarda V ve L harflerine benzer dizilim sergileyen; işlenmemiş gıda, pastörize edilmemiş süt ve az pişmiş et ile insanlara bulaşan, kendine has tipik takla atma hareketine sahip sporsuz ve aerobik gram pozitif basil aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bacillus cereus
B) Brucella melitensis
C) Clostridium perfringens
D) Listeria monocytogenes
E) Yersinia enterocolitica

Doğru Cevap:D

Brucella ve Yersinia gram negatif olmaları ile rahatlıkla elenebiliyor.



Nocardia asteroides (akciğer ve beyin apsesi)

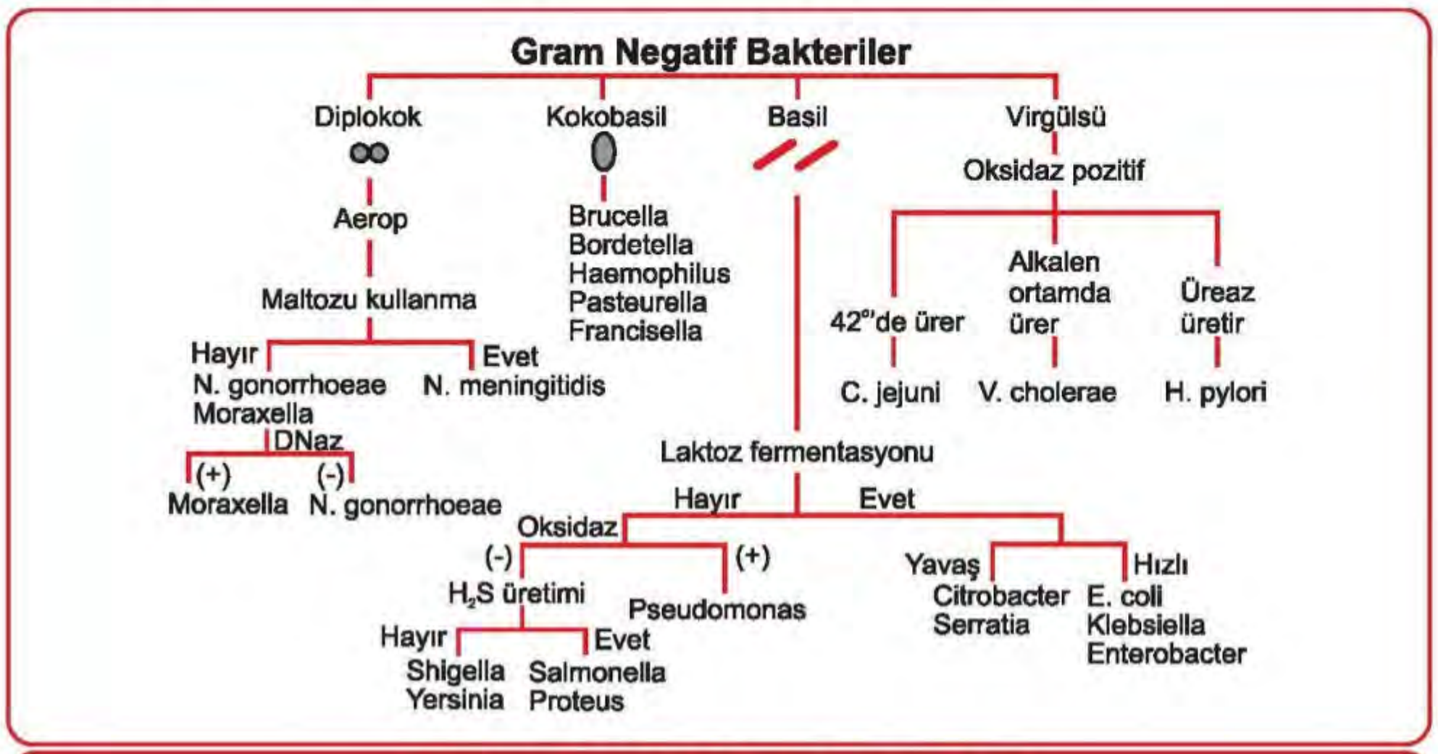
ARB pozitif, gram pozitif diğer bakteriler

Gordonia: pulmoner, kutanöz ve kateter kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlara neden olur.
Tsukamurella: kateter kaynaklı enfeksiyonlara neden olur.

TROPHERYMA WHIPPLEI

- **Gram pozitif, PAS** (periyodik asit-Schiff) pozitif bir basildir.
- **Whipple** hastalığı (bir malabsorbsiyon tablosu) etkenidir. **Artraljilerle başlar**, ilerleyen yıllarda kolik tarzında karın ağrısı, aralıklı **ishal**, ciddi bir kilo kaybı, LAP, **ateş** ve deride pigmentasyon artışı vardır.
- **Merkezi sinir sistemi** tutulumu ve **endokardit** yapabilir.
- **İnce bağırsaklardan** yapılan biyopside **lamina propriada infiltre** olmuş **köpüğümsü** (foamy) **makrofajlardaki inklüzyonlar PAS pozitif** boyanma özelliği gösterir. İnvitro kültürde üretilmesi zor ve çok zaman alıcıdır. Moleküler tanı yöntemleri **(PCR)** ile tanı doğrulanır.
- **Tedavide** parenteral **penisilin** veya **seftriakson** ile 2 haftalık tedaviyi takiben bir yıl **trimetoprim-sulfometoksazol** kullanılır.

Temel Bilimler 53. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 072



Gram negatif bakterilerin ayırt edici özellikleri

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Gram boyalı preparatlarda V ve L harflerine benzer dizilim sergileyen; işlenmemiş gıda, pastörize edilmemiş süt ve az pişmiş et ile insanlara bulaşan, kendine has tipik takla atma hareketine sahip sporsuz ve aerobik gram pozitif basil aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bacillus cereus
B) Brucella melitensis
C) Clostridium perfringens
D) Listeria monocytogenes
E) Yersinia enterocolitica

Doğru Cevap:D

Tanı:

- Üretimi dışında etkene yönelik direkt floresan **antikor** testi ile tanıya varılabilir.
- Aglütinasyon testleri ve EIA ile serumda özgül antikor aranabilir.

Tedavi ve Korunma:

- Erişkinlerde hafif tablolarda **doksisiklin** veya **siprofloksasin**, ciddi olgularda **gentamisin** kullanılır.

Temel Bilimler 53. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 548

LİSTERİYOZ:

Etken:

- Vücut dışında, 22 °C'ta takla atma benzeri hareketler eden, 37 °C'ta hareketsiz gram pozitif basildir.
- Normal insan florasında bulunmaz. Gübrede ve toprakta 9-10 ay gibi çok uzun süre yaşayabilen bir bakteridir. İnsanlara çiftlik hayvanlarının ürünleri (en çok süt ve peynir) ile veya gübre ile bulaşır.
- Kanlı Agar besiyerinde beta hemoliz ve mavi-yeşil koloniler yapar.

Patogenez:

- Epitel hücreleri içinde ve **makrofajlarda çoğalabilen,** fakültatif intrasellüler bir bakteridir. Primer bulaş yolu gastrointestinal sistemdir. Ana virülans faktörü, **listeriolizin-O** hemolizini ve **fosfolipaz C** enzimidir.
- Bakteriler makrofajlarca fagosite edilseler de, lizis enzimlerinin etkinliği ile fagozom membranını eritirler ve enzimatik parçalanmadan korunurlar. Konak hücre sitoplazmasında serbestçe ve antikor tehdidinden uzak olarak çoğalırlar. Makrofaj sitoplazmasına serbestleştiklerinde **aktin** yapımını uyarırlar. Aktin mikrofilamanları aracılığı ile hücreden hücreye geçerler.

Klinik Özellikler:

- **Bakteriyemi:** Gebeler listeriyoza gebe olmayanlardan 20 kat daha duyarlıdır. Özellikle üçüncü üç ayda enfeksiyona yol açar. Titreme, yüksek ateş, ishal, sırt ve bel ağrıları görülür.
- **Yenidoğan enfeksiyonları:**
  - **Erken dönem enfeksiyonu (granulomatosis infantiseptica):** Bakterilerin, gebeliğinde gürültülü listeriyoz geçiren anneden transplasental olarak fetusa geçmesiyle gelişir. Uygun tedavi edilmezse fatal seyreden multiorgan granülom ve apselerine neden olur. Erken gebelik döneminde geçirilmiş ise **erken doğum, abortus** veya **"ölü fetus"** görülebilir.
  - **Geç dönem enfeksiyonu:** Doğum sırası veya sonrasında bulaş söz konusudur. Doğumdan genellikle 2-3 hafta sonra septisemi ile birlikte **menenjit** ve **meningoensefalit** tablolarına yol açar. Tablo diğer pürülan menenjitlere göre siliktir.
  - **Menenjit, meningoensefalit:** İmmünite sorunu olan erişkinlerde/yaşlılarda gelişen *Listeria monocytogenes* bakteriyemilerinde en sık görülen tablodur. Yüksek fatalitelidir (%20-50).
  - **Meslek hastalığı:** Hayvanlarla uğraşanlarda subklinik ülsere yara enfeksiyonlarına neden olur.

Tanı:

- Hastalarda mononükleer bir lökositoz belirlenir.
- BOS'ta bakteri konsantrasyonu düşük olduğu için BOS yaymasında genelde bakteri görülemez.
- Kanlı Agar besiyeri, Triptikazlı Buyyon ve Brain-Heart İnfüzyon Agar'da üretilir.
- Aglütinasyon testleri de tanıya yardımcıdır.

Tedavi:

- **Ampisilin** veya **penisilin** ile gentamisin kombine edilerek tedavi edilir. **Ko-trimoksazol** alternatiftir.
- Sefalosporinlere doğal dirençlidir.

TEKRARLAYAN ATEŞ:

Etken:

- Hastalığın etkeni olan *Borrelia* türleri mikroaerofiliktir; adi besiyerlerinde üretilebilir.
- Gram yöntemiyle zor boyanır. Giemsa ve Wright yöntemiyle ise kolayca boyanır.

Klinik Özellikler:

- **Vücut bitlerinin** (epidemik form) ve **kenelerin** (endemik form) ısırması ile insanlara bulaşır. Epidemik dönek ateş etkeni *Borrelia recurrentis*, endemik formun ise birçok *Borrelia* türüdür.
- Hastalık ardışık, 5-10 kez ateşli ve ateşsiz dönemler halinde seyreder (Şekil-49).
- Endemik dönek ateşte fatalite olasılığı %5, epidemik formda ise çok daha yüksektir (≥%70).



Şekil-49: Tekrarlayan ateşin patofizyolojisi
(Ab: Antikor, Ag: Antijen, MSS: Merkez sinir sistemi)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. Uzun süren öksürük nedeniyle getirilen sekiz yaşındaki erkek hastadan nazofarengeal sürüntü örneği alınarak kömür içeren seçici besiyerine ekiliyor. Besiyerinde cıva damlacıkları hâlinde görülen koloniler gram negatif kokobasil olarak tespit ediliyor.
Filamentöz hemaglütinin, pili ve pertaktin gibi yapıları nedeniyle solunum yolu epitel hücrelerine adezyon gösteren ve bu çocuktaki tabloya yol açması <u>en olası</u> patojen aşağıdakilerden hangisidir?

A) Haemophilus influenzae
B) Bordetella pertussis
C) Burkholderia cepacia
D) Mycoplasma pneumoniae
E) Acinetobacter baumannii

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Korunma

- Kapsül antijenine karşı geliştirilen **aşı (konjuge)** ile korunulabilir.
- **Kapsül** aşısı olduğu için kapsüllü kökenlerin neden olduğu **menenjit, epiglottit, çocuklarda osteomiyelit, artrit** ve **pnömonilerde** ciddi **azalmaya** neden olmuş ancak kapsülsüz kökenlerle meydana gelen hastalıklarda (**otit, sinüzit, KOAH alevlenmesi, yaşlılarda pnömoni**) herhangi bir **azalma olmamıştır**.
- Menenjit saptandığında temaslılara 4 gün **rifampisin kemoprofilaksisi** önerilir.

H. influenzae ev temaslıların kemoprofilaksi endikasyonları (KLİNİK KORELASYON)

- ✓ 4 yaş altı aşısız veya eksik aşılı çocuklar
- ✓ 18 yaş altı tüm immünsüpresif hastalar (aşılı olsalar dahi)

HAEMOPHILUS PARAINFLUENZAE

- Kapsülsüz H. influenzae kökenlerine biyolojik olarak çok benzer. Otit, sinüzit, osteomiyelit yapabilir. HACEK grubu bakterilerin H'sini oluşturur. **Endokardit** etkenidir.

HAEMOPHILUS AEGYPTIUS (KOCH-WEEKS BASİLİ)

- Akut pürülan **konjunktivit** (pembe göz) ve Brezilya purpurik ateşi etkenidir.

HAEMOPHILUS DUCREYI

- **Cinsel temasla bulaşan** tek *Haemophilus* türüdür. **Şankroid** etkenidir.
- Genital bölgede **ağrılı yumuşak ülserler** oluşturur. **Ağrılı olması** ve ülser çevresinde **sertlik olmaması** ile sifilizden ayrılır. **HIV**'in **bulaşma riskini** artırır. (Ülser hem virüs için giriş yolu olur, hem de CD4+ hücreler lezyon çevresinde toplanır). Ağrılı inguinal lenfadenopati görülür.
- Lezyonda **"balık sürüsü", "tren rayı"** diye tanımlanan **zincir yapmış gram negatif kokobasil** kümeleri görülür.
- Üremek için sadece **X faktöre (hemin)** gereksinim vardır.
- **Standart çikolatamsı agarda değil, %1 IsovitoleX eklenmiş çikolatamsı agarda** üreyebilir.
- Tedavide **seftriakson** ve **azitromisin** seçkin ilaçlardır.

BORDETELLA PERTUSSIS

- **Boğmaca** etkenidir. **Zorunlu aerop** ürer.
- **Gram negatif kokobasil** morfolojisindedir.
- **Tek konağı insandır.** Sadece insanda hastalık yapar.

Temel Bilimler 54. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 094

- **Virülans faktörleri;**
  - **Pilus-filamentöz hemaglütinin.** Pilusunda bulunan filamentöz hemaglütinin tutunmayı sağlar. Buna karşı oluşan antikorlar tutunmayı inhibe ederek hastalıktan korur. Antijeniktir.
  - **Pertaktin.** Tutunmayı sağlar. Antijeniktir.
  - **Pertussis toksini.**
    - A-B yapılı toksindir. B kısmı ile tutunur, A kısmı ile aktivite gösterir. Antijeniktir.
    - Boğmaca toksini ADP ribozilleme ile Protein G'yi inaktive eder. **Protein G,** adenilat siklazı kontrol eden inhibitör protein olduğu için, toksin **adenilat siklazı aktive** etmiş olur. Adenilat siklaz aktive olunca hücre içinde **cAMP** seviyesini artırır. Pertussis toksin adenilat siklazı inhibe eden protein G'yi cAMP artışı sıvı elektrolit sekresyonunu artırarak solunum mukozasında ödeme ve mukus üretimine neden olur. Paroksismal öksürüğün nedeni budur.

Sadece insanlarda enfeksiyon yapan bazı etkenler

- Bordetella pertussis
- Corynebacterium diphtheriae
- Salmonella Typhi ve Salmonella Paratyphi
- Shigella spp.
- Vibrio cholerae
- Neisseria gonorrhoeae,
- Neisseria meningiditis
- Mycoplasma pneumoniae
- Chlamydia trachomatis
- Treponema pallidum
- Mycobacterium tuberculosis

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. Uzun süren öksürük nedeniyle getirilen sekiz yaşındaki erkek hastadan nazofarengeal sürüntü örneği alınarak kömür içeren seçici besiyerine ekiliyor. Besiyerinde cıva damlacıkları hâlinde görülen koloniler gram negatif kokobasil olarak tespit ediliyor.
Filamentöz hemaglütinin, pili ve pertaktin gibi yapıları nedeniyle solunum yolu epitel hücrelerine adezyon gösteren ve bu çocuktaki tabloya yol açması <u>en olası</u> patojen aşağıdakilerden hangisidir?

A) Haemophilus influenzae
B) Bordetella pertussis
C) Burkholderia cepacia
D) Mycoplasma pneumoniae
E) Acinetobacter baumannii

Doğru Cevap:B

İMMÜN YETMEZLİK ZEMİNİNDE GELİŞEN PNÖMONİLER:

- Altta yatan immünite sorununa bağlı olarak farklı etkenlerce geliştirilen pnömonilerdir.
- **Solid organ transplantasyonu** olanlarda **sitomegalovirüs (CMV)** en sık pnömoni ve en sık enfeksiyöz komplikasyondur.
- **Yaşlılar ve hücresel immünite defekti bulunanlarda** *Legionella pneumophila* akla gelmelidir.
- **İmmün sistemi baskılayan tedavi uygulananlarda** *Nocardia asteroides* pnömonisi ve multiloküle beyin apsesi gelişir.
- Tedavisiz, **AIDS gelişmiş**, yani CD4+ T lenfosit sayısı 200/mm³ altına inmiş olan HIV enfeksiyonlularda ilkin **tüberküloz reaktivasyonları** ve *Pneumocystis jirovecii* **pnömonisi**, sonra **histoplazmoz** gibi derin-sistemik mikozlar, CD4+ T lenfosit sayısı 100/mm³ civarına inmişse **invazif asperjilloz** gibi fırsatçı mantar enfeksiyonları, **terminal dönemde** ise (CD4+ T lenfosit sayısı <50/mm³) **CMV enfeksiyonları** ve son olarak da *Mycobacterium avium-intracellulare* **(MAC) enfeksiyonu** görülür (Tablo-13). HIV enfeksiyonlularda tüberküloz görülme sıklığı da normal popülasyona göre yüzlerce kat artmıştır ve genellikle de **çoğul ilaç dirençlidirler.** İnvazif asperjilloz, HIV enfeksiyonunun yanı sıra immün sistemi baskı altına alınmış, özellikle miyelosüpresyon uygulanmış hastalarda ciddi pulmoner enfeksiyonlara neden olur.

Tablo-13: Tedavisiz HIV/AIDS enfeksiyonlarında fırsatçı akciğer enfeksiyonları

CD4+ T Lenfosit sayısı	Gelişen akciğer hastalığı
200/mm³	Tüberküloz reaktivasyonları (MDR) *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi
100-200/mm³	Histoplazmoz
100/mm³	İnvazif asperjilloz
<50/mm³	Önce CMV enfeksiyonları En son *Mycobacterium avium-intracellulare* enfeksiyonu

- **Nötropenik (<500/mm³) hastalarda** ve **hümoral immünite defekti olanlarda** endojen floraya ait *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* gibi enterik bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa* başlıca etkenlerdir.

ASPİRASYON PNÖMONİSİ:

- Orofarinks içeriğinin ve dolayısıyla üst solunum yolunda kolonize olmuş flora mikroorganizmalarının disfaji, yaşlılık (>60 yaş), şuur problemleri, alkolizm, entübasyon ve mekanik ventilasyon gibi gerekçelerle aspire edilmesi sonucunda gelişen pnömonilerdir.
- Aspirasyon pnömonilerinin %45-55'inden tek başına *non-fragilis Bacteroides* ve *Porphyromonas* türleri, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum* ve peptostreptokoklardan oluşan ağız içi anaeropları sorumludur. %25-45 olguda, toplum kaynaklı olanlarda; pnömokoklar, *Haemophilus influenzae* ve enterik bakteriler gibi aerobik yaşayabilen bakteriler ağız içi anaeroplarına eklenir.
- Başta entübasyon ve mekanik ventilasyona bağlı aspirasyon pnömonileri olmak üzere **hastane kökenli aspirasyon pnömonilerinde** ise, başta *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* olmak üzere, sık hastane etkeni gram negatif basiller ve *Staphylococcus aureus*, ağız içi anaeroplarına katılırlar.
- Ağız içeriğinin aspirasyonuna bağlı pnömoni ve akciğer

LÖFFLER SENDROMUNA (EOZİNOFİLİK PNÖMONİYE) NEDEN OLAN PARAZİTLER

- ✓ *Ascaris lumbricoides* (en sık)
- ✓ Kancalı kurtlar

Temel Bilimler 54. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 492

BOĞMACA (ÇIĞLIK ÖKSÜRÜĞÜ)

- ✓ **Etken:** Epidemilerden, zorunlu aerop gram negatif bir kokobasil olan *Bordetella pertussis* sorumludur. *Bordetella parapertussis* ise sporadik olgulara yol açar. Diğer nadir türler; *Bordetella holmesii* ve hayvanlardan bulaşan *Bordetella bronchiseptica*'dır.
- ✓ **Patogenez:** *Bordetella pertussis*'in tek konağı insandır. Hastalık patogenezini bakterinin yapışma elemanları ve ekzotoksinleri belirler:
  - **Filamantöz (ipsi) hemaglütinin:** Bakterinin siliyer solunum epiteline tutunmasını sağlar.
  - **Pertussis toksini (pertussijen):**
    - İpsi hemaglütinin ile birlikte bakterinin siliyer solunum epiteline yapışmasını sağlar.
    - Temas ettiği dokuların histamine duyarlılığını artırır.
    - ADP riboziltransferaz etkisiyle G?i proteinini ADP riboziller, G?s-GTP kompleksi inhibe edilemez. Konak hücrede cAMP ve mukus sekresyonu artar.
    - T lenfosit yüzey reseptörlerini kapatır, lenfoid dokuya tutunmalarını önler. Dolaşımda hapis kalan T lenfositler, **lenfositik lökositoza** neden olur.
    - İnsülin salgılatma ve hipoglisemi geliştirme özelliği de vardır.
  - **Trakeal sitotoksin:** Siliyer hareketleri durdurur. Hastalığın uzun sürmesinin nedenidir.
- ✓ **Klinik Özellikler:**
  - Aşı öncesi dönemde karşılaşılan **en ölümcül pediatrik hastalıktır.**
  - Hasta insanlara ait bakteri yüklü solunum sekresyonları ile bulaşır. Atak hızı %100'dür.
  - **Aşılanmış/hastalığı çocukluğunda geçirmiş** olsalar da erişkinlerde tekrarlı, hafif semptomlar ve kısa süreli öksürük nöbetleri gelişir.
  - Aşısız pediatrik olgularda kuluçka süresi 1-3 haftadır.
    - **Kataral dönem:** Pertussijen etkisiyle iki hafta nezle ve **düşük dereceli ateş** gelişir.
    - **Spazmodik öksürük dönem: Kentöz öksürükle** giden özel bir dönemdir. Trakeal sitotoksin etkisi ile siliyer aktivite bozulur. Alt solunum yoluna biriken mukoid balgam ancak çığlık ya da kusma ile çıkarılır. Kafa içi basıncı artışı ile beyin parankimi içine ve/veya konjunktivaya küçük kanamalar ve epistaksis gözlenebilir.
    - **İyileşme dönemi:** Uzun sürer (100 gün öksürüğü). Sekonder bakteriyel pnömoniler, nöbetler sırasındaki beyin hipoksisi ve küçük kanamalara bağlı **ensefalopati** ve **epilepsi** gelişir. En sık ve en ciddi komplikasyonu **sekonder bakteriyel bronkopnömonidir**. En sık ölüm nedeni **alt solunum yolu komplikasyonlarıdır (%90)**. Ölen çocukların da %90'ını **dört aydan küçük infantlar** oluşturur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. Uzun süren öksürük nedeniyle getirilen sekiz yaşındaki erkek hastadan nazofarengeal sürüntü örneği alınarak kömür içeren seçici besiyerine ekiliyor. Besiyerinde cıva damlacıkları hâlinde görülen koloniler gram negatif kokobasil olarak tespit ediliyor.
Filamentöz hemaglütinin, pili ve pertaktin gibi yapıları nedeniyle solunum yolu epitel hücrelerine adezyon gösteren ve bu çocuktaki tabloya yol açması <u>en olası</u> patojen aşağıdakilerden hangisidir?

A) Haemophilus influenzae
B) Bordetella pertussis
C) Burkholderia cepacia
D) Mycoplasma pneumoniae
E) Acinetobacter baumannii

Doğru Cevap:B

✓ **Tanı:**

Temel Bilimler 54. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 493

↳ Kültür için örnek, nazofarinkse kadar uzatılan **dakron** ya da **rayon uçlu özel eküvyon** ile alınır. Bordet-Gengou besiyerinde **cıva tanesi** şeklinde üreı. **PCR** ile de tanı doğrulanabilir.

✓ **Tedavi:**
↳ **Üç aydan küçük** bütün infantlar, **ciddi nöbet geçiren 3-6 aylık infantlar** ve **ciddi komplikasyon gelişmiş bütün hastalar hastaneye yatırılır.**
↳ **Eritromisin** yenidoğanlarda **infantil hipertrofik pilor stenozuna** yol açabilir. Bu nedenle, bütün yaş gruplarında beş gün **azitromisin** kullanılmalıdır. Alternatif ilaç, gebeler ve kernikterusa yol açma riski nedeniyle ilk iki ayındaki infantlar hariç, **ko-trimoksazoldür.**

✓ **Korunma:**
↳ **Temas öncesi profilaksi: Asellüler boğmaca aşıları** (pertussis toksoidi + ipsi hemaglütinin + pertaktin + fimbria 2 ve 3) kullanılır. Primer immünizasyonda; 2-4-6-15/18. aylarda ve 4 veya 6. yaşlarda birer doz DTaP aşısı uygulanır. 11 veya 12 yaşındaki çocuklara ve 19 - 65 yaşları arasındaki erişkinlere de birer doz **Tdap** aşısı yapılır. **Gebelere**, her gebelikte bir doz Tdap uygulanarak yenidoğanın korunması sağlanır. Aşının kontrendikasyonları:
❖ **İlerleyici nörolojik hastalık** varlığı
❖ İlk aşı sonrasında **anafilaksi** gelişmesi
❖ Aşı sonrası **ilk yedi gün içerisinde ensefalopati** ortaya çıkması
↳ **Temas sonrası profilaksi:** Temaslılara beş gün **azitromisin** uygulanır.

TÜBERKÜLOZ VE DİĞER MİKOBAKTERİ ENFEKSİYONLARI

MYCOBACTERIUM

✓ *Mycobacteriaceae* ailesinin tek üyesi, *Mycobacterium* cinsidir.
✓ **Tüberküloz (tbc) basil kompleksi (*Mycobacterium tuberculosis* kompleksi):** Bu grup, insanlarda tüberküloza yol açan etkenleri içermektedir. Bir klinik materyalde saptanmaları halinde patojen olarak kabul edilirler.
↳ *Mycobacterium tuberculosis*: Primer insan patojeni, gliserole dirençli, olguların %99'undan sorumludur.
↳ *Mycobacterium bovis*: Gliserole duyarlıdır; pirazinamide doğal dirençlidir. Primer sığır hastalığı etkenidir. Nadiren insan tüberkülozuna yol açar. Enfekte sığırların pastörize edilmemiş sütlerinin içilmesi ile insana bulaşabilir. Lenfadenite (mezenter, servikal vb.), gastrointestinal ve kemik-eklem tüberkülozuna yol açar, nadiren akciğer tüberkülozundan izole edilebilir.
↳ *Mycobacterium microti*: Kemirici tüberküloz etkenidir. İnsanda nadirdir.
↳ *Mycobacterium africanum*: Nadir insan tüberkülozu etkenidir. Batı Afrika ülkelerinde sıktır.
↳ *Mycobacterium canetti*: Nadir bir tbc lenfadenit etkenidir.
↳ *Mycobacterium caprae*: Sığır, domuz, geyik, deve tüberkülozu etkenidir. İnsanda nadirdir.

✓ **Tüberküloz basili dışı (non-tuberculous) mikobakteriler:**
↳ *Mycobacterium leprae*: Lepra etkenidir.
↳ **Atipik mikobakteriler:** Dış ortamda ya da florada bol miktarda bulunan, apatojen mikobakterilerdir. İmmünite defekti olanlarda fırsatçı enfeksiyonlara yol açarlar.
✧ *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC)
✧ *Mycobacterium marinum*
✧ *Mycobacterium kansasii*
✧ *Mycobacterium fortuitum-cholenae* kompleks
✧ *Mycobacterium scrofulaceum*
✧ Diğerleri: *Mycobacterium xenopi, Mycobacterium simiae, Mycobacterium smegmatis*

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS MİKROBİYOLOJİSİ:

- *Mycobacterium tuberculosis*, hareketsiz ve aerop bir bakteridir. Oksijeni fazla olan ortamda, **pO_2=140 mm Hg**'ye yakın dokularda (beyin tabanı, akciğer üst lobları, böbrekler gibi) kolay ürer ve yaşarlar. Karaciğer, dalak, mide ve pankreasta pO_2 daha düşüktür, sadece dissemine enfeksiyondan (miliyer tbc) etkilenirler.
- Hücre duvarının çatısını **peptidoglikan** ve **arabinogalaktan tabaka** oluşturur. Diğer gram pozitif bakterilerin aksine hücre duvarında **teikoik asit bulunmaz**. Arabinogalaktan tabaka duvar yapısının ana polisakkaritidir. **Mikolik asit** bu yapıya bağlı halde bulunur (Şekil-3).
- **Polipeptitler, Wax-D ile birlikte geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonundan** (ADR) sorumludur.
- Hücre duvarının büyük bölümünü (%60) lipit yapısındaki maddeler oluşturur. Bu nedenle **Gram yöntemiyle boyanmazlar** (hayalet bakteri). Sıvı maddeleri yoğun lipitten geçiremedikleri için **porinleri** ile hücre içine alırlar.
- *Mycobacterium tuberculosis*'in bol miktarda **niasin üretmesi (niasin testi)** ve **nitrat redüksiyonu**, diğer mikobakterilerden tür düzeyinde ayrımında kullanılır.
- **Mikobakteriler, aside dirençli boyanan** bakterilerdir. Bu durum, hücre duvarındaki mikolik aside bağlı bir özelliktir (Tablo-14).
- **Özel besiyerlerinde** diğer bakterilerden daha uzun sürede üretilebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 55

55. Aşağıdaki viruslardan hangisinin replikasyonunda revers transkriptaz enziminin rol oynaması <u>en olasıdır</u>?

A) İnsan papilloma virusu
B) Hepatit B virusu
C) Herpes simpleks virus
D) Adenovirus
E) Poxvirus

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

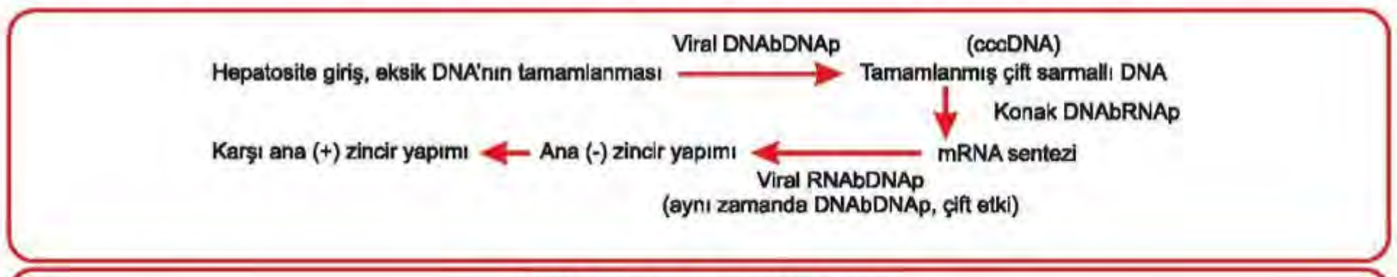
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

- Virüs konak hücreye **endositoz** ile girdikten sonra genomunu okutabilmek için hepatosit nükleusuna göç eder.

Temel Bilimler 55. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 234

- Daha sonra da bu **mRNA kalıp olarak kullanılır**; bundan negatif DNA yapılır. mRNA'dan viral DNA üretilmesi aşamasında gerekli olan **RNA'ya bağımlı DNA polimeraz (revers transkriptaz)** enzimi, virüsün DNA'ya bağımlı DNA polimeraz enzimi ile aynı enzimdir. **Genomik DNA sentezi** için **RNA'yı kalıp olarak** kullanan **tek virüstür**.



HBV genomunun replikasyonu

Bulaşma

- Üç ana yolla bulaşır; kan yoluyla, cinsel temasla (semen ve servikal sekresyonlarla) ve anneden bebeğe doğum sırasında (vertikal bulaşma).
- HIV'den farklı olarak intrauterin bulaşma nadirdir. Emzirme ile bulaştığına dair kanıt yoktur. Zaten HBsAg pozitif annelerin bebeklerine profilaksi yapıldığı için pratikle emzirme ile bulaşması beklenmez.
- Aynı evi paylaşan kişiler arasındaki bulaşmaya **horizontal bulaşma** denir.
- Bulaşması için çok az miktar kan yeterlidir. İğne batmasında bulaşma riski **% 30**'dur (**HCV'de % 3, HIV'de % 0,3**).
- Bulaşma yaşı ve HBV enfeksiyon oranlarına göre bölgeler düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmışlardır ve ülkemiz orta endemisite (HBsAg (+) oranı % 2-10) bölgesinde yer almaktadır.

Kanla bulaşan virüsler

- HBV, HCV, HDV, HGV
- Retrovirüsler (HIV, HTLV-1, HTLV-2)
- CMV, EBV
- Batı Nil virüsü
- Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü
- Marburg ve Ebola virüs

Patogenez

- Virüs kana girdikten sonra hepatositleri enfekte eder ve viral antijenler hücrelerin yüzeyine yerleşir.
- Enfekte hepatositlere **CD8 Tc (sitotoksik T) hücrelerinin** saldırısı ile inflamasyon ve nekroz ortaya çıkar.
- Hepatosit hücre zarı, CD8 Tc hücreler tarafından hasarlandığı için karaciğer enzimleri (ALT, AST) yükselir. (Tip 4 Aşırı duyarlılık reaksiyonu)
- Antijen antikor komplekslerinin çökmesiyle **tip III aşırı duyarlılık reaksiyonları** oluşur; **akut** dönemde **ürtiker, artrit, artralji, kronik** dönemde ise **vaskülit, kriyoglobülinemi, glomerülonefrit** gelişebilir. **Poliarteritis nodosa** (PAN, periarterisin nodosa)'nın **en sık** etkenidir.
- Yetersiz hücresel immün yanıt varlığında büyük oranda kronikleşir.

Klinik bulgular

- Yaklaşık **1-3 ay inkübasyon** dönemi sonrası **akut hepatit** gelişir. Asemptomatik, ikterik, anikterik seyir olabilir. Yaklaşık **% 1 olgu fulminant** seyirlidir.
- Yetişkinlerde iyileşme oranı **% 90'dır.** İyileşme **HBsAg'nin kaybolması** ve **Anti-HBs** gelişmesi ile anlaşılır. HBsAg kandan kaybolsa da hepatosite yerleşen HBV DNA'nın ömür boyu karaciğerde var olmaya devam edebileceğine dikkat ediniz.
- Kronikleşme oranı %10'dur. **HBsAg**'nin **altı ay boyunca pozitif** kalması **kronik HBV** enfeksiyonu olarak değerlendirilir. Bunlarda anti-HBs gelişmez.
- Kronik HBV enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir ancak bazılarında (yaklaşık % 3 olguda) **kronik hepatit** , **siroz** ve **hepatosellüler kanser** gelişebilir.
- Olguların **bir kısmında** hiç **klinik bulgu yoktur** ve **transaminazları normal** bulunur. Bu olgulara **asemptomatik taşıyıcı** denilmektedir. Yeni terminolojide asemptomatik taşıyıcılığa **e negatif kronik HBV enfeksiyonu** denilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 55

55. Aşağıdaki viruslardan hangisinin replikasyonunda revers transkriptaz enziminin rol oynaması <u>en olasıdır</u>?

A) İnsan papilloma virusu
B) Hepatit B virusu
C) Herpes simpleks virus
D) Adenovirus
E) Poxvirus

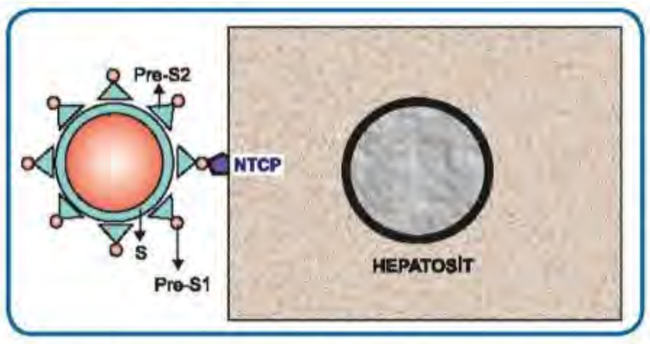
Doğru Cevap:B

Temel Bilimler 55. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 521

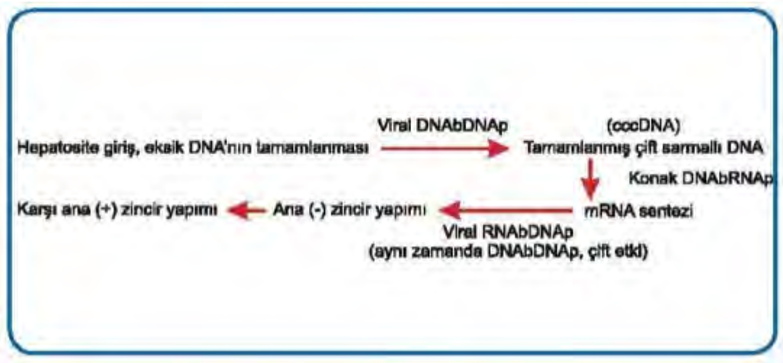
HEPATİT B VİRÜSÜNÜN REPLİKASYONU

- ✓ **Hedef hücreye tutunma:** Virüsün insan vücudundaki ana hedefi hepatositlerdir. Geçmişte; virüsün hepatosite bağlanmasına; IL-6 reseptörü, IgA reseptörü, polimerize insan serum albümini, fibronektin, transferrin reseptörü, apolipoprotein H ve pre-S2 glikan gibi birçok hepatosit yüzey reseptörünün aracılık ettiği öne sürülmüştür. Güncel bilgilere göre virüs, **pre-S1** zarf glikoproteini ile önce düşük afiniteli olarak hepatosit yüzeyindeki **heparan sülfat proteoglikan** (HSPG)'a, ardından da spesifik ve dönüşümsüz olarak **sodyum taurokolat ko-transport polipeptit (NTCP)** reseptörüne tutunur ve hepatosit içine girer (Şekil-22). HBV, mononükleer lökositleri de enfekte edebilir.
- ✓ **Viral genom sentezi:** Virüs konak hücreye endositoz ile girdikten sonra genomunu okutabilmek için hepatosit nükleusuna göç eder.
  - Önce, kendi **DNA'ya bağımlı DNA polimeraz enzimi** ile eksik S zincirini tamamlar.
  - Sonra, konağın DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini kullanarak pozitif polariteli uzun bir mRNA üretilir.
  - Daha sonra da **bu mRNA kalıp olarak kullanılır**; bundan negatif DNA yapılır. mRNA'dan viral DNA üretilmesi aşamasında gerekli olan **RNA'ya bağımlı DNA polimeraz** (revers transkriptaz) enzimi, virüsün DNA'ya bağımlı DNA polimeraz enzimi ile aynı enzimdir (Şekil-23).
- ✓ **Viral protein antijenlerin sentezi:** Virüse ait bütün genetik bilgiler, viral genomun negatif polariteli uzun zinciri üzerinde yer alır. Virüsün antijenik determinantlarını kodlayan dört gen bölgesi, yani açık okuma çerçeveleri (ORF'ler) vardır:
  - **Pre-C/C gen bölgesi:** HBV'nin C ve pre-C genlerini içerir, HBcAg ve HBeAg'yi kodlar.
  - **S gen bölgesi:** HBsAg alt birimlerini (S, Pre-S1 ve Pre-S2) kodlar.
  - **P gen bölgesi:** DNA polimerazı (DNAp) kodlar.
  - **X gen bölgesi:** HBxAg'yi kodlar. Bu antijen, hepatosit gen aktivatörüdür. p53'ün antitümör etkinliğini sabote eder. Dolayısıyla onkojeniteyi potansiyelize eder. Hepatoma ve kronikleşme ile ilişkili bir antijendir.

Bu ORF'lerden **konak DNA'ya bağımlı RNA polimerazı** ile oluşturulan mRNA'lar kullanılarak, viral antijenler sentezlenir. Genom ve antijenler endoplazmik retikuluma atılma aşamasında HBsAg ile sarılırlar. Endoplazmik retikulum içine tomurcuklanırlar ve Golgi sistemi aracılığı ile hücreyi terk ederler.

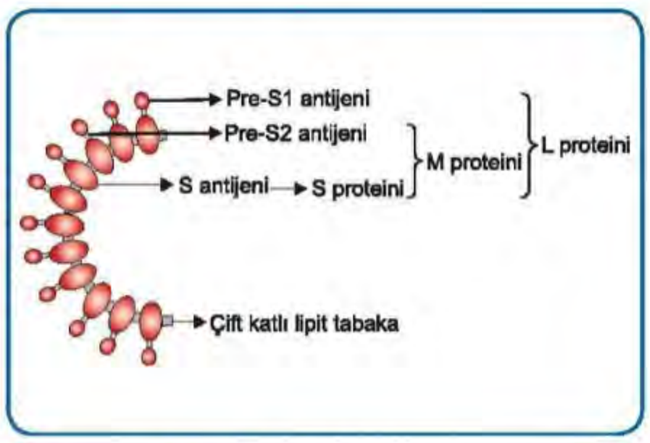


Şekil-22: Hepatosite bağlanma (NTCP: Sodyum taurokolat ko-transport polipeptit)

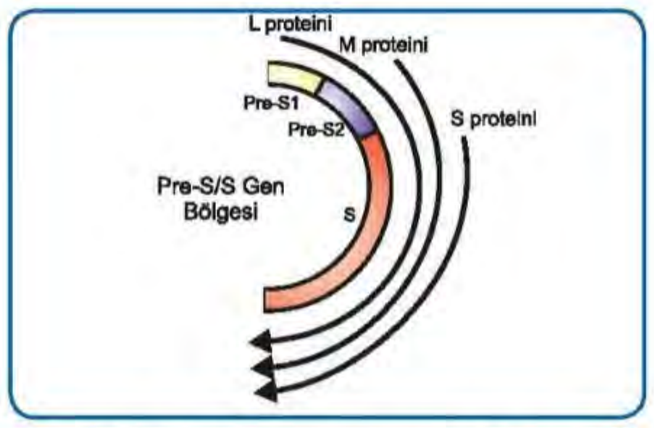


Şekil-23: HBV genomunun replikasyonu

- **Viral antijenler:**
  - ➢ **HBsAg:**
    - ☑ Viral nükleokapsidi saran zarfı oluşturur.
    - ☑ Hasta kanında Dane partikülünden çok ipsi ve küresel non-enfektif partiküller bulunur. Bunlar, immün kompleks birikimine bağlı vaskülitlerin ana nedenidir.
    - ☑ Diğer zarflı virüslerden en önemli farkı, **zarftaki lipit miktarının çok az, protein miktarının hayli fazla olmasıdır**. Böylece dış dünyaya diğer zarflı virüslerden çok daha fazla dirençlidir. HBsAg, çift katlı lipite eklenmiş üç proteinden; L-large, M-middle ve S-small proteinlerinden oluşur (Şekil-24, Şekil-25).



Şekil-24: HBsAg'nin yapısı



Şekil-25: Farklı kodonlardan başlanarak Pre-S/S gen bölgesinin okunması

Orijinal Soru: Temel Bilimler 56

56. Tek iplikli, pozitif sarmallı RNA genomu taşıyan, ikozahedral kapsid simetrisine sahip, zarfsız virus ailesi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Caliciviridae
B) Coronaviridae
C) Reoviridae
D) Rhabdoviridae
E) Bunyaviridae

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

POZİTİF KUTUPLU (POLARİTELİ) RNA VİRÜSLERİ

Virüs ailesi	RNA yapısı	Virüs bağımlı polimeraz	Zarf	Şekil	Çoğalma yeri	Virüs
Temel Bilimler 56. soru Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 212						
Calicivirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	**Çıplak**	İkosahedral	Sitoplazma	Norwalk HEV
Flavivirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	Zarflı	İkosahedral 	Sitoplazma	Sarı humma HCV Dengue
Togavirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	Zarflı	İkosahedral 	Sitoplazma	Rubella Venezuella ensefaliti
Coronavirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	Zarflı	**Helikal** 	Sitoplazma	Coronavirüs
Retrovirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	**RNA bağımlı polimeraz**	Zarflı	İkosahedral veya konik şeklinde 	**Nukleus**	HIV HTLV

ID:06s226

Pozitif kutuplu RNA virüsleri

TOGAVİRÜSLER

- Togavirüsler alfavirüsler ve rubivirüsler olmak üzere iki cinse ayrılırlar. Alfavirüsler artropodlarda bulaştığı için **arbovirüsler** arasında incelenirler. Rubivirüslerin tek üyesi kızamıkçık virüsü ise solunum yoluyla bulaşır.

RUBİVİRÜS: KIZAMIKÇIK VİRÜSÜ (RUBELLA)

- Zarflı RNA virüsüdür. Hemaglütinin ile hedef dokuya tutunur. Tek serotipi vardır.
- **İnsan** tek konağıdır. **Solunum damlacıkları** yoluyla **plasenta** ile bulaşır. Diğer Togavirüslerden farklı olarak vektörlerle bulaşmaz. Genelde **çocuklukta** ve **hafif** seyreder (Üç gün kızamığı, Alman kızamığı). Klinikte lenfatik yayılım ve geçici viremi ile yayılma önemli rol oynar.
- Yaklaşık 14-21 gün inkübasyondan sonra birkaç gün süren ateşi döküntü izler. **Kızamığın prodrom bulgularına rastlanmaz**. **Makülopapüler döküntü**, ağız içi, yumuşak damakta **enantemler (Forchheimer lekeleri)** görülebilir. **Suboksipital** ve **posterior aurikuler LAP (Theodor fenomeni**) belirgindir.
- Özellikle erişkin kadınlarda immünkompleksler nedeniyle (**Tip 3** aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde) **artrit** gelişebilir. Trombositopeni, postenfeksiyöz ensefalit olabilir. **Trombositopeni** çocuklarda **en sık** görülen komplikasyondur. Enfeksiyondan yıllar sonra nörodejeneratif bir hastalık olan progresif rubella panensefaliti gelişebilir.
- **Ömür boyu bağışıklık** bırakır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 57

57. Aşağıdakilerden hangisi SARS-CoV-2'nin yapısal proteinlerinden biri değildir?

A) Nükleokapsid
B) Membran
C) Helikaz
D) Spike
E) Zarf

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

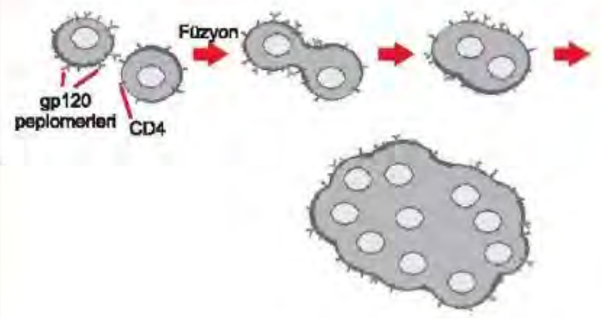
Penetrasyon

- Tutunma sonrasında virüsler hücre içine **füzyon** ve **reseptör aracılı endositoz** olmak üzere iki yolla girer. Reseptör aracılı endositoza, **pinositoz** veya **viropeksis** de denir.
- **Doğrudan füzyon**: Viral zarf ile hücre membranının kaynaşmasıdır. Virüs nükleokapsid halinde sitoplazma içine salınır. **Paramiksovirüsler, herpesvirüsler** ve **HIV** bu yolla girer. Bu üç virüs grubunun zarflarında bulunan **füzyon proteinleri**, viral zarfdaki lipitlerle hücre membranındaki lipitlerin kaynaşmasını artırır. Viral zarf hücre membranı ile birleşik olarak kalır. Bu nedenle enfekte hücre membranında, virüsün füzyon proteinleri bulunur. Böylece enfekte hücreler, enfekte olmamış hücrelerle **füzyon proteinleri** aracılığıyla kaynaşarak **dev hücreler** oluştururlar.

Füzyon (sinsitya) yapan zarflı virüsler

- Herpes simpleks virüs (HSV-1 ve HSV-2)
- Varicella zoster virüs
- Sitomegalovirüs
- Retrovirüsler
- Kızamık virüsü
- Kabakulak virüsü
- Respiratuvar - sinsityal virüs
- Parainfluenza virüs

} Paramiksovirüs



- **Reseptör aracılı endositoz (pinositoz, viropeksis):** Hücrelerde var olan klatrin ya da kaveola bağımlı yolaklarla gerçekleşir. Virüslerin çoğu klatrin yolunu kullanır. **Zarfsız virüslerin tamamı** ve zarflı virüslerin bazıları (paramiksovirüsler, herpes virüsler ve HIV **haricindekiler**) hücre içine **viropeksis**le alınır. Virüs hücre yüzeyindeki reseptöre tutunduğunda pinositotik bir vezikül içine alınır. Bundan sonra virüs, zarflı ya da zarfsız olmasına göre iki ayrı yolla hücre içine girer.
  - ☑ Zarflı bir virüs ise viral zarf pinositotik vezikülün membranı ile kaynaşır (**füzyon**) ve nükleokapsid sitoplazmaya verilir. Her zarflı virüs füzyon yapmaz.
  - ☑ Zarfsız virüs ise vezikülün içinde virüs kapsidinden ayrılmaya başlar. Sitoplazmaya gelindiğinde çıplak nükleik asit açığa çıkar.
- Virüsler hücreye girişte reseptör aracılı yolların yanı sıra **antikor** ve **kompleman** moleküllerini kullanarak **Fc reseptörü** ve **CR** (kompleman reseptörü) aracılığı ile de hücreye girerler.

Kapsidden sıyrılma

- Hücre içine bir endozomla nükleokapsid halinde giren virüs, **kapsidinden kurtulur. Kapsidden sıyrılma, kapsid içindeki proteazlar ve/veya asidik ortamla gerçekleşir.** Böylece genom replike olacağı bölgeye ulaşır. **Reovirüslerde** kapsid tam olarak ayrılmadan sonraki aşamalar gerçekleşir. Reovirüslerde genom hiçbir zaman serbest halde sitozole salınmaz.

Replikasyon

Temel Bilimler 57. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 171

- Viral **nükleik asit sentezi** öncesi sentezlenen proteinler **erken proteinler,** viral nükleik asit sentezi sonrası sentezlenen proteinler **geç proteinler** adını alırlar. **Erken proteinler** genelde virüs yapısına girmeyen (yapısal olmayan) **viral nükleik asit** sentezinde kullanılan proteinler ve enzimlerdir. **Geç proteinler** ise **kapsid proteinleri** ve **zarf glikoproteinleridir.**
- Zarflı virüslerde lipid **zarf** yapısı **konak hücre zarlarına** ait (lipoprotein) yapıdır ve **virüs tarafından kodlanmaz. Zarfsız virüsler** hücre lizisi ile salınırken **zarflı virüsler tomurcuklanarak** salınırlar. **Herpesvirüsler** zarflarını **nükleus zarından** aldıkları için tomurcuklanarak ayrılmazlar, hücreyi lizise uğratırlar.

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru SARS-CoV-2 özelinde çok ayrıntı bir bilgiyi sorguluyor gibi görünmesine rağmen **aslında temel bir viroloji bilgisini sorgulamaktadır.**

Notumuzdaki temel viroloji bilgisi yorumlanarak soru doğrudan çözülebiliyor. Notumuzda virüs yapısına katılan kapsid ve zarf proteinlerinin **yapısal**, viral nükleik asit sentezinde görev yapan protein ve enzimlerin ise **yapısal olmayan proteinler** olduğu özellikle belirtilmişti. Helikazın viral replikasyonda görev yapan bir enzim olduğu değerlendirildiğinde, SARS-CoV-2'nin yapısal proteinlerinden olmadığı kolaylıkla çıkarılabilir.

Üstelik yine notumuzda bir örnek olarak HCV'nin **yapısal ve yapısal olmayan proteinleri karşılaştırılıkren** helikaz'ın yapısal olmayan proteinler arasında yer aldığı da belirtilmişti.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 57

57. Aşağıdakilerden hangisi SARS-CoV-2'nin yapısal proteinlerinden biri değildir?

A) Nükleokapsid
B) Membran
C) Helikaz
D) Spike
E) Zarf

Doğru Cevap:C

HBV'de antiviral profilaksi (KLİNİK KORELASYON)

- HBV ile karşılaşmış olmanın en güvenilir göstergesi **anti-HBc IgG pozitifliğidir.** Akut enfeksiyonda pozitifleşir ve tüm hastalarda (hem iyileşen hem de kronik hepatit olan) ömür boyu pozitif kalmaya devam eder.
- Anti-HBs pozitif bile olsalar, daha önce HBV ile karşılaşan kişilerin hepatositlerinde **cccDNA** ömür boyu var olmaya devam eder.
- Bu nedenle ağır immün süpresif ilaç* (**rituksimab** gibi biyolojik ajanlar ve **4 haftadan uzun** süreyle **günde 20 mg kortikosteroid**) verilecek olan, anti-HBc pozitif tüm hastalara **tenofovir, entekavir** gibi HBV ilaçları profilaktik olarak verilmelidir. Aksi taktirde **HBV aktive** olur.

- REDOKS 20/40: Rituksimab, Epirubisin, Doksorubisin, Ofatumumab,
- Günde 20 mg/4 haftadan uzun süreyle KortikoSteroid

HBV ile kontamine iğne batmalarında profilaksi rehberi (KLİNİK KORELASYON)

Sağlık Personeli	Kaynak
	HBs Ag (+)
Aşısız	HBIG + Aşı*
Aşılı	Profilaksi gereksiz
Aşıya cevabı var	Profilaksi gereksiz
3 doz aşıya cevapsız	HBIG + Aşı
6 doz aşıya cevapsız	Bir ay arayla 2 doz HBIG
Aşıya cevabı bilinmiyor	Anti-HBs <10 ise HBIG + Aşı* Anti-HBs ≥10 ise profilaksi gereksiz

* 0, 1 ve 6. aylarda 3 doz aşı

HEPATİT C VİRÜSÜ (HEPACİVİRÜS)

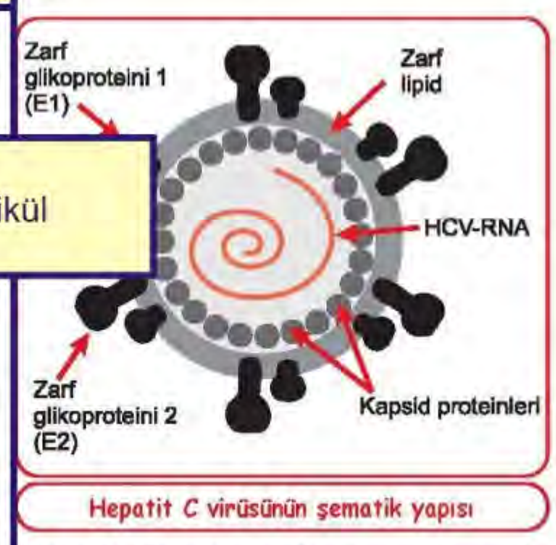
- **Flavivirüs** ailesinde yer alır fakat diğer flavivirüslerden farklı olarak **artropodlarla bulaşmaz**.
- **Zarflı** bir **RNA** virüsüdür. 8 genotipi vardır.
- Viral genom, replikasyon esnasında **yanlışı düzeltici etkinlikten** yoksundur.
- Bu nedenle **E2 geninde** çok sık mutasyonlar sonucunda türümsüler ortaya çıkar.

Temel Bilimler 57. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 237

asyonunu hızlandırır. Bir antisens oligonükleotid

dlar:

- **Yapısal proteinler:**
  - Zarf (E1 ve E2) glikoproteinleri. İsimlerini **E**nvelop (zarf)'tan alırlar.
  - **E1 proteini** füzyondan (hücre içine girişten) sorumludur.
  - **E2 proteini** hepatosit
- **Yapısal olmayan (NS) p**
  - Viral replikasyonda ku
  - **NS3** (serin **proteaz**, RNA helikaz) **Proteaz inhibitörleri tedavide kullanılır.**
  - **NS5A** (viral RNA replikasyonuna ve viral toplanmaya etkili). **NS5A inhibitörleri tedavide kullanılır.**
  - **NS5B** (RNA'ya bağımlı **RNA polimeraz**). **NS5B inhibitörleri tedavide kullanılır.**
  - Özellikle **E2 zarf glikoproteinlerini** kodlayan çok değişken bölge genlerinde sayısız mutasyonlar sonucu pek çok **türümsüler** (quasispecies) ortaya çıkar.



Hepatit C virüsünün şematik yapısı

Temel Bilimler 57. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 237

Bulaşma

- HCV'nin rezervuarı insandır.
- Esas olarak **kan yoluyla** bulaşır. Özellikle ortak enjektör kullanımıyla bulaşır.
- Organ nakliyle bulaşabilir.
- Cinsel temasla ve anneden bebeğe bulaşabilir fakat epidemiyolojik önemi yoktur.
- Transplasental veya emzirme ile bulaştığına dair kanıt yoktur.
- **Diyaliz hastaları** ve yoğun **kan ürünü** alan hastalarda yüksek oranda belirlenmektedir.
- **Ticari immün globülin preparatları** ile bulaştığı bildirilen tek virüstür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 57

57. Aşağıdakilerden hangisi SARS-CoV-2'nin yapısal proteinlerinden biri değildir?

A) Nükleokapsid
B) Membran
C) Helikaz
D) Spike
E) Zarf

Doğru Cevap:C

- **Plörodini (Bornholm hastalığı):** Ateş ve tek taraflı plevral yan ağrısı bulunur. AC normal görünümdedir. Kaslarda hassasiyet ve nüks sıklıkla rastlanan bulgulardır. **Kokzaki B** etkendir.
- **Miyokardit, perikardit: Kokzaki B oluşturur.**
- **Epidemik miyalji:** Karın ve göğüs kaslarında ağrı ile karakterizedir. **Kokzaki B** etkendir.
- **Yenidoğanda multisistemik tutulum:** Yenidoğan ünitesinde salgınlar oluşturabilir. Annede hastalık varlığı, yaz-sonbahar dönemi riskleri oluşturur. Yenidoğanda özellikle miyokard tutulumu uyarıcıdır.
- **İnsülin bağımlı diabetes mellitus (Tip 1 DM):** Özellikle Kokzaki B24 Juvenil diabet ve pankreatite neden olabilir (kabakulak virüsü de diabet etiyolojisinde rol oynar, pankreatit yapabilir).

Nörotrop virüsler

- Kızamık virüsü (SSPE)
- Rubella virüs
- Kabakulak virüsü
- Enterovirüsler
  - Polyovirüs
  - Koksaki A ve B
  - Ekovirüs
- Herpesvirüsler
- Kuduz virüsü
- JC virüs
- Arbovirüsler

EKOVİRÜS

- İsmi **E**nteric, **C**ytopathic, **H**uman, **O**rphan kelimelerinin ilk harfinden (Echo) türetilmiştir.
- Hafif ateş ve raş ile seyreden **soğuk algınlığı**, üst solunum yolu enfeksiyonları, **konjunktivit** ve **çocuk ishalleri** gibi hastalıklara neden olabilir. Enterovirüsler içinde yer alan virüslerden ishal gibi **enterik enfeksiyonlara yol açan** tek virüstür.
- **Aseptik menenjitlerin** başta gelen etkenlerindendir. **Yaz aylarında görülen menenjit salgınlarında ilk akla gelmesi gereken etkendir.**

Tanı

- **Hücre kültürü en önemli** metoddur.
- **PCR** ile BOS, boğaz, dışkı örneklerinde genetik dizi aranması tanıda faydalı olabilmektedir.
- Menenjit ve ensefalit tanısı için BOS'da multipleks PCR yöntemi kullanılabilir.

PAREKOVİRÜS

- Yenidoğan ve süt çocuklarında gastroenterit, solunum

ENTEROVİRÜS TİP 70

- En sık yaptığı hastalık **akut hemorajik konjunktivit**tir. Akut hemorajik konjunktivitin **en sık** etkenidir. Damlacıklarla ve direk temasla bulaşır.

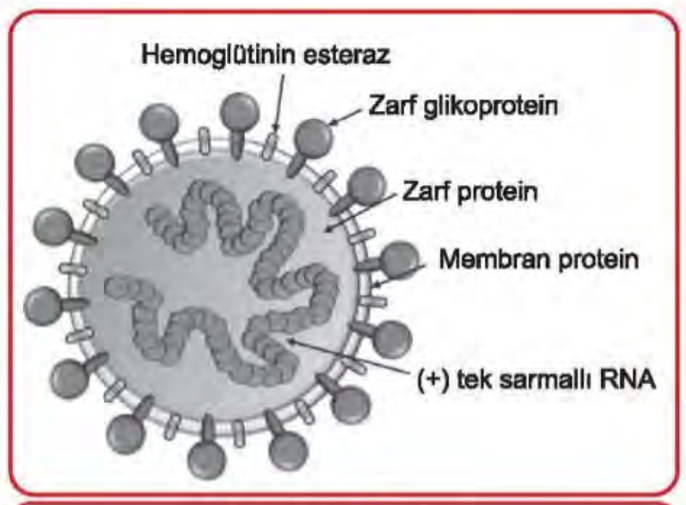
KORONAVİRÜSLER

- **Pozitif polariteli, tek sarmallı, helikal simetrili,**

Temel Bilimler 57. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 220

- SARS **betacoronavirüs** 2b cinsinin Sarbecovirüs alt cinsinde yer alır. SARS **spike (S) proteini** ile konak hücredeki anjiyotensin konverting enzim-2 **(ACE-2)** reseptörüne tutunur. MERS-CoV ise CD26 (DPP4) reseptörlerine tutunur.
- Koronavirüsler soğuk algınlığı, SARS, MERS , Covid 19 (Etkeni SARS-CoV-2 virüsüdür) ve gastroenterit etkenidirler.
- **Fekal-oral** yolla bulaşarak **gastroenterit** yapan **tek zarflı virüstür.**
- **Soğuk algınlığının** Rhinovirüsten sonra **ikinci sık etkenidir**.
- Zoonotik virüslerdir. Evcil ve yabani hayvanlardan bulaşabilir.

Temel Bilimler 57. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 220



Coronavirus virion

Şıklarda bulunan **yapısal proteinlerin hepsinin koronavirüste olup olmadığı** konusunda şüpheye düşenleri de yine notumuz kurtarıyor.

Şekil üzerinde görüldüğü gibi **zarf proteini ve membran proteini**; metin kısmında da görüldüğü gibi **spike proteini** koronavirüslerin yapısında bulunmaktadır. **Nükleokapsid** de diğer bütün virüsler gibi koronavirüsün de yapısında bulunmaktadır (keşke bulunmasaydı...)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. *Malassezia furfur* izolasyonu için aşağıdaki besiyerlerinden hangisi <u>en uygundur</u>?

A) %5 koyun kanlı agar
B) Sabouraud dekstroz agar
C) Çikolata agar
D) Zeytinyağlı mikolik agar
E) Mısır unlu agar

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

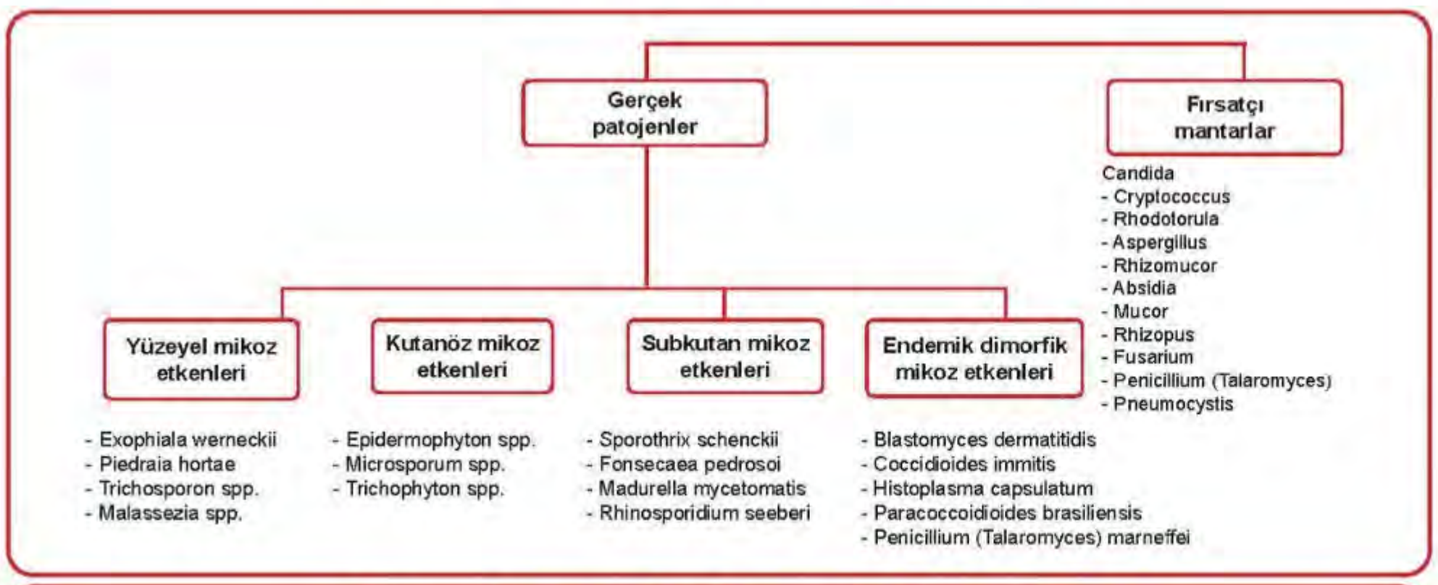
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

- **Kompleman fiksasyon testi,** Koksidiyomikoz, histoplazmoz ve blastomikozda kullanılır. Limulus testi: Candida ve Aspergillus infeksiyonlarında kullanılabilir.
- **MALDI-TOF kütle spektrofotometrisi** ile mantarların tür ayrımı yapılabilir.

Temel Bilimler 58. soru Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 140	
Zeytin yağlı Sabouraud Dekstroz agar	Malassezia spp. üretilmesinde kullanılır.
CHROMagar	Candida türlerinin ayrımında kullanılır. Kromojenik besiyerinde oluşan renge göre Candida türlerinin ayrımı yapılabilir.
Beyin kalp infüzyon agar	Histoplasma ve Blastomyces'in izolasyonunda kullanılır.
Mısır unlu agar	Farklı maya türlerini ve çeşitli Candida türlerini **ayırt etmede** kullanılır ve birçok mantarda konidasyonu uyardığı için Lam kültürlerinde de yararlı olabilir. C. albicans'ta **klamidospor** oluşturmak için kullanılır.
Patates dektroz agar	Pigment ve konidia üretimini uyarır. Bu nedenle kültürde karakteristik pigment üretimini gözlemek için kullanılır.
Czapek Dox agar	**Penicillium, Aspergillus** üzerinde araştırmalarda kullanılır. Özellikle Aspergillus türlerinin tanımlanmasında kullanılır.
Mikobiyotik agar	Dermatofitlerin ayrımı için kullanılan indikatörlü besiyeridir. **Siklohekzimid** içeriği ile küf mantarlarının kontaminasyonunu önler.
Niger Seed (Bird Seed) agar	Cryptococcus neoformans ve Crytococcus gattii tanısında kullanılır.

YÜZEYEL VE KUTANÖZ MİKOZLAR



Enfeksiyon Bölgelerine Göre Mantarların Sınıflandırılması

Orijinal Soru: Temel Bilimler 59

59. Böbrek nakli sonrasında immünosupresif ilaç kullanan 34 yaşındaki kadın hastanın iki gün önce gelişen göğüs ağrısı, öksürük şikâyetleri nedeniyle çekilen akciğer grafisinde yaygın çift taraflı nodüller görülüyor. Hastanın bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısının direkt incelemesinde hifal yapılar gözleniyor. BAL sıvısının kültüründe hızlı üreyen mavi-yeşil renkli küf kolonisinin laktofenol pamuk mavisi ile yapılan incelemesinde septalı hifler, konidyofor üzerinde yerleşmiş vezikül, vezikülün 2/3'ünü çeviren tek sıra fiyalidler ve konidyum zincirleri izleniyor.

Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisinin bu tabloya neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Candida albicans
B) Aspergillus fumigatus
C) Fusarium oxysporum
D) Rhizopus arrhizus
E) Talaromyces marneffei

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

RHODOTORULA TÜRLERİ

- Karakteristik olarak **karotenoid pigmentler** (pembeden kırmızıya değişen renkte koloniler oluştururlar) üreten **kapsüllü maya** *Rhodotorula* türleri *R. glutinis*, *R. mucilaginosa* (sinonimi *R. rubra*) ve *R. minuta*'dır.
- **Deri, tırnaklar** ve **mukozalarda** bulundukları gibi, peynir ve süt ürünlerinde, hava, toprak, duş perdeleri, banyo küveti ve diş fırçaları gibi çevresel kaynaklarda da bulunurlar.
- Bağışıklığı bozulmuş hastalar ve **santral venöz kateter bulunduran hastalarda** önemli enfeksiyon (menenjit, endokardit) etkenidir.
- **Biyofilm** üretebilir. **Non-fermentatif, üreaz pozitiftir.**
- Tedavide **amfoterisin-B** ve **flusitozin** kullanılır.

ÜREAZ pozitif mantarlar
- Cryptococcus
- Rhodotorula
- Trichosporon
- Coccidioides
- T.mentagrophytes

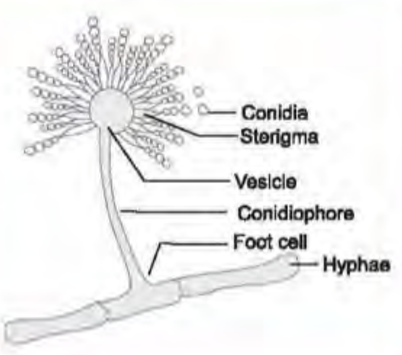
Temel Bilimler 59. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 159

- Aspergillus cinsi mantarlar doğada yaygın olarak bulunurlar. **İnhalasyon** yoluyla konidilerin solunması ya da travma ile ciltten bulaşırlar. En sık **fungal akciğer enfeksiyonu ve allerjik reaksiyon** da bu mantar tarafından gerçekleştirilir.
- Aspergillus türü küf mantarlarının virülansında rol oynayabilen faktörler; fibrinojen ve laminine bağlanma özellikleri,elastaz ve proteaz enzimleri, katalaz enzimi, gliotoksin ve diğer mikotoksinleridir.
- Klinik izolatlarda belirlenen en sık türler (sıklık sırasıyla):
  - Aspergillus fumigatus **(insan enfeksiyonlarında en sık (%90) tür)**
  - Aspergillus flavus **(aflatoksin ile karaciğer kanseri)**
  - Aspergillus niger **(otomikozun en sık etkeni)**
  - Aspergillus terreus **(amfoterisin-B'ye dirençli)**
  - Aspergillus nidulans **(insan enfeksiyonlarında en nadir tür)**

Klinik tablolar

- **Allerjik fungal sinüzit: Aspergillus en sık sinüzit** yapan mantardır. En sık etken **A.fumigatus**'tur.
- **Otomikoz:** Dış kulağın mantar enfeksiyonudur. En sık etken **A. niger**'dir.
- **Allerjik bronkopulmoner aspergilloz.** Havadaki **konidyaların solunması** ile bulaşır. **Hif içeren** kahverengimsi **bronş tıkaçları** balgamla atılır. Doku invazyonu yoktur. Aspergillus antijenleri özgül yüksek **Ig E** düzeyleri görülür.
- **Fungus topu (Aspergilloma):** Özellikle tüberküloz, tümör sonucu oluşmuş **kavitelerde gelişen mantar** kitleleridir. **Hemoptizi** ve **ciddi kanama** oluşabilir. Tedavisi cerrahidir.
- **Akciğer tutulumu:**
- **Aspergillus fumigatus** konidyumları insan fibrinojeninin yanı sıra
- **İnvazif asperjilloz; nötropeni** ve nötrofil fonksiyon bozukluğu nötrofiller tarafından öldürülmeye dirençlidir; ancak germinasyon g
- Kronik gidişli bir pnömoni yanında özellikle **nötropenik,** hematolojik maligniteli hastalarda, **intravenöz katater enfeksiyon**u yapabilir, **hızlı ilerleyici, hızla damar duvarı** invazyonu ile karakterize ve mortalitesi yüksek (> % 50) bir klinik tablo da oluşturabilir **(invazif aspergilloz).** Bilgisayarlı tomografide akciğerde **"halo bulgusu (erken dönemde)"** ve **"yarım ay = hava hilal (geç dönemde)"** gözlenir. Bu hastalarda **en sık etken A. fumigatus**'tur. Hastanelerde tadilat ve tamirat faaliyetleri sırasında özellikle hematoloji ve onkoloji hastalarında aspergillus enfeksiyonlarının sıklığı artar. Hastaların HEPA filtreli odalara alınması korunmada faydalıdır.

Temel Bilimler 59. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 159



Aspergillus

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Aşağıdaki *Plasmodium* türlerinden hangisinin olgun trofozoit ve şizont formlarına periferik kanda rastlanması diğerlerine göre <u>daha az olasıdır</u>?

A) Plasmodium knowlesi
B) Plasmodium ovale
C) Plasmodium falciparum
D) Plasmodium malariae
E) Plasmodium vivax

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Sıtmaya immün direnç

- ✓ Enfekte kişilerde oluşan blokan antikorlar merozoitlerin yeni eritrositlere girmesini engelleyerek etkili olabilirler **(premünisyon).**
- ✓ P. vivax merozoitleri eritrositlerin **Duffy kan grubu fy** antijenlerine tutunur. Bu nedenle Duffy negatif olan **Afrikalı zencilerde vivax sıtması görülmez.** Bu durum P. falciparum için geçerli değildir.
- ✓ **Orak hücre anemisinde** eritrositlerin içinde çok az ATPaz aktivitesi olduğu için, parazitin gelişimini destekleyecek yeterli enerji üretilemez. **Hemoglobinopatiler, talasemi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz** ve **pridoksal fosfat** eksikliklerinde de sıtmaya karşı benzer bir koruyucu etki görülür. Bu hastalar özellikle **falsiparum** sıtmasına dirençlidir.

Tanı

- ☑ Tanı **periferik yaymada** ya da **kalın damla** preparatlarında **Giemsa** boyamayla Plasmodiumlar'ın görülmesiyle koyulmaktadır. Kan örnekleri enfeksiyonun herhangi bir döneminde alınabilir; ancak hücre içi parazit sayısının en fazla olduğu dönem, **ateş** ve **titreme** dönemidir.
- ☑ **Kalın damla preparatlar**, daha fazla kan incelenmesine imkan sağladığından, parazitleri yoğunlaştırabildiğinden **taramalarda** daha faydalıdır.
- ☑ Kalın damla preparatın boyanması esnasında, hemoliz oldukları için eritrositler değerlendirilemez. Bu nedenle eritrositleri de değerlendirmek için **kesin tanıda** ve **tür tayininde, periferik kan yayması (ince yayma)** preparatları tercih edilir.



Kalın Damla ve İnce Yayma

- ☑ **P. vivax "tek taşlı yüzük"** şeklinde görülen genç trofozoidi ve ameboid görünümlü olgun trofozoidi ve **Schüffner granülleri** ile ayrılır. Genç trofozoitler P. falciparum'da çift kromatinli, diğer türlerinde tek kromatinlidir.

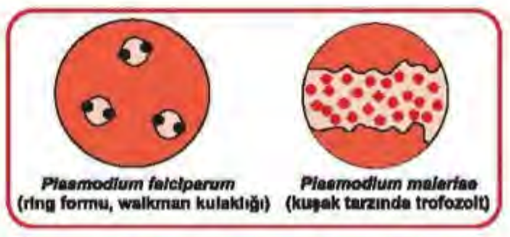
Temel Bilimler 60. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 254

P.falciparum'da olgun trofozoitler ve şizontlar karaciğer ve dalakta biriktiğinden periferik kanda saptanmaz. Bu nedenle P. falciparum sıtmasında ince yaymada ring (halka) şeklinde genç trofozoitler ve muz şeklinde gametositler görülür.

- ☑ **P. malariae** ve **P. knowlesi** karıştırılabilir, periferik yaymanın incelenmesi ile birbirlerinden ayırt edilemez. İkisinde de **bant** şeklinde **trofozoitler** ve **Ziemann granülleri** görülür. En kolay ayrım **nöbetlerin gelme sıklığı** ile yapılır; **malaria** sıtmasında **72 saatte** bir, **knowlesi** sıtmasında ise **24 saatte** bir gelir. Ayrıca P. knowlesi Malezya'da endemiktir ve P. malaria'ya göre çok ağır seyirlidir. Mortalite oranı yüksektir. P.knowlesi'nin neden olduğu sıtmaya **simian (maymun)** sıtma adı da verilir, maymunlardan sivrisinekler aracılığı ile bulaştığı için **zoonoz**dur.
- ☑ Endemik bölgelerde tüm plasmodium türlerinin taranmasında **PLDH (plasmodium laktat dehidrogenaz), aldolaz** ve özellikle **P. falciparum** taramalarında **HRP-2** (histidinden zengin protein) hızlı tanıda kullanılabilir.
- ☑ Plasmodium türlerini üretmek için **Trager-Jensen** besiyeri kullanılabilir.

Periferik yayma zamanlaması ve görülen parazit formlar

- Parazitin eritrositleri parçalayarak kana dökülmesi **(titreme):** Olgun şizontlar görülür.
- Yeni eritrositlerin enfekte edilmesi **(ateşin en yüksek olduğu dönem):** Ring formları görülür.



Plasmodium falciparum ring formu ve Plasmodium malariae trofozoiti

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Aşağıdaki *Plasmodium* türlerinden hangisinin olgun trofozoit ve şizont formlarına periferik kanda rastlanması diğerlerine göre <u>daha az olasıdır</u>?

A) Plasmodium knowlesi
B) Plasmodium ovale
C) Plasmodium falciparum
D) Plasmodium malariae
E) Plasmodium vivax

Doğru Cevap:C

Plasmodium falciparum enfeksiyonlarında periferik kan yaymasında sadece gametosit form görüldüğü bilgisi dolaylı olarak olgun trofozoit ve şizont görülmeyeceği çıkarımını bize yaptırarak sorumuza referans olmaktadır.

- Nöbet şu sıra ile gelişir:
  - **Titreme (soğuk dönem):** Parazitin kana dökülmesi sırasında gelişir; 15 dakika-2 saat sürer.
  - **Ateş (kuru dönem):** Parazitlerin yeni eritrositleri enfekte etme dönemiyle iz düşer; 2-7 saat sürer. Deri sıcak ve kurudur.
  - **Terleme (ıslak dönem):** Ateş şiddetli terleme ile düşer, nöbet sonlanmış olur. Derin bir anemi gelişmemiş ise hastalık nöbet harici zamanlarda bir yakınmaya neden olmaz. İlk nöbetler düzensizdir. **Birden çok inokülasyon varsa,** ateş daima düzensizdir.

Temel Bilimler 60. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 554

Tanı:

- Sıtma tanısında temel ilke, periferik kanda parazitin gösterilmesidir. **Kalın damla preparasyonu** ile parazitin var olup olmadığı, **ince yayma** ile parazitin türü belirlenir.
- ***Plasmodium falciparum***, ameboid formundan itibaren şekil bozuklukları yüzünden visseral damar endotellerine takılıp kaldıkları için, **periferik yaymalarda sadece, içinde birkaç tane ring formu bulunan eritrositler ve/veya sosis-muz şeklindeki gametositler görülebilir.** Bir eritrosit içinde birden fazla ring formu bulunabilir. Bir parazitte birden fazla nükleer materyal de bulunduğu için tipik olarak **"walkman kulaklığı"** halinde görülürler.
- *Plasmodium malariae* şizontları **rozet paterninde** dizilmiş 6-12 merozoit içerir.
- *Plasmodium malariae* ve *Plasmodium knowlesi* trofozoitleri eritrosit içinde kuşak şeklinde görülürler.
- Hastada; normositer anemi, nöbette lökositoz, nöbet aralarında lökopeni, rölatif lenfomonositoz, transaminaz yüksekliği, hemolize bağlı indirekt hiperbilirubinemi ve trombositopeni belirlenir.

PERİFERİK YAYMA ZAMANLAMASI VE GÖRÜLEN PARAZİT FORMLARI

- ✓ Parazitin eritrositleri parçalayarak kana dökülmesi **(titreme):** Olgun şizontlar görülür.
- ✓ Yeni eritrositlerin enfekte edilmesi **(ateşin en yüksek olduğu dönem):** Ring formları görülür.

- Klasik mikroskobik incelemelere ek olarak immünokromatografik yöntemler ve monoklonal antikorlar kullanılan hızlı tanı testleri de geliştirilmiştir. Tüm *Plasmodium* türlerinin taranmasında, monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan ***Plasmodium* laktat dehidrojenaz (PLDH)** ve **aldolaz**, *Plasmodium falciparum* için ise ayrıca **histidinden zengin protein 2 (HRP-2)** araştırmaları hızlı tanı sağlar.
- Sıtma etkenlerine yönelik PCR vb. nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) de geliştirilmiştir. Bu amaçla en fazla parazitin ribozomal 18S alt birimi hedeflenmektedir.

Tedavi:

SITMA İLAÇLARININ ETKİ MEKANİZMASI

- ✓ **Klorokin:**
  - Parazitin **"hem" detoksifikasyonunu önler**: hemozoin oluşumu engellenir, parazit ölür.
  - Parazitin nükleik asit baz çiftleri arasına girer; DNA sentezini bozar.
- ✓ **Primakin:** Parazit **mitokondriyonlarının fonksiyonlarını bozar**; protein sentezini engeller. Gebeler, süt veren kadınlar, altı aylıktan küçük çocuklar ve G6PD eksikliği olanlarda kullanılmamalıdır.

SITMA İLAÇLARININ HEDEFLERİ

- ✓ **Karaciğer (hepatik şizontlar):**
  - Primakin: Gebelerde, süt veren kadınlarda ve <6 ay çocuklarda kullanılmaz. **G6PD eksikliği** olanlara rutin pozoloji uygulanamaz. Bu olgularda, ciddi olmadıkça ve klinik gözlem altında olmak koşuluyla haftada tek doz, 8 hafta kullanılır.
  - Tafenokin: Tek doz kullanım avantajına sahip bir ilaçtır.
- ✓ **Eritrosit (eritrositer şizontlar):**
  - Klorokin (KloroKin, Kırmızı Küre)
  - Meflokin
  - Artemisinin ve türevleri
  - Atovakuon-proguanil
  - Kinin
  - Lumefantrin
- ✓ **Gametosit:**
  - *Plasmodium falciparum* gametositlerine **primakin** etkilidir.
  - Diğer parazitlerin gametositlerine **klorokin** etkilidir.

SITMA TEDAVİSİ

- ✓ ***Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*:**
  - **Gebe:** Klorokin (doğuma kadar klorokin; sonra primakin)
  - **Diğer:** Klorokin + primakin
- ✓ **Klorokine dirençli sıtma etkenleri/bütün *Plasmodium falciparum* enfeksiyonları:**
  - **Gebe:** Kinin + klindamisin
  - **Diğer:** Artemeter/artesunat + Lumefantrin/Meflokin/Amediakin/Piperakin
- ✓ **Etken ve direnç durumu bilinmiyorsa:** *Plasmodium falciparum* gibi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Aşağıdakilerden hangisinin tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun bileşenleri arasında yer alması <u>en az olasıdır</u>?

A) Defensin
B) Histamin
C) Prostaglandin
D) Lökotrien
E) İmmünoglobulin E

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 61. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 335

TIP - I (ANAFILAKTIK, ATOPIK) AŞIRI DUYARLILIK

- **En sık görülen** aşırı duyarlılık tipidir.
- Anaflaksiye sebep olacak olan antijenin vücuda **ilk girişinde** o antijene karşı **IgE** sentezlenir.
- Bu **IgE**'ler **mast hücresi** ve **bazofillere** Fc kısımları ile **bağlanır**lar. Hücreye yapışık durumdaki bu antikorların Fab kısımları yeniden girecek olan antijenlerle birleşmek üzere serbesttir.
- İleride **aynı antijen tekrar vücuda girdiğinde** dakikalar içinde mast hücrelerine ve bazofillere bağlı **IgE'nin Fab kısmına** bağlanır. Bu bağlanma sonucunda **mast hücrelerinde** ve **bazofillerle degranülasyon** meydana gelerek dakikalar içinde **basit ürtikerden anafilaksiye** kadar değişebilen reaksiyonlar oluşur.
- Allerjik yanıt gelişiminde **Th2** subpopülasyonunun **IL-4, IL-5, IL-13** sitokin profili önemli rol oynar.
- **Atopi** bu tür allerjik reaksiyonlara yatkınlığı tanımlar.
- Genelde IgE seviyeleri yüksek bulunur.
- **Atopik aşırı duyarlılık serumla nakledilebilir (Prausnitz-Küstner).**

Tip I aşırı duyarlılık ile oluşan hastalıklar

- Atopi
- Besin, ilaç alerjileri (Penisilin 4 tip aşırı duyarlılığa da neden olabilir)
- Alerjik astım
- Anafilaksi
- Alerjik rinit
- Saman nezlesi
- Anafilaktoid reaksiyon
- Ürtiker
- Böcek (arı vb.) sokması

- **Anafilaktoid reaksiyonda** ilaçlar -**Ig E** aracılığına ihtiyaç **olmadan**- doğrudan mast hücresi yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak degranülasyona yol açabilirler.Anafilaktoid reaksiyon **klinik olarak anafilaksiden ayrılamaz**.

Anafilaksi
(KLİNİK KORELASYON)

Mast hücrelerinden boşalan granüllerden **histamin**, SRS-A, eozinofil kemotaktik faktör, serotonin, prostaglandinler ve tromboksanlar açığa çıkar.
Damar geçirgenliğinde artış, vazodilatasyon, bronkospazm ve **bradikardi** gelişir.

Klinik bulgular

İlaç enjeksiyonu sonrasında dakikalar içinde gelişen:

- Deri ve/veya mukozalarda aniden başlayan kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, dudaklarda ve dilde şişme, ödem
- Dispne, stridor, hipoksemi
- Hipotansiyon (TA <90/50 veya normalden >%30 düşme), bayılma
- Abdominal kramp, kusma

Tedavi

- İlk ve acil tedavi İNTRAMÜSKÜLER 0,5 mgADRENALİN (vastus lateralis veya deltoid kasa)
- Anafilaksiden şüphelenildiği anda adrenalin verilmeli, anafilakside kontrendikasyonu yok.
- Oksijen, entubasyon, mekanik ventilasyon
- Damar yolu açılır
- Antihistaminikler ve steroid kullanılabilir
- Düzelmezse 5'er dakika aralıklarla adrenalin tekrarı
- Subkutan adrenalin etkisiz
- Hastalara gözlem altında tutulmalı. 1-48 saat içinde tekrarlayabilir (**bifazik anafilaksi**).

Tedavide sık yapılan hatalar

- Adrenalinin geç ve diğer ilaçlardan (antihistaminik, steroid) sonra yapılması
- Adrenalinin subkutan yapılması
- Hastanın erken taburcu edilmesi

Profilaksi

- **Kromolin** mast hücre stabilizatörüdür. Proflaktik olarak kullanılabilir. Akut anaflakside kullanılmaz.
- **Desensitizasyon yapılabilir**

TİP - II AŞIRI (SİTOTOKSİK) DUYARLILIK

- Hücre yüzeyindeki antijenlere yönelik antikorların (**IgG** ve **IgM**), bu antijenlerle birleşmeleri sonucunda hücrede hasar veya fonksiyon bozukluğu meydana gelmesidir. Bu hasar bazen **aktive olan komplemanla** bazen de **NK hücrelerin aktivasyonu** ile (antikora bağımlı hücresel sitotoksisite) meydana gelir.
- Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonlarının başlıca üç alt tipi vardır.
  1. **Komplemana bağımlı reaksiyonlar:** Hücre zarındaki antijenlere yönelik antikorlar (**IgG ve IgM**), bu antijenlere **Fab** kısımlarıyla bağlanırlar, **Fc kısımlarıyla** da komplemanı klasik yoldan aktive ederler. Oluşan membran atak kompleksi (**C5b6789**) hücre zarını deler.

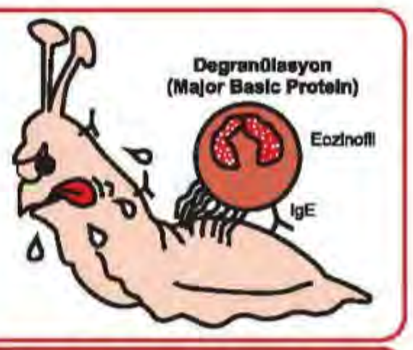
Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Aşağıdakilerden hangisinin tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun bileşenleri arasında yer alması <u>en az olasıdır</u>?

A) Defensin
B) Histamin
C) Prostaglandin
D) Lökotrien
E) İmmünoglobulin E

Doğru Cevap:A

- Helmintlerin konak dokularında seyahatini kolaylaştırmak amacı ile salgıladıkları **sistein proteaz** enzimi, **Th2** lenfositlerde **IL-4** ve **IL-5** yapımını, bu sitokinler de sırasıyla **kandaki IgE** ve **eozinofil** miktarını artırır.
- Eozinofil yüzeyinde **IgE**, IgG2, IgA, **C3b** reseptörleri (CR-1 ve CR-3) bulunur. Bunlar parazitlere tutunma ve onları fagosite etmelerini kolaylaştırır. Eozinofillerin yıkım ürünü **Charcot-Leyden kristalleri** olup, alerjik astım ve paraziter enfeksiyonlarda saptanabilir.
- Fagosite edemeyecekleri kadar büyük parazitlere, **IgE aracılığıyla** tutunurlar. **Major bazik proteinlerini** parazitlerin yüzeylerine püskürtüp, onları öldürürler. Buna **antikora bağımlı hücresel sitototoksisite (ADCC)** denir.



Eozinofiller ile antikora bağımlı hücre öldürücülüğü (ADCC)

Eozinofili yapan enfeksiyon etkenleri

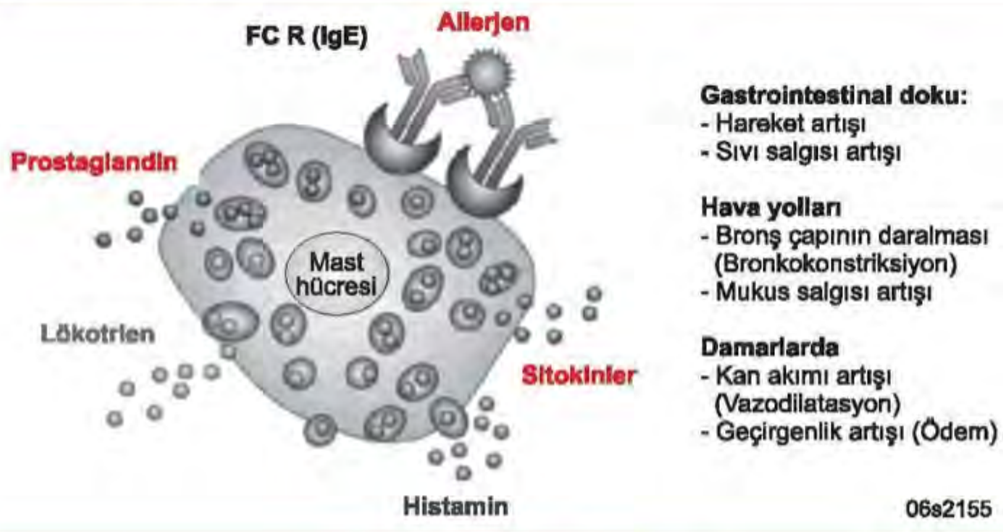
Protozoonlar	Diğer etkenler	Helmintler	
• **Cystoisospora belli** • Sarcocystis	• **Pneumocystis jirovecii** • Coccidioides immitis • **Aspergillus fumigatus** • Histoplasma • Eozinofilik folikülit (HIV) • Norveç uyuzu (HIV) • Miyazis (sinek larvaları)	• Strongyloides • Filaryalar • Trichinella • Toxocara • Ascaris • Kancalı kurtlar • Fasciola • Clonorchis • Paragonimus	• Echinococcus • Trichuris • Angiostrongylus • Loa loa • Gnathostoma • Capillaria • **Fasciolopsis** • Trichostrongylus • Baylisascaris

Temel Bilimler 61. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 314

Bazofiller ve Mast Hücreleri:

- Lökositlerin % 0.5-1'ini oluştururlar. (Kanda en az bulunan lökosit) Nükleusu da örtebilen bazofilik granüller tipiktir.
- **Fagositoz yapmazlar.** Bazofiller periferik kanda, **mast hücreleri** ise **mukozalarda** ve **bağ dokusunda** bulunur.
- Bu hücrelerin yapımı IL-3, IL-4, IL-10 ve özellikle **IL-9** tarafından indüklenir. Yüzeylerinde **yalnızca IgE** antikorlarına özgül **Fc reseptörleri** vardır.
- Granüllerinde; PAF, **histamin**, heparin, triptaz ve ayrıca **eozinofil kemotaktik faktör** ve nötrofil kemotaktik faktörleri bulunur. Sisteinil lökotrienler (SRS-A) ise mast hücresi uyarımı sonucunda araşidonik asit metabolizması ürünü olan LTC4 ve bunun biyolojik olarak aktif metabolitleri olan LTD4 ve LTE4'ten geliştirilir.
- **Tip I** aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol alırlar. Granüllerindeki maddeler akut inflamasyonda da **damar geçirgenliğini arttırır**

Temel Bilimler 61. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 314



Mast hücre degranülasyonu

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Aşağıdakilerden hangisinin tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun bileşenleri arasında yer alması <u>en az olasıdır</u>?

A) Defensin
B) Histamin
C) Prostaglandin
D) Lökotrien
E) İmmünoglobulin E

Doğru Cevap:A

Defensinler doğal immünitenin bir elemanı olup antiviral ve antibakteriyel etkileri vardır. Aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilgileri yoktur.

ANATOMİK, FİZYOLOJİK, KİMYASAL VE BİYOLOJİK BARİYERLER:

- **İlk savunma hattını** oluştururlar.
- **Anatomik bariyerler:** Cilt, travma olmaksızın geçilemez bir engeldir. İstisna olarak **kancalı kurtlar (Ancylostoma** ve **Necator), Schistosoma** türleri ve **Strongyloides stercoralis** sağlam cildi delebilir.
- **Fizyolojik bariyerler:** Vücut sıcaklığı, mide asidi, mukus ve içeriğindeki koruyucu faktörler, pH, idrar akışı, öksürme, mukosiliyer aktivite, peristaltizm
- **Kimyasal bariyerler:**

Temel Bilimler 61. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 300

  - **Defensinler** esas olarak gastrointestinal sistemde ve alt solunum yollarında üretilirler. **Bakteri, mantar** ve **zarflı virüs** zarında **delikler** açan peptid yapılı maddelerdir.
    - **Alfa defensinler antiviral** etkilidir. **Nötrofillerde** ve bağırsaklardaki **Paneth hücrelerinde** üretilir.
    - **Beta defensinler antibakteriyel** etkilidir. **Solunum yollarında** üretilir.
  - **Katelisidin,** nötrofillerde bulunur, bakteri hücre zarında delik açar.
  - **Surfaktan** hem **opsonindir** hem de bakteri **hücre zarının geçirgenliğini artırarak** bakterileri öldürür. Sürfaktan alveollerde tip 2 pnömositler tarafından üretilir.
  - **Laktoferrin, transferrin, hepsidin;** demiri bağlayarak bakterinin demire ulaşmasını engeller.
  - **Kalprotektin,** çinkoyu ve manganı bağlayarak bağlayarak, bakterinin çinkoya ve mangana ulaşmasını önler.
- **Biyolojik bariyerler:** Deri ve mukozalarda kommensal olarak yaşayan mikroorganizmalara **mikrobiyom** denir. Besinler için rekabet ederek patojenlerin yerleşmesini önlerler.

DOĞAL (NONSPESİFİK) İMMÜNİTE:

- Anatomik, fizyolojik, kimyasal ve biyolojik bariyerleri aşabilen mikroorganizmalara karşı ilk savaş **doğal immünite** tarafından verilir. Bariyerleri aşmayı başarabilen **organizma için yabancı** enfeksiyon etkenleri, **dakikalar ve saatler içerisinde** ikinci savunma hattı olan nonspesifik mekanizmalarla karşılaşırlar. Doğal (nonspesifik) immünite antijene spesifik değildir, bellek hücreleri yoktur. Bu mekanizmalar sorumlu patojenlere karşı güvenilir ve uzun süreli immünolojik yanıt (adaptif immünite) geliştirilebilmesi için organizmaya **zaman kazandırırlar**.
- **Doku makrofajları ve bazı dendritik hücreler:** Dokuda enfeksiyona neden olan **yabancı bir mikroorganizma saldırısının** ya da doku hasarına yol açan **enfeksiyon dışı patolojilerin** erkenden anlaşılması ve bunun bir **alarm sistemi** ile organizmaya bildirilmesi gibi çok önemli bir görev üstlenmişlerdir.

DOĞAL BAĞIŞIKLIĞIN PATERN TANIMA RESEPTÖRLERİ (PRR):

Doğal İmmünitede Makrofaj, Dendritik Hücre Ve Kompleman Uyaranları	
Patojenle ilişkili moleküler patern (PAMP)	
Nükleik asitler	ssRNA virüsler (Tek zincirli; single stranded (ss))
	dsRNA virüsler (çift zincirli; double stranded (ds))
Proteinler	Pili: Bakteri
	Flagellin: bakteri
Hücre duvarı lipidleri	LPS: Gram negatif bakteri
	Lipoteikoik asit: Gram pozitif bakteri
Karbonhidratlar	Mannan: Mantar, bakteri
	Glukan: mantar
DAMP'lar (Hasar ile ilişkili moleküler paternler (örüntüler))	
Stres-indüklenmiş proteinler	HSPs (Isı şok proteinleri) komponentler
Kristaller	Monosodyum **ürat**
Ekstraselüler matriks	Proteglikan peptitler
Mitokondri dışında bulunan mitokondrial komponentler	Hücre dışı peptitler ve **ATP**
Nükleus dışında bulunan nükleer proteinler	Hücre dışı HMGB1, histonlar, sitoplazmik dsDNA

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Aşağıdakilerden hangisinin tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun bileşenleri arasında yer alması <u>en az olasıdır</u>?

A) Defensin
B) Histamin
C) Prostaglandin
D) Lökotrien
E) İmmünoglobulin E

Doğru Cevap:A

astım, tip1 aşırı duyarlılık ile ilişkilidir

HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ (EKSTRENSEK ALLERJİK ALVEOLİT)

- ☑ Çevre ya da meslek kaynaklı bazı **allerjenlerin tekrar tekrar solunmasına** bağlı olarak gelişen , alveol ve küçük hava yollarını etkileyen inflamatuar bir akciğer hastalığıdır.
- ☑ Nefes darlığı ve öksürük gibi solunum yolu semptomlarına ek olarak **ateş yüksekliği** gözlenebilir. İnhale edilen antijene karşı gelişen duyarlılığa rağmen **hastalığın ortaya çıkmasında dolaşımdaki spesifik Ig G tipi antikorlar rol oynar.**
- ☑ Özellikle **termofilik aktinomiçesler**, mantarlar ve atipik mikobakterilere maruziyet sonucu gelişir. Diğer yaygın antijenler kuş proteinleri,düşük molekül ağırlıklı kimyasallardır (Trimellitik, toluen izosiyanat..). **Sigara içenlerde neredeyse hiç görülmez.**
- ☑ **Çiftçi akciğeri,** tahıl ya da küflü saman kökenli antijenlere bağlı olarak gelişir. Potansiyel maruz kalınan antijen **termofilik aktinomiçes ya da aspergillus** türlerinin antijenleridir. **Diğer riskli kişiler,** kuş besleyenler, kuş pisliklerine maruz kalanlar, kuş tüyü malzeme kullananlar, fabrika çalışanları ve klima temizleyicileridir.

Hipersensitivite pnomonisi türleri		
	Antijen	**Kaynak**
Çiftçi akciğeri	Termofilik aktinomices, funguslar	Tahıl, küflü, saman
Bagasozis	Termofilik aktinomices,	Şeker kamışı
Peynir yıkayıcısı akciğeri	Aspergillus clavitus	Peynir
Kuş bakıcısı akciğeri	Kuş kökenli antijenler	Kuşların tüyleri, sıvıları
Metal çalışanları	Mikobakteri, mantar	Kontamine metal sıvıları
Havuz ve SPA çalışanları (Nemli alanlar)	Mantar ve çeşitli kimyasallar	
Üretan boya, yapıştırıcı ve slikon püskürten işçiler	Difenil diizosiyanat, toluen diizosiyanat	
Plastik, reçine, boya kullanan işçiler	Trimellitik anhidrid	

- ☑ **Klinik**
  - **Akut formu,** antijen ile karşılaştıktan **4-8 saat sonra kliniğin başlamasına** neden olur. Öksürük, nefes darlığı, halsizlik ve ateş yükseliğine neden olur. Kendiliğinden 12-24 saat içinde düzelir. **Tekrarlayan maruziyet** kliniği tekrarlatır.
  - Hastalığın **kronik formu**, akut atakları takip edebilir ya da direkt ortaya çıkabilir. İlerleyici dispne, öksürük, kilo kaybı ve çomak parmak beklenir. Hastalığın bu klinik formu **akciğer fibrozisi ile ilişkili**dir. Kronik hipersensitivite pnömonisi kuş antijenlerine bağlı olan hastalarda görülür. Halbuki çiftçi akciğerinde amfizematöz bir fenotip izlenebilir. Kronik hersensitivite pnömonisi radyolojik olarak idiyopatik pulmoner fibrozise benzerdir.
- ☑ **Tanı:** Tanı için en önemli bulgu spesifik bir antijen maruziyeti sonrası akciğer ilişkili ve sistemik semptomların görülmesidir. Öyküde mutlaka **mesleksel ya da ev kökenli** antijen maruziyeti sorgulanmalıdır. **Serum Ig G tipi presipitan antikorla**rın varlığı tanı için kullanılabilir. Ancak tanıyı kesinleştirmek için yeterli değildir. **Bronkoskopi ile beraber yapılan bronkoalveolar lavajda** lenfositoz karakteristiktir. Ayrıca CD4/CD8 oranı 1' in altındadır. Toraks tomografisinde akut formunda normal olabilir. **Subakut döneme doğru** bazallerde buzlu cam görüntüsü [illegible]lu tıkanıklığına bağlı hava hapsi gözlenebilir. **Kronik** [illegible]dikler ve bal peteği görüntüsü izlenir. Akciğer biyopsisinde

Temel Bilimler 61. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 271

Allerjenlere bağlı meslek hastalıkları	
Astım	**Hipersensitivite pnömonisi**
Tip 1 aşırı duyarlılık	Tip 3-4 aşırı duyarlılık
Eozinofil ve Ig E yğksek	Eozinofil ve Ig E normal (Ig G yüksek)
Bronşiyollerin hastalığı	Alveollerin hastalığı
Obstrüktif akciğer hastalığı	Restriktif akciğer hastalığı
Tetikleyici ile karşılaştıktan hemen sonra atak	Etkenle karşılaştıktan 4 saat sonra klinik

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

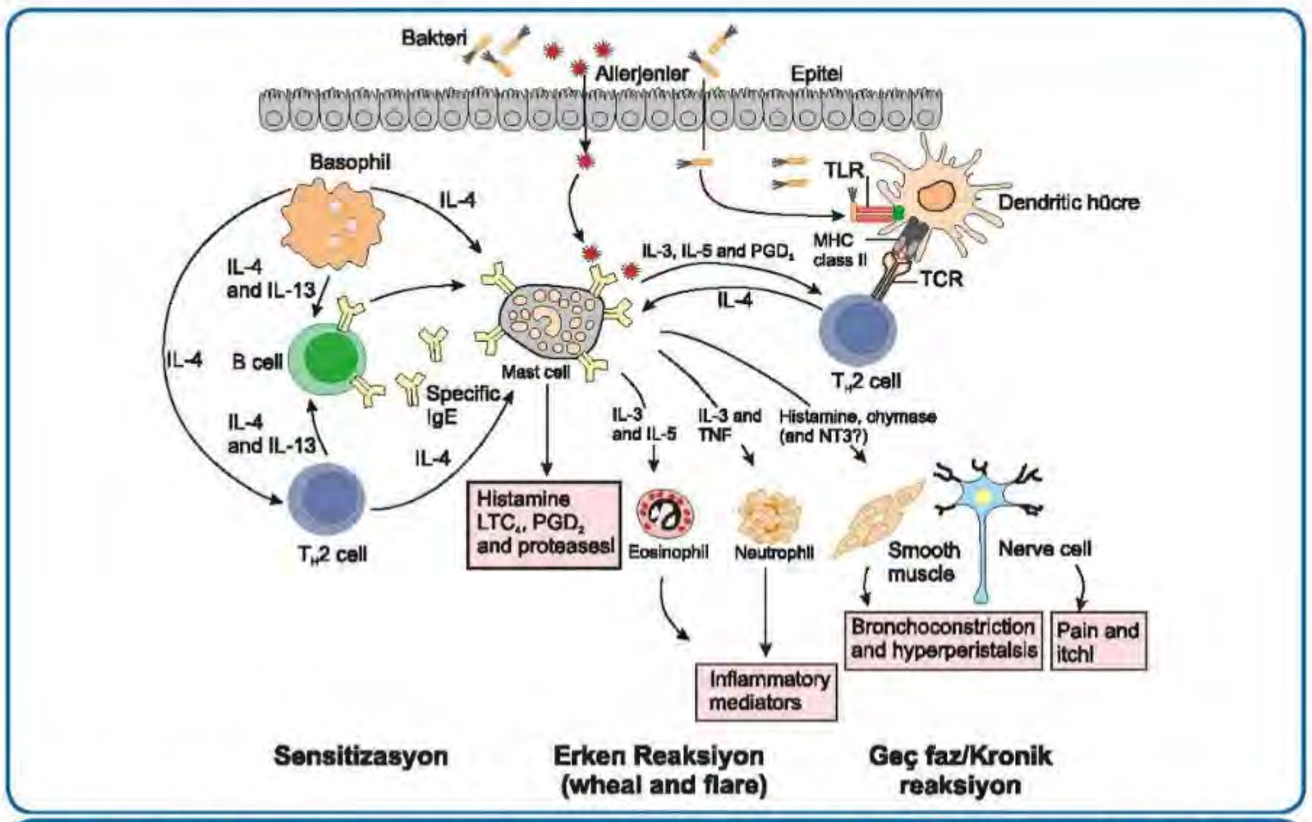
61. Aşağıdakilerden hangisinin tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun bileşenleri arasında yer alması <u>en az olasıdır</u>?

A) Defensin
B) Histamin
C) Prostaglandin
D) Lökotrien
E) İmmünoglobulin E

Doğru Cevap:A

- Astımda, düz kas hipertrofisi, lümeni dolduran mukus ve submukozanın ödeme bağlı şişmesi nedeniyle **hava yollarında daralma** karakteristiktir. Ayrıca kollajen birikimine bağlı olarak düz kas gevşemesi de bozulmuştur. Bütün bu patolojik olaylar hava yolu duvarında kalınlaşma yol açar. **Hava yolu duvar kalınlığı hastalık süre ve şiddeti ile ilişkilidir.** Ayrıca kalınlaşmış bu hava yolu duvarı uyaranlara orantısız daralma eğilimi taşır.
- Astımda inflamasyona bağlı hasarlanmış hava yollarında başlayan tamir süreci **yapısal değişikliklere (remodeling)** neden olur. Kollajen birikimine bağlı **subepitelyal bazal membran kalınlaşması** (subepitelyal fibrozis)

Temel Bilimler 61. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 262



Mast hücrelerinin uyarılması sonucu erken ve geç salınımlı mediatörlerin aktivasyonu görülmektedir. (NT3: Nörotrofin 3 geç reaksiyonda rol alan mediatördür).

☑ **Astımda klinik:**

- **Semptomlar:** Astımda, tetikleyicilerle ortaya çıkan, **dispne, wheezing ve öksürük** karakteristiktir. Semptomlar sabahları daha şiddetli olabilir. Sabaha karşı uykudan uyandırır. Bazı hastalarda artmış mukus üretimi vardır. Buna bağlı olarak yapışkan, atılması zor bir balgam gözlenebilir. Nefes darlığı, kardiyak kökenli nefes darlığının aksine egzersiz başlamasından sonra yavaş yavaş ortaya çıkar.

Öksürük Varyantlı Astım

Klasik astımdan farklı olarak, yalnızca kronik öksürükle seyreden; hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma gibi bir astım alt tipidir. İnhale kortikosteroidler temel tedavidir tedavi tipik astım semptomların görülmediği edilmezse klasik astıma ilerleyebilir.

- **Fizik muayene:** Kontrol altındaki hastalarda önemli bir fizik muayene bulgusu beklenmez. Akut astım atağındaki hastada, **taşipne ve taşikardi** beklenir. Hava akım kısıtlılığı nedeniyle **ekspirasyon süresi uzamış**tır. Hava hapsi nedeniyle göğüs ön-arka çapı artar; **perküsyonda hipersonarite alınır ve vibrasyon torasik azalmış**tır. Astımda **en sık** görülen fizik muayene bulgusu **wheezing (hırıltılı solunum**). Fazla sekresyon çıkaranlarda **ronküs eşlik edebilir.** Pulsus paradoksus tipte nabız görülebilir.

☑ **Tanı:**

- Hastalardan iyi bir öykü alınmalıdır. Ev ortamı (Hayvan, küf, toz varlığı), meslek ve hobiler maruziyet açısından sorgulanmalıdır. Erişkin başlangıçlı astım hastalarında meslek ve ilaç kullanımı mutlaka araştırılmalıdır.
- Astımda tanı tipik semptomların varlığı ile beraber akciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerin gösterilmesi ile kesinleştirilir.

astım patogenezinde yer alan moleküller ise resimde gösterilmektedir; IgE, histamin, lökotrien, PG

bunları eleyince geriye doğru cevap kalıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Aşağıdakilerden hangisinin tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun bileşenleri arasında yer alması <u>en az olasıdır</u>?

A) Defensin
B) Histamin
C) Prostaglandin
D) Lökotrien
E) İmmünoglobulin E

Doğru Cevap:A

Referansımız yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

3 İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

Temel Bilimler 61. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 030

TİP 1 AŞIRI DUYARLILIK (İMMADİATE-ACİL TİP)

- **Prototipi bronşiyal astımdır.** Şu aşamalardan geçerek oluşur:
- Burada egzojen bir antijen solunum sistemi mukozasından vücuda girer. Antijen sunabilen makrofajlar yardımı ile ya da direkt olarak T lenfositlere ulaşır.
- **T lenfositler IL-4 ve IL-5 üreterek ve B lenfositlerine antijeni tanıtarak** B lenfositlerin antijene karşı **IgE** üretmelerini sağlar. T lenfositler aynı zamanda **IL-3, IL-5 ve GM-CSF yardımıyla eozinofilleri** uyarır. Mukozal epitel hücre hasarı da **eotaxin** salınımına neden olarak eozinofilleri uyarır.
- Üretilen IgE yapısındaki antikorlar **mast hücre yüzeyindeki reseptörlerine** (IgE Fc reseptörlerine) otururlar. Bu primer karşılaşmadır ve dikkat edilirse bu karşılaşmada reaksiyon olmaz.
- Aynı antijenle tekrar karşılaşılır ve antijen iki IgE'nin ortasına oturursa **mast hücre** degranülasyonuna **(toluidin mavisi ile boyanır)** neden olur. Bu düz kas spazmı, ödem, vazodilatasyon, lökosit infiltrasyonu ve mukozal sekresyonda artışa neden olur. Eozinofiller de aynı esnada granüllerini ortama salarlar.

Innate (Doğal) Lenfoid Hücreler (ILC'ler)

- **Antijen reseptörleri bulunmayan**, antijenlere doğrudan yanıt veremeyen, fakat hasarlı bölgelerde üretilen sitokin ve mediyatörlerle aktive olan dokuda yerleşik lenfositlerdir. İmmün yanıtların erken dönemlerinde sitokin kaynağı olarak rol oynarlar.
- Sentezledikleri sitokin sentezine göre üç gruba ayrılırlar:
  - **ILC-1**→ IFN-gama sentezler **(Th1 gibi)**
  - **ILC-2**→ IL-4, IL-5, IL-13 sentezler **(Th2 gibi)**
  - **ILC-3**→ IL-17 sentezler **(Th17 gibi)**
- Alerjik hastalıklar **prototipik tip 2 inflamatuar hastalıklardır;** Th2, Tfh ve ILC-2 rol oynar. Bu yanıtlar topluca **"tip 2 immün yanıtlar"** denir.
- Th1 ve ILC1 yanıtlarına **"tip 1 yanıtları"** denir (Tip 1-2 hipersensitivite ile karıştırma).

- **Tip 1 aşırı duyarlılık iki faz reaksiyon gösterir:**
  - **Başlangıç (hızlı) fazı:** Antijene maruz kalmayı takiben 5 - 30 dakika sonra başlar ve 30 dakika içinde sonlanır

Temel Bilimler 61. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 030

- **Primer mast hücre mediyatörleri (önceden sentezlenenler)**
  - Vazoaktif aminler: Histamin
  - Enzimler: Proteaz (kimaz, triptaz), asit hidrolaz. Doku hasarına neden olurlar.
  - Proteoglikanlar: Heparin, kondroitin sülfat
- **Lipid mediyatörler:**
  - Araşidonik asit kaynaklılar:
    - Lökotrienler (LT B4,C4,D4, E4)
    - PG D2: Mast hücreleri tarafından sentezlenen ana mediyatördür. Bronkospazm ve mukus sekresyonuna sebep olur.
  - PAF
- **Sitokinler:** TNF, IL-1, IL-4 vb.

- **Tip 1 hipersensitivite örnekleri:** Penisilin allerjisi, Ürtiker (soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtiker), Anjiyonörotik ödem, Saman nezlesi, Egzama, Nazal polipler, Gıda alerjileri, Böcek ısırması, Alerjik (Atopik) bronşiyal astım

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Aşağıdakilerden hangisinin tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun bileşenleri arasında yer alması <u>en az olasıdır</u>?

A) Defensin
B) Histamin
C) Prostaglandin
D) Lökotrien
E) İmmünoglobulin E

Doğru Cevap:A

Çok net, nokta atışı bir referans daha :)

Temel Bilimler 61. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 322

- **Tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonunda,** mukozadan vücuda giren allerjenler lokal antijen sunan hücrelerce (makrofaj ve dendritik hücreler) salınan IL-1 etkisiyle CD4 T helper (TH) hücrelerine sunulur. TH hücreleri IL-4 varlığında TH2 yönünde, IL-12, 18 varlığında ise TH1 yönünde farklılaşır.
- Oluşan TH2 hücreleri salgıladıkları sitokinler ile (IL 4-5-6-9-10-13), B hücre proliferasyonunu uyarır. Plazma hücrelerine dönen B hücreleri tarafından özgül IgE'ler oluşur. Üretilen IgE'ler, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki reseptörlere (FcR) bağlanarak, bu hücrelerin duyarlılaşmasını sağlar.
- **Eğer allerjen tekrar vücuda girecek olursa,** mast hücreleri üzerindeki özgül IgE'lerle köprü oluşturacak şekilde bağlanır ve hücre içi Ca miktarını artırarak, degranülasyona neden olur.
- Degranülasyon sonucu, ortama salınan histamin ve proinflamatuar mediyatörler (LTC4, D4, E4, PGD2, PAF) ile damar geçirgenliği artar. Vazodilatasyon, bronşiyal düz kasta kasılma, mukus yapımında artış olur.

- **Alerjik reaksiyonun 2 fazı vardır:**
  - **Erken faz:** Deri prick testte ilk 15-30 dk'daki kabartı, kızartı.
  - **Geç faz:** Prick testte kabartı yerinde 6-12 saat sonra beliren ve 24-72 saatte kaybolan inflamatuar yanıt.
- **Tip 1 alerjik reaksiyonda TH2 hücreleri rol oynar.**
  - **IL-5:** Eozinofil yaşam süresini uzatır.
  - **IL-4-13:** IgE yapımını artırır.
  - **IL-4-10-13:** TH1 hücre yapımını ve bazı makrofaj fonksiyonlarını inhibe eder.
- **Atopi: Genel allerjenlere karşı 1. tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirme yatkınlığıdır.**

Tip 1 Aşırı duyarlılık reaksiyonları

- Anafilaksi
- Atopik dermatit
- Alerjik rinit
- Ekstrensek astım
- Alerjik konjunktivit

ALERJİK HASTALIKLARDA TANI

- Tip 1 alerjik reaksiyonların tanısı sIgE'yi göstererek konur.
- sIgE kanda veya deri prik testi (DPT) ile gösterilebilir. Deri testi daha duyarlıdır.
- Hastanın kliniği alerjik hastalık düşündürüyor ama sIgE gösterilemiyorsa intradermal test (ID) kullanılabilir (gıda alerjilerinde anafilaksi riski nedeniyle önerilmez).
- İntradermal testler DPT'lerden daha duyarlı olmasına rağmen DPT semptomlarla daha koreledir.

Kanda sIgE ölçümü	DPT
• Sensitivitesi yüksek • Sonuçlar zaman alır • Çok pahalı • Tekrarlanabilir • Sayısal değer • İlaçlardan etkilenmez • Tarama testi olarak kullanılabilir • Çapraz reaksiyon • Allerjen komponentleri bakılabilir	• Sensitivitesi yüksek • Hızlı sonuç • Daha ucuz • Satandardizasyonu zor • Tekniğe bağımlı • Sonuçlar ilaçlardan etkilenir • Tarama testi yok • Egzema veya alerji olan bölgeye uygulanamaz • Sistemik reaksiyon riski var

Orijinal Soru: Temel Bilimler 62

62. Kırk iki yaşındaki böbrek transplantasyonlu erkek hasta günde 8-10 kez bol sulu ishal, hafif ateş, abdominal kramp, hâlsizlik, kas ağrısı ve sırt ağrısı yakınmalarıyla başvuruyor. Hastanın dışkı örneğinden hazırlanan yayma preparatının modifiye asit fast boyama yöntemi ile boyanması sonucunda mavi zemin üzerinde kırmızı boyanmış 25x15 µm boyutlarında oval ookistler görülüyor.
Aşağıdaki etkenlerden hangisinin bu hastadaki enfeksiyona neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Cystoisospora belli
B) Cryptosporidium hominis
C) Cyclospora cayetanensis
D) Toxoplasma gondii
E) Sarcocystis hominis

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

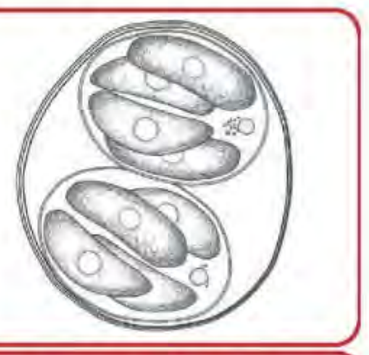
CYCLOSPORA

- **C. cayetanensis** ookistleri (**8 mikrometre**) ile özellikle su ve besinlerle bulaşır (**ahududu**, **dağ çileği** gibi).
- Kronik, tekrarlayan **ishale** yol açar.
- Dışkıda **ookistler EZN yöntemi** ile gösterilebilir.
- Klinik tablo ve ookistleri Cryptosporidium'a benzer fakat ookistlerinin **granüllü olması ve Cystoisopora** gibi **otofloresans** vermesi ile tanınabilir. Ayrıca iki kat büyüktür (8-10 mikron).

Temel Bilimler 62. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 266

CYSTOISOSPORA (ISOSPORA)

- İnsanda en sık enfeksiyon türü **I. belli**'dir. İnsan tek konaktır.
- Özellikle AIDS ve diğer immünsüpresif hastalarda **ishal** etkenidir (**24 mikrometre**).
- Ookistlerin içinde iki sporokist, her bir sporokistin içinde dörder sporozoid bulunur. Ookistler **ince bağırsağın üst kısmında** açılarak içinden çıkan 8 sporozoit epitel hücrelerine girer. Önce şizogoni ile eşeysiz, sonra sporogoni ile eşeyli çoğalır. Genellikle ateş, sulu **kötü kokulu yağlı dışkılama** ve malabsorbsiyonla karakterize **giyardiyazı taklit** eder.
- Bulaştan sorumlu olan iri ve **oval ookistler** direkt olarak dışkıda saptanabilir ya da **EZN** ile belirgin olarak boyanabilir. **Cyclospora** gibi **otofloresans** vermesi ile tanınabilir.
- Diğer coccidian parazitlerden farklı olarak **kanda eozinofil sayısı artar**
- **Trichuris trichiura, İsospora** ve **E. histolytica** enfeksiyonu olan kişilerin dışkılarında eozinofillerin parçalanması ile oluşan **Charcoat-Leyden** kristalleri görülür.
- **Serolojik testi yoktur**.
- Tedavide **trimetroprim sulfametoksazol** kullanılır.



isospora belli ookist

Direkt / Lugol ile mikroskopide tanı konulabilen bazı parazitler

- Entamoeba coli (kisti)
- **Giardia intestinalis** (trofozoid ve kisti)
- Cytoisospora belli ookisti
- Trichomonas vaginalis trofozoit
- Helmint (**yumurta** ve kist)

İntestinal coccidialar

Özellikler	Cyclospora	Cystoisospora	Cryptosporidium sp.
Büyüklük (µm)	8-10	10-19	4-6
Şekil	Sferik-ovoid	**Elipsoid**	Sferik
Ookist	2 sporokist, 2'şer sporozoit	2 sporokist, 4'er sporozoit	4 sporozoit
Ookistlerin enfektivitesi	Dış ortamda sporlanması gerekir.	Dış ortamda sporlanması gerekir.	Enfektif
Hücre içi büyüklüğü (µm)	4-16	3-15	2-5
Hücre içi evreleri	Trofozoit, şizont, merozoit	Trofozoit, şizont, merozoit, gametosit	Trofozoit, şizont, merozoit, gametosit
Hücre içi yerleşimi	Sitoplazma içi	Sitoplazma içi	Hücre içi sitoplazma dışı
Otofloresan	Var	Var	Yok
Floresan boyada	Zayıf	Değişen	İyi görünüm, parlak, sarı disk şeklinde

Orijinal Soru: Temel Bilimler 63

63. A grubu beta hemolitik streptokokların majör virulans faktörü olup adherenste rol alan, antifagositik etkisi olan, süperantijen özelliği gösterebilen ve serolojik tiplendirmesinde kullanılan hücresel yüzey antijeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kapsül
B) M protein
C) Lipoteikoik asit
D) Streptolizin
E) Pirojenik ekzotoksin

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

- Streptokoklar, gram (+), zincirler oluşturarak üreyen fakültatif anaerop koklardır. En belirleyici özelliği **katalaz (-)** olmalarıdır. Aerop ortamda üreyebilmek için gerekli olan katalaz enzimini ertirositlerden sağlarlar. Bu nedenle **sadece eritrosit içeren besiyerlerinde** (kanlı agar, çukulatamsı agar) üreyebilirler. Anaerop ortamda katalaz gerekmediğinden eritrosite ihtiyaçları yoktur.
- Streptokoklar **hemoliz özellikleriyle** üç büyük gruba ayrılırlar:
  - **Beta hemoliz** yapanlar: Kanlı besiyerinde eritrositleri tamamen eritirler. Bakteri kolonisinin etrafında şeffaf bir hemoliz zonu oluşur. Bunlar **piyojen streptokoklar** olarak anılırlar. A, B, C, F ve G grubu streptokoklar beta hemoliz yaparlar.
  - **Alfa hemoliz** yapanlar: Eritrositlerde kısmi bir erimeye neden olurlar. Hemoliz zonu puslu ve yeşildir. Alfa hemoliz tipik olarak **pnömokoklarda** ve **viridans** streptokoklarda görülür. Bazen enterokoklar da yapabilir.
  - **Hemoliz yapmayanlar** (non-hemolitik, **gama** hemoliz): **D grubu** streptokoklar (**S. bovis yeni adıyla S. gallolyticus**) ve **enterokoklar** hemoliz yapmazlar.
- Streptokoklar **hücre duvarındaki karbonhidrat antijenlerine** (C-karbonhidrat) göre A - U olarak gruplandırılırlar. **(Lancefield gruplaması).** İnsanlarda en çok **A, B, C, F** ve **G** grupları hastalık yapar.
- Viridans grubu streptokoklar ve pnömokoklar C maddeleleri Lancefield serumları ile reaksiyon vermediği için **gruplandırılamazlar.**

Streptokoklarda Ayırt Edici Testler	
A Grubu	Basitrasine duyarlı
B grubu	CAMP testi pozitif
D grubu ve enterokok	Eskülin hidrolizi
Pnömokok	Optokine duyarlı Safrada erir Quellung testi pozitif

A- GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK (S. PYOGENES)

- **Basitrasine duyarlı**dır.
- **Ko-trimoksazole dirençli**dir.
- **Pirolidonil arilamidaz (PYR) testi** pozitifliği basitrasinden daha güvenilirdir. Bu test **enterokoklarda** da pozitiftir.



Basitrasin testi

Virülans faktörleri

Temel Bilimler 63. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 050

- **M proteini: Antifagositik** ve **antikomplemanter major virülans faktörüdür**. M proteini olmayan kökenler avirülandır. Bakterinin **pilusunda M proteni** ile birlikte **Lipoteikoik asit** bulunur. **Lipoteikoik asit tutunmayı** sağlar. **M** ve **F proteinleri tutunmayı** güçlendirir. Konak hücre seçiciliğini (farinks, cilt) belirler. M proteinleri sınıf I ve sınıf II olmak üzere iki sınıfa ayrılır. **Sınıf I'**de bulunan **M proteini** tipleri akut romatizmal ateş (**ARA**) ve akut glomerulonefrite (**AGN**), **sınıf II**'de bulunan M proteini tipleri ise sadece AGN'ye neden olur.
- **Streptolizin-O:** Kuvvetli immünojen olup anti streptolizin O antikorlarının **(ASO)** oluşmasına neden olur. ASO'nun üst sınırı 200 Todd ünitesidir. ASO yüksekliği **geçirilmiş farenjit** delilidir. Cilt lipitleri (kolesterol) Streptolizin- O'yu inaktive eder; **cilt enfeksiyonlarında ASO pozitifleşmez.** Oksijene duyarlı olup beta hemolizden sorumludur.
- **Streptolizin-S:** Oksijene dirençlidir, immün sistemi uyarmaz.
- **Streptokinaz (A ve B):** Plazminojeni plazmine çevirerek **fibrinoliz** yapar, bakteri dokuya yayılır. Erken dönem **miyokard infarktüsü** ve **pulmoner emboli tedavisinde** kullanılır. Allerjik bir madde olduğu için tekrarlı kullanımı risklidir.

  Bu nedenle tromboembolik olaylarda daha seçici ve güvenli, ancak pahalı bir preparat olan doku plazminojen aktivatörü **(tPA)** tercih edilmektedir. Antistreptokinaz antikorları enfeksiyonlar için yararlı bir belirteçtir.
- **Streptodornaz (DNaz):** DNA'yı parçalayarak bakterinin cerahat içinde yayılmasını sağlar. Piyodermide **anti-DNaz B** normal değer olan **100 ünite**nin üzerine çıkar. **Akut glomerülonefritin** poststreptokoksik olup olmadığının anlaşılmasında tanısal değeri vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 64

64. Hidrosefali tanısıyla altı ay önce ventrikülоperitoneal şant yapılan üç yaşındaki erkek çocukta iştahsızlık, hâlsizlik, baş ağrısı ve kusma görülmesi üzerine, mikrobiyolojik inceleme amacıyla kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri alınıyor. Kan kültüründe üreme görülmüyor, serumda C-reaktif protein düzeyi yüksek bulunuyor. Şant lümeninden alınan BOS örneğinin kültürü değerlendiriliyor. Kanlı agar besiyerinde üreyen kolonilerden yapılan Gram boyamada gram pozitif koklar izleniyor.
Bu tabloya yol açan <u>en olası</u> etkenin ayırıcı tanısında ilk olarak yapılması <u>en uygun</u> iki test aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Koagülaz ve CAMP testleri
B) Katalaz ve koagülaz testleri
C) Basitrasin duyarlılığı araştırılması ve katalaz testi
D) Koagülaz testi ve Lancefield tiplendirimi
E) Lancefield tiplendirimi ve ELEK testi

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS

- En dışındaki yavpışıcı (**slime;** ekzopolisakkarit) tabakası sayesinde **plastik** ve **cam** gibi **yabancı yüzeylere** yapışır.
- Temel Bilimler 64. soru
- Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 049

S. epidermidis'in en sık olduğu enfeksiyonlar

- Katatere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları
- Hastanede gelişen bakteriyemiler
- Devamlı ayaktan periton diyalizi peritonitleri
- Ventrikülo-peritoneal şant enfeksiyonları
- Prostetik kapak endokarditi (erken dönem)
- Eklem protez enfeksiyonları
- Her türlü yabancı cisim (plak, vida, çivi) enfeksiyonları

- Son zamanlarda **hemokültürlerden belirlenen en sık etken** ve aynı zamanda **en sık kontaminasyon** nedenidir. Etken-kontaminasyon ayrımı için **en az iki hemokültürde** üreme gerekmektedir.
- Genellikle **metisiline dirençli**dir. **Glikopeptid** (**vankomisin, teikoplanin**), **lipopeptit** (**daptomisin**) ile tedavi edilir.

STAPHYLOCOCCUS SAPROPHYTICUS

- Ekzotoksin üretmez, toksin hastalıklarına (toksik şok sendromu, gıda zehirlenmesi vs) yol açmaz.
- Hemen hemen her zaman **toplum kaynaklı** enfeksiyon yapar.
- **Genç kadınların** komplike olmayan **akut üriner sistem** enfeksiyonlarının, özellikle de **balayı sistitlerinin** Escherichia coli'den (%80) sonraki **ikinci** etkenidir (%5-15).
- **Novobiosine dirençli** olması ve anaerobik üreme özelliği bulunmaması ile diğer stafilokoklardan ayırt edilir. **Üreaz** enzimiyle idrar pH'sını yükselterek **taş** oluşturabilir. Staphylococcus saprophyticus genelde metisiline duyarlıdır. Tedavide 1. kuşak sefalosporinler, amoksisilin-klavulanik asit veya ko-trimoksazol kullanılır. **Fosfomisine dirençlidir**.

MICROCOCCUS GENUSU

- Gram pozitif koklardır. **Katalaz testi pozitif,** zorunlu aeropturlar. Stafilokokların tersine basitrasin duyarlı, lizostafin ve furazolidin dirençlidirler ve **şekerleri fermente etmezler.**

STREPTOKOKLAR

Streptokokların laboratuvar özellikleri

		Duyarlılık				Hidroliz		Büyüme		
Organizma	Hemoliz türü	Basitrasin	Optokin	PYR testi	CAMP faktör	Hippurat	Eskulin	Safra	%6,5 NaCl	Safra ile lizis
Grup A	β	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Grup B	β	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Grup C, F, G	α, β, γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grup D	α, γ	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Enterokok	α, γ	-	-	+	-	-	+	+	+	-
Viridans streptokok	α, γ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Streptococcus pneumoniae	α	-	+	-	-	-	-	-	-	+

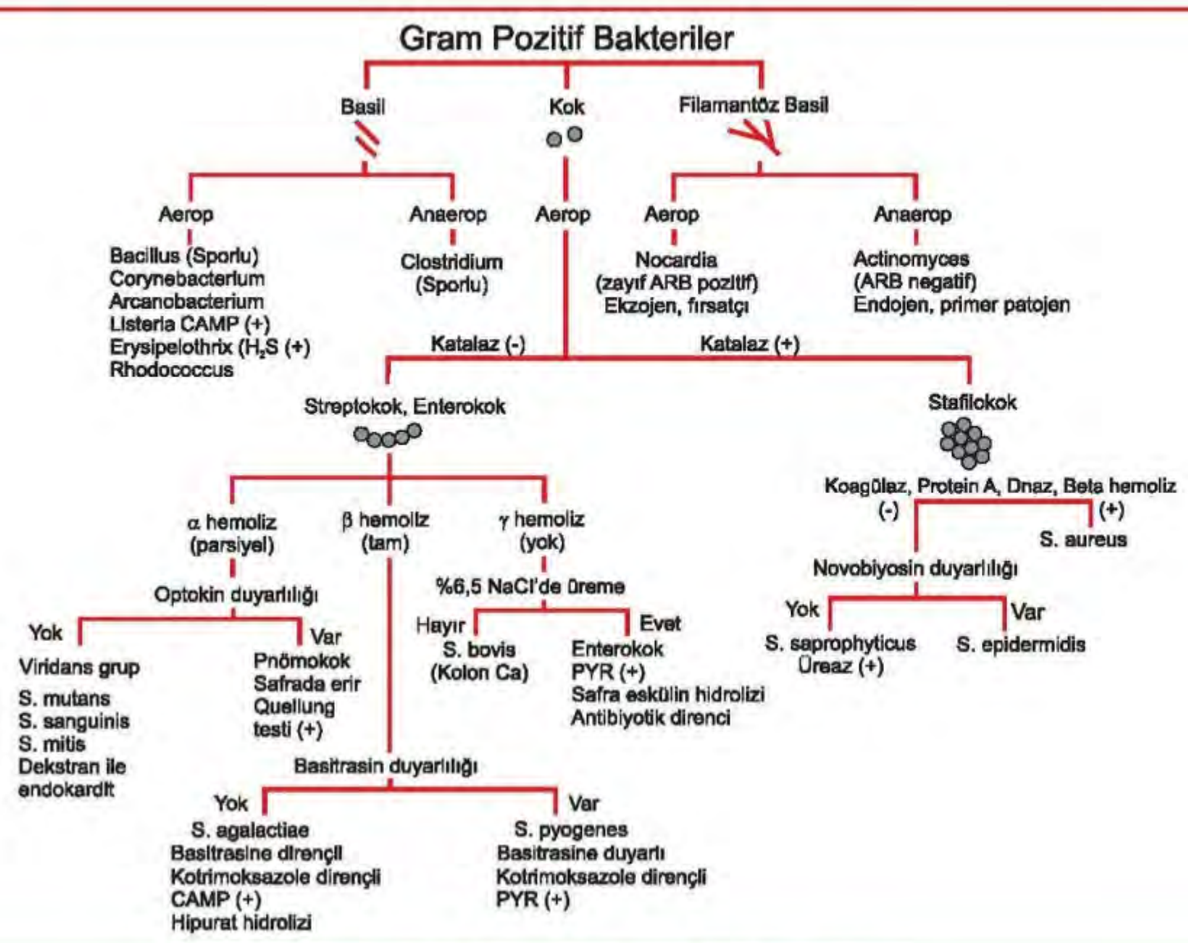
Orijinal Soru: Temel Bilimler 64

64. Hidrosefali tanısıyla altı ay önce ventrikülоperitoneal şant yapılan üç yaşındaki erkek çocukta iştahsızlık, hâlsizlik, baş ağrısı ve kusma görülmesi üzerine, mikrobiyolojik inceleme amacıyla kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri alınıyor. Kan kültüründe üreme görülmüyor, serumda C-reaktif protein düzeyi yüksek bulunuyor. Şant lümeninden alınan BOS örneğinin kültürü değerlendiriliyor. Kanlı agar besiyerinde üreyen kolonilerden yapılan Gram boyamada gram pozitif koklar izleniyor.
Bu tabloya yol açan <u>en olası</u> etkenin ayırıcı tanısında ilk olarak yapılması <u>en uygun</u> iki test aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Koagülaz ve CAMP testleri
B) Katalaz ve koagülaz testleri
C) Basitrasin duyarlılığı araştırılması ve katalaz testi
D) Koagülaz testi ve Lancefield tiplendirimi
E) Lancefield tiplendirimi ve ELEK testi

Doğru Cevap:B

2 KLİNİK BAKTERİYOLOJİ



Gram pozitif bakterilerin ayırt edici özellikleri

GRAM POZİTİF KOKLAR

Temel Bilimler 64. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 044

Katalaz pozitif

(β) • **Staphylococcus aureus**
(Koagülaz pozitif, kümeli kok)

• **Staphylococcus epidermidis**
(Koagülaz negatif, Kateter enfeksiyonu, glikokaliks)

• **Staphylococcus saprophyticus**
(Koagülaz negatif, Üriner enfeksiyon, **novobiyosin direnci)**

• **Micrococcus**
(Basitrasin duyarlı, Furazolidon dirençli, Non-fermentatif)

Katalaz negatif

(β) • **A. Grubu streptokok/S. pyogens**
(Basitrasin duyarlı, TMP-SXT dirençli, **PYR** testi (+))

(β) • **B grubu streptokok/S. agalactia**
(Basitrasin dirençli, **CAMP** pozitif, **hippurat** hidrolizi, **yenidoğan)**

(β) • **C, G, F Grubu streptokok**
(Safen ven donör bölge selüliti)

(α) • **Streptococcus pneumoniae**
(Kapsüllü, optokine duyarlı safrada erime testi (+)

• **Viridans grubu streptokok/S. mutans**
(Optokin dirençli, safrada erime negatif, diş çekimi, endokardit)

• **D grubu streptokok/S. bovis** **(Safra/eskülin** hidrolizi, ısı direnci)

• **Enterokok** **(% 6,5 NaCl**'de üreme, **PYR** testi (+), safra / eskülin hidrolizi, anibiyotik direnci)

Gram pozitif kok identifikasyonu

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza *Referans*

PATOLOJİ



Şampiyonların Notu

Sonbahar 2026	Patoloji'de ➤ 17/18 soruya	200 soruda ➤ 51 soruya
İlkbahar 2026	Patoloji'de ➤ 18/18 soruya	200 soruda ➤ 48 soruya
Sonbahar 2025	Patoloji'de ➤ 16/18 soruya	200 soruda ➤ 51 soruya

referans olmuştur.



SpeeTUS Kamp Notu

Sonbahar 2026	Patoloji'de ➤ 17/18 soruya	200 soruda ➤ 41 soruya
İlkbahar 2026	Patoloji'de ➤ 15/18 soruya	200 soruda ➤ 36 soruya
Sonbahar 2025	Patoloji'de ➤ 12/18 soruya	200 soruda ➤ 38 soruya

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 65

65. Kırk beş yaşındaki erkek hasta birkaç gündür artan şiddetli karın ağrısı şikâyetiyle acil servise başvuruyor. Laboratuvar incelemesinde serum lipaz seviyesinin arttığı tespit edilen hasta acil laparotomiye alınarak parsiyel omentektomi yapılıyor. Omentuma ait materyalin makroskopik fotoğrafı aşağıda verilmiştir.



Bu hasta için aşağıdaki mekanizmalardan hangisinin bu duruma yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Protein denatürasyonu
B) Kaspaz aktivasyonu
C) Ubikuitin-proteozom yolağı aktivasyonu
D) Enzimatik reaksiyon
E) İmmünolojik reaksiyon

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Travma:** Künt veya iatrojenik travma (cerrahi veya ERCP esnasında)
- **Asiner hücrelerin iskemisi:** Şok, vasküler tromboz, emboli (ateroembolizm gibi), vaskülit (PAN gibi)
- **Enfeksiyonlar: Kabakulak** direkt asiner hücre hasarı yapar, **Coxackie** virüs enfeksiyonu riski arttırır.

Temel Bilimler 65. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 247

- **Morfoloji:**
  - Pankreas dokusu proteolitik yıkıma gider nekroz ve kan damarlarının da etkilenmesi sonucu interstisyel hemoraji izlenir, lipazlarla yağ nekrozu gelişir ve bu alanlara **kalsiyum çöküp sabunlaşır**. Nötrofillerden zengin akut inflamasyon görülür. Gros olarak kanama, gri-beyaz nekroz alanları, tebeşir beyazı **yağ nekrozu** alanları izlenir. Periton sıvısı seröz, kahve renkli olup sıklıkla yağ globülleri içerir.
  - Rezolüsyon döneminde diffüz ve fokal parankimal fibrosiz, kalsifikasyon ve düzensiz duktal dilatasyon gelişir. Sıklıkla pankreatik sekresyonlar psödokist şeklinde birikir.
  - **Psödokist pankreasın en sık rastlanan kistidir ve döşeyici epitel içermez.**
  - **Akut pankreatit hafiften en ağıra doğru akut interstisyel pankreatit, akut nekrotizan pankreatit ve akut hemorajik pankreatit olarak sınıflanır.**
- **Klinik Özellikler:**
  - Şiddetli ve ani başlayan sırtın üst veya orta kısmına bazen de sol omuza yayılan **kuşak tarzı karın ağrısı** akut pankreatidin kardinal bulgusudur. Plazmada amilaz (ilk 24 saatte) ve lipaz (en spesifik ve en hassas belirteç) yükselmesi tanıyı destekler. Lökositoz, hemoliz, **DİK**, ödem, **ARDS** ve diffüz yağ doku nekrozu gelişebilir. Periferik vasküler kollaps ve **akut renal tübüler nekroz** ile şok oluşabilir. Şok, ARDS ve akut böbrek yetmezliği ölüm nedenidir. **Hipokalsemi görülebilir (distrofik kalsifikasyon nedeniyle) ve kötü prognoz göstergesidir. Tanı için BT önemlidir.**
  - Tedavi **oral alımın tamamen kesilmesi**, IV hidrasyon ve analjezikler ile destekleyici tedavi yoluyla **pankreasın dinlendirilmesine** dayanır.
  - Hastalarda sekel olarak steril pankreatik apseler ve pankreatik psödokistler (%40-70 olguda) gelişebilir.

KRONİK PANKREATİT

- Kronik pankreatit uzun süren inflamasyon sonucunda **ekzokrin** pankreasın **irreversibl hasarı** ve fibrozisi ile karakterizedir. Daha ilerleyen zamanlarda endokrin pankreas hasarı da tabloya ilave olabilir. Çoğu **orta yaşlı erkeklerdir.**
- **Etiyoloji:**
  - **En sık nedeni uzun süre alkol** kullanımıdır.
  - Pankreas duktusunun taş veya neoplazi ile uzun süre tıkanıklığı
  - Otoimmün pankreatit
  - Herediter pankreatit
  - Rekürren akut pankreatit

Akut ve kronik pankreatit arasındaki ana farklılık kronik pankreatitte, pankreatik fonksiyonun geriye dönüşümsüz olarak bozulmasıdır.

üstüne ekleme yapalım:

- **Patogenez:**
  - Genellikle **tekrarlayan akut pankreatit ataklarını** takip eder. **TGF-beta ve PDGF** sitokinler **pankreas yıldız hücrelerinin** (periasiner miyofibroblastlar) aktivasyonuna neden olur ve **kollajen birikimi ile fibrozisi** tetikler.
- **Morfoloji:**
  - Düzensiz dağılmış fibrozis, asinus sayısı ve boyutlarında azalma, duktuslarda dilatasyon izlenir. Asiner kayıp sabit bir özelliktir, Langerhans adacıkları nispeten korunur. Kalsifikasyonlarla pankreas sertleşir. Alkolikler başta olmak üzere psödokist formasyonu sıktır. Duktal epitel **atrofik, hiperplastik veya metaplastik (skuamöz)** olabilir.
- **Klinik Özellikler:**
  - Aralıklarla gelen rekürren ağrı atakları görülür. Ağrı, alkol alınımı ile fazla yemeyle ve ilaç (opiadlar gibi Oddi sfinkterini kasanlar) kullanımıyla artar.

İLGİLİ NOTLAR

Öncelikle vakamızın akut pankreatit olduğunu ani başlayan karın ağrısı ve serum lipaz yüksekliğinden anlıyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 65

65. Kırk beş yaşındaki erkek hasta birkaç gündür artan şiddetli karın ağrısı şikâyetiyle acil servise başvuruyor. Laboratuvar incelemesinde serum lipaz seviyesinin arttığı tespit edilen hasta acil laparotomiye alınarak parsiyel omentektomi yapılıyor. Omentuma ait materyalin makroskopik fotoğrafı aşağıda verilmiştir.



Bu hasta için aşağıdaki mekanizmalardan hangisinin bu duruma yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Protein denatürasyonu
B) Kaspaz aktivasyonu
C) Ubikuitin-proteozom yolağı aktivasyonu
D) Enzimatik reaksiyon
E) İmmünolojik reaksiyon

Doğru Cevap:D

Sonrasında ise pankreatit atağında ENZİMATİK yağ nekrozu olduğunu yakalıyoruz ve sorumuzun cevabına ulaşıyoruz.

Temel Bilimler 65. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 006

- **Yağ nekrozu:** Yağdan zengin yerlerde görülür (**Travmatik formu memede, enzimatik formu pankreatit atağında** görülür). Bazofilik **kalsiyum birikintileri** olur. (kalsiyum **sabunlaşması**)
- **Fibrinoid nekroz** genellikle damar duvarlarında **antijen-antikor kompleksi vaskülitlerde (PAN gibi)** görülür. Damar duvarında plazma proteinlerinin birikmesi ile karakterizedir. Mikroskobik olarak parlak, pembe, amorf görülen fibrine benzemekle birlikte biriken madde plazma proteinleridir. Ayrıca **akut romatizmal ateşte** kalpte ve **malign hipertansiyonda** damar duvarında görülebilir.

Nekrotik hücrelerde görülen mikroskobik bulgular	
Eozinofili artışı	Ölü hücrelerin sitoplazmalarında **denatüre proteinler** hematoksilen-eozin ile boyandığında, eozin ile aşırı bağlanma sonucu **asidik - eozinofilik** boyanmada artış olur.
Bazofili azalması	**Azalan sitoplazmik RNA** içeriği nedeni ile hematoksilen ile boyanma olmaz bu da bazofili azalmasını açıklar.
Sitoplazmik vakuoller	Glikojen azalması nedeniyle hücreler daha **camsı ve homojen boyanırlar**. Enzimler organelleri sindirdikçe sitoplazmik vakuoller oluşur ve buna da yenik elma görüntüsü denir.
Kalsifikasyon	Nekrotik tümör hücrelerinde **distrofik kalsifikasyon** oluşur.

APOPTOZ (HÜCRE İNTİHARI)

- Hücre ölüm mekanizmalarındandır. Birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynar.

Apoptozis, görüldüğü durumlar ve mekanizmaları	
Fizyolojik	Patolojik
Embriyogenezde notokordun ve tiroglossal kanalın atrofiye uğraması	DNA hasarı
Çoğalan hücrelerin turnoveri (bağırsak epiteli, kemik iliği ve timusta lenfositler)	Hatalı katlanmış proteinler
Hormon bağımlı dokuların involüsyonu (menstürasyonda endometrium, menapozda over folikül atrezisi, laktasyon bitiminde memenin küçülmesi, kastrasyona bağlı prostat atrofisi vs) (menstrüasyon Fizyolojide nekroz örneği olarak geçmektedir)	Özellikle viral enfeksiyonlar
İmmün ve inflamatuvar yanıt azalırken lökosit sayısının azalması	Organ duktus obstrüksiyonu
İşlevsel antijen reseptörleri üretemeyen ve potansiyel zararı olan self reaktif lenfositlerin elenmesi	

Mikroskopi

- **Hücre boyutu küçülür**, sitoplazma yoğun **eozinofilik** görünüm kazanır.
- Çekirdek bir tarafa çekilir **(kromatinin nükleus kenarında kümelenmesi apoptozun en tipik mikroskobik özelliğidir).** Parçalanan kromatin içeriğini saran **sitoplazmik tomurcuklar** oluşur.
- Hücre küçük, bazıları çekirdek içeren bazıları içermeyen parçacıklara ayrışır **(apoptotik cisimcikler).**
- Oluşan tüm bu parçacıklar çevredeki diğer hücreler ve fagositik hücreler tarafından fagosite edilir.
- Bu parçacıkların makrofajlar tarafından fagositozunu kolaylaştıran moleküller **fosfotidilserin ve trombospondindir.** Normalde fosfotidil serin hücre membranlarının iç yüzeyinde bulunur. Apoptoziste hücre dışına çıkar ve maktofajlara 'beni ye' sinyali verir. Ayrıca **C1q apoptotik cisimlerin tanınmasını** sağlar. Apoptotik cisimler **annexin V ile boyanır (fosfotidil serini boyar)**
- Makrofajların apoptik fragmanları sindirmesine **efferositoz** ismi verilir.
- Apoptozda kromatin yıkımı **internükleozomal aralıklardan, eşit uzunluklarda** olur. Bu durum jel elektroforezinde **klasik merdiven paternine** yol açar.

Patogenez:

- Apoptoz, hücrede **kaspaz (**aktif bölgesinde **sistein** içeren ve proteinleri **aspartat kalıntılarından parçalayan proteazlar)** denilen enzim sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanır.
- Kaspaz aktivasyonunda iki majör yol rol oynar:
  - **Mitokondriyal yol (İntrinsek yol)**
  - **Ölüm reseptör yolu (Ekstrensek yol)**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Seksen yaşındaki erkek hasta inguinal herni operasyonu geçiriyor. İnsizyon yeri akıntı ve enfeksiyon nedeniyle ilk haftada açılan hastanın hikâyesinden beslenme yetersizliği ve buna ikincil C vitamin yetmezliği olduğu öğreniliyor.
Bu olguda, yara iyileşmesinin bozulmasında aşağıdaki maddelerden hangisinin yetersiz sentezlenmesinin etkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Elastin
B) Kollajen
C) Fibrinojen
D) Laminin
E) Hiyalüronan

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

EKSTRASELLÜLER MATRİKS (ECM) VE HÜCRE – MATRİKS ETKİLEŞİMLERİ

- ECM destek dokusu olduğu kadar büyüme, farklılaşma ve gelişme için hücrelere zemin hazırlayan bir ortamdır.
- **Bağ dokusu şu komponentlerden oluşur:**
  - Fibröz yapı proteinleri
  - Adheziv glikoproteinler
  - Glikozaminoglikanlar

Bağ Dokusunun Görevleri

- Hücre tutunması ve göçü için destek görevi görür.
- Hücrenin yönünü anlamasına, oryantasyonuna (polarite) yardımcı olur.
- Hücre büyümesinin kontrolu
- Diferansiyasyonun sağlanması
- Doku yenilenmesi için destek: bazal membranlar gibi
- Doku mikroçevresinin kurulması

FİBRÖZ YAPI PROTEİNLERİ

- Dokunun ana iskeletini (bağ dokusu çatısını) bunlar kurarlar. **Kollajen (insanda en çok bulunan protein)** ve **elastin**den oluşurlar.

Kollajen

Başlıca tipleri ve bulundukları yerler:

- **Tip I (en sık): Deri, kemik ve skar** dokusunda bulunan sağlam, kalın ve lifsel kollajendir.
- **Tip II: Kıkırdak,** vitreus, intervertebral disklerde
- **Tip III:** Kan damarı, uterus ve deride bulunur. **Embriyoya** özgü kollajendir.

Temel Bilimler 66. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 050

- Prokollajenin hidroksilasyonunda vitamin C gereklidir. Eksikliğinde skorbüt ortaya çıkar.

Kollajen İle İlgili Hastalıklar

Ehlers-Danlos Sendromu (EDS)

- Kollajenin sentez ve yapısında doğumsal defekt ile karakterize, heterojen bir hastalık grubunu tanımlar. Kollajenden zengin dokular; deri, ligamenler ve eklemler Ehlers-Danlos Sendromu'nda sıklıkla etkilenir.
- Sıklıkla izlenen bulgular; **derinin ileri derecede esnek olması ve eklemlerdeki aşırı hareket yeteneğidir** (el baş parmağının ön kola değdirilebilmesi gibi). **Deri kolay hasarlanır, zor iyileşir.** İç organ patolojileri de olabilir.

Önemli subtipleri

- COL3A1 geninde defekt tip III kollajenin sentezinde defekte neden olur. Bu tip **vasküler EDS** olarak bilinir ve OD geçer. Tip III kollajenin yoğun bulunduğu kan damarları ve barsak duvarı etkilenir ve rüptür görülebilir.
- **Lizil hidroksilaz enziminde defekt:** Tip 1 ve tip 3 kollajenin lizil rezidülerinde hidroksilasyon azalır. Bu

Temel Bilimler 66. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 050

- **Kollajen sentez bozuklukları:** Skorbüt, osteogenezis imperfekta, Ehler Danlos, Alport, Menkes hastalığı

İLGİLİ NOTLAR

Bazen nota öyle kutular eklemeniz gerekir ki nokta atışı soru yaptırabilsin :)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Seksen yaşındaki erkek hasta inguinal herni operasyonu geçiriyor. İnsizyon yeri akıntı ve enfeksiyon nedeniyle ilk haftada açılan hastanın hikâyesinden beslenme yetersizliği ve buna ikincil C vitamin yetmezliği olduğu öğreniliyor.
Bu olguda, yara iyileşmesinin bozulmasında aşağıdaki maddelerden hangisinin yetersiz sentezlenmesinin etkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Elastin
B) Kollajen
C) Fibrinojen
D) Laminin
E) Hiyalüronan

Doğru Cevap:B

60

Temel Bilimler 66. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 060

- Her bir kollajen zincir her bir üçüncü pozisyonda **glisin** kalıntısından meydana gelir. Üçlemedeki ikinci pozisyon translasyon proçesinde **prolin** veya **lizinden** yapılır. Öncül kollajen olan protokollajenin endoplazmik retikuluma salımı spesifik hidroksilazlarla prolinin hidroksiproline ve lizinin hidroksilizine hidroksilasyonu ile sonuçlanır. **Prolilhidroksilaz kofaktör olarak oksijen** ve **demir**, kosubstrat olarak alfa- ketoglutarat ve elektron verici olarak askorbik asite (C vitamini) gereksinim duyar. Hipoksi ve hipoperfüzyon yara iyileşmesinde **protokollajenin hidroksilasyonunu engeller.**
- Prokollajenin hidroksilasyon basamağının 2 kofaktörü **oksijen** ve **C vitamini**dir. Bunların eksikliğinde kollajen oluşumu azalacağı için **yara iyileşmesi bozulur**. **Askorbik asit eksikliğinde** kollajen çapraz bağ yapamaz ve gerilme kuvveti azalır (skorbit). Bu hastalıkta **prolin** ve **lizin** hidroksilasyon eksikliği oluşur.

- **Ekstrasellüler matriks** dokuların fiziksel yapısını stabilize eden bir iskelet gibi davranır; ayrıca temasta bulunan hücrelerin davranışlarını aktif ve kompleks rol oynayarak düzenler. **Bağlanma proteinleri**, örneğin fibrin ve fibronektin, hücre yüzeyi integrin reseptörlerine bağlanarak ekstrasellüler matrikse bağlantı sağlar
- **Glikozaminoglikan** granülasyon dokusunu yapan temel maddenin büyük bir kısmını oluşturur. Glikozaminoglikanlar proteoglikanları oluşturmak için proteinlerle birleşir. Yarada bulunan ana **glikozaminoglikanlar dermatan** ve **kondroitin sülfat**tır.
- Skar matürasyonu ve kollajen remodelingi ile birlikte proteoglikan içeriği kademeli olarak azalır.
- Pek çok faktör kollajen sentezini etkiler. **C vitamini** (askorbik asit), **TGF-beta, IGF-I** ve **IGF-II kollajen sentezini arttırır**. **IFN-γ** tip I prokollajen mRNA sentezini inhibe ederek, **glukokortikoidler** prokollajen gen transkripsiyonunu inhibe ederek **kollajen sentezini azaltır.**

Kollajenler

Tip	Bulunduğu yerler
1	**Kemik, deri ve tendonlarda** temel yapısal elemandır.
2	Daha çok **kartilajda** bulunur.
3	Dokuya göre oranı değişmekle **birlikte tip 1 ile beraber** bulunur.
4	**Bazal membranlarda** bulunur.
5	**Korneada** bulunan ve korneanın şeffaflığını sağlayan kollajendir.

MATÜRASYON (REMODELLİNG, YENİDEN YAPILANMA)

- **Yaklaşık 3-4 hafta sonra kollajen sentezi azalmaya ve matüre olmaya başlar. Serin proteaz** ve **matriks metalloproteazların (MMP)** en aktif olduğu dönemdir. MMP-1'in etkisiyle kollajen yıkımı ile kollajen sentezi arasında bir denge oluşur.
- İnflamatuvar hücreler azalır; anjiyogenezis azalır ve fibroplazi sonlanır. Yara kuvveti ve taze yaradaki mekanik bütünlük yeni depolanmış olan kollajenin hem miktarı, hem de kalitesi ile belirlenir.
- Yaralanmayı takip eden birkaç haftada yaradaki kollajen miktarı bir platoya ulaşır ancak gerilme kuvveti birkaç ay daha artmaya devam eder.
- **Fibronektin** ve **Tip 3 kollajen** erken matriks iskeletini inşa eder. Bir sonraki belirgin matriks bileşenlerini glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar oluşturur. **Tip 1 kollajen de son matrikstir.**
- Fibroblastlardan salgılanan **fibrillin**, bağ dokusunda bulunan elastik liflerin oluşumu için esansiyeldir.
- **Uyarılmış fibroblastlar** veya **miyofibroblastlar**, hepatik siroz, renal ve pulmoner fibrozis, Dupuytren kontraktürü ve neoplazi ile indüklenen dezmoplastik reaksiyonlar dahil olmak üzere **aşırı fibrozis içeren hastalıklarda bol** miktarda bulunurlar.
- **TGF-beta** yeni kollajen transkripsiyonunu artırır.
- **Yara direnci 1-6 hafta içinde hızla artar ve yaralanmadan sonra 1 yıla kadar bir plato çizer.** Skar matürasyonu ve remodeling yaralanmayı takiben **6-12 ay** devam eder. Skarın mekanik kuvveti asla yaralanmamış dokunun mekanik kuvvetine ulaşamaz.
- Artmış doku **gerilme gücünün** nedeni; yara bölgesine hücre göçünün hızlanması, fibrin pıhtısının daha hızlı temizlenmesi, jelatinaz (özellikle **MMP-9**) aktivitesinin baskılanması ve **ekstrasellüler matriks (ECM)** sentezinin artması ile ilişkilidir. Bu etkiler özellikle **TGF-β ile desteklenen yaralarda** daha belirgindir.

YARA İYİLEŞMESİNİ SAĞLAYAN BİYOLOJİK MEKANİZMALAR

EPİTELİZASYON

- Deri veya mukozada tam kat olmayan (partial-thickness) yaralanmalarda keratinositlerin migrasyonu ve çoğalması ile defektin kapatılmasıdır.
- **Epitelizasyon 1 gün içinde başlar; primer kapatılan yaralarda 48 saat içinde tamamlanır;** ancak daha geniş yaralarda veya belirgin epidermis kaybı olduğu zaman daha uzun sürebilir.
- EGF, TGF-beta, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), PDGF ve IGF-1 epitelizasyonu destekler.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Seksen yaşındaki erkek hasta inguinal herni operasyonu geçiriyor. İnsizyon yeri akıntı ve enfeksiyon nedeniyle ilk haftada açılan hastanın hikâyesinden beslenme yetersizliği ve buna ikincil C vitamin yetmezliği olduğu öğreniliyor.
Bu olguda, yara iyileşmesinin bozulmasında aşağıdaki maddelerden hangisinin yetersiz sentezlenmesinin etkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Elastin
B) Kollajen
C) Fibrinojen
D) Laminin
E) Hiyalüronan

Doğru Cevap:B

KORTİKOSTEROİDLER

- Başlangıçtaki **inflamatuvar hücre sayısını azaltır**. Epitel ve kapiller proliferasyonu yavaşlatır, kontraksiyonu inhibe eder. Bu etkileri özellikle travmadan hemen önce veya iyileşmenin erken döneminde verildiğinde görülür. Yara iyileşmesinin **inflamatuvar evresini engeller**. Steroidler **3., 4. günden sonra** kullanıldıklarında erken dönemdekine göre yara iyileşmesini **daha az etkiler**. Kollajen sentezi dışında epitelizasyonu ve kontraksiyonu da bozar. **Yara enfeksiyonu riskini artırır. Oksijenizasyonu bozmaz.**

SİTOTOKSİK İLAÇLAR

- Kemoterapötik ilaçlar hücresel proliferasyonu inhibe ederek yara iyileşmesini bozar. **Nitrojen mustard, siklofosfamid, metotreksat, kormustin (BCNU)** ve **doksorubisin yara iyileşmesini en fazla bozan ilaçlardır**. Bu ilaçların kullanımının yara oluşumundan **2 hafta sonrasına ertelenmesi yara iyileşmesindeki bozulma miktarını azaltabilir.**

DİYABET

- Yara iyileşmesinin erken inflamasyon aşamasında bozukluk olur. İnsülin eksikliğine bağlı inflamatuvar cevapta meydana gelen bozukluklar sonucu gerilim kuvvetinde ve kollajen birikimindeki azalma **insülin tedavisi** veya **A vitamini** ile düzeltilebilir. **Tip 2 diyabette kollajen sentezi azalmaz. Tip 1**'de glukoz seviyesinden bağımsız yara **kollajen miktarı azalmıştır.**

Hiperglisemi postoperatif enfeksiyon gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür.

- Peroperatif dönemde sıkı glukoz kontrolü ile postoperatif enfeksiyon riski önemli ölçüde azaltılır. Fakat **çok sıkı glukoz kontrolü (80-100 mg/dL) de artmış komplikasyonlar ile ilişkilidir.** Glukozun **makul kontrolü de (120-180)** aynı şekilde etkilidir.

ÜREMİ

- **Üremi** de bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkilidir.

MALNÜTRİSYON

- Protein katabolizması, özellikle **serum albümin seviyeleri 2.0 g/dL'den düşük olduğunda,** yara iyileşmesini geciktirir ve yara açılmasını artırır. Malnütrisyon söz konusu olduğunda enfeksiyon ve yara iyileşmesi sorunlarının çözümünde en

Temel Bilimler 66. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 062

VİTAMİN EKSİKLİKLERİ

Askorbik asid (C vitamini)

- ✓ İnsanlarda yara iyileşmesi için vazgeçilmezdir. Eksikliğinde **prolin hidroksilasyonu bozulur**. Non stabil kollajen lifleri oluşur.

A vitamini

- ✓ İnflamatuvar hücrelerin yara içine göçünde A vitamininin rolü vardır. İnflamasyon fazında **glukokortikoid**lerin veya **insülin eksikliğ**inin meydana getirdiği inhibitör etki A vitamini ile antogonize edilebilir.
- ✓ A vitamini desteği ayrıca **diabetes mellitus, tümör oluşumu, siklofosfamid** ve **radyasyon** tarafından bozulan yara iyileşmesini de düzeltir Lizozomal membran destabilizasyonuna katkıda bulunur.

K vitamini

- ✓ **K vitamini eksikliği, protrombin (F2) ve faktör 7, 9 ve 10'un sentezini sınırlar.** K vitamini metabolizması antibiyotikler tarafından engellenmektedir; kronik veya rekürren enfeksiyonlu hastalarda cerrahi prosedürler öncesi pıhtılaşma parametreleri kontrol edilmesi gereklidir.

E vitamini

- ✓ Membran yapılarını stabilize ettiği için **kollajen sentezini inhibe eder.**

HİPOKSİ

- **Düşük oksijen basıncı yara iyileşmesinin her aşamasını bozar.**
- **Hafif hipoksi, anjiyogenezi uyarmasına rağmen, pO_2 40 mmHg'nın altına düştüğü zaman anjiyogenez de bozulur.**
- Yara dokusunda oksijen konsantrasyonunun arttırılması kollajen sentezini ve yara gerilim kuvvetini arttırır.

SİGARA

- Sigara içilmesi ve tütün ürünlerinin tüketilmesi **periferik vazokonstriksiyon ve yara kan akımında %30-40 oranında azalmaya neden olur**. Yüksek serum karbon monoksit seviyeleri oksidatif hücresel metabolizma için gerekli olan enzim sistemlerini inhibe eder.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Seksen yaşındaki erkek hasta inguinal herni operasyonu geçiriyor. İnsizyon yeri akıntı ve enfeksiyon nedeniyle ilk haftada açılan hastanın hikâyesinden beslenme yetersizliği ve buna ikincil C vitamin yetmezliği olduğu öğreniliyor.
Bu olguda, yara iyileşmesinin bozulmasında aşağıdaki maddelerden hangisinin yetersiz sentezlenmesinin etkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Elastin
B) Kollajen
C) Fibrinojen
D) Laminin
E) Hiyalüronan

Doğru Cevap:B

Temel Bilimler 66. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 101

İKLERİ, TANI-TEDAVİ (devamı)

C vitamini (Askorbik asit)

Kollajen sentezinde, prekollajende, prolin ve lizinin hidroksilasyonu için önemlidir. Kollajenin normal sentezi için askorbik asid gereklidir. Damar duvarındaki kollajen bütünlüğünü sağlar. Bunun yanında; nörotransmitter metabolizmasında (dopaminin norepinefrine, triptofanın seratonine dönüşümünde), kolesterol metabolizmasında ve karnitin biyosentezinde de yer alır.

- Metalloenzimlerin kofaktörüdür ve potent bir antioksidan maddedir.
- Demir absorbsiyonunu artırır, demirin transferinden ferritine transportunu sağlar ve tetrahidrofolik asit oluşumunu sağlayarak immünolojik ve hematopoietik sisteme katkıda bulunur.
- C vitamini kalsiyum, tiamin, riboflavin, folik asit gibi mineral ve vitaminlerin daha iyi kullanımını sağlar.
- İnsanda tek kaynak diyettir, vücutta depolanmaz.
- Kaynaklar; meyve ve meyve suları, biber, çilek, kavun, domates ve yeşil yapraklı sebzelerdir. İnek sütü C vitamininden fakirdir.
- Enfeksiyonlar, ishal, sigara ve dumanı C vitamini ihtiyacını arttırır.
- Kolaylıkla okside olur ve gıdaların işlenmesi ve ısı ile hızla bozulur.

Tanı; Klinik, beslenme öyküsü ve radyolojik bulgular
Tedavi; **C vitamini içeren gıdalar, preparatlar**

- Ürolitiyazis veya demir depolanmasına neden olan hemakromatozis veya talasemi gibi hastalığı olanlarda yüksek doz C vitamininden kaçınılmalıdır.

C Vitamininin Tedavide Kullanılabildiği Hastalıklar

- Yenidoğanın geçici Tirozinemisi (Enzim aktivatörüdür), Tirozinemi Tip 3,
- Hawkinsinüri
- Geçici fenilalaninemi
- Alkaptonüri (Antioksidan)
- Chediak-Higashi Sendromu
- Demir eksikliği anemisi (Demir emilimini arttırır)
- Kawasaki Hastalığı
- Antioksidan olarak
- Methemoglobinemi

Toksikasyon; Ürikozüri, okzalat taşları, G6PD eksikliği hemolizi, bebeklerde rebound skorbüt, glukozüri testi yalancı pozitifliği, hematokezya testi yalancı negatifliği

Eksikliği;

- Vakaların çoğu 6-24 ay arasındadır.
- Skorbüte neden olur. Skorbütte, cilt, kıkırdak, diş, kemik ve kan damarlarındaki bağ doku ve kollajenin oluşumu bozulmuştur.
- Kanamaya eğilim artmıştır. Peteşi, purpura, ekimoz, hematüri, melena, orbital veya subdural hematom, epistaksis görülebilir.
- Dişler; Dentin oluşumu bozuk ve dişler gevşek tutunur, diş etleri kabadır, dişler ilk çıkmaya başladığında uçları mavimsidir, mukozalarda şişlik olur.
- **Kemikler;**
  - ✓ Uzun kemiklerde osteoblastların normal osteid yapımı bozularak, enkondral kemik yapımı bozulur.
  - ✓ Kolay kırılan kemikler, sternal çökme
  - ✓ Korteks incelmiş ve periost gevşektir, subperiostal kanama görülür. Özellikle femur ve tibia ucunda sıktır.
  - ✓ Oteomiyelit veya artriti taklit edebilir.
  - ✓ Kostokondral birleşim bölgelerinde "rozari"ler görülür, rozariler ağrılıdır ve köşeleri, raşitik rozarilerden daha keskindir.
- Progresif irritabilite, subfebril ateş, iştahta kaybolma, bacaklarda şişlik (diz ve ayakbileğinde daha belirgin)
- Kas-iskelet ağrısı ve jeneralize hassasiyet nedeniyle çocuklar ayakları oynatılırken veya bez değiştirme sırasında çok huzursuz olurlar. Ekstremite ağrıları psödoparaliziye neden olur. Çocuklar tipik olarak "Kurbağa pozisyonu" alırlar. Kalça ve dizler semifleksiyonda, ayaklar dışa rotasyondadır.
- Demir absorbsiyonunun bozulmasına ve eşlik eden folik asit ve B12 eksikliğine bağlı olarak anemiye neden olabilir.
- Yara ve kırık iyileşmesi gecikmiştir.
- Saç folliküllerinde hiperkeratoz
- Skorbütte jeneralize nonspesifik aminoasidüri varken, plazma aminoasit düzeyleri normaldir.

Radyolojik bulgular

- Uzun kemiklerin şaftlarında (trabeküler atrofiye bağlı), epifiz merkezlerinde buzlu cam görünümü vardır ve beyaz bir halka ile çevrelenmiştir.
- Korteks incelmiş ve yoğunlaşmıştır. Bu da diyafiz ve epifizde "kalem ucu" görünümüne neden olur.
- Metafiz bulguları
  - ✓ İrregüler ama keskin beyaz çizgisel hat (Frankel hattı)
  - ✓ Beyaz çizgi altındaki rarefaksiyon bölgesi (Trümmerfeld zonu)
  - ✓ Beyaz çizgi bazen uzayarak kortekse ulaşabilir (Pelkan spur)
- Subperiostal kanama başlangıçta radyolojik olarak görülmez, ancak kan rezorbe olduktan sonra, kalsifikasyon hattı şeklinde görülür.
- Epifizyal ayrılma olabilir.
- Kemik iliğinde jelatinöz transformasyon görülebilir.

Metabolik hastalıklarda vitamin tedavileri

- **B12 vitamini:** Metilmalonik asidüri
- **Biyotin:** Propiyonik asidemi, Biyotinidaz yetersizliği (Holokarboksilaz yetmezliği)
- **Tiamin (B1 vitamini):** Mapple syrup urine disease (MSUD)
- **Riboflavin (B2 vitamini):** Glutarik asidüri Tip I-II
- **C vitamini:** Yenidoğanın geçici tirozinemisi, Hawskinüri, Tirozinemi tip III, Chediak-Higashi hastalığı, Kawasaki hastalığı, Demir eksikliği anemisi
- **B6 vitamini:** Homosistinüri I
- **Niasin:** Hartnup Hastalığı

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Seksen yaşındaki erkek hasta inguinal herni operasyonu geçiriyor. İnsizyon yeri akıntı ve enfeksiyon nedeniyle ilk haftada açılan hastanın hikâyesinden beslenme yetersizliği ve buna ikincil C vitamin yetmezliği olduğu öğreniliyor.
Bu olguda, yara iyileşmesinin bozulmasında aşağıdaki maddelerden hangisinin yetersiz sentezlenmesinin etkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Elastin
B) Kollajen
C) Fibrinojen
D) Laminin
E) Hiyalüronan

Doğru Cevap:B

Tablo 7-2. Suda çözünen vitaminlerle ilgili bazı klinik durumlar (devamı)

VİTAMİN ADI	HASTALIK ADI
FOLİK ASİT	➢ **Megaloblastik anemi:** ✓ Folik asit eksikliği, **büyüme gecikmesi** ve **megaloblastik anemi**yle karakterizedir. ✓ Başlıca, **yetersiz alım** sonucu gelişir (**keçi sütü ile beslenen bebeklerde**). **Gereksiniminin artması** (örnek: gebelik ve süt verme), ince bağırsaklardaki bir patoloji, alkolizm veya **dihidrofolat redüktaz inhibitörleri** (örnek: metotreksat) gibi ilaçlar nedeniyle gelişebilir. ✓ **İlk sonucu** hücrelerin DNA sentezi ve bölünme yeteneğinin yok olmasına neden olan, pürin ve timidin sentezinin azalması sonucu gelişen **megaloblastik anemidir.** Hücreler bölünürken **S-fazında kalırlar** ve buna bağlı olarak özellikle hızlı bölünen hücrelerde **megaloblastik değişiklikler** oluşur. DNA sentezinde blokaja bağlı olarak **eritrositlerde matürasyon bozulur. Makrositer ve frajil membranlı eritrositler** oluşur. **Lökopeni** ve **lökositlerde hipersegmentasyon** bulunur. ✓ Periferik yaymada **beş-altı lobüllü çekirdeği olan lökositlerin** görülmesi tanı koydurucudur. ✓ Tedaviye başlamadan önce megaloblastik aneminin sebebi incelenmelidir. Çünkü vitamin B12 eksikliği de bu hastalığın belirtilerini gösterir. ➢ **Folat eksiliği ve nöral tüp defektleri:** ✓ Nöral tüpün fötal hayatın erken dönemde gelişimi kritik olarak folik asit varlığına bağlıdır. Yeterli miktarda folat döllenme döneminde alınıyor olmalıdır. ➢ **Hiperhomosisteinemi:** ✓ Homosistein artışı **kardiyovasküler hastalıklara** neden olan ateroskleroz, hipertansiyon ve tromboza neden olur. **Folat, vitamin B12** ve **piridoksal fosfat eksiklikleri hiperhomosisteinemiye** yol açabilir. - **Homosistein...Metiyonin** (Metiyonin sentaz için **folat** ve **vitamin B12**) - **Homosistein...Sistatiyonin** (Sistatiyonin sentaz için **piridoksin**) gereklidir.
VİTAMİN B12	• Diğer suda çözünen vitaminlerden farklı olarak **karaciğerde** önemli miktarda **depo edilir.** • Kısmi veya tam olarak **midesi çıkarılmış kişilerde (intrensek faktör eksikliği)** B12 eksikliğine bağlı olarak **klinik belirtilerin görülmesi bir kaç yıl alır** ve bu kişilerde artık vitamin emilimi olmaz. • Vitamin B12 yalnızca **mikroorganizmalar** tarafından sentezlenir, bitkilerde bulunmaz. **Sıkı vejeteryan** diyetle beslenen kişilerde **eksikliği** görülebilir. **Diyetsel eksikliği nadiren gelişir.** İnce bağırsaklardan vitamin **emilimi bozukluğu** olan hastalarda eksikliğin görülmesi çok daha yaygındır. • Bu hastalarda **megaloblastik anemi** ve **nöropati** gelişir. • **Malabsorbsiyon** tanısında ise **Schilling testi** kullanılabilir. ➢ **Pernisiyöz Anemi:** ✓ **İF sentezinden sorumlu** olan midedeki **pariyetal hücrelerin otoimmün harabiyeti** sonucu gelişir. ✓ Normal olarak, diyet yoluyla alınan vitamin B12 duodenumda intrensek faktöre bağlanır. ✓ Kobalamin-intrensek faktör kompleksi bağırsaklarda ilerler ve terminal ileum mukoza hücrelerinin yüzeyinde bulunan **İF reseptörlerine bağlanır.** ✓ **İF-B12 kompleksi, reseptör aracılığı** ile **emilir** ve bağırsak mukoza hücresinde İF'den ayrılır. ✓ Bağırsaklardan yeni emilen B12 vitamini **transkobalamin-2** ile dokulara taşınır. ✓ **İntrensek faktör eksikliği**, vitamin **B12'nin emilimini engeller.** Bu durum pernisiyöz anemiyle sonuçlanır. • Kobalamin eksikliği olan hastalar genellikle anemiktirler, ancak hastalığın gelişiminden sonra **nöropsikiyatrik bulgular** gösterirler. Bu hastalıkta **5P bulgusu (Pansitopeni, Periferik nöropati, Posterior kort nöropatisi, Papiller atrofi, Pernisiyoz anemi)** görülür. • **Tek başına folik asit verilmesi** hematolojik anormallikleri düzeltir ve **B12 eksikliğini maskeler.** • Daha sonra ciddi nörolojik bozukluk ve patolojiye yol açabilir. • Bu nedenle **megaloblastik aneminin sebebi** tam olarak **belirlenmeden** tek başına **folik asitle tedavi edilmemelidir.**
VİTAMİN B6	➢ **Piridoksin Eksikliği:** ✓ Piridoksin gereksinimi, **diyetle fazla protein alınmasıyla artar.** ✓ **İzoniazit,** piridoksal fosfatla inaktif bir türev oluşturarak eksikliğine yol açabilir. ✓ **D-penisilamin** gibi şelatlayıcı ajanlar eksikliğe yol açabilir. ✓ Vitamin B6 miktarı düşük mamalarla beslenen yeni doğanlarda, **doğum kontrol hapı alan kadınlarda** ve **alkoliklerde** eksikliği gelişebilir. ✓ **Eksiklik belirtileri,** daha çok SSS metabolizmasında ortaya çıkar. ✓ **ÇOCUKLARDA; konvülsiyon, aşırı hassasiyet** olarak kendini gösterir. - Bunun nedeni **glutamat dekarboksilaz aktivitesinde azalma** ile beyinde **GABA azalmasıdır.** - Ayrıca periferik nörit de oluşur. - Sebebi belirlenemeyen süt çocuğu konvülziyonlarında, ayırıcı tanıda piridoksin eksikliğine bağımlı konvülsiyon düşünülmelidir. ✓ **YETİŞKİNDE;** dermatoz, **anemi,** kas distrofisi, keylozis, glossit, okzalüri, homosistinüri, mesane taşları, hiperglisemi, gebelerde bulantı kusma görülür. - Aneminin nedeni **δ-aminolevülinik asit (ALA) sentaz eksikliğine bağlı hem sentezi bozulmasıdır.** - Hastalarda yeterli demir bulunmasına rağmen **sideroblastik anemi** ortaya çıkar. • Piridoksin, AST ve ALT gibi transaminazların kofaktörüdür. Dolayısıyla piridoksin **eksikliğini saptamada eritrosit AST enzim aktivitesi** tayin edilir. • Piridoksal fosfat, **steroit hormonların** etkisinin sonlandırılmasında önemli rol alır. Bunu, **hormon- reseptör kompleksinin DNA'ya bağlanma bölgesinden ayrılmasını** sağlayarak **düzenler.**
ASKORBİK ASİT	➢ **Skorbüt:** ✓ Askorbik asit eksikliğine bağlı görülür. ✓ Özellikle **hidroksiprolinden fakir** yetersiz bir **kollajen** sentezlenir. ✓ Deri ve mukozalara kanama, **diş eti kanaması,** dişlerde gevşeme, mavi renk alma ve dişlerin kaybı, kemikleşmenin durması, **yara iyileşmesinde gecikme** görülür. ✓ **Kostakondral kıkırdak bileşiminde dikensi çıkıntılar** tipik fizik muayene bulgusudur. ✓ **Periost altına kanama,** daha çok alt ekstremitelerde olduğundan çocuklar ayakları oynatılırken veya bez değiştirme sırasında çok huzursuz olurlar (Şekil 6-11). ✓ Ekstremite ağrıları **psödoparaliziye** neden olur, çocuklar tipik olarak **"kurbağa pozisyonu"** alırlar.

Temel Bilimler 66. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 227

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Seksen yaşındaki erkek hasta inguinal herni operasyonu geçiriyor. İnsizyon yeri akıntı ve enfeksiyon nedeniyle ilk haftada açılan hastanın hikâyesinden beslenme yetersizliği ve buna ikincil C vitamin yetmezliği olduğu öğreniliyor.
Bu olguda, yara iyileşmesinin bozulmasında aşağıdaki maddelerden hangisinin yetersiz sentezlenmesinin etkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Elastin
B) Kollajen
C) Fibrinojen
D) Laminin
E) Hiyalüronan

Doğru Cevap:B

Temel Bilimler 66. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 019

Kollajen Fibriller

- **Bağ doku**larında **en çok** bulunan lif ve insanda **en fazla** bulunan **protein**dir.

Temel Bilimler 66. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 019

- **Hidroksiprolin** ve **hidroksilizin kollajen sentez**i esnasında **GER** içinde gelişmekte olan kollajen polipeptitlerindeki, **lizin** ve **prolin**in **hidroksilasyon**unun bir **ürünü**dür.
- Bu **hidroksilasyon**dan sorumlu **enzim**lerin **kofaktörü** O_2, Fe^{+} ve **C vitamin**idir. **Skorbüt** hastalığında **hidroksilasyon gerçekleşmediği** için **kollajen immatür** olup **damar** duvarı **frajilitesi artar** ve **kanama**ya **eğilim** oluşur.
- **Ehler Danlos** sendromunda **kollajen** defekti olup **hiperelastisite** ve eklem hipermobilitesi izlenir.
- **Osteogenezis İmperfekta**da **Tip 1 kollajen defekti** vardır (**mavi sklera, işitme kaybı, multipl fraktür,** dentinogenezis imperfekta).

Vücutta En Bol Bulunan Kollajen Tipleri

- **Tip 1** kollajen**:** Cilt, **kemik**, kornea stroması, sklera ve **tendon**da
- **Tip 2** kollajen**: Kıkırdak**, vitröz cisim ve **embriyonik doku**larda
- **Tip 3** kollajen**: Düz kas** ve **damar duvarı**nda
- Tip 4 kollajen: Bazal laminada

Kollajenlerin Fonksiyonel Sınıflandırılması

- Uzun fibriler kollajen - Tip 1, 2, 3, 5, 11 kollajen
- **Lif**lerle **ilişkili** kollajen - Tip 9, 12, 14, 16, 19, 20 kollajen
- **Ağ** oluşturan kollajen - **Tip 4** kollajen
- Tutturucu lif kollajen - Tip 7 kollajen

Uzun Lifçik Oluşturan Kollajenler (Fibriler Kollajenler)

- **Elektron mikroskobu**nda net görülebilen **lifçik**ler halinde **bir araya** gelirler.
- **Tip I (miktar** ve **dağılım**ı **en fazla), II, III, V** ve **XI kollajen**dir.
- **Kesintisiz glisin-prolin-hidroksiprolin tekrar**ları ile karekterizedir.
- Dokularda klasik kollajen lifler olarak adlandırılan ve **kemik, dentin, tendon, organ kapsül**leri ile **dermis** gibi yapıları oluşturan bileşenler halinde bulunur.

Lifçikle İlişkili Kollajenler (FACIT)

- Tip IX, XII ve XIV, XVI, XIX, XX **kollajen olup F**ibril-**A**ssociated **C**ollagens with **I**nterrupted **T**riple olarak bilinir.
- **Kollajen lifçik**lerini **birbirine** ve **ECM**'nin başka bileşenlerine bağlayan kısa yapılardır.

Ağ Oluşturan Kollajenler

- **Bazal lamina**nın yapısal bileşenini oluşturan, **ağ** şeklinde olan **tip IV kollajen**dir (Patolojide **Tip IV**, VIII ve X ağ oluşturan kollajenlerdir).

Tutturucu Lifçik Kollajenler

- **Kollajen lif**lerini **bazal laminaya** bağlayan **tip VII kollajen**dir.

Kollajen sentezinde **C vitamin**in özel yeri ve **skorbüt** hastalığı **BOLD** anlatılmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. Germ hücreli testis tümörleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Prepubertal tip tümörlerin komşu parankiminde in situ germ hücreli neoplazi görülür.
B) Kriptorşidizm en önemli risk faktörlerinden biridir.
C) Erişkin çağda görülen yolk sac tümörlerin çoğunluğu, mikst germ hücreli tümör bileşeni olarak görülür.
D) Germ hücreli tümörlerin moleküler incelemesinde, 12. kromozomun kısa kolunda reduplikasyon saptanır.
E) Nonseminomatöz germ hücreli tümörler, seminomatöz tümörlere göre daha agresif klinik gidiş gösterirler.

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 67. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 355

rması

Germ Hücreli Tümörler

- **Noninvaziv germ hücreli neoplazi**
  - Germ hücreli neoplazi in sutu
  - Gonadoblastom
- **Germ hücreli neoplazi insitu'dan gelişenler**
  - Seminom
  - Embriyonel karsinom
  - Yolk sac tümor, postpubertal tip
  - Koryokarsinom
  - Teratoma, postpubertal tip
- **Germ hücreli neoplazi insitu'dan gelişmeyenler**
  - Spermatositik tümör
  - Teratoma, prepubertal tip
  - Yolk sac tümör, prepubertal tip

Seks Kord Stromal Tümörler

- Sertoli hücreli tümör
- Leydig hücreli tümör

Lenfoma

- Germ hücreleri totipotent hücrelerdir.
- Germ hücreleri undiferansiye olursa seminom, somatik hücreye dönüşürse teratom, endoderme dönüşürse endodermal sinüs tümörü, ektoderme dönüşürse embriyonel karsinom, trofoblasta dönüşürse koryokarsinom ortaya çıkar.

Germ Hücreli Tümörler

Seminom

- **En sık** görülen germ hücreli testis tümörüdür.
- Pik insidansı 4.dekaddır. Ağrısız testiküler kitle olarak ortaya çıkar.
- **En radyosensitif** testis tümörüdür.
- **Disgerminom**un erkekteki karşılığıdır
- **En sık klasik subtipi görülür. Ancak en iyi prognozlu olan ve ileri yaşta görülen varyantı spermatositik tümördür.** Sıklıkla **pür form** olarak meydana gelir.
- Kriptorşidizmde en sık gelişen tümördür.
- **Seminom OCT3-4(+)/PLAP(+)/cKİT(+)/Nanog(+), podoplanin(d2-40)** eksprese eder. Sitokeratin ile negatif reaksiyon verir.
- Makroskobide lobüle yüzey alanı vardır. Genelde **kanama, nekroz içermez ve tunika albugeniaya nüfuz etmez.**
- **Histolojide yuvarlak-polihedral hücre zarı, şeffaf sulu sitoplazma, 1-2 nükleolus içeren belirgin nükleoller** görülür. Ayrıca **lenfositik infiltrasyonu, fibröz septalar** görülür. Granülom içerebilir. Sitoplazmada değişken oranda **glikojen** içerir.
- Az oranda **beta-HCG** yükselebilir (Kaynağı sinsityotrofoblast).

Spermatositik Tümör

- **Nadir** görülür. Diğer germ hücreli tümörlerin aksine, genellikle ileri yaşta (çoğunlukla **65 yaş üzeri**) ortaya çıkar. **Yavaş büyüyen, metastaz yapmayan** bir tümördür ve **cerrahi rezeksiyonla** tedavi edildiğinde **prognozu mükemmeldir.**
- Morfolojik olarak seminomu kısmen andırsa da **kökeni** ve **patogenezi tamamen farklıdır.** Spermatositik tümörler **germ hücreli neoplazi in situ (GCNIS) ile ilişkili değildir, izokromozom 12p içermez** ve bunun yerine karakteristik olarak **kromozom 9q kazanımı** gösterir; bu bölgede yer alan **DMRT1 geni,** cinsiyet belirlenmesi ve gonadal gelişimde rol oynar.
- Seminomanın aksine, spermatositik tümörde **inflamatuvar infiltrasyon** ve **sinsityotrofoblastlar** bulunmaz, **ekstratestiküler yerleşim göstermez** ve **diğer germ hücreli tümörlerle birlikte izlenmez.** Çok nadir olgularda **sarkomatoz dönüşüm** gelişebilir. İmmünohistokimyasal olarak **KIT** ve **SALL4** pozitiftir.

İLGİLİ NOTLAR

İlk bakışta insanı biraz korkutan ama esas olarak yakın zamanlı çıkmış bir sorunun devamı olan soru. Prepubertal tipler İTGHN zemininden gelişmiyorsa neden komşu parankiminde İTGHN olsun :)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Matür B lenfositlerin yüzeyinde bulunan ve Epstein - Barr virusunun bağlanarak hücreye girişine olanak tanıyan reseptör aşağıdakilerden hangisidir?

A) CD3
B) CD8
C) TdT
D) CD7
E) CD21

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 68. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 027

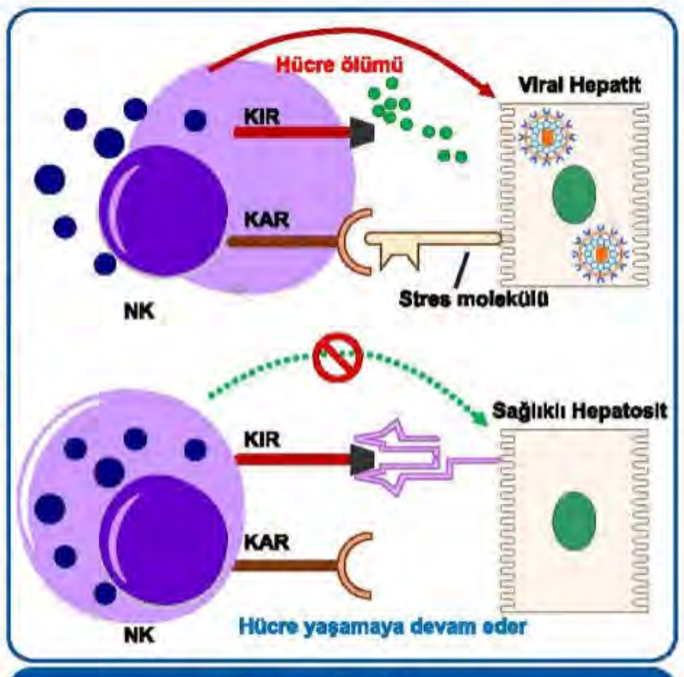
27

B lenfositler

- Periferik lenfosit popülasyonunun %10-20'sini oluştururlar. **Kemik iliği** ve **lenf nodunda** olgunlaşırlar.
- **CD20, CD19 ve CD21 (EBV reseptörü) pozitiftirler.**
- **Lenf nodunda süperfisyel kortekste (folliküllerde), dalakta beyaz pulpada yerleşirler**.
- Bir araya gelip "lenfoid follikül" denilen toplulukları oluştururlar. **Matür ve uyarı almamış B lenfositlerinin oluşturduğu follikül "primer follikül"dür.** Uygun uyarı ile plazma hücrelerine dönüşürler.
- Plazma hücresine dönüşürken çeşitli aşamalardan (sentroblast, immünoblast) geçerler. Şeffaf görünümlü çekirdeklerden dolayı lenfoid follikülün ortasında açık renkli bir zon oluşur. Bu zona **germinal merkez**; uyarı almış, **germinal merkezi bulunan folliküllere de sekonder** ya da reaktif follikül denir.
- T lenfositlerinden farklı olarak işlenmemiş "ham" antijeni, yüzey immünglobülinleri ile tanırlar. Ancak plazma hücresine dönüşebilmek için yine de CD4 lenfositine bağlanmak zorundadır.
- T helper ile B lenfosit arasındaki iletişim **CD40 (TNF-reseptör ailesinden)** üzerinden sağlanır. T lenfositlerinde bu bağlantıyı sağlayan reseptör proteinin doğumsal eksikliğinde B lenfosit transformasyonu gerçekleşemez ve **Hiper IgM sendromu** oluşur (Bak. İmmün yetmezlik durumları).
- Matür bir B lenfositin yüzeyinde **IgM** ve **IgD (B cell reseptörü-BCR)** bulunur.

Natural Killer (NK Hücreleri)

- Periferik kan lenfositlerinin %10-15'ini oluştururlar. Normal lenfositlerden daha büyüktürler ve sitoplazmalarında **azurofilik granüller (lizozom keseleri)** içerirler. Öncesinde **antijene karşı duyarlı hale gelmeden** veya getirilmeden yabancı hücrelere saldırabilirler.
- Üzerlerinde bulunan iki reseptör önemlidir. Birisi hedef hücre antijenik yapılarını tanıyan ve NK hücresini uyaran iyi tanımlanmamış bir reseptörken **(KAR-Killing aktive reseptör)**, diğeri **"killing inhibitör reseptör - KIR"** denilen ve normalde **class I** moleküllere bağlanıp NK hücresinin aktivasyonunu engelleyen bir reseptördür. **Yani class I'e bağlanınca inhibe olur.**
- **Viral enfeksiyon ve kanserlerde** class I yüzey molekülündeki değişim bu inhibisyonu ortadan kaldıracağından NK hücreleri hedef hücrede **sitolize yol açarlar.** CD16 **(IgG'nin Fc kısmı için reseptör-ADCC)** ve CD56 pozitiftirler. Ayrıca makrofaj aktivatörü olan **IFN-gama salgılarlar.**



NK Hücre Fonksiyonu

Makrofajlar

- Mononükleer fagositik sistemin hücreleridir. Kemik iliği kaynaklıdır. Kanda monosit, dokuda makrofaj olarak bulunur.
- Makrofajların üzerlerinde antijen karşılamak için **CD 14** ve **Toll like reseptör** vardır **(non-opsonin tanıma molekülü)**.
- **Makrofajları aktive edici maddeler;** IFN-gama, endotoksinler, fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinleri ve çeşitli medyatörlerdir.

Dokularda Bulunan Makrofaj Orijinli Hücreler

Kupffer hücresi	Karaciğer
Histiositler	Akciğer, diğer dokular
Mikroglia	Santral sinir sistemi
Osteoklast	Kemikler
Sinüs histiositi	Dalak ve lenf nod sinüsleri
Mezengial hücre	Böbrek
Retina pigment epiteli	Retina

- IL-2, IL-12, TNF, IFN-gama gibi sitokinler **makrofajların dev hücrelere dönüşümünü uyarır.**
- Kendileri de bazı ürünler salgılayıp **doku destrüksiyonu, anjiyogenez ve fibrozise yardım eder.**

İLGİLİ NOTLAR

Nokta atışı bir referans daha...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Matür B lenfositlerin yüzeyinde bulunan ve Epstein - Barr virusunun bağlanarak hücreye girişine olanak tanıyan reseptör aşağıdakilerden hangisidir?

A) CD3
B) CD8
C) TdT
D) CD7
E) CD21

Doğru Cevap:E

Replikasyon basamakları:

- Virüs taneciğinin hücre zarına **tutunması**
- Virüsün hücre içine **penetrasyonu**
- Viral genomun **kapsidden sıyrılması**
- **Viral ürünlerin sentezi**
  - **Erken** viral **mRNA** sentezi
  - **Erken** viral **protein** (replikasyon enzimleri) sentezi
  - **VIRAL GENOM REPLIKASYONU**
  - **Geç** viral **mRNA** sentezi
  - **Geç** viral **protein (kapsid)** sentezi
- Progeni viriyon derlenmesi
- Hücreden virüsün salınması

Konak Hücreye Tutunma

- Replikasyon aşamasında **ilk olay** hedef hücreyi tanıma ve bağlanmadır.
- **Viral tutunma proteinleri** (Viral attachment protein, VAP); zarfsız virüste **kapsid proteinleri**, zarflı virüste **zarf glikoproteinleridir.**
- Virüslerin tutundukları reseptörlerin primer fonksiyonlarının, virüslerle hiçbir ilişkisi yoktur. **Reseptörler virüslere spesifik değildir.**

Viral tutunma proteinleri

- Rhinovirüs ⟶ VP1-VP2-VP3
- Adenovirüs ⟶ **Fiber protein**
- Rotavirüs ⟶ VP4, VP7
- Reovirüs ⟶ σ-1 (sigma-1)
- Kuduz ⟶ **G protein**
- HIV ⟶ **gp120**
- Epstein-Barr virüs ⟶ gp350 ve gp220
- Kızamık ⟶ **Hemaglütinin**
- Influenza A ⟶ **Hemaglütinin**

Viral reseptörler

Virüs	Reseptör	Hücre veya doku
HIV	CD4 molekülü	Yardımcı T lenfositleri
Epstein-Barr virüsü	**C3d** Kompleman reseptörü CR2 (CD21)	B lenfosit
Sitomegalovirüs	Heparan sülfat	
Reovirüs	Beta-adrenerjik reseptörler	Miyokard hücreleri
Kuduz virüsü	**Asetilkolin** reseptörleri	Sinir dokusu
B19 parvovirüs	Eritroblast P antijenleri (globosid)	Eritroid öncü hücreler
Poliovirüs	İmmünoglobülin süperailesi proteini, CD155	Epitel hücreleri
Birçok virüs	Fc reseptörleri	Monosit ve makrofajlar; ilişkili hücreler
Hepatit B	Polimerize albümin, IL-6 reseptörü, IgA reseptörleri, sodyum taurokolat kotransport peptid (NTCP)	
Kızamık	CD 46, siyalik asit, nectin 4 (PVRL-4), CD150 (SLAM)	
HCV, P. vivax	CD 81	
Echovirüs	İntegrin (VLA-2)	
Herpes simpleks (Glikoprotein C)	Fibroblast growth faktör ve heparan sülfat, nectin-1 ve 2	
Adenovirüs	Coxsackie - Adenovirüs reseptörü (CAR)	

Temel Bilimler 68. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 170

- Virüsler, normal hücresel fonksiyonlara hizmet etmek için düzenlenmiş olan hücre yüzey moleküllerini kendilerine reseptör olarak kullanırlar.
- Bir virüs farklı hücrelere, bunlarda bulunan ortak reseptörler aracılığıyla tutunabilir. Örneğin, **influenza virüsün** tutunduğu **siyalik asit reseptörleri** bir çok farklı hücrede bulunur.
- Bir virüs farklı hücrelerde farklı reseptörlere bağlanabilir. Örneğin EBV, B lenfositlerde **CD21'e** (CR2), solunum yolu epitel hücrelerinde ise avb3, avb5 ve a5b1 **integrinlere** tutunur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. Aşağıdakilerden hangisinin IgG4 ile ilişkili olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Mikulicz hastalığı
B) Riedel tiroiditi
C) İdiyopatik retroperitoneal fibrozis
D) Otoimmün pankreatit
E) Hipertrofik skar

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Deri**
  - Parmaklar ve üst ekstremite distalinde başlar. Deride diffüz sklerotik atrofi oluşturur. Uzun sürede proksimale ilerleme gelişir.
  - **İlk bulgu parmakların derisinde simetrik ödem ve kalınlaşma veya Raynaud's fenomeni iledir (en sık klinik bulgu, %70 hastada).**
  - Zamanla **deride diffüz sklerotik atrofi** gelişir. Deride kollajen artar, epidermis incelir, deri eklerinde atrofi, deri damarlarında kalınlaşma ve fokal ve nadiren **diffüz subkutan kalsifikasyonlar (özellikle CREST sendromunda)** saptanır. Zamanla iskemik ülserler ve hatta **otoampütasyonlar** izlenir. Yüzde **maske yüz** görünümüne neden olabilir.
- **Sindirim sistemi**
  - %90 tutulur. Progressif atrofi ve kollajenöz, fibröz doku gelişimi saptanır.
  - **En ağır olarak özofagus (distal 2/3) etkilenir. Bu yüzden motilite bozukluğu nedeniyle Barrett metaplazisi gelişebilir. Darlıklara bağlı disfaji** ve GÖRH zemininden **Barrett özofagus** gelişebilir. Ayrıca ince bağırsakta **mikrovllus kaybı** nedeniyle **malabsorbsiyona** neden olur.
- **Eklem**
  - Erken dönemde sinovit, geç dönemde fibrozis olur. Eklem yıkılımı yaygın değildir.
- **Böbrek**
  - Olguların 2/3'ünde tutulur. 150 – 500 µm çapında interlobüler arterlerde **intimal hücrelerde kalınlaşma ve konsantrik hücre proliferasyonu** görülür. Histoloji hipertansif damar hastalığına benzese de değişikliklerin sadece bu çap aralığındaki damarlara spesifik olması ayırt ettiricidir. %30 hastada hipertansiyonla beraber olur. RNA polimeraz 3 antikoru Sklerodermada akut başlangıç, malignite ve renal krizle ilişkilidir.
- **Akciğer**
  - Olguların %50'sinde tutulum bulunur. **Pulmoner hipertansiyon ve interstisyel pulmoner fibrozis** ileri dönemde gelişir. **En sık ölüm nedenidir** (Dahiliyede ölüm nedenleri pulmoner arteriyal hipertansiyon, pulmoner fibrozis, gastrointestinal tutulum ve kardiyak hastalık olarak geçmektedir).
- **Kalp**
  - Effüzyonlu perikardit ve mikrovasküler hasarın yol açtığı iskemi sebepli (kardiyak Raynaud) miyokardiyal fibrozis olguların %33'ünde izlenir.
- **Sklerodermanın iki alt grubu vardır:**
  - **Diffüz skleroderma:** Yaygın kutanöz ve erken visseral tutulum, hızlı progresyon ile karakterizedir. **DNA topoizomeraz 1 (anti-Scl 70) antikorları** spesifiktir. **Pulmoner fibrozis ve periferik vasküler hastalığa** yakalanma riskini yükseltir.
  - **Lokalize skleroderma: CREST sendromu** (kalsinozis, Raynaud fenomeni, özofageal dismotilite, sklerodakti ve telenjiektazi). Minimal deri tutulumu (tipik olarak parmaklar, ön kol ve yüzde) ve geç visseral tutulumla gider ve yavaş seyir ile karakterizedir. **Antisentromer antikorlar** spesifiktir.

MİKST KONNEKTİF DOKU HASTALIĞI

- SLE, otoimmün miyozit ve skleroderma özelliklerini kısmen taşır.
- **Ribonükleoproteinlere (U1 RNP**) karşı yüksek ANA titresi saptanır (Anti-SM ve çift iplikli DNA antikorları içermez).
- Genelde **parmaklarda sinovit, Raynaud fenomeni, miyozit ve böbrek tutulumu** ile ortaya çıkar.
- **Renal steroidlere cevap verir.** Hastalar 30-60 yaş arasında, %80 kadındır.
- Pulmoner hipertansiyon ve böbrek tutulumu ölüm nedenidir.

IGG$_4$ İLE İLİŞKİLİ HASTALIK

- IgG4 üreten plazma hücreleri, ve T lenfositlerin dokuda infiltrasyon gösterdiği, **storiform fibrozis**, obliteratif flebit ve artmış serum IgG4 ile karakterize bir hastalıktır. fibrosis, obliteratif flebit ile karakterize bir hastalıktır

Temel Bilimler 69. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 040

- **Mikulicz sendromu, Riedel tiroiditi, idiopatik retroperitoneal fibrozis, otoimmün pankreatit tip 1, orbitanın inflamatuvar psödotümörü, primer sklerozan kolanjit** bu grup hastalıklardandır.
- Etyolojisi bilinmemektedir.
- Tedavide anti-B hücre ajanı olan rituximab kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 70

70. Aksiller bölgede şişlik şikâyetiyle hastaneye getirilen 13 yaşındaki erkek hastada lenfadenopati saptanıyor. Lenf noduna uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisi değerlendirildiğinde yaymalarda çok sayıda nötrofil lökositin eşlik ettiği granülomlar izleniyor. Şişliğin 2 ay içerisinde gerilediği dikkati çekiyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kedi tırmığı hastalığı
B) Sarkoidoz
C) Kawasaki hastalığı
D) Tüberküloz
E) Kikuchi-Fujimoto hastalığı

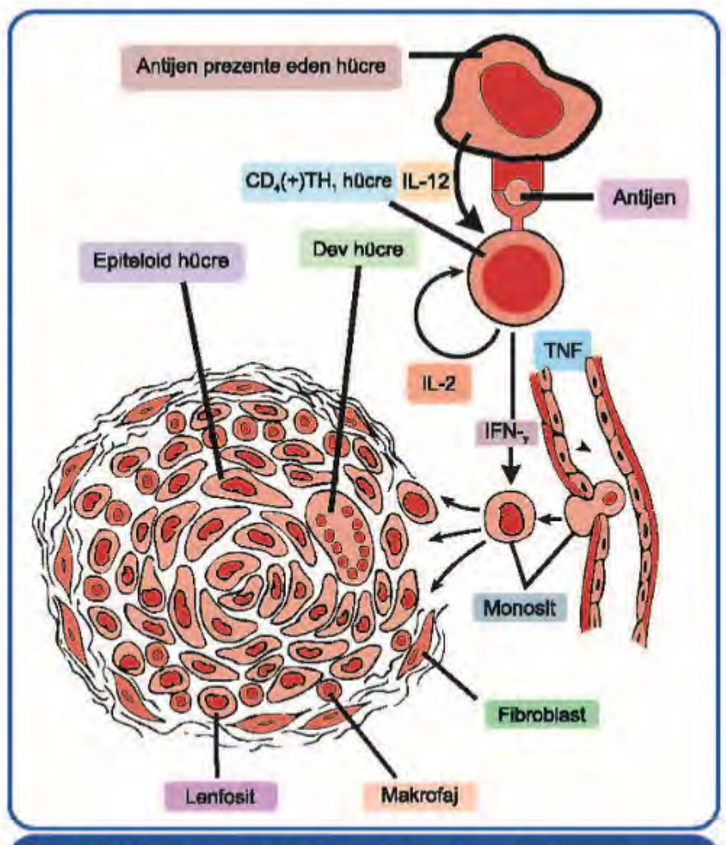
Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

TİP 4 AŞIRI DUYARLILIK (T HÜCRE ARACILIĞI İLE)

- Spesifik olarak duyarlılaşmış T lenfositlerce gelişir 2 şekilde oluşur:
  - **CD4 hücre reaksiyonları (Gecikmiş tip hipersensitivite)**
    - o **Th1** ve **Th 17** bu reaksiyonda rol oynar. **Th1** baskın hastalıklarda **makrofajlar** hakimken, **Th17** aracılı olanlarda ise **nötrofil** baskındır.
    - o Dendritik hücreler lenf nodunda CD 4 lere antijenleri sunar.
    - o APC (antijen sunucu hücre) IL-12 salgılarsa Th1 oluşur.
    - o APC IL-1, IL-6, IL-23 ve TGF beta salgılarsa TH 17 oluşur. TH17 IL-17 ve IL-22 salgılayıp nötrofil-monosit göçünü sağlar.
    - o **Th1**, IL-2 salgılayarak kendini aktifleştirir. Sonrasında **IFN-gama salgısı** ile **makrofajları aktifler.**
    - o **Mikroskopisi granülomdur.** Yabancı cisim granülomları immün sistemde bu yolakları uyarmaz.
    - o Aslında bir mikroorganizma dirençliyse **granülom** oluşur. Çünkü yok edilemeyen mikroorganizmayı makrofaj karşılar. Yok edemezse TH1 ve diğer makrofajlardan yardım ister. Dolayısı ile **büyümüş makrofaj toplulukları** ortaya çıkar.
    - o **Granülomun olmazsa olmaz hücreleri de bu büyümüş makrofajlardır (epiteloid hücre)**



Tip IV Hipersensitivite Reaksiyonlarında Granülom Oluşumuna Yol Açan Olayların Şematik Gösterimi. T-hücreden gelişen sitokinlerin rolüne dikkat ediniz

Temel Bilimler 70. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 033

- o Granülomda **kazeifikasyon nekrozu** varsa TBC, **plazma hücresi** varsa sifiliz, **nötrofil** varsa kedi tırmığı hastalığı düşünülür. **Şistozomiyaziste, eozinofil** bulunur.

Dev Hücrelerin Özel İsimleri

- **Langhans tipi dev hücre:** TBC, sarkoidoz, lepra
- **Warthin-Finkeldey hücreleri:** Kızamık

Granülamatöz İnflamasyon Etkenler

Bakteriyel	Mantara bağlı	İnorganik metaller ve tuzlar
Tüberküloz Lepra Sifilitik gom Kedi tırmığı hastalığı	Histoplasma capsulatum Blastomikoz Crypotcoccus neoformans Coccidioides immitis	Berilyozis
		Yabancı cisim
		Sütur, meme protezleri, vasküler graft
Parazitik	**Diğer**	**Bilinmeyen etken**
Şistozomiyazis	Crohn hastalığı	Sarkoidoz

İLGİLİ NOTLAR

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 70

70. Aksiller bölgede şişlik şikâyetiyle hastaneye getirilen 13 yaşındaki erkek hastada lenfadenopati saptanıyor. Lenf noduna uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisi değerlendirildiğinde yaymalarda çok sayıda nötrofil lökositin eşlik ettiği granülomlar izleniyor. Şişliğin 2 ay içerisinde gerilediği dikkati çekiyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kedi tırmığı hastalığı
B) Sarkoidoz
C) Kawasaki hastalığı
D) Tüberküloz
E) Kikuchi-Fujimoto hastalığı

Doğru Cevap:A

Epidemiyoloji:
- Sığır, koyun ve keçiler birincil rezervuarlardır.
- Bulaş için çok az sayıda, hatta tek bir bakteri dahi yeterlidir. İnsanlara bulaşma yolları şunlardır:
  - Enfekte insan dışkısı veya salgıları ile **kontamine havanın inhalasyonu (en sık)**
  - Kontamine **koyun ve sığır sütleri**
  - Enfekte hayvan atıklarına **hasarlı cilt ve mukozaların direkt teması**

Klinik Özellikler:
- **Akut hastalık:** Kuluçka süresi 10-21 gündür. Grip benzeri bir tablodan ciddi **atipik pnömoni,** hepatit, perikardit ve meningoensefalite kadar değişebilen bir klinik spektrum söz konusudur. **Analjeziklere yanıtsız retroorbital baş ağrısı** oldukça tipik bir bulgusudur. Olguların yarısında hepatosplenomegali ve bazılarında da ikter vardır. Diğer olası tablolar; hemofagositoz, rabdomiyoliz ve hemolitik üremik sendromdur. Gebe enfeksiyonları abortus, prematürite veya intrauterin gelişme geriliğiyle sonuçlanabilir. Pediatrik hastaların %50'sinde döküntü görülebilir.
- **Kronik hastalık:** Özellikle yaşlılarda, altta yatan hastalığı olanlarda veya immün süpressif hastalarda kronik (>6 ay) hastalık gelişme olasılığı fazladır. **Kronik endokardit** ve **granülomatöz hepatit** görülebilir. %80 aortayı tutar. **Kapak replasmanı** gerektirir. **Protez kapak endokarditlerine** de neden olabilir.

Tanı:
- Gram yöntemiyle zayıf, Giemsa ve Gimenez boyaları ile iyi boyanır.
- **En çok kullanılan tanı yöntemi serolojidir. IFAT** (en çok tercih edilen), EIA ve mikroaglütinasyon testi başlıcalarıdır. PCR diğer güvenilir bir tanı yöntemleridir.

Tedavi ve Korunma:
- En etkili sağaltım, iki hafta süreli **doksisiklin** kullanımıdır. Kinolon + rifampisin alternatiftir.

Temel Bilimler 70. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 551

KEDİ TIRMIĞI HASTALIĞI:

Etken:
- Gram negatif bir basil olan *Bartonella henselae*'dir.

Klinik Özellikler:
- Subakut **bölgesel lenfadenittir.**
- Kedi ile temas bölgesinde, ortalama bir hafta sonra veziküler lezyonlar, yüksek ateş ve iki hafta sonra bölgesel lenf bezlerinde kronik seyirli, **merkezinde** nekrotik bölgeler ve **nötrofilden zengin mikroapseler içeren granülomların** hakim olduğu adenopatiler gelişir.
- Olgular çoğunlukla yavaş bir seyirle kendiliğinden iyileşir.

Tanı:
- Sentetik besiyerlerinde üretilebilir.
- İmmünfloresan testi tanı için oldukça kullanışlıdır.

Tedavi:
- Ciddi olgularda antimikrobiyal tedavi gerekebilir.
- Tedavide **azitromisin, doksisiklin** ve **siprofloksasin** seçilecek ilk ilaçlardır.

BATI NİL ATEŞİ:

Etken:
- Flaviviridae ailesi içerisinde yer alan bir virüstür.
- **En önemli rezervuarları, kargalar** başta olmak üzere göçmen ve yaban kuşlarıdır. İnsanlar bu virüsün son konaklarıdır. İnsanlara *Culex pipiens* ve *Aedes* sivrisineklerinin ısırması ile bulaştırılır.

Klinik Özellikler:
- Çoğu asemptomatiktir.
- Enfekte olan hastaların 1/5'inde gribe benzeyen bir tablo (batı Nil ateşi) gelişir.
- Batı Nil ensefaliti, menenjiti ve/veya miyeliti görülebilen diğer tablolardır.

Tedavi:
- Etkinliği kanıtlanmış özgün bir antiviral tedavisi yoktur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Kresentik glomerülonefrit gelişimi hangi hücrenin proliferasyonu ile karakterizedir?

A) Glomerüler endotel hücresi
B) Proksimal tübül epitel hücresi
C) Pariyetal epitel hücresi
D) Mezangial hücre
E) Afferent arteriyol endotel hücresi

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

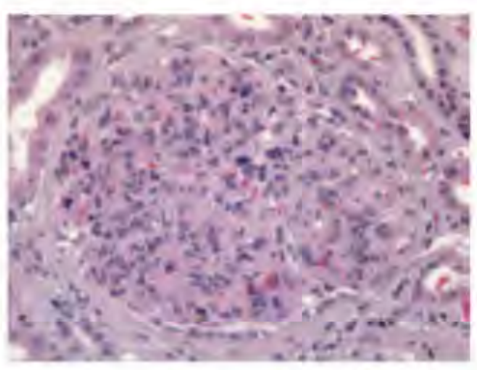
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Akut Proliferatif (Postinfeksiyöz ve Enfeksiyonla İlişkili) Glomerülonefrit

- **En sık** altta yatan enfeksiyon **streptokoklardır** ancak diğer enfeksiyon etkenler de sebep olabilir. Çoğu vakada enfeksiyondan (**farenks** ya da **deride) 1-4 hafta sonra ortaya çıkar**.
- **β hemolitik streptokokların** nefritojenik türleri bu hastalığa yol açabilir. (M1,M4,M12 suşları)
- **İmmün kompleks depozisyonu ile gelişir (tip 3 hipersensitivite).**
- Sıklıkla 6-10 yaş arası çocukları tutsa da gençleri ve erişkinleri de etkileyebilir. Serum **kompleman seviyeleri düşüktür.**
- **Ödem (özellikle periorbital), hematüri ve hafif - orta hipertansiyon görülür.**
- **Sıklıkla kendiliğinden iyileşir. En iyi prognozlu glomerülonefrittir. Uzamış ağır proteinüri ve anormal GFR kötü prognoz kriterleridir. Erişkinlerde prognoz daha kötüdür.**
- **Morfoloji:**
  - o En karakteristik değişiklik uniform olarak, tüm glomerüllerin her yumağında artmış selülaritedir.
  - o **Artmış selülarite;** mezengial, endotelyal proliferasyon, nötrofilik ve monositik infiltrasyon nedenlidir (**endokapiller hücre proliferafesyonu**). **Çok az vakada kresentik glomerülonefrit (ekstrakapiller hücre proliferafesyonu)** gelişebilir.
  - o Elektron mikroskobisinde **subepitelyal IgG ve kompleman depozitleri** görülür. Bunlar 2 ayda kaybolur. İmmunfloresanda mezengiumda ve bazal membranlar boyunca **granüler tarzda** Ig G, Ig M, C3 birikir **(hörgüçler).**
  - o **Hörgüçler sadece bu hastalıkta görülmez,** immün kompleks nefritlerinin çoğunda görülür. Bu ise başta streptokoklarla oluşan APSGN olmak üzere diğer bakteriyel enfeksiyonlar (stafilokok endokarditi, pnömokoksik pnömoni, meningokoksemi), viral (Hepatit B, C, HIV, EBV, kabakulak, VZV), parazitik (malarya, toksoplazma) enfeksiyonlarda görülür.

Glomerülonefritlerde birikim yerleri

• Membranöz GN • Fokal Segmental Glomerüloskleroz • IgA nefropatisi • Membranoproliferatif GN • Akut poststreptokoksik GN	• Subepitelyal diken-kubbe tarzı IgG ve C3 birikimi • Mezengiyal IgM ve C3 birikimi • Mezengiyal IgA birikimi • Subendotelyal IgG ve C3 birikimi • Subepitelyal IgG ve C3 birikimi



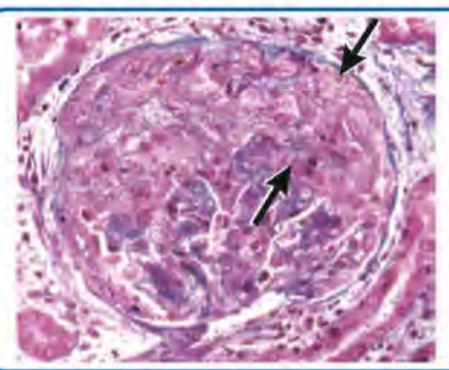
Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit Sellülarite

Hızlı İlerleyen (Kresentik) Glomerülonefrit (RPGN)

- Renal fonksiyonun hızlı ve ilerleyici kaybı ile karakterizedir. Ağır oligüri ve haftalar aylar içinde böbrek yetmezliğinden ölüm (tedavisizse) olur.

Temel Bilimler 71. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 261

- Bowman kapsülünün **parietal epitel hücrelerinin proliferasyonu (ekstrakapiller hücre proliferafesyonu)** ve monosit makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir.
- **Fibrinin Bowman mesafesinde birikmesi paryetal hücre proliferasyonunu başlatmaktadır.**



RPGN Histopatolojisi

- **Patogenez:**
  - o Farklı hastalıklardan kaynak alabilir (renal ya da sistemik) çoğu vaka immünolojik mekanizmalıdır. İmmunolojik temelde 3 gruba ayrılır.
  - o **TİP I: Anti-glomerül bazal membran hastalığı**
    - Bazı hastalarda virüslere ya da boyalarda bulunan hidrokarbon solventlere maruziyet saptanmıştır. Çeşitli ilaçlar ve kanserler de sebep olabilir. Ayrıca hastalarda **HLA-DRB1 aleli** ile yakından ilişki vardır.
    - Bazal membranda IgG ve çoğu vakada C3'ün **lineer birikimi** görülür.

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Kresentik glomerülonefrit gelişimi hangi hücrenin proliferasyonu ile karakterizedir?

A) Glomerüler endotel hücresi
B) Proksimal tübül epitel hücresi
C) Pariyetal epitel hücresi
D) Mezangial hücre
E) Afferent arteriyol endotel hücresi

Doğru Cevap:C

Kresentik Glomerülonefritlerin Sınıflandırılması
Tip I Kresentik GN (**Anti glomerül bazal membran antikorlarına** bağlı gelişir)
• Anti glomerül bazal membran hastalığı • Goodpasture sendromu
Tip II Kresentik GN (**İmmün komplekslere** bağlı gelişir)
• Sistemik lupus eritematozus • Poststreptokokal glomerülonefrit • IgA nefropatisi - Henoch Schönlein purpurası • Membranoproliferatif glomerülonefrit
Tip III Kresentik GN (**ANCA pozitif küçük damar vaskülitleri** seyrinde görülür)
• Granülomatöz polianjit (Wegener granülomatozu) • Mikroskopik polianjit

Temel Bilimler 71. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 118

- ✓ **Bowman kapsülünün parietal epitel hücrelerinde proliferasyon,** fibrin ve makrofaj infiltrasyonuna bağlı olarak Bowman boşluğunda **kresent (hilal)** oluşumu görülür.
- ✓ Kresentik glomerülonefritler, immünfloresan inceleme sonucunda 3 gruba ayrılır:
  - ➢ **Tip 1: Anti-glomerül bazal membran antikorları,** glomerüler bazal membran boyunca **lineer tarzda** birikir.
  - ➢ **Tip 2: İmmün kompleksler** glomerülde **granüler tarzda** birikirler
  - ➢ **Tip 3:** Glomerülde immün birikim **yoktur (Pauci-immün).**
- **Tedavi:**
  - ✓ Steroid + siklofosfamid, plazmaferez (özellikle Goodpasture sendromunda).

Pulmoner-Renal Sendromlar (Diffüz alveolar hemoraji + Kresentik glomerülonefrit)
• Goodpasture sendromu • Sistemik lupus eritematozus • ANCA pozitif vaskülitler ✓ Granülomatöz polianjit (Wegener granülomatozu) ✓ Mikroskopik polianjit ✓ Eozinofilik granülomatöz polianjit (Churg Strauss sendromu)

SİSTEMİK HASTALIKLARIN BÖBREK TUTULUMU

GOODPASTURE SENDROMU VE ANTİ-GLOMERÜLER BAZAL MEMBRAN HASTALIĞI

☑ Hastalıktan bazal membran **tip IV kollajen**ine karşı gelişen otoantikorlar sorumludur.
- Sadece glomerüller etkilenirse: **Anti-glomerüler bazal membran hastalığı**
- Hem glomerül hem de alveoller etkilenirse: **Goodpasture sendromu**

☑ **Anti-glomerüler bazal membran antikoru** serumda gösterilebilir.

☑ **Klinik**
- Goodpasture sendromu; ani başlayan nefes darlığı, hemoptizi, hemoglobin düşmesi, hematüri ve oligüri ile ortaya çıkar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. FBN1 gen mutasyonu görülen kalıtsal hastalıkla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Tip 3 kollajen sentezinde eksiklik vardır.
B) Solunum yolları visköz mukus sekresyonu ile tıkanabilir.
C) Hastalarda uzun kol, parmak ve bacak gibi iskelet değişiklikleri görülebilir.
D) Kolon rüptürü sık görülür.
E) Erken dönemde hepatomegali görülür.

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Elastik Lifler

Temel Bilimler 72. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 051

Elastik Lifler ile ilgili Hastalıklar

Marfan Sendromu

- Marfan sendromu, **OD** geçen bir bağ doku hastalığıdır. İskelet, göz ve kardiyovasküler sistem etkilenir. Ekstraselüler protein olan **Fibrillin-1**' de defekt vardır. **FBN-1** geni fibrillin proteinini kodlamaktadır. Bu gen bağ dokunun bütünlüğü ve **TGF beta aktivasyonu** için gereklidir.
- **İskelet anormallikleri**
  - **Uzun boy, uzun ekstremiteler ve uzun parmaklar (arachnodactili),** üst vücut yarısının alta oranla uzun olması, **eklemlerde aşırı esneklik** (özellikle bilek ve parmaklarda), dolikosefali (uzun baş), vertebrada kifoz, skolyoz, rotasyon ve kayma izlenebilir, pektus ekskavatus veya güvercin göğsü görülebilir.
- **Göz anormallikleri**
  - Ektopia lentis (lensin **yukarı dislokasyonu** ya da subluksasyonu); Marfan için patognomonikdir **(Lensin aşağıya subluksasyonu homosistinüride görülür).**
- **Kardiyovasküler sistem anormallikleri**
  - **Mitral valv prolapsusu** sıktır ama klinikte önemsizdir. Torasik aortun mediyasında yırtık, sonrasında **aort disseksionu** (hastaların 1/3 ünde ölüm nedeni), aort duvarında mediyal destek dokuda kayıp, uzun vadede aort kapak halkasında progressif dilatasyon bunu takiben aort ve kalp yetmezliği gelişimi görülür.

ADHEZİV GLİKOPROTEİNLER

- Prototip olarak **fibronektin (ECM'nin esas bileşeni)** ve **laminin (bazal membranın esas bileşeni)** bulunur. Hücre adezyon molekülleri (CAM) ise; **integrin, kadherin, selektin ve immünglobulin ailesini** içerir.
- **İntegrin**ler, hücrelerin iskeletini **laminin ve fibronektin gibi ECM üyelerine bağlayarak** dış dünya ile bağlantısını sağlar.
- **Fibronektin** kollajen, fibrin, proteoglikanlar ve hücre yüzey reseptörlerini bağlar.
- Cadherin ve integrinler hücre iskeleti yüzeyinde bulunurlar, aktin ve intermedier filamenlere bağlanırlar. **Cadherinler hücreleri birbirine bağlar** (Zonula adherens ve desmozomların yapısında vardır). Cadherin bağlantıları alfa-catenin ve beta-catenin ile sağlanır. E-cadherin eksikliğinde meme ve mide kanseri ortaya çıkar.
- **Diğer adezyon molekülleri:**
  - **SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine): Osteonektin** olarak bilinir. Anjiyogenez inhibisyonu yapar.
  - **Trombospondin:** Anjiyogenezi inhibe eder.
  - **Osteopontin: Kalsifikasyonu regüle eder**. Lökosit migrasyonu, vasküler remodeling ve fibrozise katkısı vardır.
  - **Tenascin:** Adezyona yardımcıdır.

PROTEOGLİKANLAR

- **Dermatan sülfat, heparan sülfat, kondroitin sülfat** ve **hyalüronandır.**
- Bunların içinde **protein içermeyen hyalüronandır (HA)**.
- Hyalüronan plazma membranında hyalüronan sentetaz ile sentezlenir ve polisakkarittir. **Aşırı su tutma özelliğine sahiptir.** Kalp kapakları, sinoviyal sıvı, vitreus ve umblikal kordda bulunur. **Basıya dayanıklılık sağlar, dokulara esneklik ve lubrikasyon sağlar.** (Özellikle eklem kıkırdağında bulunur). İnflamasyonda konsantrasyonu artar.

Bazal Membranda Bulunan Ana Maddeler

- Tip 4 kollajen
- Laminin
- Dermatan sülfat
- Heparan sülfat

İLGİLİ NOTLAR

ÖSYM, bu soruyu **bizim notlarımızdan** hazırlamış olabilir mi???

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. FBN1 gen mutasyonu görülen kalıtsal hastalıkla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Tip 3 kollajen sentezinde eksiklik vardır.
B) Solunum yolları visköz mukus sekresyonu ile tıkanabilir.
C) Hastalarda uzun kol, parmak ve bacak gibi iskelet değişiklikleri görülebilir.
D) Kolon rüptürü sık görülür.
E) Erken dönemde hepatomegali görülür.

Doğru Cevap:C

ÇOCUK İSTİSMARI

- İstismar fiilin yapılması, ihmal ise kusur eylemi olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda kötü muamelenin nedenleri arasında; bireysel düzeyde çocuğun engelliliği veya anne ya da babasının depresyonu ya da madde bağımlılığı gibi temel nedenler yer alır. Tüm sosyal sınıflardaki çocuklar kötü muamele görebilir.

Çocuk İstismarının Tipleri

- Fiziksel istismar (en sık)
- Cinsel istismar (en çok tekrarlayan)
- Duygusal istismar ve ihmal
- Bilerek zarar verme

- Bilerek yapılan yaralanma sonucu oluşan doku hasarları vardır. Doku hasarı, bere, ezik, yanık, yırtılma ya da organ yaralanması biçiminde olabilir.

Fiziksel İstismarın Tanısı

- Fiziksel istismarla ilgili kritik bir bileşen, travma dışında inandırıcı bir öykü olmamasıdır.
- Değişen, yaralanmalarla ve fizik muayene ile uyumsuz öykü, kardeşlerde veya daha önceden istismar öyküsü olduğunda fiziksel istismar düşünülmelidir. Nesne şeklindeki izler veya ulnar kenardaki çürükler (kendini korumak için) istismar düşündürmelidir.

Aşırı Büyüme ve Uzun Boy Nedenleri

Normal
* Yapısal
* Ailesel

Obesite

Endokrin olmayan nedenler

* **Fetal overgrowth nedenleri:**
  - ✓ Sotos sendromu (Serebral gigantizm)
  - ✓ Beckwith Wiedeman sendromu
  - ✓ Weaver sendromu
  - ✓ Marshall-Smith sendromu
  - ✓ Diyabetik anne
* **Çocuklukta veya yetişkinlikte uzun boya yol açan doğum sonrası aşırı büyüme**
  - ✓ Sotos sendromu
  - ✓ Weaver sendromu
  - ✓ Beckwith Wiedeman sendromu

Temel Bilimler 72. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 076

  - ✓ Marfan sendromu
    - 15q21 bölgesinde fibrilin geninde (FBN1) mutasyon
    - Uzun boy ve boyu aşan kulaç mesafesi
    - Çok düşük üst-alt segment oranı
    - Uzun ince el ve ayak parmakları (araknodaktili)
    - Eklemlerde hiperekstansibilite
    - Skolyoz
    - Aort dilatasyonu, mitral ve diğer kapaklarda prolapsus-yetmezlik
    - Lenste süperior subluksasyon
    - Kranial MR görüntülemesinde dural ektopi
    - Zeka normaldir
  - ✓ Klinefelter sendromu
  - ✓ Homosistinüri
  - ✓ XYY sendromu (Diğer ekstra X veya Y sendromları)

- **Morarmalar,** fiziksel istismarın **en yaygın** belirtisidir. Morlukların isitsmar belirtisi olduğunu düşündüren özellikler şunlardır:
  1- Henüz yürüyemeyen bir bebekte morluklar
  2- Yumuşak ve korunmasız bölgelerdeki (kalçalar, yanaklar, çene altı, cinsel organlar) morluklar
  3- Bir nesnenin şeklini ya da bileklerin bağlandığını gösteren desenli morartı ya da yanıklar
  4- Farklı zamanlara ait olduğu açık olan morartılar
  5- Dört aydan küçük çocukta herhangi bir morluk istismar düşündürmelidir.
  6- Altı Aydan küçük çocuklarda orofaringeal yaralanmalar

Eğer çocuğun vücudunda morluklar varsa, altta yatan bir kanama diyatezini ekarte etmek gerekir.

Doğum sırasında meydana gelen kemik kırıkları hariç, 1 yaş altı bir çocukta tüm kırıklar istismar lehine değerlendirilmelidir.

Isırıklar, çoklu morluklarla birlikte bir ya da iki karşılıklı yay şekliyle karakterizedir.

Yanıklar, istismar ya da yetersiz gözetim sonucu oluşabilir. Haşlanma yanıkları daldırma ya da sıçratmadan kaynaklanabilir. Çorap ya da eldiven şeklinde dağılımları olabilmektedir. Özellikle kalça ve perinedeki simetrik yanıklar istismarı düşündürür.

İstismardan kaynaklanan iskelet yaralanmaları

Yüksek özgüllük bulguları
- Klasik metafiz köşe lezyonları
- Kot kırığı (özellikle posteromedial)
- Skapula kırığı
- Sternum kırığı
- Spinöz proses kırığı

Orta-özgüllük bulguları
- Çoklu kırıklar
- Farklı yaş kırıklar
- Omurga kırığı
- Kompleks kafatası kırığı
- Uzun kemiklerin büyüme plağı kırıkları
- Digital kırıklar
- Pelvik kırıklar

Düşük özgüllük bulguları
- Uzun kemiklerin diafiz kırıkları
- Basit kafatası kırıkları
- Klavikula kırığı
- Supperiostal yeni kemik oluşumu

İstismara bağlı kafa travması en fazla oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. İstismar hasarı doğrudan travmayla, asfiksiyle ya da sarsmadan kaynaklanabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. FBN1 gen mutasyonu görülen kalıtsal hastalıkla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Tip 3 kollajen sentezinde eksiklik vardır.
B) Solunum yolları visköz mukus sekresyonu ile tıkanabilir.
C) Hastalarda uzun kol, parmak ve bacak gibi iskelet değişiklikleri görülebilir.
D) Kolon rüptürü sık görülür.
E) Erken dönemde hepatomegali görülür.

Doğru Cevap:C

Elastin

- ✓ Akciğerlerde, geniş damarların duvarlarında ve elastik ligamanlarda bulunur.
- ✓ Elastin başlıca **glisin, alanin** ve **valin** gibi küçük **non-polar** amino asit kalıntılarından oluşur.
- ✓ Elastin **prolin** ve **lizinden zengindir,** ancak **hidroksiprolin** açısından **fakir**dir.
- ✓ Elastin çapraz bağlarla bağlanmış üç boyutlu bir ağ şeklindedir.
- ✓ Kollajenden farklı olarak onun gibi;
  - **Üçlü heliks yapısı yoktur**.
  - **Tek tip** elastin vardır.
  - **Karbonhidrat içermez**.
- ✓ Çapraz bağlar **lizin** içerir.
- ✓ Dört ayrı elastin zincirinden gelen dört ayrı lizil kalıntısı birleşerek **desmozin** bağını meydana getirir. Bu bağlar bağ dokusuna esnekliğini verir (Tablo 5-3).

Tablo 5-3. Kollajen ve elastin arasındaki farklar

Kollajen	Elastin
Birçok **farklı** genetik **tipte**	**Tek** genetik **tipte**
Üçlü sarmal	Üçlü sarmal yok, rastgele konformasyon (gerilmeye izin verir)
Gly-X-Y yineleyen yapı	Gly-X-Y yineleyen yapı **yok**
Karbonhidrat **var**	Karbonhidrat **yok**
Hidroksilizin **var**	Hidroksilizin **yok**
Molekül içi **aldol** çapraz bağları	Molekül içi **desmozin** çapraz bağları
Sentez sırasında uzatma peptitleri **var**	Sentez sırasında uzatma peptitleri **yok**

Diğer Glikoproteinler

Fibronektin:

- ✓ Fibroblast gibi kollajen sentezleyen hücrelerden salgılanan bir **glikoproteindir.**
- ✓ Hem ekstrasellüler alanda hem de plazmada bulunur.
- ✓ Heparin, fibrin, kollajen, heparan sülfat, DNA ve integrinlerle etkileşir.
- ✓ Hücre adezyonu ve göçü, ayrıca hücre haberleşmesine katılır.

Laminin:

- ✓ Böbrek glomerülleri ve **bazal laminanın ana glikoproteinidir**.
- ✓ Bazal laminanın yapı taşlarını **laminin, entaktin, Tip IV kollajen, heparin** ve **heparan sülfat** oluşturur.

Entaktin:

- ✓ RGD (arjinin, glisin ve aspartat) sekansı içeren **glikoprotein** yapıdadır.
- ✓ **Laminine bağlanır** ve **hücre bağlanma faktörü** olarak iş yapar.

Temel Bilimler 72. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 122

Klinik

Marfan sendromu (araknodaktili):

- ✓ Otozomal dominant kalıtılır.
- ✓ Fibrillin **gen defekti** sonucu ortaya çıkar.
- ✓ Elastik liflerde bozukluk
- ✓ Uzun ve ince ekstremiteler
- ✓ Lens subluksasyonu (ektopia lentis)
- ✓ İskelet kası deformiteleri
- ✓ Aort anevrizması gözlenir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Altmış yaşındaki erkek hasta burun kenarında 6 ay önce fark ettiği lezyon nedeniyle başvuruyor. Maküler lezyonun 0,5 cm çapında olduğu belirleniyor. Alınan deri biyopsisinin mikroskopik incelemesinde epidermis alt 1/2'sinde keratinositlerde orta derecede sitolojik atipi ve çok sayıda mitoz izleniyor. Üst dermiste belirgin solar dejenerasyon görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Seboreik keratoz
B) Aktinik keratoz
C) Melanoma in situ
D) Bazal hücreli karsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Nadiren malign formları görülebilir**
  - **Apokrin ve ekrin karsinom:** Gland içerdiği için metastatik adenokanserle karışır.
  - **Sebase karsinom:** Göz kapağındaki meibomian glandlardan köken alır. Sistemik **metastazlar yapan agresif** bir tümördür.

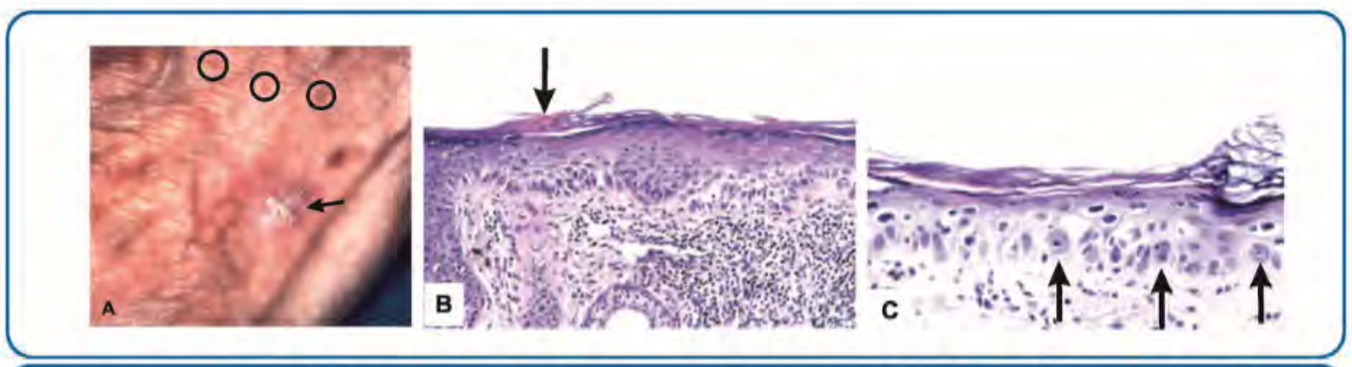
EPİDERMİSİN PREMALİGN VE MALİGN TÜMÖRLERİ

Aktinik Keratoz (Solar Keratoz)

- Sıklıkla **1 cm'den küçük, kahverengi-kırmızı renkte yüzeyi pürüzlü (zımpara kağıdına benzer) deri**

Temel Bilimler 73. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 413

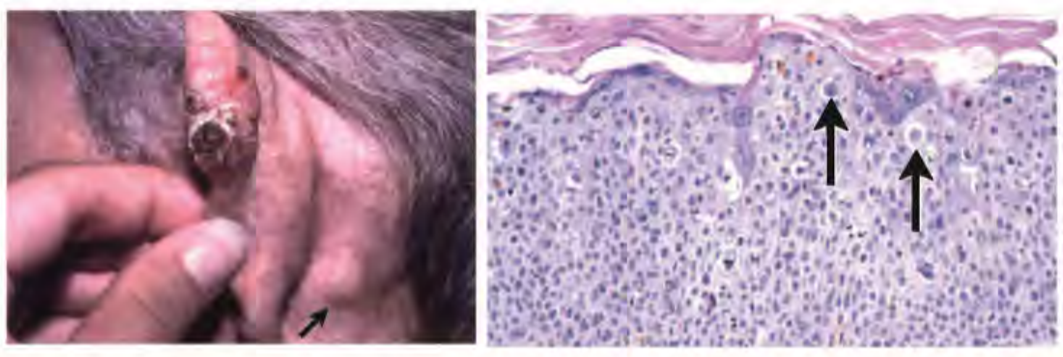
- **Etiyolojide güneş ışığı,** iyonize radyasyon, hidrokarbonlar ve arsenik vardır. **Sıklıkla güneş gören yerlerde (yüz, kollar, el sırtı) izlenir.**
- Histolojik olarak erken lezyonlarda bazal epidermis tabakasında **sitolojik atipi (diskeratoz nedeniyle pembe-kırmızı sitoplazma)** izlenir ve eğer **dudaklarda olursa** buna **aktinik cheilitis** denir. **Hiperkeratoz ve parakeratoz** görülür. Patolojide intersellüler köprüleşmeler görülür. Bu bazal hücreli kanser ile ayırımında önemlidir (Bazal hücreli kanserde intersellüler köprüleşmeler yok). Süperfisiyal dermis kalın, mavi-gri elastik lifler içerir **(elastosis).**
- Eğer yeterli zaman geçerse tüm aktinik keratozlar **deri kanserlerine (sıklıkla skuamöz karsinom)** dönüşüm gösterirler. Bu nedenle saptandıklarında çıkarılmalıdırlar.
- Tedavide lokal eksizyon ile birlikte imiquimod kullanılabilir. **İmiquimod** immün sistem hücrelerini Toll- like reseptörlerine bağlanarak uyarır ve tümörü oluşturan anormal hücrelerin eradikasyonu sağlanır.



Aktınık Keratoz A= Deri Boynuzu B= Hiperkeratoz ve Parakeratoz ile İlişkili Bazal Hücre Tabakası C= Tam Tabakada Nükleer Atipi Progresyonu

Skuamöz Hücreli Karsinom

- Bazal hücreli kanserden sonra **2. sık deri kanseridir**. Yaşlı insanlarda, **güneş gören bölgelerden** ortaya çıkar.
- **En sık el sırtı, ön kol, yüz ve boyunda izlenir. Genelde erkeklerde daha sık** görülürken bunun istisnası **alt bacak lezyonlarıdır (kadında sık).**



A: Kulakta yassı hücreli karsinom, okun ucunda metastatik lenf nodu
B: Okun ucunda belirgin atipik olan yassı hücreli karsinom hücreleri

İLGİLİ NOTLAR

Güneş gören bölge, epidermisin alt tabakalarına sınırlı sitolojik atipi, solar elastoz anahtar kelimelerini yakaladığımız an Aktinik keratozu işaretlemek kalıyor geriye...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Altmış yaşındaki erkek hasta burun kenarında 6 ay önce fark ettiği lezyon nedeniyle başvuruyor. Maküler lezyonun 0,5 cm çapında olduğu belirleniyor. Alınan deri biyopsisinin mikroskopik incelemesinde epidermis alt 1/2'sinde keratinositlerde orta derecede sitolojik atipi ve çok sayıda mitoz izleniyor. Üst dermiste belirgin solar dejenerasyon görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Seboreik keratoz
B) Aktinik keratoz
C) Melanoma in situ
D) Bazal hücreli karsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru Cevap:B

Akantozis Nigrikans

- Tipik olarak **katlanma bölgelerinde** (aksilla, kasık, boyun gibi) görülen, deride kalınlaşma ve hiperpigmentasyon alanları ile karakterizedir. **Melanosit hiperplazisi yoktur.**
- En sık **obezite ve diyabet** ilişkilidir. Diyabette **IGFR-1** aktivasyonu nedenle oluşur. Bazı olgularda **TGF-alfa** nedenli oluşabilir.
- Olguların %80'inde benign tip izlenir, otozomal dominanttır; sıklıkla çocukluk çağı veya pubertede başlar.
- **Genetik: FGFR-3 mutasyonları** (ailesel formlarda)

Malign lezyonlara eşlik eden tipi:

- Orta - ileri yaşlarda başlar
- Adenokarsinomlar **(özellikle GİS adenokarsinomları)** ile beraber bulunur.

Fibroepitelyal Polip (Akrokordon, Skuamöz Papillom, Skin Tag)

- Genellikle sporadiktirler ancak nadiren **Birt-Hogg-Dube sendromu**na (fibroepitelyal polip ve perifoliküler mezenşim

Temel Bilimler 73. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 116

Aktinik (Solar) Keratoz:

- **En sık premalign deri tümör**
- UV ışına uzun süre maruziyet et
- Patolojide intersellüler köprüleş … ücreli kanserde intersellüler köprüleşmeler yok)

Temel Bilimler 73. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 116
Süperfisiyal dermis kalın, mavi-gri elastik lifler içerir **(elastosis).**

- Skuamöz hücreli kansere dönüşebilir (%5-10). Eğer hızlı büyür, ülserleşirse malignite düşünülmelidir.
- Tedavi: Cerrahi küretaj, topikal 5-FU, imiquimod, kriyoterapi

Lökoplaki:

- Sigara kullananlarda, erkeklerde daha sık görülen genelde ağız, dudak, vajen ve vulvada (müköz membranlarda) aşırı keratinizasyonla giden lezyonlardır.
- İnvazif skuamöz hücreli kansere dönüşür.
- Tedavi: Cerrahi

Bowen Hastalığı:

- **In situ skuamoz hücreli karsinomdur.**
- Hem güneş gören yerlerde hem de kapalı yerlerde, oval kalın hiperkeratotik yüzeyleri olan irregüler plaklardır.
- Bowen hastalığının %5 skuamöz hücreli kansere ilerleme potansiyeli vardır.

Queyrat eritroplazisi:

- Penis başının Bowen hastalığı olarak da bilinir. **In situ** karsinomdur.
- **HPV 8 ve 16** çoğu vakada görülmüştür.

Paget Hastalığı:

- 50 yaşın üstünde kadınlarda, meme başı ve areolada yerleşen, eritemli plaklar şeklinde görülen lezyonlardır.
- **İntraepitelyal (in-situ) adenokarsinomdur**.
- Meme başının Paget hastalığında çoğunlukla memede in-situ ya da invaziv bir **duktal adenokanser** vardır.
- Paget hastalığı, meme dışında vulva, perianal bölge, skrotum ve peniste görülebilir.
- Tedavi: Cerrahi

Eritroplaki (Eritroplazi):

- Eritroplaki, oral kavitedeki sabit bir kırmızı yama varlığında diğer nedenlerin dışlanmasıyla konan klinik bir tanıdır.
- Tüm oral prekanseröz lezyonların, en az görülen ama oral skuamöz hücreli karsinoma dönüş için en büyük potansiyele sahip türüdür.
- Tütün ve alkol kullanımı risk faktörüdür.

DERİNİN MALİGN LEZYONLARI

Deri kanserlerinin oluşmasında en sık etken güneş ışınlarıdır (UV maruziyet).

Skuamöz Hücreli Karsinom:

- Keratinize epidermisten köken alan malign bir epitelyal tümördür.
- Yaşlı insanlarda, güneşe maruz kalan yerlerde **2. en sık** görülen tümördür. **Güneş ışığı (en önemli risk faktörü)** ve immunsupresyon **(2. en önemli)**

Notumuzda **aktinik keratozun UV maruziyetiyle** ilişkili premalign bir lezyon olduğunu, e**pidermiste atipik keratinositler ve süperfisiyel dermiste solar elastozis** görüldüğünü özellikle vurgulamıştık. **Soru, notumuzda verilen bu karakteristik histopatolojik bulguları doğrudan vaka içerisinde sorguladı.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Altmış yaşındaki erkek hasta burun kenarında 6 ay önce fark ettiği lezyon nedeniyle başvuruyor. Maküler lezyonun 0,5 cm çapında olduğu belirleniyor. Alınan deri biyopsisinin mikroskopik incelemesinde epidermis alt 1/2'sinde keratinositlerde orta derecede sitolojik atipi ve çok sayıda mitoz izleniyor. Üst dermiste belirgin solar dejenerasyon görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Seboreik keratoz
B) Aktinik keratoz
C) Melanoma in situ
D) Bazal hücreli karsinom
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru Cevap:B

BAZAL HÜCRELİ KANSER

- ✓ En sık görülen cilt malinitesidir.
- ✓ Epidermis ve kıl foliküllerindeki pluripotent kök hücrelerden köken alır.
- ✓ Lokal agresif tümördür. Lokal nüksler sıktır.
- ✓ Güneş gören alanlarda sıktır. Yüz, baş ve boyunda görülür.
- ✓ Tipik olarak lezyonların üzerinde veya çevresinde telenjektaziler görülür.
- ✓ Lokal agresif olduğundan, lenf nodu örneklemesinin yeri yoktur.

BCC Kötü Prognostik Kriterler

1) >10 mm üzerinde lezyonlar
2) Kötü sınırlı tümörler
3) Tekrarlayan tümörler
4) Perinöral invazyon varlığı
5) İmmünsupresyon ve önceden KT/RT uygulanmış alanda görülme
6) İnfiltratif veya diffüz sklerozan tip gibi kötü alt tipler

- ✓ Temelde 26 alt tipi mevcuttur.
- ✓ En sık görülen alt tipi **nodüler** tiptir ve kırmızı nodüler lezyon olarak başlar.
- ✓ En agresif alt tipi **morfeoform(sklerozan)** tiptir ve sert deprese plak olarak görülür. Derin dermis doğru invaze olur.
- ✓ Tedavisi; cerrahi, destrüktif ve medikal olarak üç grupta incelenir.
- ✓ Primer ve en etkili tedavi **cerrahidir**. Direkt cerrahi eksizyon veya mohs cerrahisi yapılabilir. **Minimal 5 mm** temiz cerrahi sınırla çıkartılmalıdır.
- ✓ Destrüktif tedaviler, sadece yüzeyel lezyonlarda denenebilir. Kriyoterapi, radyoterapiyi içerir.
- ✓ Medikal tedavi olarak 5- FU ve imiquimod kullanılabilir ancak cerrahi ve destrüktif tedavilere göre daha az etkilidir.



Mentolabial bölgede BCC



BCC eksizyon sonrası flep ile onarım

SKUAMOZ HÜCRELİ KANSER

Temel Bilimler 73. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 389

- ✓ Aktinitik keratoz prekürsör lezyonlarıdır. Epidermiste atipik keratinositlerdir.
- ✓ **In situ SCC, Bowen hastalığı** olarak bilinir. Daha genç kişilerde görülür. Psöriasise benzeyen plaklar görülebilir.
- ✓ Keratoakantomlar, son tanımlamlarda iyi differansiye SCC olarak tanımlanılar. Keratotik merkez etrafında birkaç ay içerisinde hızlı büyüyen papüllerdir.
- ✓ **Keratoakantomlar** soliter olabildiği gibi, sendromun bir parçası da olabilirler.
- ✓ İnvazif SCC'ler, skalp, yüz, boyun, el ve kol dorsal yüz gibi güneş gören alanlarda görülür.
- ✓ Çok değişken spektrumda görülebilir. Hiperkeratotik, ülsere vs..
- ✓ Tanısı, histopatolojik inceleme ile konulur.
- ✓ Ele gelen LAP varsa veya görüntüleme ile tespit edildiyse lenf nodu ince iğne aspirasyon biyopsisi ya da eksizyonel biyopsi ile incelenmelidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Memenin lobüler neoplazilerinde <u>en sık</u> görülen mutasyon aşağıdakilerden hangisidir?

A) PTEN delesyonu
B) POLE mutasyonu
C) BRAF mutasyonu
D) CDH1 inaktivasyonu
E) MYC amplifikasyonu

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İnvaziv Duktal Karsinom (Spesifik Olmayan Tip Meme Karsinomu)

- **En sık görülen kadın malignitesidir**.
- Genelde en az 2-3 cm kitle olarak karşıya çıkar. En sık **desmoplastik stromadan kaynaklı sert, düzensiz, radyodens** kitle olarak görülür. **Kalsifikasyon** ve nekroz içerebilir.
- Deri, meme başı retraksiyonları görülür.
- Histolojik olarak dens bir stromada yayılmış tümöral ada ve kordon yapıları izlenir. Tümörün kenarlarında tümör hücrelerinin çevre yağlı dokuya invazyonu görülür. Perivasküler ve perinöral boşlukların tutulumu sıktır.

İnflamatuvar Kanser

Özel bir patolojik tip değildir. Klasik invaziv duktal karsinomun çok hızlı büyüyen klinik varyantıdır. Genellikle yüksek histolojik derecelidir. Yaygın lenfovasküler invazyon yapar. Çoğu hastada uzak metastaz izlenir. Meme eritemli, şiş ve derisi kalın olarak izlenir. Cooper ligamentlerini çekmesinden dolayı meme derisi portakal kabuğu (peau d'orange) görünümündedir. **Çok kötü prognozludur. Görüldüğü kanser evresini direkt evre 3'e yükseltir.**

İnfiltratif Lobüler Karsinom

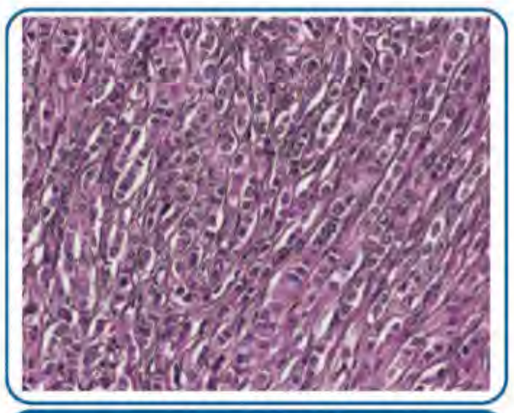
- İkinci en sık görülen subtiptir. Lobüler karsinom sınırları belirsiz kitleler yapar.

Temel Bilimler 74. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 369

- Önemli bir formu tümör hücrelerinin stoplazmalarında müsin vakuolleri görülen **taşlı yüzük hücre** paterni dir **(E-kaderin=CDH1 kaybı).**

Memenin lobüler ve midenin diffüz tip karsinomlarında hücrelerin stromayı tek tek, gruplar yapmadan infiltre etme eğilimleri ve taşlı yüzük hücrelerinin görülmesi ortak birer özelliktir.

- Klasik olarak tümör hücreleri bir karınca dizisi gibi **tek sıra halinde** sırt sırta dizilip **(indian file)**, duktus ve asini yapılarını **hedef tahtası** tarzında çevrelerler **(boğa gözü paterni).**
- **Bilateral ve multipl olma olasılıkları yüksektir**.
- Serebrospinal sıvıya **(karsinomatöz menenjit)**, serozal yüzeylere, overe, uterusa ve kemik iliğine yayılım oranları diğer tiplerden daha yüksektir.



Memenin Lobüler Kanseri
İndian file (tek hücre) görünümü

Medüller Patern Gösteren Karsinomlar

- Klinik ve radyolojik olarak tamamen benign bir lezyonu taklit edebilir veya hızla büyüyebilir.
- 6. Dekadda sıktır. Minimal desmoplazi nedeniyle stroması çok zayıf, **büyük** ve **yumuşak kitleler** oluşturur, tümör hücreleri büyük ve çoktur.

  Pleomorfik nükleuslar ve belirgin nükleoller izlenir. Pushing (itici) tarzda invazyon oluşturduğundan **sınırları düzgündür.**
- **Yoğun lenfositik infiltrasyon tipiktir.** Bu lenfosit yanıt, tümöre karşı oluşan bir cevaptır ve bu tümörlerin **prognozu nisbeten iyidir**. Daha genç hastalarda görülür.
- **Triple (-)'tir.** Bütün medüler kanserler **kötü diferansiyedir**. **BRCA-1 mutasyonu** izlenir.

Kolloid (Müsinöz) Karsinom

- İntrasellüler ve ekstrasellüler **müsin** üretir. **Yaşlı kadınlarda görülür**. Yumuşak kitlelerdir. Müsin gölcükleri içine dağılmış küçük tümöral hücre grupları izlenir. Prognozu normal invaziv karsinomdan daha iyidir. Hormon reseptörü var, erb B2 nadirdir.

Tübüler Karsinom

- Küçük boyutlardadır. İyi diferansiye tübüllerden oluşur. İyi prognozlu tümördür. Hormon reseptörü var, erb B2 çok nadirdir. Histopatolojide apokrin sekresyonlar (snouts) tipiktir. **Benign sklerozan adenozis** ile karışır.

Papiller Karsinom

- Nadir bir tiptir. Papiller yapılar görülür.

İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Memenin lobüler neoplazilerinde <u>en sık</u> görülen mutasyon aşağıdakilerden hangisidir?

A) PTEN delesyonu
B) POLE mutasyonu
C) BRAF mutasyonu
D) CDH1 inaktivasyonu
E) MYC amplifikasyonu

Doğru Cevap:D

Mide kanserindeki genetik bozukluklar ve sıklığı		
Bozukluk	**Gen**	**Sıklık (%)**
Delesyon / süpresyon	p53	60-70
	FHIT	60
	APC	50
	DCC	50
	E-kaderin	< 5
Amplifikasyon / fazla ekspresyon	COX-2	70
	HGF / SF	60
	VEGF	50
	c-met	45
	AIB-1	40
	B-katenin	25
	k-sam	20
	Ras	10-15
	c-erb B-2	5-7

Temel Bilimler 74. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 203

Mide kanseriyle İlişkili Kalıtsal Kanser Sendromları			
Genetik Lokuslar	**Sendrom**	**Mide Kanseri Riski**	**Diğer Kanser Riskleri**
CDH1	**Kalıtsal** diffüz mide kanseri	%70'e kadar	Lobüler meme
CTNNA1	Kalıtsal diffüz mide kanseri	%57'ye kadar	Lobüler meme
STK11	Peutz-Jeghers sendromu	%29	Meme, GI, pankreas, over, akciğer, jinekoloji
SMAD4, BMPR1A	Juvenil polipozis	%21	Kolon, pankreas, ince bağırsak
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Lynch sendromu	%1 - %13	Kolon, over, uterus, üriner trakt, diğer
APC	Ailevi adenomatoz polipozis	%1-%2	Kolon, duodenum, tiroid
APC promotörü 1B	Mide adenokarsinomu ve mide proksimal polipozis (GAPPS)	%12 - %25	Bilinmiyor, muhtemelen kolon
MUTYH	MUTYH ile ilişkili polipozis	%2	Kolon, duodenum, over, mesane, cilt

Mide kanseri gelişme riskini azaltan faktörler
• Aspirin • Diyet (taze sebze ve meyve alımı) • C ve E vitaminleri

Mide kanseri için premalign durumlar

- Adenomatöz ve hiperplastik polip
- **Atrofik gastrit** → Mide kanserlerinin çoğunluğu atrofik gastrit zemininde gelişir (%95)
- Verrüköz gastrit
- İntestinal metaplazi, displazi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Memenin lobüler neoplazilerinde <u>en sık</u> görülen mutasyon aşağıdakilerden hangisidir?

A) PTEN delesyonu
B) POLE mutasyonu
C) BRAF mutasyonu
D) CDH1 inaktivasyonu
E) MYC amplifikasyonu

Doğru Cevap:D

Hamartomatöz, inflamatuvar ve heterotopik polipler

✓ Malignite riski yok / çok azdır.

Fundik gland polipleri

- Fundik bez polipleri **sporadik** olarak ve **ailesel adenomatöz polipozu (FAP)** olan bireylerde ortaya çıkar. Glandüler hiperplazi ve azalmış lüminal akım neticesinde ortaya çıktığına inanılan **benign lezyonlardır. PPI kullanımı ile kuvvetli bir birliktelikleri** vardır. **PPI kullanan hastaların 1 yıl sonunda 1/3'ünde görülürler. PPI kullanımına bağlı poliplerde displazi yok denecek kadar** nadirdir. **Familyal adenomatöz polipozisli hastalarda fundik veya gövde sesil polipleri bulunur ve bu poliplerin %40'ında bir dereceye kadar displazi vardır.** Fundik bez polipleri MUTYH ile ilişkili polipozis sendromlarında da görülebilir.
- **Mide adenokarsinomu ve proksimal polipozis sendromu (GAPPS), mide fundusu ve gövdesinin fundik bez polipozisi** ile karakterizedir, klasik olarak proksimal **mideyi kaplayan >100 polip** ile karakterizedir ve **displaziye ve invaziv kansere** ilerleyebilir. Gastroskopi taraması 15 yaşından itibaren yılda bir yapılmalıdır ve risk azaltıcı **total gastrektomi** yaşamın üçüncü on yılında düşünülmelidir.

MALİGN TÜMÖRLER

- Mide malign tümörlerinin % 90-95'i **adenokarsinomdur.**
- **Lenfoma** (%4), malign GİST (%1), karsinoid tümörler midenin diğer malign tümörlerdir.

Adenokarsinom

✓ Kostarika, Rusya, Çin ve Japonya dünyada en yüksek insidansa sahip ülkelerdir.
✓ **Erkeklerde 2 kat sıktır.** İnsidans 60-70 yaşlarda zirveye ulaşır.
✓ Mide kanseri gelişiminde çevresel faktörler ailesel faktörlere göre daha önemlidir. Düşük sosyoekonomik bölgelerde daha yaygındır. A kan grubu olanlarda daha sık görülür.

Etiyoloji

Mide kanseri gelişme riskini artıran faktörler

- Aile hikayesi
- **Düşük yağ ve protein tüketimi**
- Tuzlu et ve balık tüketimi
- Tütsülenmiş tuzlu besinler
- Yüksek nitrat tüketimi
- Yüksek kompleks karbohidrat tüketimi
- Sigara ve alkol
- Buzdolabı yokluğu
- Kötü su kullanımı
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Familyal polipozis
- Gastrik adenomlar
- **Helicobacter pylori enfeksiyonu (atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi)**
- Pernisyöz anemi
- Geçirilmiş gastrektomi veya gastrojejunostomi (en az 10 yıl sonra)
- Menetrier hastalığı
- Epstein-Barr virüs enfeksiyonu
- Abdominal radyoterapi öyküsü
- Erkek cinsiyet
- **Genetik faktörler: P53, cox-2 (en sık 2 faktör), APC, ras, CDH1**
- Artmış IL -1 ekspresyonu

Temel Bilimler 74. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 202

- **CDH1 geni** E-kaderin proteinini kodlar. CDH1 mutasyonu herediter diffüz mide kanserine neden olur. Bu durum **profilaktik total gastrektomi** endikasyonudur. CDH1 mutasyonunda **30 yaşından önce profilaktik total gastrektomi düşünülmelidir. Bu hastalarda yaşam boyu mide kanseri gelişme riski %60-70 kadardır. CDH1 mutasyonlu hastalarda** aynı zamanda **lobüler meme kanseri gelişme riski de yüksektir; profilaktik risk azaltıcı bilateral mastektomi** de bir seçenek olarak, göz önünde bulundurulup, 30 yaşında taramaya başlanmalıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. I. HPV tip 16 ve tip 18 ile ilişkilidir.
II. Anogenital alanda papiller, ekzofitik tek ya da çok sayıda lezyon ile karakterlidir.
III. Kalınlaşmış skuamöz epitelde perinükleer sitoplazmik vakuolizasyon, düzensiz nükleer kontür ve hiperkromazi görülür.
IV. Yıllar içinde malign transformasyon göstermesi beklenir.

Kondiloma akuminatum ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 75. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 336

Benign Tümörler

Kondiloma Aküminata

- **Düşük riskli HPV'ler;** özellikle **HPV tip 6** ve **11'in** neden olduğu **genital siğillerdir.**
- Vulva, perineal ve perianal bölgenin yanı sıra vajen ve nadiren servikste tek veya sıklıkla **multifokal lezyonlar** izlenir.
- **Histolojik olarak** kalınlaşmış skuamöz epitelden oluşan papiller ekzofitik lezyonlardır. Skuamöz epitel hücreleri büyümüş, düzensiz sınırlı büyük hiperkromatik çekirdekli ve **perinükleer halo (boşluk)** ile karakterize **koilositik atipi** içerirler.
- HPV ile enfeksiyonun göstergesi **koilosittir**. HPV, **E5** proteini ile bu değişime neden olur.
- Kondiloma akümünata **prekanseröz değildir.**



Kondiloma Aküminata ve Koilosit

Kondiloma Lata

- Etken **T.pallidum'dur** (sifiliz).
- **2. evrede** oluşan lezyondur.

Fibroepitelyal Polip (skin-tag) ve Skuamöz Papillomlar:

- Nedenleri bilinmemektedir, enfeksiyöz orijinli değildirler.
- Skuamöz papillomlar **non-keratinize** skuamöz epitel ile döşelidir.

Skuamöz Neoplastik Lezyonlar

VİN-Vulvar Karsinom

- Çoğunlukla **60 yaş üstünde** görülür ve en sık **skuamöz hücreli karsinomdur**.
- Adenokarsinom, melanom, bazal hücreli karsinom da olabilir.
- 2 subtipi vardır:
- **Bazaloid ve siğilimsi kanser (%30)**
  - **HPV tip 16** gibi **yüksek riskli HPV'lerle** ilişkilidir.
  - Prekürsör lezyonu **klasik VİN'dir.** Klasik VIN, HPV'ye bağlı **genç** yaşlarda meydana gelir. Risk faktörleri servikal intraepitelyal lezyon (SIL) ile aynıdır. (Erken cinsel ilişki, multiple partner öyküsü, birden fazla cinsel partneri olan erkek partner)
  - Vulvar SCC'lerin **%30'nu** oluştururlar ve **daha genç** kadınlarda (ort 60 yaş) meydana gelirler.
  - VİN sıklıkla **multisentriktir** ve olguların %10-30'unda beraberinde vajinal veya servikal HPV ilişkili lezyonlar bulunur. Özellikle gençlerde VİN gerileyebilir. Yaşlılarda ve immünsüpreselerde kansere ilerleme riski fazladır.
  - **Klasik VİN lezyonları** epidermal kalınlaşma, nükleer atipi, mitoz sıklığında artış ve hücresel matürasyon kaybı ile karakterizedir. Buradan gelişen invaziv SCC'ler **ekzofitik** veya **merkezi ülsere kabarık lezyonlar** şeklinde olabilir.
- **Keratinize skuamöz hücreli kanser (%70)**
  - **HPV ile ilişkisi olmayan,** daha **yaşlı kadınlarda** (ort 75 yaş) görülür. **P53 mutasyonu** görülebilir.
  - Uzun süreli **liken sklerozu veya skuamöz hücre hiperplazisi** olan kadınlarda gelişir.
  - HPV negatif vulva tümörleri sıklıkla unifokal ve tipik olarak iyi diferansiye keratinize skuamöz hücreli karsinom tipindedir.
  - Differansiye VİN-VİN simplex zemininden gelişir (Bu tip VİN **sadece bazal tabakada atipi** ve normal skuamöz diferansiyasyon içerir). **(Diferansiye VIN eozinofilik)** Bu alanların ortalarında keratin incileri görülebilir.
  - Bu alanların ortalarında **keratin incileri** görülebilir.
- İlk olarak **bölgesel lenf nodlarına** (inguinal, iliak, periaortik ve pelvik) yayılır. Hematojen yolla **akciğer, karaciğer ve diğer organlara** metastaz yapar. Prognozda en önemli faktör **tümörün evresidir.**

İLGİLİ NOTLAR

Bütün öncüllerin hepsini sizler için tek tek yazmışız. Doğrular neden doğru; yanlışlar neden yanlış hepsi açıkça ortada...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. I. HPV tip 16 ve tip 18 ile ilişkilidir.
II. Anogenital alanda papiller, ekzofitik tek ya da çok sayıda lezyon ile karakterlidir.
III. Kalınlaşmış skuamöz epitelde perinükleer sitoplazmik vakuolizasyon, düzensiz nükleer kontür ve hiperkromazi görülür.
IV. Yıllar içinde malign transformasyon göstermesi beklenir.

Kondiloma akuminatum ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:C

(KLİNİK KORELASYON)

- Bulaşma derideki **mikro-defektli bölgelerden** olur. **Kontamine** yüzey ve eşyalarla, **doğum sırasında** doğum kanalından ve **cinsel ilişki** ile bulaşabilir. Bunun dışında halka açık **duşlar**, **havuzlar**, **eğlence** ve **spor araçlarından** da bulaşır. Et ve **balık işleyicilerinde** el siğillerine yatkınlık vardır.
- Enfekte kişiyle tek bir cinsel temasla bulaş riski % **60**'tır ve enfekte kişiler genellikle **asemptomatiktir.**
- En fazla **bulaşan** serotipler **6** ve **11**, en sık **kanser** yapanlar ise **16** (% 60) ve **18** (% 15)'dir.
- Tüm dünyada cinsel ilişkiyle en fazla bulaşan viral enfeksiyondur. Servikal **skuamöz kanserin** de en sık etkeni HPV'dür.

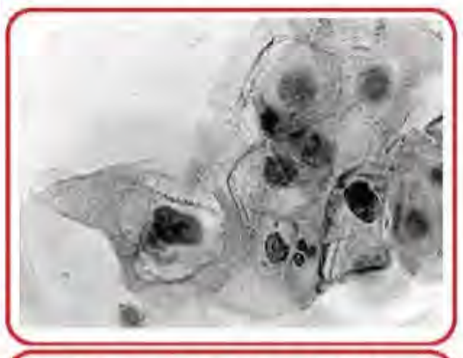
Temel Bilimler 75. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 198

- Enfekte olmuş yassı epitel hücrelerinde, **perinükleer sitoplazmik vakuoller** oluşur. Bu vakuollü hücrelere **koilosit** denir.
- Selim ve habis tümöral lezyonlara neden olur. Servikste **intraepiteliyal neoplazi** (CIN) ve **invazif serviks kanserine** neden olur.

Temel Bilimler 75. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 198

- **Kondiloma aküminatum:** **Anogenital bölgede** gelişen siğillere verilen isimdir. Bu tablodan **tip 6 ve 11** sorumludur. **Cinsel ilişki** ile bulaşan **en sık** viral hastalıktır. Tip 6 ve 11 ayrıca **epidermoid kist,** konjunktival papillomlar, **laringeal papillomlar,** rekürren **respiratuvar papillomatozis** gibi tablolara da neden olabilir. Genital kondilomu olan anneden doğum sırasında HPV'nin geçmesi ile yenidoğanda solunum yolu papillomu (laringeal papillom) gelişir.

eğilimindedir. **Tip 1'den tip 4'e kadar**



Koilostatik hücre / HPV

- **Laringeal papillom:** HPV **tip 6** ve **11** ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda görülen larinksin en sık benign tümörüdür. Ağız boşluğu, konjuktivada da papillomlar oluşabilir.
- **Serviks kanseri:** **HPV tip 16 (en karsinojen)** ve **18** ile ilişkili bulunmuştur. AIDS gibi immün süprese edici faktörler kanser gelişimini kolaylaştırır. HPV'nin 16, 18, 31 ve 33 serotipleri servikal skuamöz kansere öncülük eden displazi, servikal intraepiteliyal neoplazi (CIN) ve primer kondilom lezyonlarından izole edilmiş onkojenik potansiyeli olan serotiplerdir. İmmun sistemi normal kadınlarda servikal epitel hücrelerine yerleşen HPV'lerin çoğu immun sistem aracılığı ile temizlenir. Serviks kanseri dışında orofarengeal kanser, vulva, vajen, anal ve penis kanserine de neden olabilir.
- **Epidermodisplazia verrüsiformis:** Deride yaygın ve uzun süreler izlenen siğil öbekleridir. Konjenital veya HIV enfeksiyonu gibi edinsel **T hücre yetmezliği** olanlarda, **HPV'ye karşı duyarlılık artışı** söz konusudur. Derinin **güneş gören** bölgelerinde **malign** dönüşümlere **(skuamoz hücreli Ca)** rastlanabilir (HPV 5 ve 8).

Papillomavirüsün neden olduğu hastalıklar

- Deri siğilleri
- Anogenital siğil
- Laringeal papillom
- Epidermodysplasia verruciformis iyi huylu lezyonlar
- Epidermodysplasia verruciformis skuamoz hücreli karsinom
- Periungual skuamoz hücreli karsinom
- Oral fokal epitelyal hiperplazi
- Skuamoz hücreli karsinom (tonsil)
- Anogenital intraepitelyal neoplazi
- Skuamoz hücreli karsinom (sıklıkla serviks)
- Adenokarsinom (serviks) Tip 16 ve 18
- Orofarengeal kanser

Tanı

- **İnsitu hibridizasyon** (hücre içinde nükleik asit gösterme), Southern blot hibridizasyon veya **PCR** ile virüsün DNA'sı gösterilir.
- **Sitolojik** olarak **Papanicolau** yaymasında (Pap-smear) tipik perinükleer vaukollü ve nükleer genişleme gösteren yassı epitel hücreleri **(koilositler)** görülür.
- Tanıda **hücre kültürü** ve **serolojinin yeri yoktur.**

Şıkları eleme yoluyla rahatlıkla yapılabilecek bir soru şimdi analiz yapalım;
Etkenin HPV 16-18 değil 6-11 olduğunu yazdık. Yani "I" cevabı şıklarda olmamalı bu nedenle A ve B şıkları elendi. Anogenital bölgede lezyonlarla karakterize olduğunu, perinükleer sitoplazmik vakuolizasyonu yan, koilositik hücreleri de yazmışız. Referansımız doğru olan II ve III. öncüllere direkt referans vermektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. I. HPV tip 16 ve tip 18 ile ilişkilidir.
II. Anogenital alanda papiller, ekzofitik tek ya da çok sayıda lezyon ile karakterlidir.
III. Kalınlaşmış skuamöz epitelde perinükleer sitoplazmik vakuolizasyon, düzensiz nükleer kontür ve hiperkromazi görülür.
IV. Yıllar içinde malign transformasyon göstermesi beklenir.

Kondiloma akuminatum ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:C

Metastazlar

- ✓ Testis metastazları nadirdir.
- ✓ Hastaların %15'inde bilateral tutulum görülür.
- ✓ En sık görülen primer tümörler prostat, akciğer, melanom, kolon ve böbrek kanseridir.

PARATESTİKÜLER TÜMÖRLER

- ☑ En sık benign paratestiküler tümör **adenomatoid tümör**dür (benign mezotelyoma). En sık epididimden ortaya çıkarlar.
- ☑ Çocukta en sık paratestiküler malignite **rabdomiyosarkom** iken erişkinde **liposarkomdur.**
- ☑ Lipomlar sıklıkla **proksimal spermatik kordda** gelişir.

SKROTUM TÜMÖRLERİ

- ☑ En sık görülen iyi huylu lezyon bir **yağ kistidir**.
- ☑ Baca işleri, katran, parafin ve kötü hijyen etiyolojide yer alır.
- ☑ En sık rastlanılan kötü huylu skrotum tümörü, **yassı epitelyum hücreli karsinom** olmasına rağmen nadiren

Temel Bilimler 75. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 224

- **Benign Tümörler ve Tümör Benzeri Durumlar**
  - **Kondiloma aküminata:** En sık etkenin HPV-6 ve HPV-11 olduğu cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır.
  - **Peyroni hastalığı:** Neoplastikten çok reaktif gibi görünen bir hastalıktır. Korpus kavernozum ve tunica albuginea arasındaki bağ dokusunda kollajen birikmesinden kaynaklanır.
- **Malign Tümörler**
  - **Skuamöz karsinoma in situ/Penil intraepitelyal lezyon (PeIN):**
  - **HPV ilişkili (andiferansiye):**
    - **Bowen hastalığı:** En sık ileri yaştaki erkeklerde, **penis gövdesinde** veya **skrotumda** görülür. Lezyon, büyük hiperkromatik düzensiz çekirdekler içeren displastik skuamöz hücrelerden oluşur. Hastaların %10'unda Bowen hastalığı invaziv skuamöz hücreli karsinoma ilerler.
    - **Bowenoid papülozis:** Cinsel yönden aktif erişkinlerde görülür. Bowen hastalığından, etkilenen hastaların **daha genç** olması ve **çoklu** (tek değil) lezyonlar olmasıyla ayrılır. **HPV 16** ilişkili olması ve histolojik olarak Bowen hastalığından ayırt edilememesine rağmen, Bowenoid papülozis hemen hemen hiçbir zaman **invaziv karsinoma dönüşmez** ve **genellikle kendiliğinden geriler.**
  - **HPV ilişkisiz (diferansiye)**
    - **Balanitis kserotika obliterans (liken skleroz)**
    - **Skuamöz hücreli karsinom**
    - **En sık tipi konvansiyonel (usual) HPV negatif skuamöz hücreli karsinom** görülür.
    - **Kötü hijyen, yüksek riskli HPV enfeksiyonu, sigara içimi** ve **Balanitis kserotika obliterans** zemininde gelişebilir.
    - **Verrüköz** ve **papiller** karsinomlar iyi diferansiye grade 1 tümörler iken, **sarkomatoid** ve **bazaloid** karsinomlar kötü diferansiye grade 3 tümörlerdir.
    - **Verrüköz karsinomlar,** ekzofitik, siğilimsi, iyi diferansiye, **HPV ilişkili olmayan** ve lokal invazif, **nadir metastaz** yapan tiptir.
    - Tersine, **bazaloid karsinom, HPV ilişkili, agresif davranışlı,** destrüktif ve invazif karakterlidir.

ÜRİNER SİSTEMİN KONJENİTAL ANOMALİLERİ

Agenezi

- ✓ Bilateral ise; intrauterin hayatta oligohidroamniyoz oluşur.
- ✓ Beraberinde, pulmoner hipoplazi ve yüz deformiteleri (Potter yüzü) görülür.
- ✓ Tek taraflı ise asemptomatiktir; ama diğer böbrekte enfeksiyon, taş ve hidronefroz riski yüksektir.

Hipoplazi

- ✓ Böbreğin küçük olmasıdır.
- ✓ Kaliks sayısı < 5'tir.
- ✓ Fetal alkol sendromunda ve intrauterin kokain maruziyetinde görülebilir.

Şıkları eleme yoluyla rahatlıkla yapılabilecek bir soru şimdi analiz yapalım;
Etkenin HPV 16-18 değil 6-11 olduğunu yazdık. Yani "I" cevabı şıklarda olmamalı bu nedenle A ve B şıkları elendi. Kondüloma akümünata benign kısımda yer alıyor yani "IV" numaralı öncül de elendi. Bu nedenle cevap II ve III.
Bunlar yeterli ancak biz dermatolojide koilositozu da eklemek istedik :)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. I. HPV tip 16 ve tip 18 ile ilişkilidir.
II. Anogenital alanda papiller, ekzofitik tek ya da çok sayıda lezyon ile karakterlidir.
III. Kalınlaşmış skuamöz epitelde perinükleer sitoplazmik vakuolizasyon, düzensiz nükleer kontür ve hiperkromazi görülür.
IV. Yıllar içinde malign transformasyon göstermesi beklenir.

Kondiloma akuminatum ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:C

DERİNİN VİRAL HASTALIKLARI

Herpes Zoster (Zona, Gece Yaniği):

- Spinal sinir gangliyonlarında latent kalan Varicella zoster virüs enfeksiyonu ile oluşur.
- Trigeminal sinir gangliyonunun tutulumu en sık görülen formdur.
- Hastadan hastaya bulaşmaz.
- Spinal gangliyonun dermatomunda oluşan ağrılı veziküloböllöz lezyonlarla karakterizedir.
- Hızlı tanısında **TZANCK testi** **TUSX2** kullanılır.

Su çiçeği ve çiçeğin ortak özelliği papüloveziküler döküntü

Molluscum Contagiosum:



- Etken **Poksvirüstür.****TUSX2**
- Üstünde bir tıkaç bulunan göbekli papüller tipiktir.
- Sıkılınca beyaz bir materyal çıkar.
- Tedavide koter, kriyoterapi kullanılır.

Verrü (Wart – Siğil)

- **Etken HPV'dir.** (özellikle tip 6-11) Bulaşma direkt **kontakt** yoluyladır. Sıklıkla 6 ay – 2 yıl içinde kendiliğinden geçer.
- Birkaç tipi vardır; en sık görülen tipi **verrüka vulgaristir.** Sıklıkla elin

Temel Bilimler 75. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 114

- **Kondüloma aküminata** penis, kadın genital, üretra ve perianal bölgede izlenir.
- Hepsinde tipik histoloji papillomatöz epidermal hiperplazi ve **koilositozdur** (perinükleer yerleşimli sitoplazmik halolar).

CİNSEL YOL İLE BULAŞAN HASTALIKLAR

Sifiliz

- Etken **Treponema pallidum'dur.**
- İnkübasyon süresi ortalama 21 gündür.
- İlk bulgu ağrısız bir papüldür **(şankr).**

Akkiz Sifiliz:

Primer Sifiliz:

- ✓ Şankr çıktıktan 10 gün sonra LAP oluşur.
- ✓ Sifiliz serolojik testleri şankrdan 15 gün sonra pozitifleşir.
- ✓ Bu evreye seronegatif dönem denir.
- ✓ Şankr ve LAP kendiliğinden 1-2 ay içinde geçer.

Sekonder Sifiliz:

- ✓ Primerden 2 ay sonra oluşur.
- ✓ Bulaştırıcılığın en yüksek olduğu evredir.
- ✓ Gribal enfeksiyon, jeneralize LAP, makül, papül ve püstüller görülebilir.
- ✓ Makülopapüler lezyonlar genelikle gövde ve ektremitelerde yerleşir. **El içi ve ayak tabanı** tutulumu karakteristiktir.
- ✓ Papüler yerleşim yerlerine göre adlandırılırlar.
- ✓ Genital (labia-testis) bölgedekilere papül eroziv, dudak-göz kenarındakilere köşe papülleri, alında saçlı deri kenarındakilere corona veneris denir.
- ✓ Büyük papüllere (perianal) **kondiloma lata** denir.

Latent Sifiliz:

- ✓ Belirti yoktur. 3-5 yıl devam eder.
- ✓ Seroloji (+)'tir.

Tersiyer Sifiliz:

- ✓ Bulaşıcı değildir. Lezyonlarda T.pallidum bulunmaz.
- ✓ **Gom'lar** oluşur. En sık tibia ön yüzünde görülür.
- ✓ Sonuçta tüm vücudu tutabilir, nörosifiliz görülebilir.
- ✓ Semer burun ve tabes dorsalis'e neden olabilir.

Tedavi:

- ✓ **Penisilin,** seftriakson
- ✓ Kültürü yapılamaz.
- ✓ **VDRL-RPR** tanıda kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. I. HPV tip 16 ve tip 18 ile ilişkilidir.
II. Anogenital alanda papiller, ekzofitik tek ya da çok sayıda lezyon ile karakterlidir.
III. Kalınlaşmış skuamöz epitelde perinükleer sitoplazmik vakuolizasyon, düzensiz nükleer kontür ve hiperkromazi görülür.
IV. Yıllar içinde malign transformasyon göstermesi beklenir.

Kondiloma akuminatum ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

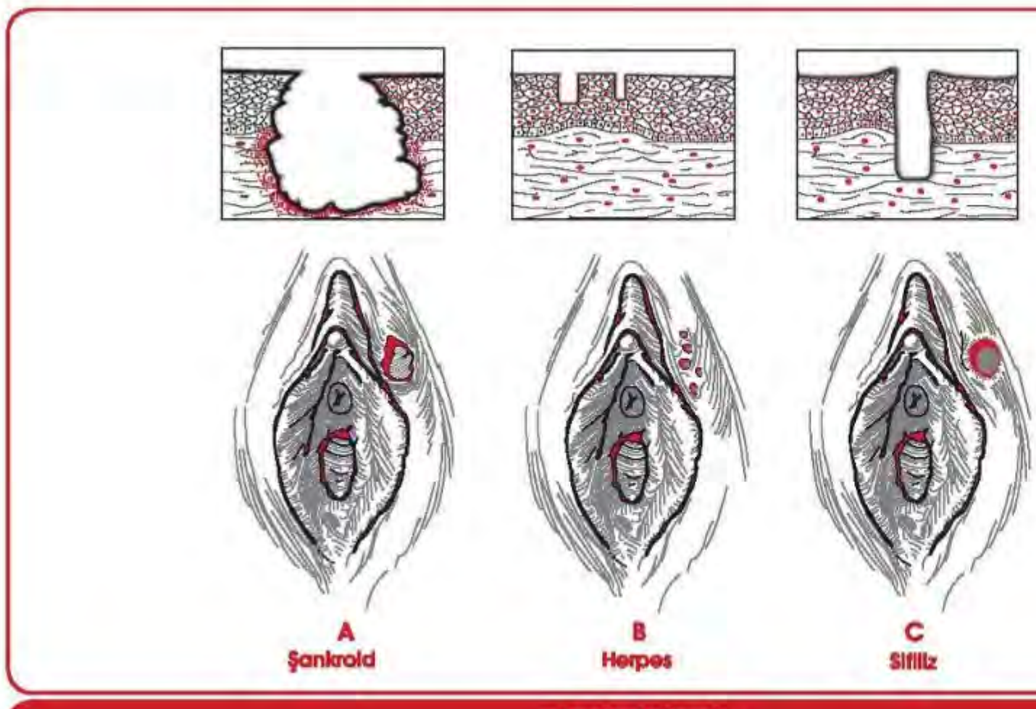
A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:C

Tedavi

➢ Azitromisin 1 gr/hf (3 hafta) önerilir. Alternatif olarak; doksisiklin, siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol veya eritromisin verilebilir.

Penisilinler tedavide etkili değildir *(N-97)*.



Genital ülserler

Genital ülserlerde tanı koydurucu özellikler

1. Ağrısız endüre ve tek ülser varsa **sifilizi** düşündürür.
2. Küçük ülserle birlikte gruplaşmış veziküllerin bulunması özellikle de **anamnezde benzer lezyonların varlığı** hemen her zaman **genital herpes** için patognomoniktir. Buna rağmen genital herpesin laboratuvar tanısı konmalıdır. Kültür, veziküler fazda en sensitif ve spesifik testtir.

Temel Bilimler 75. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 134

GENİTAL PAPÜLLER

Kondiloma Akuminata

- Cinsel ilişki ile partnere veya vertikal yoldan bebeğe bulaşır. Hastalığı başlatan, cinsel ilişki gibi travmalar nedeniyle epitel bazal membranında bütünlüğün bozulması ve buradan içeriye virusun girmesidir. HPV etkisi ile bazal membranı oluşturan hücrelerin bölünmesi uyarılır ve papillomlar gelişir. Rekürrens, partnerden reenfeksiyondan ziyade subklinik enfeksiyonun reaktivasynuna bağlıdır.
- Etkeni DNA viruslarından olan **Human Papilloma Virus (HPV)'**tur. Nononkojenik olan **Tip 6 ve 11 genital siğillerden sorumludurlar**. *(N-16)* **Çok bulaşıcıdır.**

En sık görülen CYBH etkeni HPV'dir *(E-11)*

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. I. HPV tip 16 ve tip 18 ile ilişkilidir.
II. Anogenital alanda papiller, ekzofitik tek ya da çok sayıda lezyon ile karakterlidir.
III. Kalınlaşmış skuamöz epitelde perinükleer sitoplazmik vakuolizasyon, düzensiz nükleer kontür ve hiperkromazi görülür.
IV. Yıllar içinde malign transformasyon göstermesi beklenir.

Kondiloma akuminatum ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 75. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 135

Klinik ve Tanı

- Tanı klinik olarak konur. Islak, nemli bölgelerde, vulva, vajen, anüs çevresinde birden çok, yumuşak, karnıbahar görünümünde, ağrısız lezyonlar oluşur. Bazen servikste yassılaşmış lezyonlar **flat kondilomlar** görülebilir. Bu lezyonların olası bir kanser yönünden mutlaka biyopsi ile incelenmeleri gerekir.
- Smearde koilositoz tipiktir. Koilositlerde, nükleus çapında artma, hiperkromatik nükleus, perinükleer sitoplazmik halo ve multinükleasyon izlenmektedir. Ayrıca DNA hibridizasyonu ile tiplendirme de yapılabilir.

Tedavi

- Amaç lezyonların çıkartılmasıdır. Viral enfeksiyonu ortadan kaldırmak mümkün değildir.
- Tedavide **podofilin**, topikal **5- florourasil**, **imiquimod** (%5 krem), **sinekateşin, trikloroasetik asit, biklorasetikasit, krioterapi, elektrokoter, lazer** veya **cerrahi eksizyon** kullanılır *(N-93)*. İnatçı olgularda **interferon, fotodinamik terapi** veya **topikal cidofovir** denenmelidir.

Bu tedaviler içinde etkinliği en yüksek olan elektrokoter iken, rekürrens riskini en fazla azaltan ise İmikimod'dur.

- Gebelikte kondilomlarda büyüme ve yayılma süratlenebilir. Lezyonların küçük olduğu olgularda tedavi gerekmez. Ancak büyük lezyonlarda sezaryenin zorunlu olmaması için doğumdan 4 hafta kadar önce **triklorasetik asit** veya 32. gebelik haftasından önce **elektrokoagülasyon, kryoterapi** veya **lazer** uygulanabilir.

Gebelikte, podofilin ve imiquimod kullanımı fetüs üzerinde olası sitotoksik etkileri nedeniyle kontrendikedir *(N-89, E-00)*.

MOLLUSKUM KONTAGİOSUM

- Etkeni Poxviridae grubu içinde yer alan bir DNA virusudur. Yakın seksüel ya da seksüel olmayan temas ya da oto-inokülasyonla geçiş gösteren **çok bulaşıcı bir enfeksiyondur** *(N-03)*. Kalabalık ortam, yakın temas gerektiren sporlar, genel banyolar ve enfekte havlular ile bulaş sıktır.

Klinik

- Yavaş büyüyen, 1-5 mm çapında **ortası çukurlaşmış**, pembe renkli, kubbe şeklinde papüller mevcuttur. Lezyonlar kaybolana kadar bulaşıcıdır.

Tanı

- Papüldeki beyaz mumsu materyalin mikroskopik gözlenmesi ile konur. Sitoplazma içindeki molluscum cisimciklerinin **(intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimcikleri)** Wright veya Giemsa ile boyanmaları teşhisi doğrular.

Tedavi

- Beyaz materyal boşaltılarak tabana iyod veya **ferrik subsülfat (Monsel solüsyonu)** tatbiki yapılır. Sıvı nitrojen ile kryoterapi de uygulanabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. I. HPV tip 16 ve tip 18 ile ilişkilidir.
II. Anogenital alanda papiller, ekzofitik tek ya da çok sayıda lezyon ile karakterlidir.
III. Kalınlaşmış skuamöz epitelde perinükleer sitoplazmik vakuolizasyon, düzensiz nükleer kontür ve hiperkromazi görülür.
IV. Yıllar içinde malign transformasyon göstermesi beklenir.

Kondiloma akuminatum ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru Cevap:C

➢ Herpes labialis, HSV-1'in **en sık görülen sekonder enfeksiyonudur** (rekürrensidir). Virüsün trigeminal gangliyonlara yerleşmesi sonucunda sekonder keratit, blefarit, keratokonjunktivit gibi **rekürrent göz enfeksiyonları** gelişebilir. Yanlışlıkla kortikosteroid kullanılan olgularda **dalgalı kenarlı** ülserler ve körlük gelişir. **Rekürrent genital herpeste** primer olgulardan daha silik, az şiddette tablolar birkaç kez tekrarlayabilir. Kadınlarda erkeklere göre daha şiddetli belirtiler verir. Genital rekürrensler bazı olgularda **Mollaret menenjiti** ile birlikte seyreder.

EN SIK GÖRÜLEN HSV-1 ENFEKSİYONLARI
✓ **Primer enfeksiyon:** Jinjivostomatit ve farenjit
✓ **Sekonder enfeksiyon:** Herpes labialis

➢ **Virüs kültürü**, HSV enfeksiyonlarının tanısında **altın standarttır**. Merkez sinir sistemi enfeksiyonlarının tanısında seçilecek ilk yöntem, **BOS'ta viral DNA'ya yönelik PCR tekniğidir**. Vezikülden yapılan **Tzanck** testinde **Giemsa** veya **Wright** boyaması ile asidofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri **(Cowdry A)** ve sinsityal formasyon araştırılabilir.

➢ **Egzama herpetikum, ensefalit ve dissemine enfeksiyonların** tedavisinde parenteral asiklovir kullanılır. **Jinjivostomatit, herpes labialis, herpes gladiatorum, herpetik whitlow, genital herpesin** tedavisinde oral asiklovir, valasiklovir veya famsiklovir verilebilir. **Diğer cilt, oküler ve mukoza enfeksiyonlarında** topikal olarak **asiklovir, pensiklovir, dokosanol** ya da **idoksuridin**; **genital enfeksiyonun süpresyonunda** da **oral** asiklovir kullanılır. Dirençli suş enfeksiyonlarında **foskarnet** veya **sidofovir** kullanılır.

• **Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonları:**

➢ HPV, 150'den fazla serotipi tanımlanmış olan çıplak bir DNA virüsüdür.

➢ Virüs, enfekte cilt ve mukozalarla temas (cinsel temas, doğum) sonucunda bulaşır. **Matür skuamöz epitel hücrelerini enfekte edemez**. Hedef hücreler, serotipine göre değişmek üzere, epidermis bazal membranı, **bazal skuamöz kök hücreleri** ve mukozal skuamöz epiteldir. Virüsün uyarımı ile konak hücrelerde bol **DNA polimeraz** üretilir. Dolayısıyla virüs de kendi genomunu replike ettirir. Bu arada, konak hücre de aşırı çoğalır, erginleşir ve yapısı bozularak **koilosit** görünümünü alır. Enfekte hücreler, çoğalan hücrelerin itmesi sonucunda yüzeye ulaşır. Böylece, virüs de temas ile başka konağa geçme amacına ulaşmış olur.

➢ **Cilt enfeksiyonu** sonucunda **siğiller, mukoza enfeksiyonu** sonucunda oral, genital veya konjunktival **papillomlar** oluşur.

☑ Virüsün 16 ve 18 serotiplerinde onkojeniteden sorumlu viral genler: **E5, E6 ve E7** genleridir. Ürettiği **E5 proteini**, epidermal çoğalma faktörü reseptörlerinin devamlılığını sağlayarak, hücrenin çoğalma sinyallerine yanıt duyarlılığını artırır. E4 ve E5 proteinleri enfekte hücrede **perinükleer halo** gelişimine (koilositik atipiye) neden olur.

☑ **E6 proteini**, genital epitel hücrelerindeki **p53'e** bağlanarak parçalanmasına neden olur. Konak hücre immortalize olur. Prekanseröz **servikal displazi ve serviks kanserine** neden olur. **E7 proteini, retinoblastom proteinine (p105RB)** bağlanır ve inaktivasyonuna neden olur. Dolayısıyla, kontrolsüz bölünmeyi önleme yeteneğini kaybetmiş olan hücrelerde onkojenik transformasyon gelişir.

Temel Bilimler 75. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 540

☑ **Oral kavite ve larinks siğilleri ve tümörleri:** Serotip 6 ve 11 tarafından oluşturulur. Bu bölgenin en sık iyi huylu epitelyal tümörleridir. **Radyoterapi ile tedavi "edilmedikçe" kanserleşmez**. Genital siğili bulunan anneden yenidoğanda **jüvenil larinks papillomları** gelişebilir. Oral seks sonucunda kanserojen kökenler, özellikle de serotip 16 ve 18 bulaşabilir ve **oral kavite kanserlerine** yol açabilir.

☑ **Serviks, vulva ve penis siğilleri:** Serotip 6 ve 11 tarafından oluşturulan tekil **(kondiloma aküminatum)** ya da çoğul **(kondilomata aküminata)** papillomlardır. **En sık görülen cinsel temas ile bulaşan hastalık (CTBH)'tır**. Diğer CTBH'lerin tersine, kadından erkeğe bulaş daha fazladır. Erkekler çoğunlukla taşıyıcı pozisyonundadır. Genital siğillerin kanserleşme olasılığı çok düşüktür.

☑ **Genital kanserler:** Sıklıkla serotip **16** ve **18**, ayrıca da serotip 31, 33, 35, 39, 45, 52 ve 58 enfeksiyonlarından sonra **serviks kanseri** gelişim riski söz konusudur. Nadiren serviksten başka vajina, vulva, penis ve anüste de kanser gelişimine rastlanabilir.

☑ Serviksinde **serotip 16** bulunduran kadınlarda çoğunlukla **gözle görülebilir bir lezyon bulunmaz**. Patoloji bölgesi ancak kolposkopiyle ayırt edilebilir.

☑ Genital kanserler için en önemli risk faktörleri; HIV enfeksiyonu, immün sistemi baskılayan diğer nedenler ve poligamik yaşam tarzıdır.

➢ **HPV kültürde üretilemez**. Tanısı; **inspeksiyon, biyopsi** ve **moleküler araştırmalarla** koyulur. Perinükleer halo gelişimi **(koilositoz)**, alınan servikal sürüntülerin **Papanicolaou boyası** ile boyanması (Pap smear) sonucunda saptanır. **21 yaşından itibaren** her üç yılda bir periyodik tarama yapılır. Taramada yüksek risk bulguları elde edilmişse kolposkopi uygulanır. En önemli problem, smear incelemesi normal olan seksüel aktif bireylerin %15-20'sinde HPV DNA'nın saptanıyor olmasıdır. Bu nedenle, **30 yaşından itibaren** smear taramasına, beş yılda bir **HPV DNA araştırmasının** eklenmesi önerilmektedir. Materyalden **polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)** veya **in situ DNA hibridizasyonu** ile viral DNA saptanması ve serotip tayini çok kullanışlı yöntemlerdir.

➢ **Genital siğillerin tedavisinde**; topikal podofilin, triklorasetik asit, imikuimod krem, kriyoterapi, elektrokoter, lazer, lezyon içine IFN uygulaması veya gereğinde cerrahi eksizyon kullanılır. **Cilt siğillerine** ise kriyoterapi, koterizasyon veya podofilin uygulanabilir.

➢ Virüsün L1 kapsid antijenlerinden hazırlanan rekombinant dörtlü (serotip 6, 11, 16 ve 18) ve dokuzlu (serotip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58) aşıları vardır.

☑ Aşılamanın yaş aralığı kız çocukları/kadınlar için **9-26 (CDC'ye göre 9-45) yaşlardır**. İdeal aşılama zamanı, cinsel aktif yaşa gelinmeden önce, **11-12. yaşlardır**. Aşı, 15 yaştan önce 2 doz (0 ve 6/12. aylarda), sonraki yaşlarda 3 doz (0-2-6. aylarda) uygulanır. **Erkeklere de 9-15 yaş arası HPV4** uygulanması önerilir.

☑ Kondom kullanımı da önemli bir korunma yöntemidir.

☑ Yaralanma enfeksiyonları Tablo-40'ta özetlenmiştir.

referansımız 1 ve 4. öncülün yanlış olduğunu gösteriyor

tip 16-18 değil, 6-11 ile ilişkilidir
malignleşir değil, malignleşmesi beklenmez.

dolayısı ile 2 ve 3. öncüller doğru kalıyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde akciğerde granülomatöz inflamasyon görülmesi en az olasıdır?

A) Sarkoidoz
B) Tüberküloz
C) Granülomatöz polianjiitis
D) Pulmoner alveolar proteinozis
E) Hipersensitivite pnömonisi

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Morfoloji**
  - **Hava yolları 4 katına kadar büyür. Normalde bronşiyoller plevradan 2-3 cm önce biter ancak burada genişlemelerden dolayı plevra altında bronşiyol görülebilir.**
  - Bronşektazi sıklıkla **alt lobları** bilateral olarak tutar, özellikle de vertikal hava yolları tutulur. Distal bronş ve bronşiol tutulumu çok ağırdır.
  - Mikroskopide yoğun aktif ve kronik inflamasyon, bronş epitelinde deskuamasyon ve bronş ülserleri izlenir. Önce bronş ve bronşiyolar duvarlarda sonra peribronşiolar alanda fibrozis gelişir. **(bronşiolitis obliterans)**
- Klinik tablo klasik olarak ağır öksürük ve **sabahları bol miktarda kötü kokulu** balgamdır. Ağır olgularda **masif hemoptizi**, dispne ve ortopne izlenebilir. Çomak parmak gelişebilir. Hipoksiye, hiperkapniye sonuçta ise pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye neden olabilir. **Akciğer apseleri, metastatik beyin apseleri ve amiloidoz** gelişebilir.

RESTRİKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

- Kronik interstisyel akciğer hastalıkları, ağırlıklı olarak akciğer **interstisyumunun inflamasyonu ve fibrozisi** ile solunum **fonksiyon testlerinde restriktif paternle** karakterizedir. Bu hastalıkların çoğunun nedeni ve patogenezi bilinmemektedir ve bazılarının **intraalveolar ve interstisyel bir bileşeni** vardır.
- Hastalarda hırıltı veya hava yolu tıkanıklığına dair başka bir kanıt olmaksızın dispne, taşipne, **inspirasyon sonu ralleri** ve sonunda siyanoz görülür. Tipik fonksiyonel anormallikler **difüzyon kapasitesinde, akciğer hacminde ve akciğer kompliyansında azalmalardır.** Göğüs radyografileri, interstisyel fibroz alanlarına karşılık gelen **bilateral küçük nodüller, düzensiz çizgiler veya buzlu cam opasiteleri** şeklindedir.
- Belirli oluşumlar genellikle erken evrelerinde ayırt edici özelliklere sahip olsa da ileri evre formlarını ayırt etmek zordur çünkü hepsi akciğerde yaygın skarlaşmaya yol açar ve bu durum genellikle son evre akciğer veya **balpeteği akciğer** olarak adlandırılır. Sonunda ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğ **kor pulmonale** ortaya çıkabilir.

Kronik İntertisyel AC Hastalıklarının Ana kategorileri	
Fibrozis yapanlar: • İdiyopatik pulmoner fibrozis (Usual intertisyel pnömoni) • Nonspesifik intertisyel pnömoni • Kriptojenik organize pnömoni • Konnektif doku hastalıklarıyla ilişkili • Pnömokonyozlar • İlaç reaksiyonları (bleomisin, busulfan, amiodaron) • Radyasyon pnömonisi	**Granülomatoz:** • Sarkoidoz • Hipersensitivite pnömonisi **Eozinofilik:** • Löffler sendromu • İlaç allerjisi ile ilişkili • İdiyopatik kronik eozinofilik pnömoni
Sigara ile ilişkili: • Deskuamatif intertisyel pnömoni (%100 sigara ilişkili-Steride %100 yanıt) • Respiratuar bronşiolitis-ilişkili intertisyel AC hastalığı	**Diğerleri:** • Pulmoner alveoler proteinozis • Langerhans hücreli histiositozis (sigara) • Lenfoid intertisyel pnömoni

Temel Bilimler 76. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 112

İdiopatik Pulmoner Fibrozis (Kriptojenik Fibrozan Alveolit)

- **İlerleyici interstisyel pulmoner fibrozis** ve dispne ile karakterizedir. Bilinmeyen bir ajanla **tekrarlayan alveolar epitel hasarının,** genetik olarak yatkın bireylerde anormal onarımı sonucu oluşur. Kronik inflamasyon, **TGF-beta** aktivasyonuna ve anormal fibroblastik proliferasyona neden olur.
- Patolojide **usual interstisyel pnömoni** izlenir **(=Temporal heterojenite). Bu görünüm bağ doku hastalıkları, kronik hipersensitivite pnömonisi ve asbestoziste de saptanabilir.**
- **Temporal heterojenite,** eski skar ve yeni hastalıklı lezyonların beraber bulunmasıdır.
- **Patogenez:**
  - **Çevresel faktörler:** En önemlisi **sigara** içimidir. Hava kirliliği, **metal dumanı veya ahşap tozlarına** maruziyet, çiftçilik, kuaförlük ve taş parlatma gibi meslek gruplarında artış görülür. **GÖRH** de sebepler arasındadır.
  - **Genetik: TERT** ve **TERC** genlerinde mutasyonlar (telomerazları kodlar) ailevi veya sporadik vakalarda saptanır. **MUC5B** geni bozukluğunda müsin sentezi artar ve bu müsin hasarın artışına neden olur. Sürfaktanı kodlayan genlerde mutasyonda görülebilir.
  - **Yaş:** Genellikle **50 yaş üzerinde** görülür.

İLGİLİ NOTLAR

Tablomuz da öyle **iş bitirici ki**... Aynen sorudaki verileri karşılayacak şekilde... Bu tablo kendi konusundan **yıllar boyu hiçbir soru kaçırmaz...**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde akciğerde granülomatöz inflamasyon görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Sarkoidoz
B) Tüberküloz
C) Granülomatöz polianjiitis
D) Pulmoner alveolar proteinozis
E) Hipersensitivite pnömonisi

Doğru Cevap:D

Primer Pulmoner Hipertansiyon Evrelemesi

Evre 1: Medial hipertrofi+arteriyollerde düz kas görülmesi
Evre 2: İntimal proliferasyon
Evre 3: Musküler pulmoner arter ve arteriyollerde intimal fibrozis (tıkayabilir)
Evre 4: Pulmoner arterlerde pleksiform lezyonlar (genişleme ve incelme)
Evre 5: Pleksiform lezyonlar+anjiyomatoid lezyonlar. Rüptüre olabilir pulmoner hemoraji olabilir
Evre 6: Fibrinoid nekroz

İlk 3 evre kardiyak cerrahi ile düzelebilir. Son 3 evre düzelmez. Ayrica tüm evrelerde ateroskleroz görülebilir.

PULMONER İNFEKSİYONLAR

TÜBERKÜLOZ

- M.tuberculosis enfeksiyonu tipik olarak gecikmiş tip **(Tip IV)** aşırı duyarlılık reaksiyonu tarzındadır.
- Tüberküloza bağlı doku yıkımı **büyük ölçüde konağın immün yanıtına bağlıdır**. Enfeksiyondan 2-4 hafta sonra PPD uygulandığında, 48-72 saat sonra pozitifleştiği izlenir. Pozitif tüberkülin testi; tüberküloz antijenlerine karşı anlamlı hücresel aşırı duyarlılığın geliştiğini gösterir.

Yanlış negatif PPD (deri test anerjisi): Belirli viral enfeksiyonlar, sarkoidoz, malnütrisyon, Hodgkin hastalığı, immünsüpresyon ve bazen aktif tüberküloz.
Yanlış pozitif PPD: Atipik mikobakter enfeksiyonlarında izlenir.

- Günümüzde AIDS; tüberküloz için en önemli risk faktörü konumundadır, bunun dışında yoksullar, kalabalık ortamda yaşayanlar, yaşlılar en sık izlenen gruptur.
  - **M.tuberculosis** pek çok olguda akciğer tüberküloz nedenidir.
  - **M.bovis** sütle geçer. Orofarengeal ve intestinal tüberküloz için etkendir.
  - **M.avium-intracellülare** çok daha az virülandır ve immün yetersizlik tablolarında etkendir, AIDS olgularının %10-30'unda saptanır.

Temel Bilimler 76. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 119

- **Primer TBC hemen daima akciğerde izlenir**. Tipik olarak inhale edilen basıl**, akciğerde üst lobun alt bölümü ya da alt lobun üst bölümünde distal hava yollarına yerleşir.**
- Duyarlı kişilerde 1-1.5 cm çaplı gri-beyaz inflamasyon oluşur, buna **Ghon odağı** adı verilir. Pek çok olguda kazeöz nekroz izlenir. Bölgesel lenf nodlarına da yayılabilir. Parankimal lezyon + nodal tutulum tablosuna **Ghon kompleksi** denir. %95 olguda sonrasında gelişen hücresel immünite enfeksiyonu kontrol eder ve Ghon kompleksi progressif fibrozis ve kalsifikasyon ile iyileşir, diğer organlarda ise bir bulgu saptanmaz.
- Klasik tablo **kazeöz ya da non-kazeöz tüberküllerdir**. Tüberküller sıklıkla multipl granülomların birleşmesiyle oluşmuştur ve çevrelerinde yoğun lenfosit hücre topluluğu bulunur. Multinükleer dev hücreler sıklıkla izlenir.
- Primer TBC'nin üç sonucu vardır:
  - Aşırı duyarlılık reaksiyonunu uyararak, direnci arttırır.
  - Skar odakları, basilin ömür boyu yaşayıp ve sonra reaktive olabileceği (uygun durumlarda) odaklar olarak kalır.
  - Nadiran progressif primer TBC veya dissemine hastalık gelişebilir. Bu özellikle AIDS olgularında, malnütrisyonlu çocuklarda ve yaşlılarda; belirgin konak defans zafiyetiyle izlenir.

NRAMP1 gen polimorfizmi sonucunda makrofaj içerisinde basil yok edilemez.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde akciğerde granülomatöz inflamasyon görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Sarkoidoz
B) Tüberküloz
C) Granülomatöz polianjiitis
D) Pulmoner alveolar proteinozis
E) Hipersensitivite pnömonisi

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 76. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 149

Granülomatozis Polianjit (Wegener Granülomatozisi)

- Sıklıkla **erkeklerde** ve **40 yaş** civarında sık izlenir.
- %95'inde serumda **C-ANCA pozitiftir.**
- **Klasik bulguları:**
  - Üst solunum yolları (kulak, burun, sinusler, gırtlak) ve/veya alt solunum yollarında (akciğer) **nekrotizan granülomlar**
  - **Küçük-orta çaplı** damarlarda **nekrotizan** ya da **granülomatöz vaskülit** (en belirgin akciğerler / üst havayollarında)
  - **Fokal nekrotizan,** sıklıkla **kresentrik, glomerülonefrit**
- Nekrotizan ve/veya granülomatöz vaskülit tablosudur ve **küçük arter ve venleri tutar**.
- Klasik özellikleri **bilateral nodüler ve kaviter** infiltratlarla karakterize **persistan pnömoni** (%95), kronik sinüzit (%90), nazofarenkste mukozal ülserasyonlar (%75) ve renal hastalık (%80) varlığıdır (Dahiliyede kulak-burun-boğaz tutulumu en sık tutulum, pediatride ise %88 böbrek %84 solunum sistemi tutlur olarak geçmektedir). Diğer özellikler döküntü, miyalji, eklem tutulumu, nörit ve ateştir.

Mikroskobik Polianjitis

- PAN'dan daha **küçük damarları (arteriyol, kapiller ve venüller)** etkileyen, nekrotizan bir vaskülittir.
- Görülen **tüm lezyonlar aynı evrededir. (PAN'dan farkı)**
- Tipik tutulum yeri deri, mukozal membranlar, akciğer, beyin, kalp, böbrekler GİS, böbrekler ve kastır. Nekrotizan glomerülonefrit ve pulmoner kapillerit özellikle sıktır. Hemoptizi, hematüri, proteinüri, bağırsaklarda ağrı ve kanama, kas ağrısı ve güçsüzlük izlenir.
- **Olguların çoğunda lezyonlar deride sınırlıdır** (kutanöz lökositoklastik vaskülit), bunlar **palpable purpura** ile karakterizedir.
- Pek çok olguda ilaçlar (hidralazin), S. aureus enfeksiyonu tümör antijenleri gibi başlatıcı bir etken vardır.
- Patolojide;
  - **Fokal transmural nekrotizan** lezyonlarla birlikte **medianın segmental fibrinoid nekrozu**
  - Özellikle **postkapiller venülde nötrofil** infiltasyonu ve **parçalanması (lökositoklastik vaskülit)**
  - Lökositoklazi ayrıca immün kompleks vaskülitlerinde de görülebilir.
- Mikroskobik polianjitiste **MPO-ANCA pozitiftir.**

Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis (Churg-Strauss Sendromu)

- **Akciğer infiltratları, ekstravasküler nekrotizan granülomlar,** damarlarda ve diğer dokularda **eozinofilik infiltratlarla** karakterize bir vaskülittir.
- **Eozinofilden** zengin ve **granülomlar** içeren bir iltihap bulunur.
- Allerjik rinit, **bronşiyal astım** ve **eozinofili** ile birlikteliği bulunur. Akciğer, kalp, dalak, periferik sinirler ve deri damarları sıklıkla etkilenir.
- Myokardiyal eozinofilik infiltratlardan salınan sitotoksinler **kardiyomiyopatiye** neden olabilir. Kardiyak tutulum **%60 hastada** ölümün ana nedenidir.
- **MPO-ANCA'lar,** toplam vakaların %40-%60'ında ve eş zamanlı böbrek tutulumu olan vakaların %75-%100'ünde bulunur.
- Churg-Strauss sendromunda **palpabl purpura** görülebilir. Böbrekte FSGS'ye neden olabilir. GİS kanamaları olabilir.

Temporal (Dev Hücreli; Kraniyal) Arterit

- Temporal arterit **ileri yaşta en sık** görülen vaskülittir.
- **Büyük arterleri, özellikle karotisten çıkan arter dallarını (temporal ve oftalmik arter) segmental tutan granülomatöz vaskülittir**. Kalp ve akciğerleri tutmaz.
- **Yaşlılarda ve kadınlarda** daha sık görülür. Olguların yaklaşık yarısında geri planda **Polimiyaljia Romatika** (boyun ve çenede, kalça ve omuz kuşağında, özellikle proksimal kaslarda ağrı) tablosu bulunur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde akciğerde granülomatöz inflamasyon görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Sarkoidoz
B) Tüberküloz
C) Granülomatöz polianjiitis
D) Pulmoner alveolar proteinozis
E) Hipersensitivite pnömonisi

Doğru Cevap:D

4 yanlış cevabı tek tek eliyoruz.

Temel Bilimler 76. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 271

271

HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ (EKSTRENSEK ALLERJİK ALVEOLİT)

- ☑ Çevre ya da meslek kaynaklı bazı **allerjenlerin tekrar tekrar solunmasına** bağlı olarak gelişen , alveol ve küçük hava yollarını etkileyen inflamatuar bir akciğer hastalığıdır.
- ☑ Nefes darlığı ve öksürük gibi solunum yolu semptomlarına ek olarak **ateş yüksekliği** gözlenebilir. İnhale edilen antijene karşı gelişen duyarlılığa rağmen **hastalığın ortaya çıkmasında dolaşımdaki spesifik Ig G tipi antikorlar rol oynar.**
- ☑ Özellikle **termofilik aktinomiçesler**, mantarlar ve atipik mikobakterilere maruziyet sonucu gelişir. Diğer yaygın antijenler kuş proteinleri,düşük molekül ağırlıklı kimyasallardır (Trimellitik, toluen izosiyanat..). **Sigara içenlerde neredeyse hiç görülmez.**
- ☑ **Çiftçi akciğeri,** tahıl ya da küflü saman kökenli antijenlere bağlı olarak gelişir. Potansiyel maruz kalınan antijen **termofilik aktinomiçes ya da aspergillus** türlerinin antijenleridir. **Diğer riskli kişiler,** kuş besleyenler, kuş pisliklerine maruz kalanlar, kuş tüyü malzeme kullananlar, fabrika çalışanları ve klima temizleyicileridir.

Hipersensitivite pnomonisi türleri		
	Antijen	**Kaynak**
Çiftçi akciğeri	Termofilik aktinomices, funguslar	Tahıl, küflü, saman
Bagasozis	Termofilik aktinomices,	Şeker kamışı
Peynir yıkayıcısı akciğeri	Aspergillus clavitus	Peynir
Kuş bakıcısı akciğeri	Kuş kökenli antijenler	Kuşların tüyleri, sıvıları
Metal çalışanları	Mikobakteri, mantar	Kontamine metal sıvıları
Havuz ve SPA çalışanları (Nemli alanlar)	Mantar ve çeşitli kimyasallar	
Üretan boya, yapıştırıcı ve slikon püskürten işçiler	Difenil diizosiyanat, toluen diizosiyanat	
Plastik, reçine, boya kullanan işçiler	Trimellitik anhidrid	

- ☑ **Klinik**
  - **Akut formu,** antijen ile karşılaştıktan **4-8 saat sonra kliniğin başlamasına** neden olur. Öksürük, nefes darlığı, halsizlik ve ateş yükseliğine neden olur. Kendiliğinden 12-24 saat içinde düzelir. **Tekrarlayan maruziyet** kliniği tekrarlatır.
  - Hastalığın **kronik formu**, akut atakları takip edebilir ya da direkt ortaya çıkabilir. İlerleyici dispne, öksürük, kilo kaybı ve çomak parmak beklenir. Hastalığın bu klinik formu **akciğer fibrozisi ile ilişkili**dir. Kronik hipersensitivite pnömonisi kuş antijenlerine bağlı olan hastalarda görülür. Halbuki çiftçi akciğerinde amfizematöz bir fenotip izlenebilir. Kronik hersensitivite pnömonisi radyolojik olarak idiyopatik pulmoner fibrozise benzerdir.
- ☑ **Tanı:** Tanı için en önemli bulgu spesifik bir antijen maruziyeti sonrası akciğer ilişkili ve sistemik semptomların görülmesidir. Öyküde mutlaka **mesleksel ya da ev kökenli** antijen maruziyeti sorgulanmalıdır. **Serum Ig G tipi presipitan antikorla**rın varlığı tanı için kullanılabilir. Ancak tanıyı kesinleştirmek için yeterli değildir. **Bronkoskopi** …toz karakteristiktir. Ayrıca CD4/CD8 oranı 1' in altındadır. …**bakut döneme doğru** bazallerde buzlu cam görüntüsü …yolu tıkanıklığına bağlı hava hapsi gözlenebilir. **Kronik** …şiklikler ve bal peteği görüntüsü izlenir. Akciğer biyopsisinde

Temel Bilimler 76. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 271

kazeifikasyon göstermeyen granulomlar tipiktir.

Allerjenlere bağlı meslek hastalıkları	
Astım	**Hipersensitivite pnömonisi**
Tip 1 aşırı duyarlılık	Tip 3-4 aşırı duyarlılık
Eozinofil ve Ig E yğksek	Eozinofil ve Ig E normal (Ig G yüksek)
Bronşiyollerin hastalığı	Alveollerin hastalığı
Obstrüktif akciğer hastalığı	Restriktif akciğer hastalığı
Tetikleyici ile karşılaştıktan hemen sonra atak	Etkenle karşılaştıktan 4 saat sonra klinik

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde akciğerde granülomatöz inflamasyon görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Sarkoidoz
B) Tüberküloz
C) Granülomatöz polianjiitis
D) Pulmoner alveolar proteinozis
E) Hipersensitivite pnömonisi

Doğru Cevap:D

☑ **Tedavi:**

avi yöntemidir.

Temel Bilimler 76. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 272

ikal tedaviye gerek yoktur. **Özellikle kronik** formda kortikosteroidler

SARKOİDOZ

☑ **Nonkazefiye granulomlar** ile karakterize inflamatuar bir hastalıktır. Sarkoidoz **multisistemik tutulum** yapan bir hastalıktır. Spesifik tanı için en az 2 organ tutulumu olması gerekmektedir. **En sık tutulan organ akciğerlerdir.** Diğer sık tutulan organlar, karaciğer, deri ve gözdür.

☑ Hastalık kadınlarda erkeklerden biraz daha fazla görülür. Yaşam boyu İki defa pik yapar biri 18 yaş, diğeride 60 yaş civarındadır.

☑ **Etiyoloji:** Kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak genetik olarak yatkın kişilerde **enfeksiyöz** (Mikobakteriler, P acnes, virüsler, mantarlar) **ya da non-enfeksiyöz (berilyum gibi) çevresel ajanlara** bağlı gelişen inflamatuar yanıtın hastalığın patagenezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Mesleksel maruziyetlerde sarkoidoz riskini arttırır. Örneğin **metal yıkama** sıvısında bulunan **mikobakteri türleri** hipersensitivite pnömonisi yapabildiği gibi sarkoidoz için de risk oluşturabilir. Ayrıca **küf mantarı**na maruziyet yine sarkoidoz riski yaratabilir. Sarkoidozun **itifayeciler** arasında da sıklığının arttığı bilinmektedir.

☑ **Patofizyoloji:** Karakteristik bulgusu **kazeifikasyon göstermeyen granülom**dur. Bronkoalveolar lavaj sıvısında özellikle **T helper hücrelerde** artış tipiktir. Sarkoidoz ağırlıklı olarak T hücresi kaynaklı bir hastalık olmasına rağmen, **poliklonal hiperglobulinemi**nin varlığı, dolaşımdaki B hücresi sayısının artması da B lenfositlerin de patogenezde rol aldığını gösterir. Sarkoidozdaki granulomatöz lezyonlar tedavi ile ya da tedavisiz iyileşir. Ancak yaklaşık %20 hastada **hastalık kronik forma ilerler**.

Sarkoidozda granülom oluşumunda rol oynayan majör sitokin **İFN-gama'dır**. Ayrıca inflamasyonda regülatör olarak görev yapan TNF-alfa da bir diğer önemli sitokindir.

☑ **Klinik:**

- Başvuru anında hastaların %30-50'si asemptomatiktir. Rutin akciğer grafisinde **genişlemiş hiler ve mediastinal lenf nodlarını**n görülmesi ile saptanır. Hastalığın akut bir formu olan **Löfgren sendromu** eritema nodozum, ateş, artrit ve bilateral hiler lenfadenopatiden oluşur. Löfgren sendromunda prognoz iyidir. Hastaların %90'ında iki yıl içinde kendiliğinden düzelir.
- **Akciğerler**, sarkoidozda>%90 oranında tutulur. Akciğer tutulumunu göstermek için **en sık** kullanılan yöntem akciğer grafisidir. Akciğer grafisinde **en sık görülen bulgu bilateral lenfadenopati** dir. Sarkoidozda akciğer tutulumu genelde **üst lob**larda gözlenir. **İnterstisyel akciğer hastalığının en sensitif göstergesi diffüzyon kapasitesinin (DLCo) bozulmasıdır. Toraks BT'de** hiler lenfadenopatiden başka, multipl küçük nodüller, buzlu cam opasiteleri, bronşektazi ve plevral kalınlaşma görülebilir.
- **Deri,** sarkoidozda ikinci en sık tutulan yerdir. Sık görülen deri lezyonlarından biri **makulopapüller döküntü**dür. Sarkoidoz için spesifik deri lezyonu **lupus pernio'** dur. Lupus pernio mavi renklidir ve özellikle yanaklarda görülür. Lupus pernio, hastanın kronik forma (akciğer fibrozisi ile giden) ilerlediğini gösterir. Bir sarkoidoz alt tipi olan löfgren sendromunda **eritama nodosum** izlenir.
- **Göz tutulumu,** ırksal olarak değişir. **En sık** görülen göz tutulumu anterior üveittir. **Kadınlarda daha sık** görülür ve genelde santral sinir sistemi tutulumu ile beraberdir.
- **Karaciğerde,** granulomatöz hepatite neden olabilir. Hastalarda **alkalen fosfataz** yüksekliği karakteristiktir.
- **Kemik iliği tutulumu,** nedeniyle lenfopeni, anemi gözlenebilir. Sarkoidozda **en sık** görülen hematolojik bulgu lenfopenidir.
- **Hiperkalsemi** sarkoidozlu hastalarda görülebilir. Granulomlarda, aktive vitamin D yapımındaki artışa bağlıdır. Ayrıca hastalarda hiperkalsemi olmadan da **hiperkalsiüri** izlenebilir.
- **Kemik ve eklem tutulumu:** Çoğu hasta artraljiden şikayetçidir ancak sadece %35'inde artrit gelişir.
- **Nörosarkoidoz:** Nörosarkoidozda **bazal beyin tutulumu** karakteristiktir (Kraniyal sinir tutulumu, bazilar menenjit, hipotalohipofizer tutulum ve miyelopati). En sık tutulan kraniyal sinir, nervus facialis (7. Kraniyal sinir) olup **hastalar yüz felci ile prezente olur.** Bir diğer nörosarkoidoz tutulumu **optik nörit**tir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde akciğerde granülomatöz inflamasyon görülmesi en az olasıdır?

A) Sarkoidoz
B) Tüberküloz
C) Granülomatöz polianjiitis
D) Pulmoner alveolar proteinozis
E) Hipersensitivite pnömonisi

Doğru Cevap:D

☑ **Tedavi:**

- Pulmoner arteryal hipertansiyon (grup1) hastaları, senkopa neden olabileceği için **ağır egzersizden kaçınmalı**dır. Pulmoner hipertansiyon hastalarına tuz kısıtlayıcı diyet önerilmelidir.
- Özellikle **idiyopatik pulmoner arteryal hipertansiyon hastalarında warfarin** ile antikoagülasyon önerilmektedir.
- **Grup 1 (pulmoner arteriyal hipertansiyon)** hastalarında tedaviyi belirlemek için **vazodilatasyon testi – vazoreaktivite testi** (nitrik oksit veya epoprostenol ile) yapılmalıdır. Uygulama sonrası PAB en az 10 mmHg düşüyor ve <40 mmHg oluyorsa test pozitif kabul edilir.
  - ✓ Vazodilatasyon testi pozitif çıkarsa tedavide **ilk tercih kalsiyum kanal blokörleri**dir (verapamil dışındakiler tercih edilmelidir).
  - ✓ Vazodilatasyon testi negatif çıkarsa hiç bir kalsiyum kanal blokörü verilemez. Test negatif çıkarsa verilebilecek ajanalar, prostosiklin analogları (Epoprostenol, ilioprost), prostosiklin reseptör agonsiti (Selexipag) fosofodiesteraz inhibitörleri (sildenafil, tadalafil), endotelin reseptör blokörleri (bosentan, macitentan), guanilat siklaz stimülatörleridir.
  - ✓ **Prostosiklin analogları: Epoprostenol** (IV kullanılır), fonksiyonel kapasieyi iyileştirir ve **mortaliteyi** azaltır. **İlioprost** (İnhale kullanılır), **treprositinil** (IV, Sc ya da inhale kullanılabilir.), **beraprost** (Oral kullanılır)
  - ✓ **Prostoglandin reseptör agonsiti (Selexipaq):** Oral kullanılır.
  - ✓ **Fosfodiesteraz inhibitörleri (Sildenafil, tadalafil):** Siklik GMP oluşumunu arttırarak vazodilatör etki gösterirler.
  - ✓ **Endotelin reseptör blokörleri:** Bosentan, macitentan, ambrisentan (endotelin A selektif). Egzersiz kapasitesini arttırmak için kullanılabilir. Bunlar içinden **macitentanın mortaliteyi azalttığı** gösterilmiştir.
  - ✓ **Solubl guanilat siklaz stimülatörü (riociguat):** Nitrik oksitten bağımsız guanilat siklaz artışına neden olur.
  - ✓ Grup 4 (KTEP) olan hastalarda öncelik pulmoner arterdeki fibrotik darlıklara yönelik **cerrahi tedavi (Pulmoner endarterektomi)** düşünülmelidir. Cerrahi yapılamayan hastalarda medikal tedavide öncelikle **riociguat** tercih edilmelidir.

KOR PULMONALE

Pulmoner hipertansiyonda en iyi başlangıç tedavisi fosfodiesteraz inhibitörleri ile endotelin reseptör blokörlerinin kombinasyonudur

☑ Akciğer hastalıklarına bağlı sağ kalp yetmezliği gelişmesidir.

☑ **Etiyoloji:**

Temel Bilimler 76. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 281

TÜBERKÜLOZ

GENEL BİLGİLER

☑ Sıklığı Türkiye'de 24/100.000'dir. Gelişmiş ülkelerdede HIV'li hastalar nedeniyle sıklığı artmıştır.

☑ **Etiyoloji:** Tüberküloz, **Mycobacterium tuberculosis compleks** denen (M. tuberculosis, M. bovis ve M. africanum, M. microti) tarafından oluşturulan kronik granülomatöz ve nekrotizan bir bakteriyel enfeksiyondur. Etken %90 oranında M. tuberculosis'dir.

☑ **Tüberküloz basilinin özellikleri:**

- **Zorunlu aerop** (bu sebeple **en iyi apeksler**de yerleşir), sporsuz, hareketsiz bir basildir.
- **Hücre duvarı lipitten zengin** olması sebebiyle aside-alkole rezistans basildir. Ziehl- Nelsen gibi boyalar kullanılır.
- Yavaş ürer. 3-6 haftada koloniler oluşturur.
- **Kord faktör (hücre duvarı polisakkarit ve peptidi) granülom oluşumunda etkili**dir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde akciğerde granülomatöz inflamasyon görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Sarkoidoz
B) Tüberküloz
C) Granülomatöz polianjiitis
D) Pulmoner alveolar proteinozis
E) Hipersensitivite pnömonisi

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 76. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 364

Vaskülitlerde damar	genellemeler ve özel durumlar:

ANCA oluşumu	Granülom oluşumu
• Mikroskopik polianjit • Granülomatöz polianjit • Eozinofilik granülomatöz polianjit	• Takayasu arteriti • Temporal arterit • Granülomatöz polianjit • Eozinofilik granülomatöz polianjit

- **Tanı:** Damar biyopsisi
  - ✓ **JAPONlar hariç** (Takayasu, Kawasaki)
- **Tedavi:** Steroid
  - ✓ Hayati organ tutulumu → **Steroid + Siklofosfamid**

DEV HÜCRELİ ARTERİT (DHA) - TEMPORAL ARTERİT

- ☑ En sık görülen **primer** vaskülittir.
- ☑ **Büyük** çaplı damarları tutan **granülomatöz** bir vaskülittir.
- ☑ Genellikle **50 yaş üzerinde** ve **kadınlarda** görülür.
- ☑ Sıklıkla **karotis arter** ve **dallarını** tutar (en sık **temporal arter**)
- ☑ DHA; **baş/scalp ağrısı**, **çene kladikasyosu**, ateş, eritrosit sedimantasyon hızında yükselme ile ortaya çıkar.
- ☑ En korkulan komplikasyonu **oftalmik arter tutulumudur** (irreversible görme kaybı ile sonuçlanabilir).
- ☑ Serebrovasküler olaylar (vertigo, geçici iskemik atak, inme vb) ve büyük damar tutulumu bulguları (ekstremitelerde kladikasyo, tansiyon-nabız farkı vb) görülebilir.
- ☑ **Polimiyaljiya romatika** eşlik edebilir (%40-50).

Temporal Arterit Sınıflama Kriterleri

- Yaşın ≥ 50 olması
- Yeni başlayan lokalize baş ağrısı
- Temporal arterde anormallik (irregülarite, hassasiyet vb)
- Eritrosit sedimentasyon hızı ≥ 50 mm/saat
- Biyopside tipik bulguların saptanması

≥ 3 kriter tanı için yeterlidir

Polimiyaljiya Romatika

- DHA'ya en sık eşlik eden hastalıktır.
- Genellikle **50 yaş üzerinde** ve **kadınlarda** görülür.
- **Proksimal kas ağrısı** ile karakterizedir.
- Kas gücü kaybı **olmaz.**
- Sedimentasyon hızı ve CRP **belirgin** yüksektir.
- Kas enzimleri, EMG ve kas biyopsisi **normaldir.**
- **Düşük doz steroide** (10-20 mg/gün) dramatik yanıt verir.

Tanı

- Tanıda, **klinik bulgular** ve **temporal arter biyopsisi** kombine edilir.
- Görme bozukluğunun eşlik ettiği DHA şüphesinde tanı için **biyopsi beklenmez**. Derhal steroid verilmelidir (Steroid başlandıktan 14 güne kadar biyopsi alınabilir).
- **Doppler USG**'de arter çevresinde **hipoekoik halo** saptanması **%100 spesifiktir.**

Tedavi

- Temel tedavi **steroiddir.**
- **Tocilizumab** (anti IL6 reseptör antikoru) kullanılabilir.
- Görmeyi tehdit eden tutulum varlığında ise **pulse steroid** verilmelidir.

TAKAYASU ARTERİTİ

- ☑ Daha çok **adolesan ve genç erişkin kadınlarda** görülür.
- ☑ Özellikle aortik ark ve dalları gibi büyük boy damarları tutan, **granülomatöz** ve **stenotik** bir vaskülittir.
- ☑ **"Nabızsızlık hastalığı"** olarak da adlandırılmaktadır.

Klinik bulgular

- Anjiyografik anomalilerin en sık görüldüğü damar segmenti **subklavian arter**dir. Bunun sonucunda **üst ekstremitede kladikasyon** ve **ekstremiteler arası tansiyon - nabız farkı** görülebilir.
- Diğer büyük arterleri de tutarak bir çok iskemik lezyona yol açabilir (Görmede değişiklikler, senkop, inme, karın ağrısı, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, aort yetmezliği, kalp yetmezliği vb).
- Sistemik bulgular (ateş, akut faz yanıtı, konstitüsyonel semptom) sık görülür.

Tanı

- Diğer vaskülitlerden farklı olarak **biyopsinin**, Takayasu arteriti tanısında çok **sınırlı yeri vardır**. Hastalık tanısı esas olarak **anjiyografi** ile konulur.
- **Karakteristik anjiografik bulguları;** stenozlar ve poststenotik dilatasyonlar, anevrizmalar ve oklüzyonlardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Osteoartrit ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Etiyolojisinde otoimmünite rol oynar.
B) Sıklıkla el bilek ve dirsek eklemlerini tutar.
C) Kıkırdak dejenerasyonu ve hasarı görülür.
D) Eklem dışı organ tutulumu da eşlik eder.
E) Sıklıkla enfeksiyöz etken saptanır.

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- Polyostatik hastalık ve **cafe-au-lait lekeleri**, endokrin anomaliler, puberte prekoks (özellikle kızlarda), hipertiroidi, pituiter adenomlar (**Özellikle GH salgılayan**), primer adrenal hiperplazi ile birlikteliği olan form **(McCune-Albright sendromu)**. Bu formda **GNAS gen mutasyonu ve cAMP artışı** vardır. Klinikte ağrı, kemik anomalileri ve kırıkla gelirler. Polyostatik formları nadiren **sarkoma** dönüşebilir.
- **Mazabraud sendromu: Polyostatik fibröz displaziye** ek olarak **intramusküler miksomlar** eşlik eder.

Kordoma

- **Spinal kordda (en sık servikal ve sakral),** primitif notokord artıklarından **kaynaklanan,** 6. dekad erkeklerde sık görülen malign bir tümördür. Vertebra dışında yerleşirse **parakordoma** olarak adlandırılır. Sıklıkla **klivus**a yerleşir.

Epifize yerleşen kemik tümörleri: Dev hücreli kemik tümörü, kondroblastom, şeffaf hücreli kondrosarkom
Diyafize yerleşen kemik tümörleri: Ewing sarkom
Metafize yerleşen kemik tümörleri: Diğerleri

Metastatik Kemik Tümörleri

- Primer kemik tümörlerinden **daha sık** görülürler.
- Özellikle **prostat, meme, akciğer ve böbrek** maligniteleri metastaz yapar.
- Yayılım şekilleri; **doğrudan, hematojen-lenfojen, intraspinal (Batson ven pleksusu)** olabilir.
- Çocuklarda ise **nöroblastom, Wilms tümörü, osteosarkom, Ewing sarkom ve rabdomiyosarkom** metastazı sever.
- Metastazlar genellikle **multipldir** ancak **tiroid ve böbrek maligniteleri soliter metastaz** yaparlar.
- Metastazlar özellikle sırasıyla **aksiyal iskelet** (**vertebra**, pelvis, kosta, kafa tası, sternum), proksimal femur ve humerusa olur.
- **El ve ayak parmak kemiklerine metastaz nadirdir ve özellikle akciğer, böbrek ve kolon kaynaklıdır.**
- Metastazlar litik, blastik veya mikst olurlar.
- Litik lezyonların mekanizması tümör hücrelerinin prostaglandin, sitokinler, PTH benzeri peptid salgılayıp osteoklast aktivasyonu yapmalarıdır.
- **Direkt erozyon diye bir şey yoktur**. Böbrek, **meme**, akciğer, GİS maligniteleri ve melanom sıklıkla osteolitik metastaz yaparlar. **Prostat** kanseri **osteoblastik** metastaz yapabilir (Wnt proteinlerini salgılayıp osteoblast aktivasyonu yaparak).
- **Ancak metastazlar genellikle litik ve blastiktir (mikst).**

Temel Bilimler 77. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 387

OSTEOARTRİT (OSTEOARTROZ)

- Esasında **dejeneratif eklem hastalığı** olup inflmasyon ikinci plandadır ve eklemlerin **en sık görülen hastalığıdır**. Sıklıkla yaşlılarda ve vücut ağırlığını taşıyan eklemlerde izlenir. **Osteoartrit kıkırdağın intrensek hastalığıdır.**
- Genelde sinsi biçimde ve **belirgin bir sebep olmadan yaşlanmaya bağlı** olarak ortaya çıkar (**primer veya idiopatik osteoartrit**). Bu durumda genelde **oligoartiküler** tutulum görülür. Genelde **50 yaş üstünde** görülür.
- Daha az sıklıkta önceden var olan bir eklem deformitesine veya eklem dejenerasyonuna (hemakromotoz, diyabet, obezite, okronoz gibi hastalıklar sonrası) **sekonder** gelişebilir. Daha **genç yaşta** görülür.
- En erken morfolojik bulgu, eklem kıkırdağının yüzeyel parçasındaki kondrositlerin büyümesi ve disorganizasyonudur. Buna kıkırdak **matriksin fibrilasyonu ve ayrışması** eşlik eder. Bu eklem kıkırdağının yıkılmasını arttırır.
- Tam yıkılma sonrası eklem boşluğunda kıkırdaksız kalan subkondral kemik zaman içinde kalınlaşır ve fildişi renginde **parlak** bir hal alır **(eburnation).**

- Küçük kartilaj ya da kemik parçaları kırılarak eklem aralığına düşebilir **(eklem faresi).**
- Ayrıca eklem sınırlarında dikensi küçük kemik proliferasyonları **(osteofit)** oluşur. Distal interfalengial eklemlerde bulunan küçük osteofitler **Heberden nodülleri** kadınlarda yaygındır.
- Ancak geç evrede sinoviyal membrana travma sonucu non-spesifik bir inflamasyon görülür. Radyolojik olarak **eklem**

İLGİLİ NOTLAR

Giriş cümlesi çok net değil mi ?

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Osteoartrit ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Etiyolojisinde otoimmünite rol oynar.
B) Sıklıkla el bilek ve dirsek eklemlerini tutar.
C) Kıkırdak dejenerasyonu ve hasarı görülür.
D) Eklem dışı organ tutulumu da eşlik eder.
E) Sıklıkla enfeksiyöz etken saptanır.

Doğru Cevap:C

Tedavi

- NSAİİ'ler etkilidir ancak İBH'yi alevlendirebilirler.
- Hem hafursak hem de eklem hastalığında **anti-TNF tedavi** oldukça etkilidir.

Temel Bilimler 77. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 433

OSTEOARTRİT

- Osteoartrit (OA), en yaygın görülen dejeneratif eklem hastalığıdır.
- OA sadece kıkırdak hasarından ibaret değil; tüm eklem yapılarında progresif bozulma ve subkondral kemik remodelingi ile karakterize olan ağrılı dejeneratif bir süreçtir.
- OA'nın görülme sıklığı yaş ile artar. 60 yaş üzerinde prevalans oldukça yüksektir.
- Sekonder OA'de ise tanımlanmış, altta yatan bir neden mevcuttur.

Osteoartrit Nedenlerine Göre Sınıflaması

I. İdiopatik / Primer
A. Lokalize
- **a. Eller:** Heberden ve Bouchard nodülleri, eroziv interfalangeal artrit (non-nodüler), skafometakarpal, skafotrapezial.
- **b. Ayaklar**: Halluks valgus, halluks rijidus, kontrakte ayak parmakları (çekiç parmak), talonaviküler.
- **c. Diz:** Medial kompartman, lateral kompartman, patella-femoral kompartman.
- **d. Kalça:** Eksantrik (superior), konsantrik (aksiyel, medial), diffüz (koksa senilis).
- **e. Omurga:** Apofizeal, intervertebral, spondiloz, ligamentöz (DISH).
- **f. Diğer tek bölgeler:** Omuz, temporomandibuler, sakroiliak, ayak bileği, el bileği, akromiyoklaviküler.

B. Jeneralize
- a. Küçük ve omurga
- b. Büyük ve omurga
- c. Karma ve omurga

II. Sekonder
A. Posttravmatik
B. Konjenital gelişimsel
- a. Kemik displazisi: Epifizel displazi, spondiloapofizeal displazi.
- b. Metabolik: Hemokromatozis, okronozis, Gaucher hastalığı, hemoglobinopatiler, Ehler-Danlos hastalığı.

C. Kalsiyum birikme hastalığı
- a. Kalsiyum pirofosfat
- b. Apatit artropati
- c. Dekstrüktif artropati

D. Diğer kemik ve eklem hastalıkları
- a. Avasküler nekroz, RA, gut, septik artrit, Paget hastalığı, osteopetrozis, osteokondrit.

E. Diğer hastalıklar
- a. Endokrin hastalıklar: DM, akromegali, hipotiroidizm.
- b. Nöropatik artropati (Charcot eklemi)
- c. Mikst tip: Donma, Kashin-Beck hastalığı, Caisson hastalığı.

Risk Faktörleri

Sistemik, değiştirilemez	Sistemik, büyük oranda değiştirilebilir
Yaş: OA ile en güçlü ilişkili risk faktörüdür. **Cinsiyet:** Kadınlarda daha fazla - Herediter	- Obezite - **Kemik mineral yoğunluğu:** Osteoporoz ve osteoartrit ters ilişkilidir. **Artmış kemik dansitesi** olan hastalar OA açısından risk altındadırlar. - Beslenme
Lokal-Ekstrinsik	**Lokal-İntrinsik**
- Travma - **Fiziksel aktivite:** Yüksek fiziksel aktivite gerektiren meslekleri yapanlarda kalça ve diz OA riski yüksek. - Mesleksel aktivite	- Eklem dizilimi bozukluğu - Ligaman laksisitesi - Propriosepsiyon kaybı - Kas gücü eksikliği

Notumuzda **osteoartriti** doğrudan dejeneratif bir eklem hastalığı olarak tanımlamış ve özellikle **kıkırdak hasarı/kaybı ile progresif eklem bozulmasını** vurgulamıştık. **Soru, notumuzdaki bu temel patolojik özelliği doğrudan sorguladı.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Osteoartrit ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Etiyolojisinde otoimmünite rol oynar.
B) Sıklıkla el bilek ve dirsek eklemlerini tutar.
C) Kıkırdak dejenerasyonu ve hasarı görülür.
D) Eklem dışı organ tutulumu da eşlik eder.
E) Sıklıkla enfeksiyöz etken saptanır.

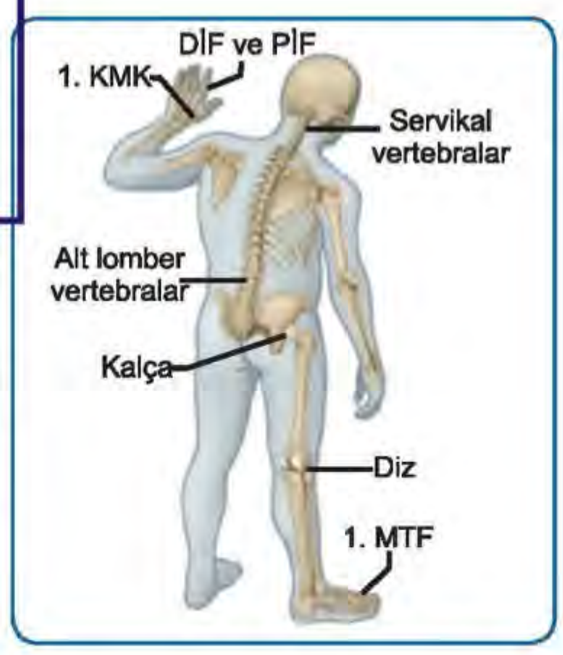
Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 77. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 390

OSTEOARTRİT

- ☑ **Osteoartrit (OA),** toplumda en sık görülen artrittir (non-inflamatuar).
- ☑ OA sadece kıkırdak hasarından ibaret değil; **tüm eklem yapılarında** progresif bozulma ve subkondral kemik remodelingi ile karakterize olan ağrılı dejeneratif bir süreçtir.
- ☑ OA'nın görülme sıklığı yaş ile artar. 60 yaş üzerinde prevalans oldukça yüksektir. Ancak altta yatan kolaylaştırıcı etkenlerin varlığında daha erken yaşlarda da görülebilir **(sekonder osteoartrit).**
- ☑ Sekonder OA etkenleri sadece hastalığın erken ortaya çıkmasına yol açmaz, aynı zamanda primer OA'da tutulması beklenmeyen eklemleri tutar.

Distal interfalangeal eklem tutulumu
- ✓ Psöriyatik artrit
- ✓ Osteoartrit



Patojenik faktörler

- **Yaşlanma,** OA gelişimi için **en potent** risk faktörüdür.
- **Eklemde asimetrik yük dağılımına neden olan (biyomekanik) faktörler;** eklem hasarı, eklemde gelişimsel bozukluk, eklem instabilitesi vb
- **Metabolik faktörler;** alkaptonüri, akromegali, hemokromatozis
- **Obezite**
- **Artmış kemik dansitesi** olan hastalar OA açısından risk altındadırlar.
- **Tekrarlayan işler** yapılması (Ör: Profesyonel koşucularda diz ve kalça OA riski artmıştır)

Klinik bulgular

- En belirgin şikayet **ağrı**dır.
  - ✓ Ağrının kaynağı kıkırdak dışındaki eklem elemanlarıdır. Çünkü kıkırdak dokunun **innervasyonu yoktur.**
  - ✓ Radyolojik eklem tutulumun ciddiyeti ile ağrının şiddeti korele **değildir.**
  - ✓ Ağrı; eklemin kullanılması ile belirginleşir, istirahat ile kısmen azalır. Zaman geçtikçe ağrı devamlı hale gelir ve istirahatte iken de hissedilmeye başlar.
- **Sabah tutukluluğu** bazı hastlarda belirgin olarak hissedilebilse de **yarım saatten kısa** sürer.
- Eklemde hareket kısıtlılığı, kilitlenme ve "gıcırtı" hissi oluşabilir
- **El eklemleri**
  - ✓ En sık **DIF** eklemler tutulur.
  - ✓ DIF eklemdeki kemiksi çıkıntılar, **Heberden nodülleri;** PIF eklemdeki kemiksi çıkıntılar ise **Bouchard nodülleri** olarak adlandırılır.
- **Ayak eklemleri**
  - ✓ En sık **1. MTF** eklem tutulur. Eklemde kalınlaşma ve **hallux valgus** deformitesi gelişir.



Heberden ve Bouchard nodülleri

Primer OA tipik olarak; MKF, el bileği, dirsek, ayak bileği ve tarsal eklemleri tutmaz. Bu eklemlerde tutulum var ise altta yatan kolaylaştırıcı nedenler (sekonder OA) aranmalıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Aşağıdakilerin hangisinde paraneoplastik hiperkalsemi sendromunun görülme olasılığı daha fazladır?

A) Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu
B) Gastrointestinal stromal tümör
C) Hepatoselüler karsinom
D) Tiroid papiller karsinomu
E) Endometriyal şeffaf hücreli karsinom

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Sınıflanamayan Tümörler

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

KLİNİK BULGULAR

- En sık **öksürük, kilo kaybı, göğüs ağrısı, hemoptizi ve nefes darlığı** şikayetiyle başvururlar.

Akciğer Tümörlerinde Klinik ve Nedenleri

Klinik bulgular	Patolojik temeli
Pnömoni, apse, lober kollaps, amfizem	Tümörün hava yolu obstrüksiyonu yapması
Bronşit, bronşektazi	Hava yolu obstrüksiyonu ve yıkımı
Lipid pnömoni	Obstrüksiyon, hücresel lipidin köpüksü hücrelerde birikimi
Plevral effüzyon	Tümörün plevra yayılımı
Ses kısıklığı	Rekürren larengeal sinir invazyonu
Disfaji	Özofagus invazyonu
Diyafram paralizisi	Frenik sinir invazyonu
Kosta destrüksiyonu	Göğüs duvarı invazyonu
Vena cava superior sendromu	Vena cava superiorun tümörle kompresyonu
Horner sendromu (pancoast tümörü)	Sempatik ganglion invazyonu
Perikardit, kalp tamponadı	Perikard invazyonu

Pancoast tümörü, süperior sulcustaki **apeks kanserlerinin sempatik pleksuslara bası yapması sonucu** oluşur. İpsilateral ulnar sinir trasesinde **ağrı, enoftalmus, pitozis, miyozis ve anhidroz** görülür.

- Genellikle skuamöz ve adenokarsinomlar biraz daha iyi prognozludurlar. **Cerrahi olarak lobektomi ya da pnömonektomi uygulanırsa** (tümörün lokalize ve 4 cm çapından küçük ve tek olduğu durumlarda) 5 yılık sürvi ortalama %30-40'tır. Küçük hücreli karsinomlarda cerrahi tedavi ineffektiftir. Bu tümör **radyoterapi ve kemoterapiye** özellikle duyarlıdır. Tedavi sonrası yaklaşık sürvi 1 yıldır.
- **Tüm karsinomlar en önce peribronşial akciğer içi lenf nodlarına**, sonra sıra ile karina, mediasten ve boyun

Temel Bilimler 79. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 127

- **Paratiroid hormon,** paratiroid hormon ile ilişkili peptit, prostaglandin E ve bazı sitokinlerin yapımına bağlı hiperkalsemi (**sıklıkla skuamöz karsinomlarda** izlenir).
- **ACTH (Cushing sendromu), ADH (uygunsuz ADH sendromu),** kalsitonin (hipokalsemi), gonadotropin (jinekomasti), seratonin üretimlerinin yol açtığı tablolar (**küçük hücreli karsinomda** izlenir)
- **Lambert-Eaton Myastenik Sendrom:** Otoimmün antikorların (direkt nöral **presinaptik kalsiyum kanallarına karşı**) neden olduğu kas güçsüzlüğü tablolarıdır, **nöroendokrin tümörlerde** izlenir.
- **Duyusal periferal nöropati**
- **Akantozis Nigrikans:** Deride katlanma bölgelerinde kalınlaşma ve renginde koyulaşma ile karakterizedir.
- Lökomoid reaksiyon gibi hematolojik anormallikler
- Hipertrofik osteoartropati ve çomak parmak
- **Hemotolojik bulgular migratuvar trombofilebit, nonbakteriyel endokardit, DİK gibi. (Adenokanser)**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Aşağıdakilerin hangisinde paraneoplastik hiperkalsemi sendromunun görülme olasılığı daha fazladır?

A) Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu
B) Gastrointestinal stromal tümör
C) Hepatoselüler karsinom
D) Tiroid papiller karsinomu
E) Endometriyal şeffaf hücreli karsinom

Doğru Cevap:A

PARANEOPLASTİK SENDROMLAR (PNS)

- Paraneoplastik sendromlar **tümörün yayılımına bağlı olmaksızın**, tümörden (primer veya metastatik odak) **salınan hormonlara bağlı olarak** meydana gelen semptomlar kompleksidir. Bazen malignite tanısı konmadan da ortaya çıkabilirler.
- **En sık** görülen paraneoplastik sendromlar hiperkalsemi, Cushing sendromu ve non-bakteriyel trombotik endokarditttir. Sıklıkla akciğer, meme kanserleri ve hematolojik maligniteler paraneoplastik sendroma neden olur.
- Kemik metastazına sekonder hiperkalsemi paraneoplastik sendrom değildir.
- Hipertrofik osteoartropati'nin mekanizması bilinmemektedir. Malignitelerin yanında karaciğer hastalığı, diffüz akciğer hastalığı, ülseratif kolit ve konjenital siyanotik kalp hastalığında da görülebilir.

Paraneoplastik Sendromlar

Klinik semptom	Başlıca neoplazi tipi	Ajanlar
Temel Bilimler 79. soru Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 079		
sendromu	İntrakraniyal tümörler	ADH ya da atriyal natriüretik hormon
Hiperkalsemi	Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu Meme karsinomu Renal hücreli karsinom Erişkin T kücreli lösemi/lenfoma	Paratiroid hormon related protein (PTHBP), TGF-a, TNF, IL-1
Hipoglisemi	Fibrosarkom Diğer mezenkimal sarkomlar Over karsinomu	İnsülin ya da insülin benzeri madde
Polistemi	Renal hücreli karsinom, Serebellar hemanjiom, Hepatoselüler karsinom	Eritropoetin
Osteomalazi	Fosfatürik mezenkimal tümör	FGF-23
Myastenia	Bronkojenik karsinom, timoma	İmmünolojik
Jinekomasti	Küçük hücreli akciğer kanseri Büyük hücreli akciğer kanseri	FSH, LH
Hipokalsemi	Küçük hücreli akciğer kanseri Medüller tiroid kanseri	Kalsitonin
Santral ve periferik sinir sistemi bozuklukları	Meme karsinomu	İmmünolojik
Akantozis nigrikans	Mide karsinomu, akciğer karsinomu, endometriyum karsinomu	İmmünolojik, epidermal growth faktör ekspresyonu
Dermatomiyozit	Bronkojenik karsinom ve meme karsinomu	İmmünolojik
Hipertrofik osteoartropati, çomak parmak	Akciğer adenokarsinomu ve timik neoplazmlar	Bilinmiyor
Venöz tromboz (Trosseau sendromu)	Pankreas karsinomu, kolon ve akciğer adenokarsinomu	Müsin
Dissemine intravasküler koagülasyon	AML M3, prostat kanseri	Pıhtılaşmayı aktive eden tümör ürünleri
Non bakteriyel trombotik endokardit	İleri evre kanserler	Hiperkoagülobilite
Anemi, saf eritroid aplazisi	Timoma, büyük granüler lenfositik lösemi	İmmünolojik

Sorunun tablodan hazırlandığına hepimiz hemfikiriz. Bundan sonra da soru akmaya devam edecek bu tablodan ...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Aşağıdakilerin hangisinde paraneoplastik hiperkalsemi sendromunun görülme olasılığı daha fazladır?

A) Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu
B) Gastrointestinal stromal tümör
C) Hepatoselüler karsinom
D) Tiroid papiller karsinomu
E) Endometriyal şeffaf hücreli karsinom

Doğru Cevap:A

VENA KAVA SÜPERİOR SENDROMU

Genel bilgiler

- Baş, boyun ve üst ekstremitelerin venöz direnajından sorumlu olan vena kava süperiorun, obstrüksiyonu/tıkanması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur.

Etiyoloji

- **Malign nedenler (en sık)**
  - Akciğer kanseri (en sık) → KHAK ve SCC
  - Lenfoma
  - Germ hücreli tümörler
- **Benign nedenler (tümör, intravasküler cihaz, tromboz vb.)**

Klinik

- En sık semptomlar sırasıyla dispne, boyun ve yüzde şişlik (özellikle göz çevresinde) ve öksürüktür.
- En sık fizik muayene bulguları sırasıyla boyun venlerinde dilatasyon, göğüs duvarında kollaterallerde artış ve yüzde ödem, siyanoz, platoredir.
- Süperior mediastinal kitleye bağlı trakeal obstrüksiyon gelişebilir (acil tedavi gerektirir)

Bronkojenik Karsinomla İlişkili Sık Görülen Paraneoplastik Sendromlar

Sendrom	Genelde İlgili Hücre Tipi	Mekanizma
Hipertrofik pulmoner osteoartropati	Küçük hücre dışında tüm tipler	Bilinmiyor
Temel Bilimler 79. soru Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 375		Kronik gonadotropin salgısı
		Uygunsuz ADH salgılanması
Hiperkalsemi	Genellikle skuamöz hücreler	Doğrudan kemik katılımı, prostoglandinler, osteoklast aktivasyon faktörü, PTH-benzer etki
Cushing sendromu	Genellikle küçük hücre	Ektopik ACTH salgısı
Eaton-Lambert miyasteni sendromu	Genellikle küçük hücre	Bilinmiyor
Diğer nöromiyopatik hastalıklar (ilgili bölüme bkz)	Sıklıkla küçük hücreler, ancak diğer tiplerle de bildirilmiştir	Bilinmiyor
Tromboflebit	Tüm tipler	Bilinmiyor

ADH=Antidiüretik hormonu, PTH= Paratiroid hormonu, ACTH=Adrenokortikotropik hormon

Notumuzda **akciğer kanserlerinin paraneoplastik sendromlarını** tablo halinde vermiş ve **hiperkalseminin özellikle skuamöz hücreli karsinomla** ilişkili olduğunu açıkça vurgulamıştık. Soru, notumuzdaki bu tümör–paraneoplastik sendrom eşleşmesini doğrudan sorguladı.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Aşağıdakilerin hangisinde paraneoplastik hiperkalsemi sendromunun görülme olasılığı daha fazladır?

A) Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu
B) Gastrointestinal stromal tümör
C) Hepatoselüler karsinom
D) Tiroid papiller karsinomu
E) Endometriyal şeffaf hücreli karsinom

Doğru Cevap:A

- **Tedavi (hiperkalsemi tedavisine ek olarak):**
  - ✓ **Sinekalset:** Paratiroid bezinde kalsiyuma duyarlı reseptörü (CaSR) uyaran kalsimimetiktir. Primer hiperparatiroidizmde cerrahiye kadar olan dönemde kullanılabilir.
  - ✓ **Semptomatik** primer hiperparatiroidizmde **cerrahi (paratiroidektomi)** yapılır.
    - ➢ Cerrahi tedavi sonrası **hipertansiyon** çoğu hastada **devam edebilir.**
  - ✓ **Asemptomatik** primer hiperparatiroidizmde ise tedavi endikasyonları yandaki tabloda verilmiştir.

Asemptomatik primer hiperparatiroidide cerrahi endikasyonlar

- Serum kalsiyumun normalden > 1 mg/dl artması
- Kemik dansitometresinde T skor < - 2.5
- İdrarda kalsiyum K > 250 mg/gün, E > 300 mg/ gün
- Hastanın yaşı < 50
- Kreatinin klirensi < 60 mL/dak
- **Diğer:** Görüntülemede **nefrolitiazis / nefrokalsinozis, vertebral fraktür varlığı**

Hiperkalsemi İle Seyreden Diğer Hastalıklar

Temel Bilimler 79. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 327

anseri vb.

ıum serbestleşmesine neden olur.

- **Paraneoplastik hiperkalsemi:**
  - ✓ En sık **PTH ilişkili peptid (PTH-rP)** üretimine bağlıdır.
    - ➢ En sık **yassı hücreli kanserlerin** (**akciğer en sık**, baş boyun, özofagus vb.) seyrinde gelişir.
  - ✓ Bir diğer paraneoplastik hiperkalsemi ilişkili mediyatör ise **kalsitrioldür** (bazı lenfomalarda görülür).

☑ **Granülomatöz hastalıklar:** Sarkoidoz, tüberküloz, mantar enfeksiyonları ve diğer granülomatöz hastalıklarda **makrofajlarda aşırı aktif vitamin D sentezi** olur (serum 1-25$(OH)_2$D yüksektir).

☑ **Familyal (Ailesel) Hipokalsiürik Hiperkalsemi:**

- Otozomal dominant geçişlidir, genelde asemptomatiktir, az sayıda semptom ya da bulguya yol açabilir.
- Paratiroid bez ve böbreklerde kalsiyuma duyarlı reseptör **(CaSR) geninde inaktive edici mutasyon** nedeniyle kalsiyum düzeyi normal (hatta yüksek) olmasına rağmen düşük algılandığı için **uygunsuz / yüksek PTH** salınır.
- Henle çıkan kalın kolunda CaSR mutasyonuna bağlı PTH-bağımsız **aşırı kalsiyum emilir ve hipokalsiüri** olur.
- Serum bulguları primer hiperparatiroidiyi andırır (kalsiyum **yüksek**, fosfor **düşük**, PTH **yüksek**). Ancak idrar kalsiyumunun **düşük** olmasıyla (idrar kalsiyumu < 50 mg/gün) ayırt edilir.
  - ✓ Primer hiperparatiroidide ise idrar kalsiyumu >200 mg/gün
- **Kalsiyum klirensi/kreatin klirensi oranı <0.01** olması tanıyı destekler.
- Paratiroidektomi yapılması önerilmez, küratif değildir. Çünkü böbreklerden kalsiyum emilimi devam edecektir.
- CaSR'nin duyarlılığı azalmış olduğundan tedavide bir kalsimimetik olan **sinekalset** kullanılır.

Bir hastada **hiperkalsemi** ile birlikte **PTH da yüksekse** öncelikle şu durumlar akla gelmelidir:
- ✓ Primer hiperparatiroidi
- ✓ Tersiyer hiperparatiroidi
- ✓ Lityum kullanımı
- ✓ Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi

☑ **Jansen Hastalığı**

- PTH/PTHrP reseptöründe (PTH1R) **aktive edici mutasyon** sonucu gelişir. OD kalıtılır.
- Laboratuvarda; **hiperkalsemi, hipofosfatemi** ve **çok düşük PTH** düzeyi izlenir.
- Kısa ekstremiteli cücelik görülür (büyüme plaklarındaki kıkırdak olgunlaşmasının bozulması nedeni ile)
- Ayrıca **ciddi hiperparatiroidizmi andıran kemik değişiklikleri** de mevcuttur.

☑ **Addison hastalığı (Sürrenal yetmezlik):** Dehidratasyon, hemokonsantrasyon ve glomerüler filtrasyonda azalma sonucunda hiperkalsemi gelişebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Aşağıdakilerin hangisinde paraneoplastik hiperkalsemi sendromunun görülme olasılığı daha fazladır?

A) Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu
B) Gastrointestinal stromal tümör
C) Hepatoselüler karsinom
D) Tiroid papiller karsinomu
E) Endometriyal şeffaf hücreli karsinom

Doğru Cevap:A

PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

☑ Doğrudan tümörün kendisine bağlı olmayan, tümörün salgıladığı değişik faktörlere bağlı ortaya çıkan, tümör tedavisi ile düzelen bulgulara **paraneoplastik sendrom** adı verilmektedir.

E Temel Bilimler 79. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 074

☑ **Paraneoplastik hiperkalsemi**

- **PTH ilişkili peptid (PTHrp) üretimine bağlı hiperkalsemi**
  - ✓ **PTHrp**, parathorman benzeri etki gösterir. Paraneoplastik hiperkalseminin en yaygın nedeni **PTHrp üretimidir.**
  - ✓ PTHrp **en sık skuamoz (yassı) hücreli tümörler**den üretilir. En sık **akciğer skuamoz hücreli karsinoma** tarafından üretilir.
- **Kalsitriol üretimine bağlı hiperkalsemi**
  - ✓ **Sıklıkla lenfomalar**da görülür. **Alfa hidroksilaz** enziminin artışına bağlıdır. Bu sayede aktif D vitamini artar ve hiperkalsemi görülür.
- **Diğer nadir hiperkalsemi nedenleri**
  - ✓ **PTH ve Prostaglandin E2'**ye bağlı olarak gelişir.

☑ **Ektopik ACTH Salınımı (Ektopik Cushing Sendromu):**

- Bu sendrom genellikle **nöroendokrin tümörlerde** yaygındır.
- ACTH salgılayan en sık tümör **küçük hücreli akciğer kanseri**dir.
- Nadir de olsa pankreas adacık hücreli tümörler, karsinoid tümör, akciğer küçük hücreli karsinom, **medüller tiroid karsinomunda CRH üretimine** bağlı da gelişebilir.

☑ **Ektopik Human Koryonik Gonodotropin (Beta HCG) Salınımı:**

- Ektopik hCG salınımı sıklıkla testiküler embriyonel tümörler, germ hücreli tümörler, ekstragonodal germinomlar vb. tümörlerde görülür.
- Klinikte **puberte prekoks, jinekomasti**ye neden olur.

☑ **Hipoglisemi:**

- Genellikle **IGF-II** üretimine bağlı tümör ilişkili hipoglisemi gelişmektedir.
- **Mezenkimal tümörler (sarkomlar), hepatosellüler karsinom**, hemanjioperisitom ve adrenal karsinomlarda paraneoplastik hipoglisemi görülmektedir.

☑ **Uygunsuz ADH Sendromu**

- En fazla ADH salgılayan tümör **akciğer küçük hücreli karsinom**dur.

☑ **Onkojenik Osteomalazi**

- **FGF 23 (Fibroblast growth faktör 23)** artışına bağlı gelişir.
- Hipofosfatemik onkojenik osteomalazide serum fosforu azalmış, idrar fosforu artmıştır. Buna bağlı **kaslarda güçsüzlük** ve **osteomalazi** meydana gelir.
- Serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri **normaldir**. 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyleri **düşüktür**.
- Genellikle baş ve ekstremitelerdeki çoğunlukla benign **mezenkimal** tümörlere (hemangioperistom, fibrom, dev hücreli tümörler) bağlı gelişir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Aşağıdakilerden hangisi adrenal gland korteksi ile ilişkili değildir?

A) Onkositom
B) Addison hastalığı
C) Feokromositoma
D) Kortizol üreten adenom
E) Cushing sendromu

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Adrenal Bez Önemli Bilgiler

- Dışarıdan steroid verilmesi ACTH'yı baskılar. ACTH Z.fasikülata ve Z.retikülarisi uyarır. Bu yüzden ACTH azaldığında Z.glomerüloza etkilenmez.
- Bir adrenal bezde adenom varsa steroid salgıyayacağı için diğer adrenal glandda atrofi ortaya çıkar.
- Adrenal kanserler adenomlardan daha büyük kitle yapma eğilimindedirler.
- Adrenal adenomlar genellikle 1-4 cm arasındadırlar
- Adrenal adenomlar MEN-1, Carney kompleksi ve Mc Cune Albright sendromunun komponenti olabilirler.
- Adrenal kanserler genellikle 5 cm'nin üzerindedirler ve 5 kg'a kadar büyüyebilirler.
- Atipik mitoz, nekroz, vasküler-kapsüler invazyon ve metastaz önemli malignite kriteridir. Ancak nekroz ve mitoz her zaman görülmeyebilir.
- Adrenal kanserler Li-freumeni ve Beckwith-Wiedemann sendromuna eşlik ederler.

Temel Bilimler 80. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 322

ADRENAL MEDULLA HASTALIKLARI

- **Nöral krest (nöroendokrin hücre)** içerir. Bu hücrelere **Kromaffin hücre** denir. Kromaffin hücreler ekstraadrenal bölgelerde nodül şeklinde bulunur. Bunlara adrenal medulla ile birlikte **paraganglion sistem** denir.
- Bunlar; **brankimetrik, intravagal** (bu ikisi parasempatik sistemi düzenler-karotistekiler bu gruba aittir) **aortikosempatik** (abdominal aort boyunca vardır-zuckerkandl organı buna aittir) olarak 3'e ayrılırlar.
- Adrenal nöral neoplazmlar veya kromafin hücrelerden (feokromasitoma) gelişebilir.

FEOKROMASİTOMA

- Adrenal meduliadaki sustantatüler hücreler (destek hücreleri) ile çevrili **kromafin hücreler**den köken alır.
- Aşırı katekolamin sekresyonu nedeniyle hipertansiyon ile karakterizedir. 30-50 yaş arası sıktır.
- **Ailevi** tümör sendromlarında %50'ye kadar **bilateralite** görülebilir. Daha **erken yaşlarda** görülürler.
- Tüm feokromasitoma ve paragangliomalar potansiyel maligndir. Ekstraadrenal olanların ve germline mutasyonu olanların metastatik olma ihtimali daha yüksektir. %10'u hipertansiyon ile ilişkili değildir.

Feokromasitoma ve paraganglioma ile Seyreden Bazı Sendromlar

- MEN Tip IIa (RET mutasyonu)
- MEN Tip IIb (RET mutasyonu)
- Von Hippel Lindau sendromu (VHL mutasyonu)
- Nörofibromatozis Tip I (NF-1 mutasyonu)
- Sturge-Weber sendromu (sporadik)
- Ailevi paraganglioma 1,3,4 (SDH mutasyonu)
- Polistemi paraganglioma sendromu (EPAS mutasyonu)

- **Klinik ve Patolojik Özellikler:**
  - Başlıca bulgu hipertansiyondur (parokismal, devamlı, ya da arasıra paroksismal artışlar gösteren devamlı tarzlarda olabilir).
  - Paroksismal kan basıncında ani artış
  - Baş ağrısı
  - Terleme
  - Huzursuzluk
  - Bulantı
  - Palpitasyon
  - Solukluk
  - Karın ağrısı

İLGİLİ NOTLAR

Başlıklara dikkat etmeniz gerektiğini hep vurgluyoruz...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Aşağıdakilerden hangisi adrenal gland korteksi ile ilişkili <u>değildir</u>?

A) Onkositom
B) Addison hastalığı
C) Feokromositoma
D) Kortizol üreten adenom
E) Cushing sendromu

Doğru Cevap:C

- Görüntüleme normal olan ve aile öyküsü olan hastalarda "**glukokortikoidle düzelen hiperaldosteronizm**" düşünülür. (glucocorticoid remediable hyperaldosteronism - GRA).

Son zamanlarda, **metomidat**ın etiketli formuyla yapılan **PET-BT ([11C] metomidat)**, adrenal venöz örneklemeye alternatiftir. Etomidatın metil analoğu olan bu madde, hem CYP11B1 hem de CYP11B2'ye bağlanır. Hastaya önce deksametazon verilir ve CYP11B1 aktivitesi baskılanır, sonra yapılan [11C] metomidat PET-BT, primer aldosteronizmin **unilateral ve bilateral formlarını ayırt edebilir**.

☑ **Tedavi:**

Temel Bilimler 80. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 352

FEOKROMASİTOMA

☑ **Tanım:**

- Adrenal medullada kromaffin hücrelerden köken alan katekolamin üreten tümörlere **feokromasitoma** denir.
- Adrenal bez dışında ganglionlardan köken alan ve katekolamin üreten kromafin hücre tümörlerine ise **paraganglionoma** denir.
- Feokromositomalar için bilinen yüzde onlar kuralı **(%10 bilateral, %10 ekstra- adrenal, %10 malign)** sporadik vakalar için geçerlidir. Ailesel feokromositomada malignite %26–35'tir.
- MEN'nin bir komponenti olarak görüldüğünde bilateral ve multiple olma sıklığı artar. (MEN II).
- **Feokromasitomanın bulunduğu tablolar:**
  - ✓ Nörofibromatozis Tip 1
  - ✓ MEN 2
  - ✓ von Hippel Lindau
  - ✓ Süksinat dehidrogenaz mutasyonları (SDH)
  - ✓ Carney kompleksi veya sendromu

von Hippel Lindau

- VHL gen mutasyonu (3. kromozom)
- 3 tümör ile ilişkilidir
  - ➢ RCC
  - ➢ Feokromasitoma
  - ➢ Serebellar hemanjiyoblastom
- Tümörler **EPO** üretir → Paraneoplastik polisitemi

☑ **Klinik:**

- Feokromositomanın klinik belirtileri o kadar değişkendir ki, tıpta "**büyük taklitçi (the great masquerader)**" olarak tanımlanmıştır.
- **Çarpıntı, baş ağrısı, aşırı terleme** klasik triadı oluşturur. Bunların **ataklar halinde** olması ve hipertansiyona eşlik etmesi durumunda feokromositoma tanısı güçlü bir şekilde düşünülmelidir.
- **Hipertansiyon önemli bir bulgusu**dur.
  - ✓ Hipertansiyonun en önemli özelliği **ataklar** halinde gelmesidir, fakat **devamlı hipertansiyon** daha yaygın görülmektedir.
  - ✓ Atakların ciddiyetine göre kalp yetmezliği, pulmoner ödem, SVO gelişebilir.
  - ✓ **Atakları provoke edebilen faktörler:** Fizik muayene, cerrahi, postür değişikliği, egzersiz, anksiyete, ürinasyon (mesane feokromasitoması), bazı ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, opiatlar, metoklopromid, **anestezik ajanlar**, beta blokerler).
- **Kalp bulguları:** Kalpte sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi ve ventriküler ekstrasistol olabilir.
  - ✓ Koroner arter lezyonu olmadan **anjina pektoris** ve akut **miyokart infarktüsü** gelişebilir.
  - ✓ Feokromasitomalı hastalarda dolaşan volüm az olduğu için **postural hipotansiyon ve refleks taşikardi** olabilir.

Feokromasitoma ile ilişkili klinik bulgular ve görülme sıklıklarının listesi (Azalan sırada)

1. Baş ağrısı
2. Aşırı terleme
3. Çarpıntı ve taşikardi
4. Hipertansiyon, devamlı veya paroksismal
5. Anksiyete ve panik atak
6. Solgunluk
7. Bulantı
8. Karın ağrısı
9. Güçsüzlük
10. Kilo kaybı
11. Antihipertansif ilaçlara paradoksik yanıt
12. Poliüri ve polidipsi
13. Konstipasyon
14. Ortostatik hipotansiyon
15. Dilate kardiyomiyopati
16. Polisitemi (EPO salınımı)
17. Hiperglisemi
18. Hiperkalsemi (PTHrP salınımını)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Aşağıdakilerden hangisi adrenal gland korteksi ile ilişkili değildir?

A) Onkositom
B) Addison hastalığı
C) Feokromositoma
D) Kortizol üreten adenom
E) Cushing sendromu

Doğru Cevap:C

Tedavi

- ✓ Nedene göre değişir.
- ✓ İAH'de en iyi tedavi **spironolakton, nifedipin ve/veya amilorid** ile medikal olarak sağlanır. Duruma göre diğer antihipertansif ilaçlar da eklenebilir.
- ✓ Bilateral adrenal hiperplazi hastalarının sadece %20-30'u ameliyattan fayda görür ve bu hastaların tedaviye yanıtını tahmin etmekte selektif venöz kateterizasyon yararlıdır.
- ✓ Aldosteronomalar genellikle küçük ve benigndir. **Laparoskopik adrenalektomi** için büyük çoğunluğu uygundur.
- ✓ Ameliyat sonrası düzelme oranları; hipopotasemi > %90, hipertansiyon > %70 olarak kabul edilir.
- ✓ **Başarılı bir ameliyattan 24 saat sonra** kan basıncında, antihipertansif ilaç gereksinimlerinde, plazma ve idrar aldosteron seviyelerinde düşüşler ve hipokaleminin gerilemesi (daha önce mevcutsa) gözlenir.
- ✓ **Ameliyattan fayda görme ihtimalleri:**
  - ➢ Spironolaktona yanıt verenlerde, minimal son-organ hasarıyla seyreden kısa süreli hipertansiyonu olan hastalarda

Temel Bilimler 80. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 153

ADRENAL MEDULLA HASTALIKLARI

FEOKROMOSİTOMA

- Feokromositoma kromaffin hücrelerden gelişir.
- **Kadın ve erkeklerde eşit oranda izlenir.**
- **Kromaffin hücreler** fetal yaşamda vücutta yaygın bulunur. Sempatik ganglionlarla ilişkilidir.
- Doğumdan sonra kromaffin hücrelerin çoğu dejenere olur, ancak adrenal medulladakiler kalır. Bu nedenle **feokromositomaların %85-90'ı adrenal medulla**dan gelişir. Ancak sempatik ganglionların bulunduğu her yerde görülebilir. Ekstraadrenal feokromositomalar **karotis**te, **kalp**te, **aorta** boyunca ve **mesane**de yerleşebilir. En sık görülen ekstraadrenal lokalizasyon aortik bifurkasyonun solunda, inferior mezenterik arterin aortadan çıktığı yerde bulunan **Zuckerkandl organıdır.**
- Bilateral feokromositomalar genellikle **MEN tip IIA ve IIB** gibi familyal sendromlarla ilişkili olarak görülür.
- Feokromositomanın birlikte görülebildiği diğer kalıtsal sendromlar Von Hippel-Lindau hastalığı, nöroektodermal bozukluklar (Sturge-Weber ve tüberoskleroz), Carney sendromudur.
- "10'lar kuralı" tarihi bir sınıflamadır. Buna göre feokromositomaların; %10'u maligndir, %10'u bilateraldir, %10'u ekstraadrenaldir, %10'u ailevidir, %10'u çocuklarda görülür.

Feokromositoma ile ilişkili kalıtsal sendromlar

Sendrom	Mutasyon	Fenotipi
Multipl endokrin neoplazi tip 2A	RET	Medüller tiroid kanseri, primer hiperparatiroidizm
Multipl endokrin neoplazi tip 2B	RET	Medüller tiroid kanseri, Marfanoid habitus, mukozal nöromalar
Nörofibromatozis tip 1 (von Recklinghausen hastalığı)	NF1	Nörofibromlar, cafe au lait lekeleri, Lisch nodülleri (benign iris hamartomları)
von Hippel-Lindau	VHL	Retina anjiyomu, merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastomu, renal hücre kanseri, ilkel nöroektodermal tümör, pankreas ve renal kistler
Ailevi paraganglioma sendromu	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2	Gastrointestinal stromal tümör
		SDHB renal hücre kanseri ile ilişkili
Herediter feokromositoma	TMEM127, MAX	Olası diğer tümörler
Herediter feokromositoma	HIF2A	Ailevi polisitemi, somatostatinomalar

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Aşağıdakilerden hangisi adrenal gland korteksi ile ilişkili değildir?

A) Onkositom
B) Addison hastalığı
C) Feokromositoma
D) Kortizol üreten adenom
E) Cushing sendromu

Doğru Cevap:C

B) Gonadal (over veya testis)

Testis tümörü riskini arttıran etkenler: Down sendromu, İnmemiş testis (13 yaşından önce opere olursa risk azalır ancak halen yüksektir), inguinal herni, testiküler mikrolithiazis, infertilite, birinci derece akrabada testis tümörü.

- **Teratom:** en sık (İmmatür teratom malign tipidir ve onda AFP yüksek saptanabilir)
- Germinom
- **Endodermal sinüs tümörü**: AFP yüksek (Yolk sak tümör)
- **Koryokarsinoma:** B-HCG yüksek

Temel Bilimler 80. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 470

FEOKROMOSITOMA

- Feokromositomalar, kromaffin hücrelerinden köken alan ve katekolamin salgılayan tümörlerdir. En sık köken aldıkları yer (%90) adrenal medulladır; ancak tümörler abdominal sempatik zincir boyunca herhangi bir yerde gelişebilir.
- Vakaların %10'u çocukluk çağında ortaya çıkar; en sık 6–14 yaş arasında tanı konur. Tümörler genellikle sağ tarafta daha sık görülür. Çocuklarda %20'den fazlasında adrenal tümörler bilateraldir. Von Hippel–Lindau hastalığı, multipl endokrin neoplazi (MEN2A ve MEN2B), daha az sıklıkla nörofibromatozis tip 1 (NF1) veya tuberoz skleroz sendromlarında sıklığı artmıştır.
- Hipertansiyon en önemli bulgudur; aşırı metanefrin, epinefrin ve norepinefrin salgısına bağlıdır. Çocuklarda hipertansiyon çoğunlukla süreklidir; erişkinlerde daha sık olan paroksismal form daha az görülür. Ataklarda baş ağrısı, çarpıntı, karın ağrısı, baş dönmesi, solukluk, kusma, terleme görülür. İleri olgularda nöbet, hipertansif ensefalopati, göğüs ağrısı, pulmoner ödem, kardiyak/hepatik büyüme görülebilir İştahta artış vardır ama hipermetabolizma nedeniyle kilo alamazlar; ileri olgularda kaşeksi gelişebilir. Poliüri ve polidipsi belirgin olabilir, bazen diabetes insipidus düşündürür. Büyüme geriliği dikkat çekici olabilir.
- Çocuklarda feokromositomalar çoğunlukla norepinefrin salgılar. VMA (vanilmandelik asit) ölçümü artık önerilmez (gıdalar yalancı yüksekliğe yol açar). Feokromasitoma için en uygun tarama testi fraksiyone plazma ve/veya idrar metanefrin düzeylerinin ölçülmesidir. Metanefrin düzeyleri yüksek bulunduğunda ilk basamak görüntüleme yöntemleri BT veya MRG'dir. Gerekli durumlarda, anormal biyokimya ve/veya kesitsel görüntülemeyi doğrulamak için fonksiyonel görüntüleme kullanılabilir. Bu amaçla, duyarlılık ve özgüllüğü önceki radyoizotoplardan daha yüksek olduğu için 18F-DOPA ve 68Ga-DOTATATE (DOTA-oktreotat) PET/MRG tercih edilir. Böyle durumlarda 131I-Metaiyodobenzilguanidin (MIBG) görüntülemesi de değerlendirilebilir.
- Tedavi esas olarak cerrahidir. Preoperatif hazırlıkta alfa-blokaj (fenoksibenzamin; mevcut değilse doksazosin, amlodipin) sonrasında beta-blokaj başlanır.

HİSTİYOSİTOZİS SENDROMLARI

Çocukluk çağı histiyositozlarının sınıflaması			
	Hastalık	Hücre özellikleri	Tedavi
Sınıf 1	Langerhans hücreli histiyositoz (En sık BRAFV600E mutasyonu)	**CD1a ve CD207 (Langerin), Birbeck granülleri** içeren Langerhans hücreleri	İzole lezyonlar için lokal tedavi sistemik lezyonlar için kemoterapi (Vinblastin ve Steroid)
Sınıf 2	Ailevi eritrofagositik lenfohistiyositoz (En sık Perforin mutasyonu) Enfeksiyonla ilişkili hemofagositik sendrom	Eritrofagositoz **CD8** pozitif T hücreleri **CD163** pozitif makrofajlar	Kemoterapi (etoposit, steroid, siklosporin, ATG) **IT MTX** **Emapalumab (anti-İnterferon gama)** Allojeneik KİT
Diğer	Malign histiyositoz Rosai-Dorfman hastalığı Juvenil Ksantogranüloma AML M5	Monosit / makrofaj veya öncül hücrelerinin neoplastik proliferasyonu	

SINIF 1 HİSTİYOSİTOZİSLER

Üç tipi vardır:

1. **Eozinofilik granülom:** Öncelikle kafatası olmak üzere, mandibula, maksilla, mastoid ve uzun kemiklerde zımba ile delinmiş gibi litik lezyonlar vardır.
2. **Hand-Schüller-Christian hastalığı:** Ekzoftalmi, diyabetes insipidus ve kemik lezyonu, hastalığın triadıdır.
3. **Letterer-Siwe:** Yaygın histiyositozis olup, küçük çocuklarda (< 2yaş) görülür. Primer olarak yumuşak dokuları ilgilendirir. Özellikle cilt (seboreik dermatit), kemik iliği, karaciğer ve akciğeri infiltre eder.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Otuz iki yaşındaki kadın hastanın karaciğerinde saptanan 3 cm çapındaki subkapsüler kitle eksize ediliyor. Çevre karaciğer dokusundan iyi sınırla ayrılan kitlenin merkezinde çevreye doğru yıldızsı dağılım gösteren skar dokusu izleniyor. Kesitlerde, nodüler yapılar oluşturan hepatositlerin çevrelediği skar dokusunda geniş vasküler yapılar ve kolanjiyol proliferasyonu dikkati çekiyor.
Bu kitle için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hepatoselüler karsinom
B) Makrorejeneratif nodül
C) Hepatoselüler adenom
D) Fokal nodüler hiperplazi
E) Nodüler rejeneratif hiperplazi

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 81. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 242

Santral Skarı Olan Lezyonlar

- Karaciğerde fokal nodüler hiperplazi
- Pankreasta seröz kistadenom
- Böbrekte onkositom ve kromofob tip renal hücreli kanser



FOKAL NODÜLER HİPERPLAZİ

- **En sık yetişkin kadınlarda** görülen **benign** bir lezyondur. **Neoplazi değildir**. Nadiren kanarlar, oral kontraseptif ile ilişkili değildir. Çoğu asemptomatiktir.
- Histopatolojide iyi sınırlı, kapsülsüz kitlenin ortasında **yıldız tipinde santral skar** görülür ve tanı koymaya yardımcı olur. Malignleşme potansiyeli yoktur.

Fibröz septalar santral skardan yayılır ve parankimi **nodüllere ayırır**. Genellikle **belirgin duktuler reaksiyon** mevcuttur fakat **interlobüler safra kanalları yoktur**. İmmünhistokimyasal olarak sitoplazmik **glutamin sentetazın 'harita benzeri'** patterninde saptanması karakteristiktir ve tanı koymada faydalıdır.

NODÜLER REJENERATİF HİPERPLAZİ

- **Karaciğer nodüllerle doludur, makroskobik olarak mikronodüler siroza benzer ancak fibrozis yoktur.** Portal hipertansiyona neden olabilir. Etiyolojide organ transplantasyonu (özellikle renal), kemik iliği transplantasyonu, vaskülitler, HIV ile enfekte kişiler ve SLE vardır. **Çoğu kişi asemptomatiktir ve otopside rastlanır.**

Karaciğer nodüler hiperplazilerinin (fokal veya nodüler) etyolojisinde portal ven dallarının tıkanması ve kompanzatuvar arteriyel kan akımının artması suçlanır.

BENİGN TÜMÖRLER

Kavernöz Hemanjiyom

- **Erişkinde en sık benign karaciğer tümörüdür.** Genellikle **subkapsüler** yerleşimli **asemptomatik** yumuşak kitle ile karakterizedir. Histolojik olarak **içi kan dolu dilate ince vasküler boşluklar** görülür.

Hepatosellüler Adenom

- Genellikle **genç kadınlarda** görülen **OKS** ve **anabolik steroid** kullanımı ile ilişkilidir. Ayrıca obezite ve metabolik sendrom ile de riski artar. Kanayabilirler. Histopatolojide arteryel kan akımı olan hepatosit kordonları görülür. **İnterlobüler safra kanalları ve portal alanların kaybı** en önemli bulgudur. **Multipl** olduklarında (10 veya daha fazla) **hepatik adenomatozis** olarak adlandırılır, ailesel veya edinilmiş olabilirler. **Erkek hastalarda** (diğer yüksek risk özelliklerinden bağımsız olarak), **β-katenin aktivasyonu olan** tümörlerde ve ayrıca kanama ve malign transformasyon riski nedeniyle **5 cm veya daha büyük tümörlerde rezeksiyon** önerilir. Buna karşılık, β-katenin aktivasyonu olmayan daha küçük tümörlerde, yakın takip ve oral kontraseptifler veya anabolik steroidlere maruziyetin kesilmesi yeterli olabilir.

- **HNF1-Alfa inaktivasyonlu hepatosellüler adenom:**
  - OD **MODY-3** kişilerde görülür. **HNF1A** gen mutasyonu **OD** geçen **MODY-3'e de** sebep olur. Kadında sıktır. OKS etiyolojide olabilir. Atipi içermez, nadiren malignleşebilir. **Liver fatty acid binding protein (LFABP) kaybı** görülür. Vakaların %30-35'ini oluşturur.
- **Beta-Catenin mutasyonlu hepatosellüler adenom:**
  - **Malignite riski çok yüksektir**. **Beta-catenin** geninde (CTNNB1) mutasyon vardır. **Atipik sitoloji** ve mimari barındırırlar. Ayrıca WNT yolağındaki **APC veya AXIN2'de de** mutasyon olabilir. Asemptomatik olsalar da çıkarılması gerekir. **Anabolik steroid kullanımı** bilinen bir risk faktörüdür. **(%40) erkeklerde görülür.**
- **İnflamatuvar hepatosellüler adenom:**
  - Hepatosellüler adenomların %35-50'sini oluşturur. Kadında daha fazladır. **Metabolik sendrom** ve **obezite** ile ilişkilidir. Bu tümörde mekanizmada IL-6 koreseptörü olan gp130 mutasyonu sonucunda JAK-STAT sinyalinde artış bulunmaktadır. Bu nedenle **CRP** ve **SAA artabilir**. %10 oranında Beta-catenin mutasyonu içerirler ve bu grubun **malignleşme riski yüksektir.** Sinüzoidal genişleme, fibröz septalar ve duktuler reaksiyon gibi **fokal nodüler hiperplaziyi taklit eden** özelliklere sahip olabilir.
- **Sonic hedgehog adenom:**
  - **GLI1 füzyon** genleriyle ilişkili, sonic hedgehog yolunun aktivasyonu, **yüksek kanama riski taşır.**

İLGİLİ NOTLAR

Toparlama tablosu yaparsınız çünkü oradan soru beklersiniz. İşte o soru geldiği zamanda sizi dinleyenleri hedefine ulaştırmış olursunuz. İşte bu bütün yorgunluğunuzu alır...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Otuz iki yaşındaki kadın hastanın karaciğerinde saptanan 3 cm çapındaki subkapsüler kitle eksize ediliyor. Çevre karaciğer dokusundan iyi sınırla ayrılan kitlenin merkezinde çevreye doğru yıldızsı dağılım gösteren skar dokusu izleniyor. Kesitlerde, nodüler yapılar oluşturan hepatositlerin çevrelediği skar dokusunda geniş vasküler yapılar ve kolanjiyol proliferasyonu dikkati çekiyor.
Bu kitle için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hepatoselüler karsinom
B) Makrorejeneratif nodül
C) Hepatoselüler adenom
D) Fokal nodüler hiperplazi
E) Nodüler rejeneratif hiperplazi

Doğru Cevap:D

KARACİĞERİN TÜMÖRLERİ

BENİGN TÜMÖRLER

- İnsanların %10-20 kadarında karaciğerde benign kitleler bulunur. **Malign kitlelere göre çok daha sık görülür.**
- Benign kitleler arasında en sık görülen **hemanjiyomdur**.
- Bundan sonra fokal nodüler hiperplazi, hepatosellüler adenom ve mezenkimal hamartom gelir.

Karaciğer tümörleri
Benign tümörler
• Kavernöz hemanjiyomlar (en sık)
Primer malign tümörler
• Primer epitelyal karsinom • Hepatosellüler karsinom (en sık primer malign tümör) • Kolanjiyokarsinom • Hepatoblastom
Mezankimal tümörler
• Mikst tümörler • Rabdomiyosarkom • Anjiyosarkom
Metastatik tümörler (en sık KC malign tümörü)
• **En sık kolorektal kanser metastazları**

Hemanjiyom

- ✓ **Karaciğerin en sık görülen solid benign tümörüdür.** Hemanjiyomun da en sık yerleştiği organ karaciğerdir. Erişkinlerde genellikle 30-40 yaş civarındadır. **Kadınlarda** erkeklerden 3 kat sıktır. Kavernöz ya da kapiller tiptedir.
- ✓ **Sağ ve sol lobda eşit** yerleşir. Beş cm'den büyük lezyonlar **dev hemanjiyomlar** olarak adlandırılırlar.
- ✓ **Malign transformasyon riski yoktur.** Çoğu **küçük ve asemptomatiktir.** Büyüdükçe **çevre organlara bası ve ağrı yapabilir. Trombositopeni ve tüketim koagülopatisi** ile karakterize bir sendrom olan **Kasabach-Merritt sendromu** nadiren de olsa görülebilir. Benign karaciğer tümörleri içinde **trombositopeni** görülme olasılığı en yüksek olan lezyondur. Gebelikte "çok sık olmasa da" büyüyebilir. Spontan rüptür riski çok düşüktür.
- ✓ Tanı USG ve BT ile konulabilir. **T2 ağırlıklı MRG ve sintigrafi de güvenilir tanı yöntemleridir. Perkütan biyopsi tavsiye edilmez.**

Tedavi

- ➢ Asemptomatik hastalarda kanama riskinin çok düşük olması nedeni ile ameliyat gerekmez. Takip önerilir.
- ➢ **En önemli ameliyat endikasyonu ağrıdır. Büyüme ve komplikasyon gelişmesi diğer endikasyonlardır.**
- ➢ Rezeksiyon için tercih edilen yaklaşım enükleasyondur, ancak bazı durumlarda anatomik rezeksiyonlar gerekli olabilir.

Fokal Nodüler Hiperplazi (FNH)

- ✓ **Anormal bir artere karşı hiperplastik bir yanıt olduğuna inanılan karaciğerin solid benign lezyonudur.** Çoğunlukla **genç kadınlarda** görülür. **Karaciğerin ikinci sık benign tümörüdür.**
- ✓ Genellikle küçük (<5 cm) nodüler kitledir. Adenomların aksine **FNH tipik olarak asemptomatiktir; rüptür ve malign dejenerasyon riski yoktur.** Oral kontraseptif kullanımı ile net bir ilişkisi yoktur. Hastaların % 90'dan

Temel Bilimler 81. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 294

- ✓ Makroskopik ve mikroskopik olarak **yıldızsı, santral bir skar** vardır. Bu özelliğiyle **hepatoselüler karsinomun alt tipi olan fibrolamellar HCC ile karışabilir.** Santral skar daima geniş bir arter içerir ve bu arterden çevreye, multipl küçük dallar ayrılır; bu görüntü **at arabası tekerleğ**ine benzer.
- ✓ Konzervatif tedavi tercih edilir. Tanısal şüphe varsa histolojik doğrulama için rezeksiyon gerekebilir. **Tipik radyolojik özelliklere sahip asemptomatik hastalar tedavi gerektirmez. Komplikasyon varlığında rezeksiyon yapılır.** Net bir ilişkisi olduğu düşünülmese de, oral kontraseptif ve östrojen kullanımının durdurulması önerilir.

Hepatik Adenom

- ✓ **Karaciğer adenomu, oral kontraseptif kullanan, 20-40 yaş arası, premenopozal kadınlarda 11 kat sıktır.**
- ✓ Oral kontraseptif kullananlarda **daha büyüktür; intratümöral** veya **intraperitoneal kanama riski** daha fazladır. Erkeklerde **anabolik hormon kullanımı** da adenom gelişiminde predispozan rol oynayabilir. Hepatik adenom için diğer risk faktörleri **vasküler karaciğer hastalıkları, glikojenozis tip 1A ve ailesel adenomatöz polipozistir.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Otuz iki yaşındaki kadın hastanın karaciğerinde saptanan 3 cm çapındaki subkapsüler kitle eksize ediliyor. Çevre karaciğer dokusundan iyi sınırla ayrılan kitlenin merkezinde çevreye doğru yıldızsı dağılım gösteren skar dokusu izleniyor. Kesitlerde, nodüler yapılar oluşturan hepatositlerin çevrelediği skar dokusunda geniş vasküler yapılar ve kolanjiyol proliferasyonu dikkati çekiyor.
Bu kitle için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hepatoselüler karsinom
B) Makrorejeneratif nodül
C) Hepatoselüler adenom
D) Fokal nodüler hiperplazi
E) Nodüler rejeneratif hiperplazi

Doğru Cevap:D

DİĞER KARACİĞER HASTALIKLARI

KARACİĞER ENFEKSİYONLARI

	Piyojenik apse	Amebik apse
Klinik tablo	Ateş, sağ üst kadranda ağrı ± sarılık	
Sayı	Genelde multiple	Sıklıkla tek
Yerleşim	Her iki lobda	Sıklıkla sağ lob (diyaframın altı)
Prezentasyon	Subakut	Akut
En sık etken	Gr (-) enterik basiller	E. hystolitica
Tanı	USG < BT ± aspirasyon	USG < BT + seroloji (İHA)
Yayılım yolu	Asendan (kolanjit, kolesistit)	Portal ven (amebik kolit sonrası)
Tedavi	Direnaj + antibiyotik	Metronidazol

Kist Hidatik

- **Echinococcus granulosus** tarafından oluşturulan ve **en sık karaciğeri tutan** bir zoonotik enfestasyondur.
- Uzun süre asemptomatik olarak kalabileceği gibi; çevreye bası sonucu karın ağrısı ve KCFT'de bozukluğu yapabilir.
- Sıklıkla başka bir amaçla yapılan USG/BT ile tesbit edilirler.
- Kesin tanı serolojik olarak **indirekt hemaglütinasyon** veya **ELISA** ile konur.
- Tanı amacıyla kist ponksiyonu **yapılmaz**.
- Esas tedavi **cerrahi**dir. (Bazı vakalarda perkütan drenaj ve kist içine skolosidal ajan enjeksiyonu uygulanabilir)
- Medikal tedavide **albendazol/mebendazol** kullanılır.

Karaciğer enfeksiyonlarında en sık komplikasyonlar

- **Amebik apse** → Plöropulmoner tutulum
- **Kist hidatik** → Safra yollarına rüptür (ürtiker, anaflaksi)

KARACİĞER TÜMÖRLERİ

☑ **Epidemiyoloji**

- Karaciğerde görülen malign kitlelerin en sık nedeni **metastaz**lardır.
  - ✓ Karaciğere **en sık GİS** (ön planda **kolon**) **kanserleri** metastaz yapar.
- Karaciğerin en sık primer benign tümörü **hemanjiyom**dur.
- Karaciğerin en sık primer malign tümörü **hepatosellüler karsinom**dur.

Benign Tümörler

☑ **Hemanjiyom:**

- Genellikle **asemptomatiktir**ler.
- En sık tipi **kavernöz** hemanjiyomdur ve Glisson kapsülü altına yerleşir.
- Kontrastlı BT/MR'da **ortası hipodens olup, periferi kontrastlanma** gösterir.

☑ **Hepatik Adenom:**

kilidir.
r.

Temel Bilimler 81. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 426

☑ **Fokal Nodüler Hiperplazi:**

- Kontrastlı BT/MR'da **kontrastlanan santral skar** tipik bulgudur.

Hepatosellüler Karsinom (HCC)

☑ **Etiyoloji**

- **Siroz:**
  - ✓ HCC sıklıkla **siroz** zemininde gelişir.
  - ✓ HCC riski en yüksek olan siroz nedeni **hemokromatozis** iken en düşük olan **primer biliyer kolanjit** ve **Wilson hastalığı**dır.
- **Siroz dışı nedenler:**
  - ✓ Kronik alkol tüketimi
  - ✓ MASH
  - ✓ Hepatit B virüsü (siroz olmadan HCC yapabilir, sorumlu antijen **HbxAg**'dir)
  - ✓ Aflatoksin
  - ✓ Genetik hastalıklar: Glikojen depo hastalıkları, sitrülinemi, orotik asidüri, tirozinemi
- Thorotrast ve arsenik genellikle **anjiyosarkoma** ve **HCC**'ye neden olabilir.
- Östrojenler ve anabolik steroidler **hepatik adenoma** ve **HCC**'ye neden olabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 82

82. Akut pankreatitin patogenezinde doku hasarını başlatan kritik tetikleyici olay aşağıdakilerden hangisidir?

A) IgG4 pozitif lenfoplazmositik hücrelerin duktus çevresine göçü
B) Trombosit kökenli PDGF salımı
C) Pankreas içinde uygunsuz tripsin aktivasyonu
D) Serbest radikallerin ortaya çıkması ile IL-8 ekspresyonu
E) p16 (CDNK2A) inaktivasyonu

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Bu sorunun geleceğini biliyorduk, özellikle dikkat çekmek için **BOLD** yazdık.

16 PANKREAS HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

Bu bölümde sadece **pankreas tümörleri** anlatılacaktır. **Diğer pankreas hastalıkları** ise **GENEL CERRAHİ** dersi içerisinde anlatılmaktadır.

- **%80-85'i** proenzimler **(zimojen)** üreten **asiner hücrelerden** oluşan **ekzokrin** pankreastır. Geri kalan doku ise **Langerhans adacıklarından** oluşan **endokrin** pankreastır.

KONJENİTAL ANOMALİLERİ

- **Pankreas Divisum:** Pankreasın **en sık konjenital anomalisi**dir. **Ön bağırsağın dorsal ve ventral** pankreas **tomurcuklarının defektif füzyonu** sonucu meydana gelir. Çoğu **asemptomatiktir**, %5'inde **pankreatit** gelişir. Ana kanal (Wirsung kanalı) ortak safra kanalına katılır ve aksesuar kanal (Santorini kanalı) ayrı minör papilla ile duodenuma açılır. Bu durumda **pankreasın büyük kısmı minör papilla ile drene olurken, ana kanal pankreasın küçük bir kısmını drene** eder.
- **Anüler Pankreas:** Ventral pankreas tomurcuğunun tam dönmemesi sonucu duodenumun 2. kısmını halka şeklinde sarmasıdır. İntestinal **obstrüksiyona** neden olabilir.
- **Ektopik Pankreas:** **Ektopi en sık mide ve distal duodenumda** görülür. Bunu sırasıyla jejunum, Meckel divertikülü ve ileum izler. Normal görünümlü pankreatik dokular çoğunlukla **asemptomatik** olup, pilora yerleştiğinde skara bağlı olarak pilor **çıkış obstrüksiyonu** yapabilir. Ağrı ve mukozal kanama yapabilirler.
- **Agenezis:** **PDX1** mutasyonu içerir.

Temel Bilimler 82. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 246

AKUT PANKREATİT

- Pankreasın enzimatik nekrozu ve inflamasyonu ile giden, akut başlayan abdominal ağrı ile karakterize **reversibl** hastalık tablosudur. **Normalde pankreas kendisini sindirmez. Çünkü:**
  - Pankreas enzimleri zimojen (proenzim) olarak sentezlenir ve bu proenzimler **tripsin tarafından aktive** edilir.
  - Tripsin duodenumda enterokinaz (duodenal enteropeptidaz) tarafından aktive edilir.
  - Asiner ve duktal hücreler tripsin inhibitörü sentezlerler (SPİNK-1 gibi).
  - **Tripsin aktivasyonunun akut pankreatiti başlatan** olaydır. Tripsin ayrıca prekallikreini kallikreine çevirerek kinin ve kompleman sistemini, Hageman faktör aktivasyonu ile pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemini aktive eder.
- **Pankreatiti başlatan ana mekanizmalar** ise; **pankreatik kanal tıkanıklığı** (kanal basıncı artar, interstisyum içine enzimden zengin sıvı sızar, aktif lipazlar enzimatik yağ nekrozu yaparak kısır döngüyü başlatabilir), asiner hücre hasarı (SOR hasarı, kalsiyum artışı tripsin aktivasyonuna neden olur) ve asiner hücrelerde defektif transporttur (normalde lizozomal enzimler ve sindiren enzimler ayrı yollarla taşınır, akut pankreatitte bu yollar bozulur).

- **Etiyoloji:**
  - **Alkol:** Pankreas salgısının vizkositesini arttırıp, oddi sfinkterini kasarak duktus tıkanıklığı meydana getirir. Ayrıca direkt asiner hücrelere toksiktir. Alkol kullanımı pankreatitin sık nedenlerinden biri de olsa genellikle alkoliklerin çoğunda pankreatit gelişmez.
  - **Pankreas duktus tıkanması:** Genelde safra taşları veya safra çamuru, periampuller neoplazmlar (örn. pankreas ca), koledokosel, pankreas divisium, Ascaris lumbricoides ve Clonorchis sinensis.
  - **Metabolik bozukluklar:** Hiperlipoproteinemi (hipertrigliseridemi gibi), hiperkalsemi.
  - **Genetik:** Tripsin aktivasyonuna neden olan gen mutasyonları izlenir. Bunlar herediter pankreatite (genelde çocuklukta başlar) neden olur. Bu genler PRSS1 (tripsinojen geni-en sık herediter pankreatit ile ilişkili gen, OD kalıtım), SPINK1 (OR kalıtım), CASR, CTRC, CPA1 ve CFTR genidir.
  - **İlaçlar:** Furosemid, azatioprin, 2-3 dideoksinozin, östrojen, azatioprin, statinler, GLP-1 agonistleri, DPP-4 inhibitörleri, ACE inhibitörleri

Orijinal Soru: Temel Bilimler 82

82. Akut pankreatitin patogenezinde doku hasarını başlatan kritik tetikleyici olay aşağıdakilerden hangisidir?

A) IgG4 pozitif lenfoplazmositik hücrelerin duktus çevresine göçü
B) Trombosit kökenli PDGF salımı
C) Pankreas içinde uygunsuz tripsin aktivasyonu
D) Serbest radikallerin ortaya çıkması ile IL-8 ekspresyonu
E) p16 (CDNK2A) inaktivasyonu

Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 82. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 324

- Duodenuma sekrete edilen **tripsinojen,** duodenal enzim **enterokinaz** ile karşılaşınca **tripsine** dönüşerek aktivite kazanır. Tripsin ayrıca, **tripsinojen** ve **kimotripsinojen, prokarboksipeptidaz** ve **proelastaz** gibi diğer **proenzimlerin otoaktivasyonu** yoluyla pankreas enzim aktivasyonunu ilerleterek protein sindiriminde önemli bir rol oynar.
- Tripsinojenin pankreas içinde aktive olması yine asiner hücrelerden salgılanan inhibitörler tarafından önlenir. **Pankreatik sekretuvar tripsin inhibitör (PSTI)** veya **SPINK1** olarak bilinen normal tripsinojen inhibitörlerinin üretiminde yetersizlik olması **ailesel pankreatit** nedenidir. Bu inhibitörlerce tripsinojen aktivasyonunun önlenmesi enzimin pankreas içindeyken inaktif durumda kalmasını, sadece duodenumda aktive olabilmesini sağlar. Aksi durumda pankreas hücresi zarar görecek ve pankreatit gelişecektir.
- **Katyonik tripsinojen genindeki (PRSS1) mutasyonlar** tripsinojenin pankreas içinde erken aktivasyonuna neden olabilir. **Herediter pankreatitlerin** üçte ikisinden bu olay sorumludur.

ENDOKRİN PANKREAS

- Pankreas dokusunun **%1-2'sini Langerhans adacıkları** oluşturur.
- Bu adacıkların çoğu 4 ana hormonu da salgılayan 3000-4000 hücreden oluşur. Bunlar insülin salgılayan **beta hücreleri**, glukagon salgılayan **alfa hücreleri**, somatostatin salgılayan delta hücreleri ve pankreatik polipeptid salgılayan **PP hücreleridir.**

PANKREASIN KONJENİTAL ANOMALİLERİ

- **Pankreas organogeneziyle ilişkili moleküler faktörler ve yollar:** PDX1 (insülin promoter faktör 1), PTF1 (pankreasa özgü transkripsiyon faktörü 1), Notch sinyal yolu, Hedgehog, Wnt, Neurogenin 3, Arx ve Pax-4

PANKREAS DİVİSUM

- **Normal popülasyonun yaklaşık % 10'unda rastlanır.** En sık görülen **konjenital pankreas malformasyonudur**.
- Embriyolojik dorsal ve ventral pankreas kanalları birleşemez. Bunun sonucunda, ana pankreas kanalı minör papilladan boşalır. Ampulla Vateri'den ise sadece unsinat prosesi drene eden kanal boşalır.
- **Çoğu pankreatik ekzokrin salgı dorsal kanaldan çıktığı için**, pankreas divisum küçük minör papilla sebebiyle oluşan ve kanalda kronik geri basınca zemin hazırlayan, kısmi bir tıkanıklığa neden olabilir. **Etkilenen bireylerde nadiren pankreatit gelişir.**

ANNÜLER PANKREAS

- Fetal gelişim sırasında pankreasın rotasyon ve füzyon bozukluğuna bağlı olarak ventral pankreas tomurcuğunun anormal göçünden kaynaklanan, **duodenumun 2. kısmının çepeçevre pankreas dokusu ile çevrili olmasıdır.**
- Down sendromu, malrotasyon, bağırsak atrezisi ve ve kardiyak malformasyonlar gibi diğer konjenital defektlerle birlikte olabilir.
- Vakaların yarısı ilk 1 yaş içinde **duodenal obstrüksiyon** bulgusu verir; diğerleri asemptomatik kalabilir.
- Tedavi **duodenojejunostomi** veya **gastrojejunostomi** ile baypas yapılmasıdır.
- Obstrüksiyon bulguları ortaya çıkarsa, pankreas transeksiyonu yerine, pankreas fistülünden korunmak için, duodenojejunostomi yoluyla cerrahi baypas yapılır.

PANKREAS KİSTLERİ

- **En sık görülen kist psödokistlerdir.** Önemli olan ayırıcı tanının yapılmasıdır.
- Malignite düşünülürse rezeke edilmeleri gerekebilir.

EKTOPİK PANKREAS

- **Genelde mide ve duodenumda** görülür. **Meckel divertikülü, kolon ve apendikste** de bulunabilir.
- Çoğunlukla **asemptomatiktir,** bulundukları yere göre bulgu verebilirler veya insidental yakalanabilir.
- Submukozal, sert, sarımsı nodüller olarak görülürler ve semptomlar olmadıkça rezeksiyona gerek yoktur.

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 82

82. Akut pankreatitin patogenezinde doku hasarını başlatan kritik tetikleyici olay aşağıdakilerden hangisidir?

A) IgG4 pozitif lenfoplazmositik hücrelerin duktus çevresine göçü
B) Trombosit kökenli PDGF salımı
C) Pankreas içinde uygunsuz tripsin aktivasyonu
D) Serbest radikallerin ortaya çıkması ile IL-8 ekspresyonu
E) p16 (CDNK2A) inaktivasyonu

Doğru Cevap:C

☑ **Tanı ve tedavi**

- Masif kanaması olmayan ve hemodinamisi stabil olan hastalara önce **kolonoskopi** yapılır.
  - ✓ Lokalize edilemeyen kanamalarda **anjiyografi / sintigrafi** yapılabilir.
  - ✓ Anjiyografi kanamayı durdurmak için **tedavi amaçlı** da kullanılabilir
- Masif kanama varsa veya hemodinami stabil değilse (üst GİS kanama ekarte edildikten sonra) **anjiyografi** yapılır.
- Kontrol altına alınamayan şiddetli kanamalarda **cerrahi** tedavi uygulanır.

☑ **Odak belirsiz GİS kanaması**

- Üst ve alt endoskopiye rağmen kanama odağı belirlenemeyen GİS kanamalarına **odak belirsiz (obscure)** kanama denir.
- Odak belirsiz kanamalarda en sık neden **ince bağırsak kanamasıdır**. Bunun da en sık nedeni **anjiyodisplazi**dir.
- Hastada hematokezya varsa **kolonoskopi**, melena varsa **push enteroskopi** (endoskopiden farklı olarak proksimal jejunuma kadar ilerler) yapılır
  - ✓ Çünkü bu hastalarda lezyon **ilk bakıda atlanmış** olabilir.
- Kolonoskopide lezyon bulunmadı ise push enteroskopi, push enteroskopide lezyon bulunmadı ise kolonoskopi denenir.
- Yine lezyon bulunamazsa **kapsül endoskopi** yapılır. Lezyon bulunursa **balon enteroskopi** ile müdahale edilir.
  - ✓ Bu sırada yeniden kanama gelişirse **anjiyografi/ sintigrafi** yapılabilir.
- Tüm araştırmalara rağmen odak tespit edilemeyen ve kanamanın devam ettiği hastalarda **intraoperatif endoskopi** uygulanır.

PANKREAS HASTALIKLARI

AKUT PANKREATİT

☑ **Etiyoloji**

- Coğrafi olarak değişmekle beraber en sık nedeni **safra taşı ve alkoldür.**
- **Safra taşı** koledoktan geçişi sırasında pankreatik kanalı tıkayarak pankreas sekresyonuna engel oluşturur ve akut pankreatit yapar.
- **Alkol** ise pankreas sekresyonunu uyarıp, Oddi sfinkter basıncını artırır, ayrıca pankreas üzerine direkt toksik etkisi vardır.

Akut pankreatit yapan nedenler	
Sık nedenler	**Nadir nedenler**
- Safra taşları (Mikrolitiyazis dahil) - Alkol (Akut ve kronik alkolizm) - Hipertrigliseridemi - Endoskopik retrograt kolanjiyografi (ERCP) - İlaçlar (Azatiopürin, 6-merkaptopürin, sülfonamidler, östrojen, tetrasiklin, valproik asit, HIV ilaçları, 5-aminosalisilik asit, GLP1 analogları, DPP4 inhibitörleri)	- Vasküler nedenler ve vaskülitler - Konnektif doku hastalıkları - Pankreas kanseri - Hiperkalsemi - Periampüller divertikül - Pankreas divisium - Herediter pankreatit, Kistik fibrosis - İnfeksiyonlar

Temel Bilimler 82. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 471

☑ **Patogenez:**

- Normalde pankreas enzimleri **inaktif salınır**. Duodenuma gelince aktifleşir.
- Pankreatik enzimler, bir nedenle **pankreas içinde aktifleşirse akut pankreatit** oluşur.
- Sonuçta pankreasta **otosindirim** başlar, **inflamatuvar lokal veya sistemik hasarlar (SIRS, ARDS vb)** gelişir.

☑ **Klinik**

- Karın ağrısı **en belirgin** semptomdur. **Kuşak tarzındadır, öne doğru eğilince** ve açlıkla **azalır**. Sırtüstü yatma, yemek yeme, kusma ve alkol ağrıyı artırır.
- Pankreatitin şiddetine bağlı olarak fizik muayenede karında yaygın hassasiyet, defans, distansiyon, ateş, taşikardi ve hipotansiyon görülebilir.
- Pankreatit safra taşına bağlıysa sarılık ve eşlik eden kolanjite ait belirtiler görülebilir.
- Hemorajik pankreatitte; **Grey Turner** (lomber bölgelerde) ve **Cullen işareti** (göbek etrafında) olarak tanımlanan hematoma sekonder mavi-mor lekeler görülebilir.
- Klinik seyirde en önemli parametre **organ yetmezliği**dir. Organ yetmezliği; ilk 10 gün içerisinde genellikle **SIRS**'a (sistemik inflamatuar yanıt sendromu) bağlı iken, 10 günden sonra **enfeksiyonlara** bağlıdır.

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza *Referans*

FARMAKOLOJİ



Şampiyonların Notu

Sonbahar 2026	Farmakoloji'de ➤ 16/18 soruya	200 soruda ➤ 28 soruya
İlkbahar 2026	Farmakoloji'de ➤ 17/18 soruya	200 soruda ➤ 27 soruya
Sonbahar 2025	Farmakoloji'de ➤ 16/18 soruya	200 soruda ➤ 22 soruya

referans olmuştur.



SpeeTUS Kamp Notu

Sonbahar 2026	Farmakoloji'de ➤ 14/18 soruya	200 soruda ➤ 24 soruya
İlkbahar 2026	Farmakoloji'de ➤ 14/18 soruya	200 soruda ➤ 23 soruya
Sonbahar 2025	Farmakoloji'de ➤ 16/18 soruya	200 soruda ➤ 22 soruya

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Aşağıdakilerden hangisi doğrudan ligand kapılı iyon kanallarına bağlanarak etki eder?

A) Glisin
B) Rodopsin
C) Sekretin
D) Tiroksin
E) D vitamini

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

G protein kenetli reseptörler		
Gs kenetli reseptörler	Gi kenetli reseptörler	Gq kenetli reseptörler
Beta 1/2/3	Alfa-2	Alfa-1
Dopamin 1/5	Dopamin 2/3/4	Anjiyotensin-AT1
Glukagon	Muskarinik 2/4	Muskarinik 1/3/5
5-HT 4/6/7	5-HT 1	5-HT 2
Histamin-2	GABA-B	Histamin-1
IP (PGI2)	Nöropeptid 1/5	Bombesin
EP2-3-4 (PGE2)	Somatostatin 1/5	Taşikinin NK 1/2/3
Adenozin (P1)	Opioid reseptörleri (mü, delta, kappa)	Nörotensin NTS 1/2
TSH	Adenozin (P1 A1/3/ P2Y 12/13/14)	Adenozin (P2Y 1/2/4/6/11)
FSH	Kannabinoid CB1-2	Kolesistokinin 1/2
LH	EP3 (PGE2)	Cys LT-1 (Lökotrien D4)
ACTH	DP2	Cys LT-2 (Lökotrien C4/D4)
HCG	TPα- B (TXA2)	TPα- B (TXA_2)
Parathormon	BLT1/2 (Lökotrien B4)	EP1 (PGE2)
Kalsitonin		EP3 (PGE2)

Temel Bilimler 83. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 037

İYON KANALI YAPISINDA RESEPTÖRLER

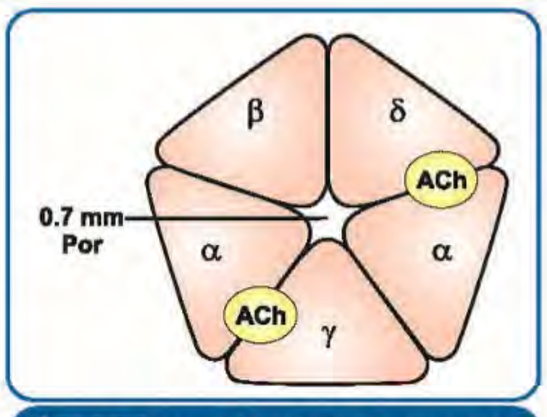
- **En hızlı** sinyal mekanizmasına sahip olan reseptör tipidir.
- Reseptörler ve ilaçlar tarafından regüle edilen **iki tip iyon kanalı** vardır.

Voltaj kapılı iyon kanalları

- Depolarizasyon sonucu kanal açılırlar.
- **Voltaj bağımlı Na kanalları**, ağrı nöronlarında lokal anesteziklerin hedefidir.

Ligand kapılı iyon kanalları

- İskelet kasında nikotinik asetilkolin reseptörüne **ligand bağlandığı zaman** iyon kanalı aktive olmuş olur.



İskelet kasındaki nikotinik reseptör

İyon kanalı ile kenetli reseptörler		
Reseptör	İyon kanalı	Etki
Nikotinik	Na / K	Stimülasyon
GABA-A / GABA-C	Cl (Anyonik)	İnhibisyon
Glisin-A	Cl (Anyonik)	İnhibisyon
Glutamat (NMDA, AMPA, Kainat)	Na / K / Ca	Stimülasyon
Aspartat	Na / K / Ca	Stimülasyon
Serotonin 5-HT3	Na / K	Stimülasyon
ATP ve Adenozin P2X reseptörü		

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Aşağıdakilerden hangisi doğrudan ligand kapılı iyon kanallarına bağlanarak etki eder?

A) Glisin
B) Rodopsin
C) Sekretin
D) Tiroksin
E) D vitamini

Doğru Cevap:A

Glisin A reseptörünün **iyon kanalı** özelliği notumuzda belirtilmiştir.

STEROİD VE TİROİD HORMONLAR ETKİ MEKANİZMASI

- **Steroid hormon**lar sitoplazmaya diffüze olup **hücre içi**ndeki **spesifik reseptör**üne bağlanır.
- Reseptörde DNA'ya bağlanan domain ortaya çıkar. Bu domain, steroid hormon ortamda yok iken **ısı şok proteini (Hsp-90)** ile örtülüdür. **Hormon reseptöre bağlandığı**nda **Hsp** aktif **domain kısmı**ndan **ayrılır**.
- **Hormon-reseptör kompleksi nükleusa girip** spesifik **DNA**'daki **regülatör bölge**si ile etkileşir. **Transkripsiyon** gerçekleşip **mRNA** sentezlenir.
- **Kortizol, aldosteron, androjen** reseptörleri **sitoplazma**da iken, **östrojen, progesteron tiroid hormonu (T_3), retinoik asit, D vitamini, PPAR** reseptörleri **nükleusta**dır.

Hücrede Etki Mekanizmaları

Gs	JAK-STAT	Gq
• **Glukagon** • LH • TSH • CRH • HCG • **Beta** reseptör • Kalsitonin • FSH • ACTH • ADH (**V2**) • PTH • Ang-2 (Epitel)	• Bazı sitokin (**INF-gama**) • Lenfokin (**IL-6**) • **Growth hormon** • **Prolaktin** • **Eritropoietin** • **Leptin**	• ADH (**V1**) • **Oksitosin** • GnRH • GHRH • TRH • TSH • **Ang-2*** (AT-I rsp) • **α1 reseptör** • Glukagon**
Gi	**Sitoplazmik Reseptör**	**Serin Treonin Kinaz**
• **Somatostatin** • **Alfa-2** • M2 ve M4 • GABA-B	• **Aldosteron** • **Kortizol** • **Androjen**	• **TGF-Beta** • **İnhibin** • **Aktivin**
cGMP	**Nükleer Reseptör**	**Tirozin Kinaz**
• **NO (sitoplazmik guanilat siklaz)** • Membranöz guanilat siklaz	• **Vitamin D** • **Östrojen** • **Retinoik asit** • **T3**	• **İnsülin** • **IGF - 1** • **Büyüme faktörleri**

…österir.

Temel Bilimler 83. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 007

İyon kanalı reseptörleri

- Glisin A
- NMDA, AMPA, KAINAT
- P2X ve P2Z
- GABA A ve C
- 5HT3

KONU SONU TABLOLARI;

FLASH BACK

Zarsız organel;

- **Ribozom**
- **Proteozom**
- Hücre iskelet elemanları
- **Sentriol**

Sinyal Molekül	Hedef Organel
N-terminal sinyal peptit	Endoplazmik Retikulum
Karboksi-terminal KDEL dizisi	
Di-asidik diziler	**Golgi**
Amino terminal dizi	**Mitokondri**
Nükleer lokalizasyon sinyali	Nükleus
Peroksizom target sinyali	Peroksizom
Mannoz 6-fosfat	**Lizozom**

Hastalık & mutasyon;

- **Akondroplazi** → **FGFR3**
- **Ailevi hiperkolesterolemi** → LDL
- **Kistik fibrozis** → **CFTR**
- **Wilson hastalığı** → ATP7B
- **I-Hücre hastalığı** → **GlcNAc** fosfotransferaz
- **Herediter sferositoz** → Spektrin ve **ankirin**
- **Metastaz** → **Oligosakkarit** yan zincir
- **PNH** → **GPI** kanca (**PİG-A** geni)

Organel&Hastalık

- **X'e bağlı resesif Emery-Dreifuss musküler distrofi, emerin** genindeki mutasyondan kaynaklanırken; **otozomal dominant** formunda, **lamin A/C** mutasyonları sonucu ortaya çıkar.
- **Ubikuitin-aktive edici enzim**leri kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı **proteazom fonksiyon kaybı** ortaya çıkar. Bu durum **protein yıkımında azalma**ya ve proteinlerin **hücre sitoplazma**sında **birikme**sine yol açar (**Angelman** sendromu ve **Alzheimer**).
- **Proteazom aracılı yıkım yolu**nda görev alan **protein**lerin **aşırı ekspresyonu** sonucunda gelişir; bu da **hücresel proteinlerin hızlanmış yıkımı**na neden olur (**HPV enfeksiyonları**).
- **GER**'de **posttranslasyonel** olarak **modifiye** edilmiş proteinleri **Golgi aparatına yollanamaması** edememesi ile karakterize; **alfa-1 antitripsin eksikliğ**inde, **tek bir amino asit substitüsyonu**, GER'in **alfa-1 antitripsini** dışarıya taşıyamamasına yol açar.
- **MERRF**, **lizine** özgü **tRNA**'yı **kod**layan **mitokondriyal DNA gen**indeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu defekt, **ETZ enzim**lerine ait **iki kompleks**in **anormalleşme**sine yol açar ve sonuçta **ATP üretimi bozulur**.
- **Peroksizomal** biyogenez bozuklukları, **Zellweger spektrum bozukluklarını** ve **rizomelik kondrodizplazi punktata tip 1'i** içerir.
- **Alzheimer** hastalığında, **nörofilament**ler ve diğer **mikrotübül ilişkili protein**leri içeren **nörofibriler yumak**ların oluşumuna yol açar.
- **Alexander hastalığı**, **GFAP** genindeki **mutasyon**larla ilişkilidir. Astrositlerin sitoplazması içinde **GFAP proteini** ve ilişkili proteinlerin birikimiyle oluşan **Rosenthal liflerinin** varlığıdır. **Rosenthal lif demetleri**, **astrosit mitozu**nun engeller.
- **Alkolik karaciğer sirozu**nun belirgin bir özelliği, **hepatosit** sitoplazması içinde **keratin ara filament**lerinden oluşan **eozinofilik intrastoplazmik inklüzyon**ların (**Mallory** cisimcikleri) varlığıdır.
- **Hemosiderin, yaşlanmış eritrosit**in **fagosite** edildiği **dalak**ta gösterilir. Ek olarak, **akciğer doku**sunda özellikle **alveollere** küçük bir **kanama** eşlik eden **pulmoner enfeksiyon**larda **alveoler makrofaj**lar içinde de bulunabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 84

84. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin CYP3A4 enzim inhibisyonu yapması <u>en az olasıdır</u>?

A) Ritonavir
B) Klaritromisin
C) Posakonazol
D) Rifampin
E) Verapamil

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Diğer genlerde polimorfizme bağlı ilaç kullanımı ve yan etkiler

Gen polimorfizmi	İlaç ve yan etki
SLCO1B1	• Organik anyon transporter (OAT) P1B1 hepatositlerde bulunur ve SLCO1B1 tarafından kodlanır. • Statin, metotreksat ve bilirubinin karaciğere geri alımından sorumludur. • Simvastatine bağlı miyopati oluşumuna neden olabilir.
G6PDX	• Rasburikaz ilişkili hemolitik anemi ve methemoglobinemisi oluşum riskinde artış
İnterferon lambda-3 (interlökin-28B)	• Hepatit C tedavisinde kullanılan interferon alfa ve ribavirin kombinasyonunun etkinliğinde değişme
Meme kanseri direnç proteini (BCRP, ABCG2)	• ABCG2 geni ATP ailesine bağlı BCRP eflüks taşıyıcısını kodlar. • Bu taşıyıcı; böbrek, karaciğer, bağırsak ve kan beyin bariyerinde bulunur. • ABCG2 gen polimorfizminde allopürinol, rosuvastatin yanıtları değişir ve antineoplastiklerin toksisitesinde artış oluşabilir. • Birçok ilacın farmakokinetiği etkilenebilir.
CACNA1S ve RYR1	• Desfluran, Enfluran, Halotan, İzofluran, Metoksifluran, Sevofluran, • Süksinilkolin - Malign hipertermi riski
UGT1A1 geni	• İrinotekan toksisitesi ve Atazanavir ilişkili hiperbilirubinemi
Voltaj kapılı K+ kanalı etkileşimli protein 4 (KCNIP4)	• ACE inhibitörü - öksürük ilişkisi



Temel Bilimler 84. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 024

Sitokrom P450 (CYP) enzimlerini etkileyen ilaçlar

Enzim inhibisyonu yapan ilaçlar	Enzim indüksiyonu yapan ilaçlar
• **Simetidin** • **Kloramfenikol** • **Metronidazol** • **İzoniazid (**)** • Greyfurt suyu (Naringin, Furanokumarin) • Kırmızı şarap • Karbonmonoksit (CO) • Alkol (akut etki ile)* • **Amiodaron** • Oral kontraseptifler • Ritonavir* • **Makrolid grubu antibiyotikler** - Klaritromisin / **Eritromisin (CYP3A4)** / Streptograminler • **Antifungaller** - **Ketokonazol (CYP3A4)** / Flukonazol / İtrakonazol • **Kinolon grubu antibiyotikler** - **Siprofloksasin** / Norfloksasin / Enoksasin • **Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri** - Fluoksetin / Paroksetin / Sertralin / Fluvoksamin • **Ca^{2+} kanal blokörleri** - Nifedipin / Nikardipin / **Diltiazem** / **Verapamil** • **Antipsikotikler** - Haloperidol / Tiyoridazin • **Diğer** - **Kinidin, Valproik asit** / Nefazodon / **Disülfiram** / Dikumarol / Tiklopidin / Klopidogrel / Ko-trimoksazol / Trimetoprim / Allopürinol / Antihistaminikler - Androjenik steroidler / Propiltiyourasil / Fenilbutazon (**) / **Spironolakton** / Omeprazol (***)	• **Barbitüratlar (Sekobarbital hariç)** • **Fenitoin** • **Karbamazepin** • **Rifampisin** • **Griseofulvin** • **Sigara dumanı (Polisiklik aromatik hidrokarbon)** • **Kronik alkol kullanımı** • Glukokortikoidler • Nafsilin • Rifabutin • Pioglitazon (**) • Klofibrat • Tolbutamid • Siklofosfamid • Fenilbutazon (**) • Omeprazol (***) • İzoniazid (**) • Ritonavir (**) • **Sarı kantaron, SSRI'larla birlikte kullanımında serotonin sendromu riski**

* **Alkol ve Ritonavir akut etki ile enzim inhibisyonu yaparlar. Özellikle ritonavirin inhibitör etkisi çok güçlüdür. Kronik etki ile bu iki madde enzimlerde indüksiyon yaratırlar.**
** **İzoniazid, Pioglitazon ve Fenilbutazon; CYP enzimlerini hem indüklerler hem de inhibe ederler. CYP enzimlerinin 50'den fazla alt tipi olduğu unutulmamalıdır.**
*** **Omeprazol, CYP2C19'u inhibe ederek fenitoin ve disülfiram seviyelerinde artışa neden olur. Omeprazol aynı zamanda CYP1A2 enzimini indükleyerek imipramin ve teofilin plazma seviyelerinde azalmaya neden olur.**

İLGİLİ NOTLAR

Tüm soruya **detaylı cevap yazalım** desek ancak bu kadar olur… İşte güzelliğimiz burda, biz cevapları **sorudan önce yazarız…**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 84

84. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin CYP3A4 enzim inhibisyonu yapması <u>en az olasıdır</u>?

A) Ritonavir
B) Klaritromisin
C) Posakonazol
D) Rifampin
E) Verapamil

Doğru Cevap:D

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar ve değişik özellikleri

İlaç	Etkisi	Doz	Kullanım süresi ve şekli	Yan etkileri	Takipte gerekli testler
1. grup ilaçlar					
2. Rifampin	Bakterisid	Yetişkin 600 mg, çocuk 10-20 mg kg/gün	Oral	Karaciğer mikrozomal enzimleri uyarır (hepatotoksik), grip benzeri, vücut sıvıları turuncu, böbrek yetm	Karaciğer ve böbrek testleri, kan sayımı
3. Pirazinamid	Bakterisid	Yetişkin 1.5-2 g, çocuk 15-30 mg kg/gün	Oral	Hepatotoksik, gut atağı, böbrek yetmezliği	Karaciğer fonksiyon testleri
4.Etambutol	Bakteriyostatik	Yetişkin ve çocuklarda 15-25 mg/kg/gün	Oral	Optik nörit, gut atağı, böbrek yetmezliği	Göz muayenesi
2. grup ilaçlar					
1. Kapreomisin		15-30 mg /kg	IM	8. sinir toksisitesi, nefrotoksisite	Vestibüler test, böbrek fonksiyon testleri
2. Kanamisin		15-30 mg/kg	IM	İşitme kaybı, nefrotoksik	Odiyo, böbrek fonksiyon testleri
3. Ethionamid		15-20 mg/kg	Oral	GIS irritasyonu Hepatotoksik	Karaciğer enzimleri
4. PAS		150 mg/kg	Oral	GIS irritasyonu Hepatotoksik Sodyum birikimi	Karaciğer enzimler
5. Sikloserin		10-20 mg/kg	Oral	Psikotik reaksiyon Karakter değişikliği Konvülziyon Deri döküntüsü	Psikolojik test
6.Thioasetazone		150 mg/kg	Oral	GIS irritasyonu, aşırı duyarlılık, vertigo, konjuktivit, eritema multiforme	
7. Streptomisin *		Yetişkin 1 g, çocuk 15-20 mg kg/gün	IM	Ototoksik, nefrotoksik	İşitme testi ve böbrek fonksiyonları
3. diğer ilaçlar					
1. Amikasin		15 mg/kg	IM	İşitme kaybı, ataksi, vertigo, pansitopeni	
2. Ofloksasin		2x400mg	Oral	Abdominal stres, baş ağrısı, anksiyete	
3. Siproflaksasin		2x500	Oral	Ofloksasin ile aynı	

** Streptomisin, bazı kaynaklarda 1. grup ilaçlar arasında da geçmektedir.*

Temel Bilimler 84. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 286

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, 5-HT_{1A} reseptörlerinde parsiyel agonisttir ve anksiyolitik etki oluşturur?

A) Buspiron
B) Alprazolam
C) Suvoreksant
D) Sekobarbital
E) Zolpidem

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

232 Temel Bilimler 85. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 232

DİĞERLERİ

Buspiron / Gepiron / İpsapiron

- Buspiron; limbik sistemdeki **5-HT_{1A} reseptörlerine parsiyel agonistik** etki ile **anksiyolitik etki** oluşturur.
- Buspiron, ayrıca D_2 reseptörlerinde antagonistik etkilere de sahiptir.
- Serotonerjik sistemi baskılar ancak GABA ve benzodiazepin reseptörlerini etkilemez.
- **Hipnotik, sedatif, kas gevşetici** ve **antiepileptik etki oluşturmaz.**
- Amnezi, bağımlılık, yoksunluk, alkolle etkileşim oluşturmaz. Motor koordinasyonu bozmaz.
- **Anksiyolitik** etkisi yaklaşık **bir haftada** ortaya çıktığı için **akut** tablolarda **kullanılmaz.**
- Buspiron'un gebelik kategorisi B'dir.

Kloralhidrat

- **Bir ön ilaçtır.** Vücutta **trikloretanole** dönüşerek etki ortaya çıkartır.

Paraldehit

- **Akciğerler yoluyla itrah edilir.** Kötü bir kokusu ve tadı vardır.
- Ağız ve midede oral kullanımda irritasyon oluşturur.

Meprobamat

- Yan etkilerinin fazlalığı nedeni ile kullanılmamaktadır.
- Oral kullanılır. Midede **bezoar** oluşturur. Bağımlılık oluşturur.

ALKOL

ALKOLLER

- **Etanol / Metanol / Etilen glikol**

Sistemler Üzerine Etkiler

- **Santral Sinir Sistemi:** Depresyon, hipnotik-sedatif, anksiyolitik, kronik kullanımda **uykusuzluk** (insomnia), yaşlılarda **uyku apnesi**, Wernicke ensefalopatisi ve Korsakoff sendromu (tiamin eksikliği ile ilişkili)
- **Endokrin Sistem:** Kronik etanol alımı; pankreasın ve yağ dokusunun endokrin hormonlarını ve prolaktin hormonunu disregüle ederek **hiperprolaktinemi**ye neden olur. Bu hormonal bozukluklar; tiroid ve kardiyovasküler hastalık, bağışıklık ve üreme işlev bozukluğu, kanser, diyabet ve psikolojik bozukluklar gibi birçok duruma katkıda bulunur.
- **Seksüel disfonksiyon,** impotans, ejakülasyonun gecikmesi, testiküler atrofi, jinekomasti ve menstrüel siklus disfonksiyonu oluşturur.
- **Osteoporoz:** Osteoblastların üretimi için önemli bir anabolik hormon olan testosteron azalır ve azalan östrojen seviyeleri kemik kırılganlığını artırır. Alkoliklerdeki yüksek kortizol ve paratiroid hormonu seviyeleri de kemik oluşumunu azaltır. Hepatotoksisite ile aktif vitamin D3'te azalma ortaya çıkar.
- **Kutanöz vazodilatasyon**a bağlı başlangıçta sıcaklık hissi olur. Yüksek miktarda etanol, hipotalamik etki ile hipotermi (ölüm nedeni) yapar.
- **Diürezis** (ADH inhibisyonuna bağlı), dehidratasyon, baş ağrısı ve bulantı hissi oluşturur.
- **Kardiyovasküler Sistem:** Hipertansiyon, inme, taşikardi ve kardiyomiyopati ortaya çıkarır.
- **Akciğer:** Enfeksiyon (bozulmuş bağışıklığa bağlı) ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) riskinde artış oluşturur.
- **Miyopati**
- **Sindirim sistemi:** Gastrit, **ülser,** reflü, malabsorpsiyon, diyare, **pankreatit,** hepatit, **siroz,** mikrobiyatada bozulma görülür.
- **Hematolojik sistem:** Demir eksikliği **anemisi,** sideroblastik anemi, mikro-makro ve normositik anemi, trombositopeni
- **İmmün sistem:** Hücresel ve hümoral immünitede bozulma, proinflamatuvar sitokinlerde artış görülür.
- **Kanser** riskinde artış (Günde 50 gr (~ 3-5 bardak) veya daha fazla alkol tüketen kişilerde ağız boşluğu, farinks ve larinks kanseri riski iki - üç kat daha fazladır.)
- **Fetal alkol sendromu:** Kraniyofasiyal anomali ve santral sinir sistemi disfonksiyonu oluşturur.

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur... Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, 5-HT_{1A} reseptörlerinde parsiyel agonisttir ve anksiyolitik etki oluşturur?

A) Buspiron
B) Alprazolam
C) Suvoreksant
D) Sekobarbital
E) Zolpidem

Doğru Cevap:A

Lityumun ilaç etkileşimleri:

- ✓ NSAİİ, **tiazidler, ACE inhibitörleri** lityumun renal klirensini azaltarak toksisiteye neden olabilir.
- ✓ Dehidratasyon, tuzsuz diyette lityum reabsorbsiyonu artar ve toksisite oluşabilir.

Lityum toksisitesi:

- ✓ 2 mEq/L üstünde başlar.
- ✓ **Konfüzyon,** letarji, kusma, şiddetli tremor görülür.
- ✓ 2,5 mEq/L üstünde aritmiler, klonik hareketler, nöbetler, dolaşım kollapsı ve koma olur.
- ✓ Tedavide ilaç kesilir, hasta hidrate edilir, hemodiyaliz yapılır ve antikonvülsan verilir.
- ✓ Lityum intoksikasyonunda **aktif kömür etkisizdir.**

NEVROZLAR VE STRESLE İLGİLİ BOZUKLUKLAR

- ☑ **Nevrozlarda gerçeği değerlendirme yetisi sağlamdır.** **TUS**
- ☑ Nevrozlarda temel patoloji çoğu zaman **anksiyete**dir. (serbest yüzen anksiyete)
- ☑ Psikiyatrik hastalıkların psikoz ve nevroz diye ikiye ayrılması eski bir sınıflandırmadır.

Temel Bilimler 85. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 075

alıklar: Anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili
toform bozukluklar, dissosiyatif bozukluklardır.
anımlanmamıştır.

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

- ☑ DSM IV TR'de anksiyete bozuklukları sınıfında yer alan **obsesif – kompulsif bozukluk** ve **travma ile ilişkili bozukluklar**, DSM 5'te bu sınıftan çıkarılarak ayrı gruplarda incelenmişlerdir.

Genel Semptomlar:

- Titreme
- Sırt-baş ağrısı
- Solunum zorluğu
- Hiperventilasyon
- Otonomik hiperaktivite (taşikardi, terleme, flushing, diyare, kserostomi)
- Organik bozukluk olmadan yutkunma güçlüğü **(globus histerikus)** **TUS**

Temel Bilimler 85. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 075

ibitörleri)

- Buspiron (serotonin parsiyel agonistidir)
- Benzodiazepinler
- Propranolol
- Antiepileptikler (valproik asit)

Anksiyolitik grubu ilaçların (örn. benzodiazepinler), sedatif, kas gevşetici ve hipnotik özellikleri vardır. Bu ilaçların uzun süre kullanılması ilaç etkilerine tolerans ve bağımlılık gelişmesine yol açabilir. Merkezi sinir sistemi depresyonuyla birlikte bradikardi ve hipotansiyona da yol açabilirler. Dürtü kontrolünü sağlayan merkezlerin inhibisyonu ile benzodiyazepinler bazı hastalarda disinhibisyon ve agresyona yol açabilirler.

Panik Bozukluğu

- **Spontan** panik ataklarıyla karakterizedir. (Ölüm korkusu, aklını yitirme korkusu, ağız kuruluğu, taşikardi, nefes darlığı, göğüs ağrısı)
- Beklenti anksiyetesi gelişir (Ya tekrar olursa endişesi)
- %50 hastada **mitral valf prolapsusu** vardır.
- Sodyum laktat atakları provoke eder.
- Nöbetler genelde haftada 2 kez gelir ve 30 dakika sürer.
- Tedavide antidepresan ilaçlar ve psikoterapi etkilidir.
- Bilişsel ve sistemik desensitizasyon yapılabilir.

Notumuzda **anksiyete bozukluklarının tedavisinde** buspironu özellikle **"serotonin parsiyel agonisti"** olarak vermiştik. Soru, notumuzdaki bu ilaç–etki mekanizması eşleşmesini reseptör alt tipini 5-HT1A olarak ayrıntılandırarak doğrudan sorguladı.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 86

86. Aşağıdakilerden hangisi membran stabilizasyonu yapan ve kardiyak aritmilerde kullanılan bir beta adrenerjik reseptör blokörüdür?

A) Seliprolol
B) Nebivolol
C) Asebutolol
D) Bisoprolol
E) Nadolol

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

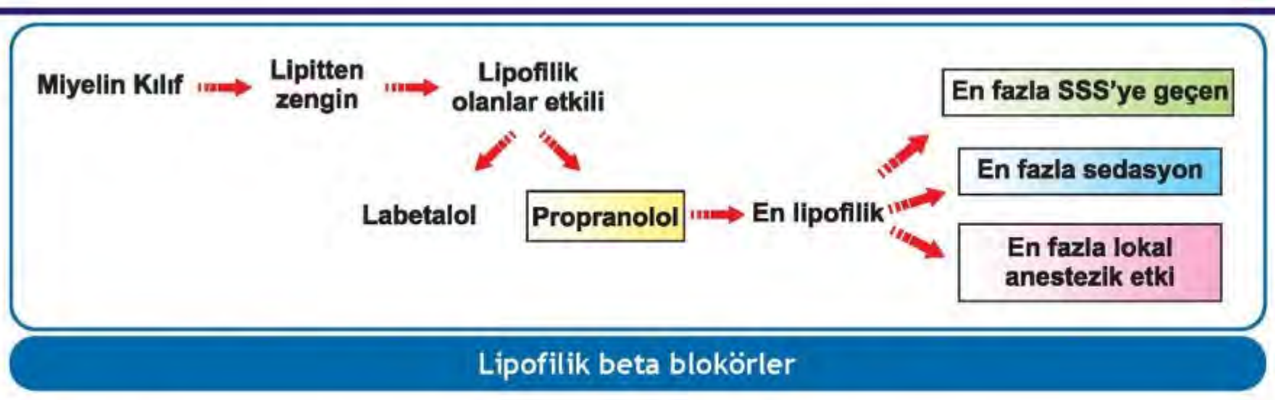
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

116 Temel Bilimler 86. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 116

Lokal Anestezik Etkiye (Membran Stabilizasyonu) Göre Sınıflandırma

- Beta reseptör blokajına bağlı değil; **sodyum kanal blokajına** bağlı lokal anestezik etki oluşturabilirler.

LA (pozitif)		LA (negatif)	
• **Labetalol**	• **Asebutolol**	• **Nadolol**	• Esmolol
• **Propranolol**	• Metoprolol	• **Atenolol**	• Seliprolol
• **Pindolol**	• Karvedilol	• Sotalol	• Karteolol
		• Timolol	• Bisoprolol
		• Penbutolol	



Beta Blokörlerin Biyoyararlanımı

- **Propranolol** ve **labetalol**; gıdalarla birlikte alınırlarsa **biyoyararlanımları artan** beta blokörlerdir.
- Alüminyum tuzları ve kolestiramin; beta blokörlerin emilimlerini azaltırlar.



Yüksek biyoyararlanım	Düşük biyoyararlanım
• **Penbutolol (> % 90)**	• **Propranolol**
• **Pindolol** / Betaksalol / Sotalol (%90)	• Karvedilol
	• Labetalol

Üçüncü Nesil Beta Blokörler (Vazodilatörler)

NO salıverilmesi	Beta-2 agonizm	Alfa-1 antagonizm	Ca kanal blokajı	K kanal aktivasyonu	Antioksidan / Antiproliferatif
• **Nebivolol**	• **Seliprolol**	• **Karvedilol**	• **Karvedilol**	• **Tilisolol**	• **Karvedilol**
• **Seliprolol**	• **Karteolol**	• **Labetalol**	• Betaksolol		
• **Karteolol**	• Bopindolol	• Bucindolol	• Bevantolol		
• Bopindolol		• Bevantolol			
• Nipradilol		• Nipradilol			

Beta Blokörlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Genel Etkileri

- **(-) inotrop / (-) kronotrop / (-) dromotrop etki**
- Otomatisite inhibisyonu
- **Renin salıverilmesinde azalma**

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Aşağıdakilerden hangisi kronik kullanımında melanosis coli olarak bilinen kolonun kahverengi pigmentasyonuna yol açan bir laksatiftir?

A) Senna
B) Lubiproston
C) Bisakodil
D) Laktuloz
E) Polietilen glikol

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

EMETİK İLAÇLAR

İpeka şurubu

- Kusturucu etkisi içinde bulunan emetinin mide **mukozasını tahrişine** bağlıdır. Bu nedenle **emetik etkisi nöroleptik ilaçlarla (DA antagonisti) tam olarak önlenemez.**

Apomorfin

- Emetik etkisini; KTZ'deki **dopaminerjik reseptörleri direkt olarak uyararak** gösterir.



LAKSATİF İLAÇLAR

- Feçesin yumuşamasını ve kolay atılmasını sağlayan ilaçlara laksatifler denir. Purgatifler ise feçesin sulu halde istem dışı olarak

Temel Bilimler 87. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 424

Laksatif ilaçlar

İlaç	Mekanizma	Yan etki / özellik
Stimülan Laksatifler: Hint yağı (castor oil, risiloneik asid) Antrakinon türevleri (Aloe, senna (senozid), kaskara) Bisakodil Fenolftalein Sodyum Pikosülfat	Bağırsak Duvar Stimülasyonu /İrritasyonu	**Katartik sendrom** (bağırsaklarda myenterik pleksus tahribatı) **Kolonda kahverengi pigmentasyon (melanozis koli):** Aloe, senna, kaskara Uterin düz kaslarını kasabildiklerinden gebelerde kontrendikedirler. **Yatalak hastalarda uzun dönem kullanılır.** Sodyum Pikosülfat, difenilmetan türevidir. Sadece kolonoskopide kullanılır ve karsinojenik olabilir.
Kepek Psylium Agar Metilselüloz Kalsiyum polikarbofil	Kitle oluşturucu, hacim artıranlar	**Laksatif bağımlılığına en az yol açan laksatiflerdir.** **Metilsellüloz ve polikarbofil antidiyareik olarak da kullanılır.**
Gliserin, vazelin	Lubrikanlar	
Dokusate Mineral oil Poloksamer	Nemlendiriciler, feçesi yumuşatanlar, yüzey gerilimini düşürenler	ADEK vitamin eksikliği **Mineral oil:** Aspirasyon sonucu lipid pnomonit
Magnezyum bileşikleri Sodyum fosfat Emilmeyen şekerler (Laktuloz, Sorbitol) Polietilen glikol (PEG)*	Ozmotik Etkililer	**En hızlı etki oluşturan laksatif-purgatiflerdir. Laktuloz:** Hepatik ensefalopati tedavisi **Sodyum fosfat:** Böbrek yetmezliği, aritmi, nefrokalsinozis **Sorbitol, laktuloz:** Gaz, şişkinlik
*PEG: Gaz ve kramp oluşumuna neden olmaz. Sadece bağırsak içeriğinin atılmasını sağlar. Sıvı elektrolit dengesizliğine neden olmaz.		

ANTİDİYAREİK İLAÇLAR

Opioid agonistler

- **Difenoksilat, Loperamid: En çabuk** ve **en güçlü** etki yapan antidiyareik ilaçlardır.
- **Rasekadotril (asetorfan):** Ön ilaçtır, dipeptit tiorfana dönüşerek, enkefalin yıkılımından sorumlu **enkefalinaz enzimini** (NEP;EC3.4.24.11) periferde **inhibe eder.** SSS'e geçmez. GIS'de enkefalinler mü opioid reseptör üzerindeki etkisini arttırır. Akut diare tedavisinde kullanılır.
- **Eluksadolin: Mü ve kappa reseptör agonistidir,** delta reseptörlerinin ise antagonistidir. İrritabl bağırsak hastalığında **(IBS) diyare tedavisinde** kullanılır.



İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Otuz dakika veya daha kısa süreli sedatif etki sağlamak amacıyla kullanılan, çok hızlı bir şekilde inaktivasyonu gerçekleşen ve sadece intravenöz uygulaması olan benzodiazepin grubu ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Remimazolam
B) Klordiazepoksid
C) Lorazepam
D) Midazolam
E) Temazepam

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Benzodiazepinler

	Kullanım yolu	Klinik kullanım	Özellik	Yarılanma ömrü (saat)
Alprazolam	Oral	• Panik bozukluk • Akut anksiyete • Agorafobi	• Antidepresan etkinlik	12±2
Klordiazepoksit	Oral İntramusküler İntravenöz	• Alkol yoksunluğu • Deliryum tremens	• En uzun anksiyolitik etki • Epilepsi ve insomnia tedavilerinde tercih edilmez.	10±3.4
Klonazepam	Oral	• Epilepsi profilaksisi (Absans, miyoklonik nöbet) • Akut mani • Obsesyon • Hareket bozukluğu • Fobi ve panik atak tedavisi		23±5
Klorazepat	Oral	• Epilepsi profilaksisi • Anksiyete tedavisi	• Alındığında inaktif olan tek benzodiazepindir. • Mide asidinde aktif metabolitine dönüşür. • PPI kullananlarda etkinliği azalır.	2.0±0.9
Diazepam	Oral İntramusküler İntravenöz Rektal	• Status epileptikus tedavisi	• Epilepsi profilaksisinde tercih edilmez. • Oral biyoyararlanımı %100'dür.	43±13
Lorazepam*	Oral İntramusküler İntravenöz	• Preanestezik kullanım • Anksiyete • Status epileptikus	• Aktif metabolit oluşturmaz. • Amnezi oluşturur.	14±5
			• Aktif metabolit oluşturmaz	

Temel Bilimler 88. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 228

Remimazolam	İntravenöz	• Kısa süreli cerrahilerde kullanım	• En kısa yarı ömre sahip ve en hızlı inaktive edilen benzodiazepindir.	0.6-0.9
Midazolam	İntravenöz İntramusküler İntranazal	• Preanestezik kullanım • İntraoperatif kullanım	• Anterograd amnezi oluşturur. • Anksiyete tedavisinde tercih edilmez.	1.9±0.6
Estazolam	Oral	• Uyku ilacı		10-24
Flunitrazepam	Oral	• Klinik kullanımı yoktur. • En güçlü bağımlılık yapıcı etki		
Flurazepam	Oral	• Uyku ilacı	• En uzun etki	74±24
Kuazepam	Oral	• Uyku ilacı		39
Temazepam	Oral	• Uyku ilacı		11±6
Triazolam	Oral	• Uyku ilacı	• Kısa etki • Deliryum ve psikotik reaksiyon oluşturur. • Anksiyete tedavisinde tercih edilmez.	2.9±1.0

* Yaşlı, karaciğer yetmezliği olan ve sirotik hastalarda tercih edilirler. Sitokrom p450 yoluyla yıkılmazlar, ekstrahepatik olarak metabolize edilebilirler.

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur... Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 89

89. Aktif metaboliti oksazepam olan benzodiazepinler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Klorazepat, klordiazepoksid ve diazepam
B) Diazepam, kuazepam ve lorazepam
C) Klorazepat, alprazolam ve flurazepam
D) Flurazepam, diazepam ve klordiazepoksid
E) Klordiazepoksid, alprazolam ve flurazepam

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Etkiler	Benzodiazepinler	Barbitüratlar
Anksiyolitik etki	+++	+
Kas gevşetici etki	+++	+
Antikonvülzan etki	++	+++
Enzim indüksiyonu	-	+
Aktif metabolit oluşumu	+	-
Laringospazm / Öksürük	-	+
Hiperaljezi	-	+
Kardiyovasküler / Solunum depresyonu	+	+++
Terapötik aralık	Daha Geniş	Daha Dar
Uyku paterninin bozulması*	+/-	++
Bağımlılık	+	++
Tolerans	+	++

* Tüm hipnosedatif ilaçlar uykunun **REM dönemini ve NREM'in 4. fazını kısaltırlar ve 2. fazı uzatırlar.**

- **Benzodiazepinler;** koroner vazodilatasyon ve çok yüksek dozda nöromusküler blokaj meydana getirirler.
- Benzodiazepinlerin **anksiyolitik** ve **solunum deprese edici** etkilerine karşı tolerans gelişmez.
- Barbitüratların **antikonvülzan** etkilerine karşı tolerans gelişmez.

HİPNOSEDATİF İLAÇLAR

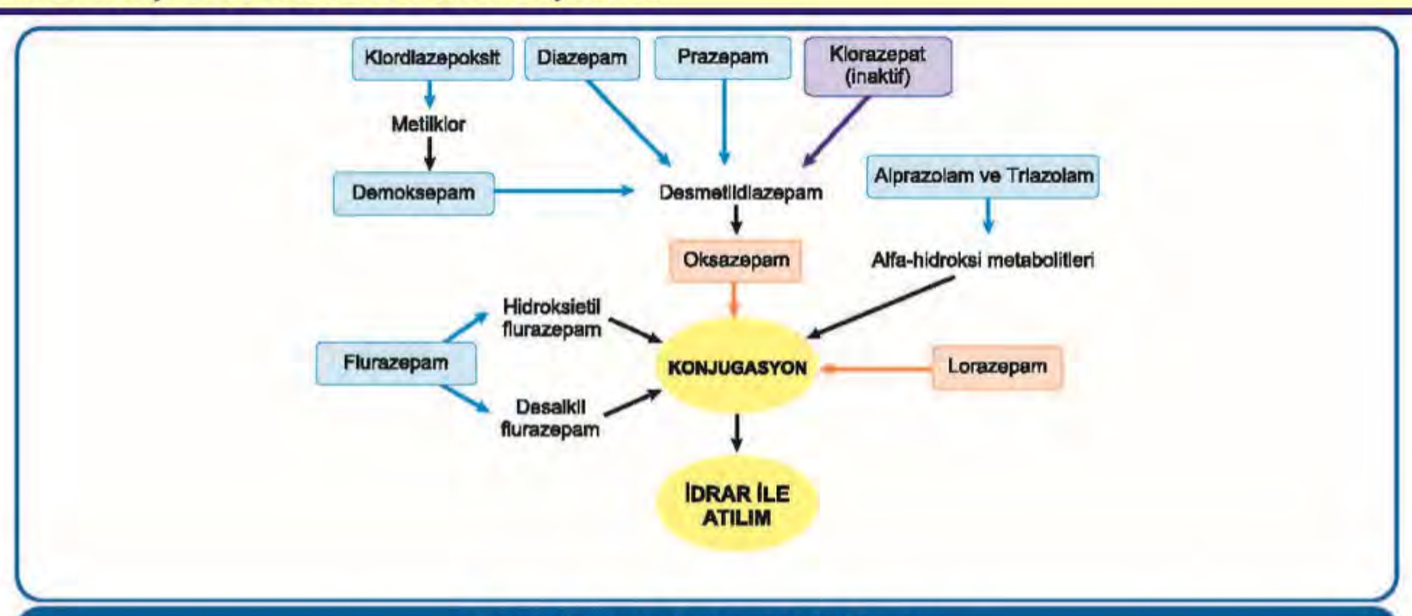
BENZODİAZEPİNLER

Uzun etkililer	Kısa etkililer
• **Flurazepam (En uzun)** • Diazepam • Klorazepat • Klordiazepoksit	• **Remimazolam (En kısa)** • **Midazolam** • Triazolam

Benzodiazepinlerin biyotransformasyonu

- Benzodiazepinlerin **birçoğu hem kendi aktiftir hem de metabolize olunca aktif metabolit üretirler.**
- Kendisi aktif olup metabolize olunca aktif metabolit üretmeyenler, sadece konjugasyon ile metabolize edilenler:

Temel Bilimler 89. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 227



Benzodiazepinlerin metabolizması

İLGİLİ NOTLAR

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Aşağıdakilerden hangisi TNF-alfa inhibitörü olmayan bir immünomodülatör ilaçtır?

A) Etanersept
B) Adalimumab
C) Bimekizumab
D) İnfliksimab
E) Sertolizumab

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İmmünmodülasyon Amaçla Kullanılan Diğer İlaçlar

İbritumomab tiuksetan

- Anti CD20 (mürin IgG1) monoklonal antikorudur. Folliküler B hücreli lenfoma tedavisinde kullanılır.

Pegademaz

- Adenozin deaminaz eksikliği tedavisinde kullanılan sığır kaynaklı enzimdir.
- Adenozin deaminaz geni modifiye edilmiş lenfositler birlikte kullanılabilir.

Satralizumab

Anti-akuaporin 4 antikor pozitif yetişkinlerin nöromyelitis optica spektrum hastalığında kullanılan yeni monoklonal antikordur.

Sitokin Sinyal İnhibisyonu-JAK İnhibitörleri (Jakinib'ler)

- Jakiniblerin çoğu JAK'ın ATP bağlanma bölgesini hedefler.
- Yeni çıkan jakinibler ise JAK izoformlarının (JAK1 / JAK2 / JAK3) allosterik inhibitörü olarak çalışır.
- **Ruksolitinib / Barisitinib:** JAK1 / JAK2 inhibitörleri
- **Upadasitinib / Filgotinib / Abrositinib:** JAK1 inhibitörleri
- **Tofasitinib:** JAK1 / JAK2 / JAK3 inhibitörü
- **Pefisitinib / Delgositinib:** Pan-JAK inhibitörü (JAK1 / JAK2 / JAK3 / TYK2)
- Alopecia areata, lupus, Sjögren's sendromu ve inflamatuvar göz hastalıkları gibi birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalığın tedavisinde oral yolla kullanılırlar.
- Ruksolitinib ve Tofasitinib, CYP enzimleri ile yüksek oranda metabolize edildiği için CYP indüktörü ilaçlarla etkileşir.



Temel Bilimler 90. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 412

Psöriazis tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Etki mekanizması
Ustekinumab	• IL-12 ve IL-23'ün p40 subünitine bağlanan insan monoklonal antikorudur. • IL-12 ve IL-23'ün reseptörlerine bağlanmalarını engeller. • Canlı aşı uygulamasından 15 hafta önce kesilmelidir.
Guselkumab Risankizumab Tildrakizumab	• IL-23'e bağlanırlar.
İksekizumab Secukinumab Brodalumab Bimekizumab	• Secukinumab ve iksekizumab, IL17-A'ya bağlanırlar. • Brodalumab, IL-17A'nın reseptörüne bağlanır.
Alefasept	• T lenfosit üzerindeki CD2 bölgesine bağlanır. • Lenfosit fonksiyonu ile ilgili antijen (LFA-3) ile T lenfosit ilişkisini baskılar.
Efalizumab	• Anti-CD11 (CD11 / LFA-1 etkileşim inhibisyonu) • LFA1 - ICAM (intersellüler adhezyon molekülü) etkileşimi inhibe olur. • T hücre adhezyon ve aktivasyonu engellenir.
Etanersept	• TNF-α antagonistidir.

İLGİLİ NOTLAR

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Aşağıdakilerden hangisi TNF-alfa inhibitörü <u>olmayan</u> bir immünomodülatör ilaçtır?

A) Etanersept
B) Adalimumab
C) Bimekizumab
D) İnfliksimab
E) Sertolizumab

Doğru Cevap:C

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Temel Bilimler 90. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 413

Psöriazis tedavisinde kullanılan ilaçlar (devamı)

İlaç	Etki mekanizması
Adalimumab	• TNF-α antagonistidir.
İnfliksimab	• TNF-α antagonistidir.
Golimumab Sertolizumab	• TNF-α antagonistidir. • Sadece psöriatik artrit tedavisinde kullanılırlar.
Asitretin / Tazaroten	• Aromatik retinoiddir.
Apremilast	• Oral PDE4 inhibitörüdür. • TNF-alfa ve IL-23'ü baskılar.
Tofasitinib	• Oral JAK inhibitörüdür. • Romatoid artrit ve psöriazis tedavilerinde kullanılır.
Kalsipotrien	• Sentetik D3 vitaminidir.

Tapinaprof ve Roflumilast

Tapinarof

- Yetişkinlerde plak tipi sedef hastalığının topikal tedavisi için endike olan ilk aril hidrokarbon reseptör agonisti olarak onay almıştır.

Roflumilast

- 12 yaş ve üzeri hastalarda hafif, orta ve şiddetli plak psöriyazis hastalığının tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk topikal PDE4 inhibitörüdür.

İMMÜNSTİMÜLAN İLAÇLAR

Levamizol	• **T ve B lenfositleri, makrofajları, lökositleri direkt olarak stimüle eder.** • T lenfositleri, B lenfositlere göre daha fazla stimüle eder. • Hücresel immünite üzerinde hümoral immüniteye göre daha fazla etkilidir. • **Evre C kolon kanserinde 5-FU ile kombine** olarak kullanılır.
Aldeslökin	• **Rekombinant interlökin-2'dir. Renal tümör** ve metastatik melanoma tedavilerinde kullanılır. • **Kapiller kaçış sendromuna** neden olabilir.
İnosipleks	• **Timus bezinden** üretilen ve **interferon üretimini artıran** bir ilaçtır. • Birçok **viral enfeksiyona** karşı koruyucu etki oluşturur. • **Subakut sklerozan panensefalit** tedavisinde kullanımı ömrü uzatır.
Talidomid Lenalidomid Pomalidomid	• **T hücrelerin antijenik ve mitojenik etkilere verdikleri yanıtta değişikliğe** yol açar. • Eritema nodosum leprozum ve multiple myelomda kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Aşağıdakilerden hangisi TNF-alfa inhibitörü <u>olmayan</u> bir immünomodülatör ilaçtır?

A) Etanersept
B) Adalimumab
C) Bimekizumab
D) İnfliksimab
E) Sertolizumab

Doğru Cevap:C

TEDAVİ

Non Farmakolojik Tedavi

- Egzersiz
- Fizik tedavi modaliteleri
- Yardımcı cihazlar
- İş uğraşı tedavisi

Romatoid Artrit Rehabilitasyonunda Evrelere Göre Yaklaşım	
Evre	Uygulamalar
Akut Evre	- Eklemler uygun pozisyonda **atelle istirahate alınır.** - İstirahat egzersizle dengelenmelidir. - **Hafif pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri** uygulanır. - **Soğuk uygulama ve analjezik akımlar** kullanılır.
Subakut Evre	- **Gece atellemeleri** devam eder. - **Yüzeyel ısıtıcılar** kullanılır. - **Aktif-yardımlı egzersizlere geçilir**, su içi egzersizleri başlatılır. - **Adaptif yardımcı cihazlar** önerilir.
Kronik Evre	- **Hafif germe egzersizleri** ile kontraktürler açılmaya çalışılır. - Egzersiz öncesi **yüzeyel/derin ısıtıcılar** kullanılarak tolerans artırılır. - **Analjezik akımlar** uygulanır. - Hasta inaktifse, **aerobik aktiviteler** başlatılır: → Yavaş yürüme, yüzme, hafif ağırlık kaldırma, bisiklet, bahçe çalışmaları gibi.

Farmakolojik Tedavi

Kortikosteroidler

- Hastalığın akut döneminde diğer uzun etkili ilaçların etkisi ortaya çıkana kadar geçen sürede ağrı ve inflamasyonun kontrolü için kullanılabilirler (köprü tedavisi).
- Her ne kadar hastalığı klinik ve radyografik olarak yavaşlatsa da yan etkilerinden dolayı mümkün olan **en düşük dozda ve en kısa** sürede verilmelidirler.
- Hastalık tedavisiz bırakılırsa geri dönüşümsüz eklem deformiteleri gelişir. Bu nedenle tanı konulduğunda hemen **hastalığın seyrini değiştiren tedavi (DMARD)** başlanmalıdır.

Konvansiyonel DMARDlar

- **Metotreksat** (RA'da **ilk tercih** ilaçtır)
- **Leflunamid**
- **Antimalaryaller** (klorokin, hidroksiklorokin) (Gebelikte kullanılabilirler)

Temel Bilimler 90. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 428

Biyolojik DMARDlar

- **AntiTNF ilaçlar** (Adalimumab, Golimumab, Etanercept, Certolizumab, İnfliximab)

Anti TNF alfa dışı DMARD'lar

- ✓ **Anakinra:** IL-1 reseptör antagonisti
- ✓ **Rituximab:** Anti CD20 monoklonal antikor
- ✓ **Abatacept:** IgG'nin Fc parçasına, CTLA4 eklenmiştir (ko-stimülasyon inhibitörü)
- ✓ **Tocilizumab/sarilumab:** IL6 reseptörüne karşı monoklonal antikor
- ✓ **Tofacitinib:** JAK1 ve JAK3 inhibitörü
- ✓ **Baricitinib:** JAK1 ve JAK2 inhibitörü
- ✓ **Upadacitinib:** Selektif JAK1 inhibitörü

Notumuzda anti-TNF ajanları topluca vererek **infliksimab, etanersept, adalimumab ve sertolizumabı** açıkça bu grupta sınıflandırmıştık. Soru, notumuzda birlikte vurguladığımız bu ilaçların dört şıkta yer alması sayesinde doğrudan eliminasyonla çözülebiliyor; **TNF inhibitörü olmayan bimekizumab doğru cevap olarak kalıyor.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Aşağıdakilerden hangisi TNF-alfa inhibitörü <u>olmayan</u> bir immünomodülatör ilaçtır?

A) Etanersept
B) Adalimumab
C) Bimekizumab
D) İnfliksimab
E) Sertolizumab

Doğru Cevap:C

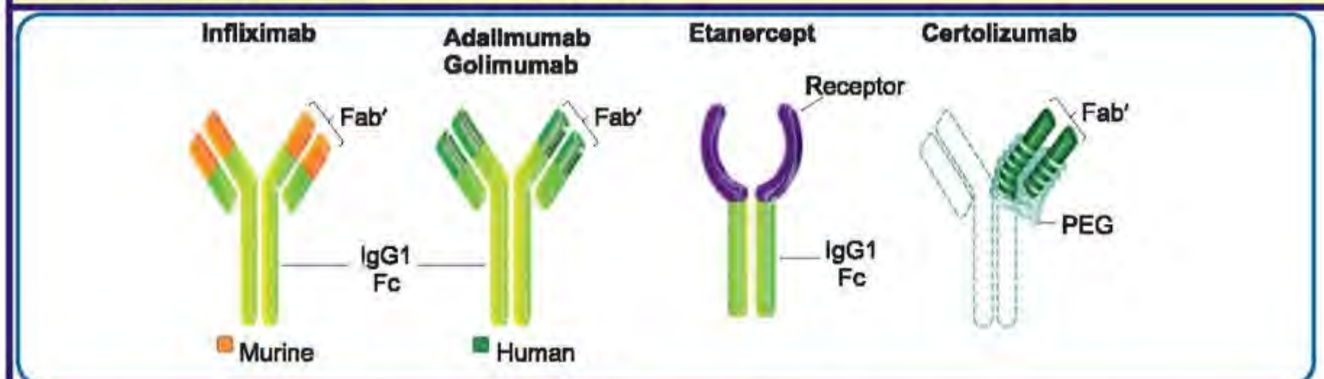
DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs)

Konvansiyonel DMARD'lar

- ✓ **Hastalığın seyrini değiştirme** potansiyeli olan ilaçlar DMARD olarak adlandırılırlar.
- ✓ Bu ilaçlar RA tanısı konulduğu andan itibaren başlanmalıdırlar, çünkü **etkilerini geç gösterirler** (maksimal etki için 2-6 ay) ve kombine şekilde kullanılmalıdırlar.
- ✓ **Metotreksat**
  - ➢ **Dihidrofolat redüktaz enzimi**ni inhibe eder.
  - ➢ RA'da **ilk tercihtir** ve kombinasyon tedavilerinde ise hemen her zaman bulunur.
  - ➢ Hızlı bölünen hücreler üzerinde toksisiteye neden olabilir (Saç dökülmesi, stomatit, kemik iliği süpresyonu, GİS irritasyonu ve hepatoksisite). Bu yan etkiler **doz bağımlıdır** ve **folik asit replasmanı** ile engellenebilir.
  - ➢ Nadiren metotreksat kullanımı ile **pulmoner fibrozis** gelişebilir. Diğer toksisitelerin aksine ilacın dozu ile ilişkili değildir, folik asit replasmanı ile önlenemez.
  - ➢ Teratojendir.
- ✓ **Leflunomid**
  - ➢ **Dihidro-oratat dehidrogenaz enzimini** inhibe eder ve aktive T lenfositleri baskılar.
  - ➢ Teratojendir.
  - ➢ Kolestiramin ile vücuttan atılması hızlandırılabilir.
  - ➢ En sık yan etkisi **diyaredir**.
- ✓ **Antimalaryal ilaçlar (klorokin, hidroksiklorokin)**
  - ➢ Bu ilaçların RA'da radyografik ilerlemeyi geciktirdiği **gösterilmemiştir** (gerçek bir DMARD değildir).
  - ➢ Oldukça güvenli ilaçlardır (en az toksik DMARD). **Gebelikte kullanılabilirler.**
  - ➢ Uzun dönemde **retinal toksisite** riski nedeni ile 5 yıl tedaviden sonra yıllık retinal muayene önerilir.
  - ➢ Kolesterol seviyelerini **düşürürler** ve yeni tanı diyabet sıklığını **azaltırlar.**

Biyolojik DMARD'lar

Temel Bilimler 90. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 378



TNF alfa inhibitörleri

Anti TNF alfa dışı DMARD'lar

- ✓ **Anakinra:** IL-1 reseptör antagonisti
- ✓ **Rituximab:** Anti CD20 monoklonal antikor
- ✓ **Abatacept:** IgG'nin Fc parçasına, CTLA4 eklenmiştir (ko-stimülasyon inhibitörü)
- ✓ **Tocilizumab/sarilumab:** IL6 reseptörüne karşı monoklonal antikor
- ✓ **Tofacitinib:** JAK1 ve JAK3 inhibitörü
- ✓ **Baricitinib:** JAK1 ve JAK2 inhibitörü
- ✓ **Upadacitinib:** Selektif JAK1 inhibitörü

Orijinal Soru: Temel Bilimler 91

91. Gut tanısı olan hipertansif bir hastada aşağıdaki antihipertansif ilaç gruplarının hangisinden kaçınılmalıdır?

A) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
B) Anjiyotensin reseptör blokörleri
C) Beta adrenerjik blokörler
D) Tiyazid diüretikler
E) Kalsiyum kanal blokörleri

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 91. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 130

Antihipertansif seçimi

Ek patoloji	İyi tercih / Daha etkili	Kötü tercih / Kontrendike
Miyokard infarktüs öyküsü	• **Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri** • **Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB)** • **Beta blokörler**	• Kalsiyum kanal blokörleri • Direkt etkili vazodilatatörler
Anjina pektoris	• Beta blokörler • Kalsiyum kanal blokörleri	• Direkt etkili vazodilatatörler
Dekompanse kalp yetmezliği	• Diüretikler • ACE inhibitörleri, • ARB	• Kalsiyum kanal blokörleri • Beta blokörler
Diabetes mellitus	• **ACE inhibitörleri** • **Anjiyotensin reseptör blokörleri**	• **Non-selektif beta blokörler** • **Diüretikler**
Skleroderma renal krizi	• ACE inhibitörleri • Anjiyotensin reseptör blokörleri	
Periferik vasküler hastalık Raynaud sendromu	• Kalsiyum kanal blokörleri • Üçüncü nesil beta blokörler	• Non-selektif beta blokörler
Astım / Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	• Beta-1 selektif blokörler	• Non-selektif beta blokörler
Benign prostat hiperplazisi	• **Alfa-1 blokörler**	
Dislipidemi	• Alfa-1 blokörler	• Diüretikler
Gut		• Diüretikler
Osteoporoz	• Tiazid diüretikler	
Gebelik	• Beta blokör (labetalol) • Kalsiyum kanal blokörü **(nifedipin)** • Hidralazin • Metildopa	• Renin inhibitörü (aliskiren) • ACE inhibitörleri • ARB'ler • Diüretikler • Non-selektif beta blokörler
Yaşlı hasta	• Kalsiyum kanal blokörleri • Diüretikler	• ACE inhibitörleri • Santral etkili antihipertansifler
Genç hasta	• Beta blokörler • ACE inhibitörleri	

Oral kullanılan bazı antihipertansiflerin yarı ömürleri ve biyoyararlanımları

İlaç	Yarı ömür (saat)	Biyoyararlanım (%)
Amlodipin	35	65
Kaptopril	2.2	65
Klortalidon	40-60	65
Klonidin	12	95
Hidralazin	1.5-3	25
Metildopa	2	25
Minoksidil	4	90
Propranolol	3-5	25
Rezerpin	24-48	50

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur... Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 91

91. Gut tanısı olan hipertansif bir hastada aşağıdaki antihipertansif ilaç gruplarının hangisinden kaçınılmalıdır?

A) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
B) Anjiyotensin reseptör blokörleri
C) Beta adrenerjik blokörler
D) Tiyazid diüretikler
E) Kalsiyum kanal blokörleri

Doğru Cevap:D

Fizik muayene

- OA, gerçek bir inflamatuar artrit değildir. Bu nedenle kızarıklık veya ısı artışı genellikle **beklenmez**.
- Eklem yüzeyi kaba ve pürüzlü olduğundan eklem hareketi ile **krepitasyon** alınabilir.
- Osteofitler palpe edilebilir, eklem yüzeyinden kopan serbest parçacıklar özellikle diz ekleminde kilitlenme yapabilir (eklem faresi, loose body).



Radyolojik bulgular

- Radyografik olarak görülebilecek tipik bulgular;
  - ✓ **Eklem aralığında asimetrik daralma**
  - ✓ **Subkondral kistler** ve **subkondral skleroz**
  - ✓ Yeni kemik oluşumu (**osteofitler**)

Osteoartrit (OA)	Romatoid artrit (RA)
• RF ve AntiCCP (-) • Akut faz yanıtı yok • Non-inflamatuvar artrit • Sabah tutukluk < 30 dakika • DIF eklem (+), MKF eklem (-) • Eklem aralığında asimetrik daralma • Subkondral skleroz • Marjinal osteofit	• RF ve AntiCCP (+) • Akut faz yanıtı yüksek • İnflamatuvar artrit • Sabah tutukluk > 30 dakika • DIF eklem (-), MKF eklem (+) • Eklem aralığında simetrik daralma • Periartriküler osteoporoz • Marjinal erozyon

Tedavi

- Tedavide ana amaçlar, **ağrı palyasyonu** ve **fiziksel fonksiyon kaybının azaltılması**dır.
- **Farmakoterapi**
  - ✓ OA ağrısını tedavi etmede **en popüler** ilaçlar NSAİİ'lerdir. (Topikal → Lüzum halinde oral → Sürekli oral)
  - ✓ **Asetaminofen** güvenlidir ancak etkinliği çok düşüktür.
  - ✓ **Topikal kapsaisin** de kullanılabilir.
  - ✓ **Eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu** uygulanabilir.
  - ✓ Bu tedavilere cevap vermeyen ağrı varlığında, **opioid analjezikler** ve **duloksetin** de denenebilir.

Temel Bilimler 91. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 391

GUT HASTALIĞI

- ☑ **Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda** en sık inflamatuvar artrittir.
- ☑ Menapoz öncesi kadınlarda çok nadirdir (östrojen ürikozürik etkilidir).
- ☑ Eklemlerde **monosodyum ürat (MSU)** kristallerinin birikimi sonucunda gelişir.
- ☑ En önemli risk faktörü **hiperürisemi**dir.

Patogenez

- Ürik asit oksidaz enzimi olmadığı için, insanlarda pürin metabolizmasının son ürünü, ürik asittir. (Ürik asit **suda az çözünür**, allatoin ise iyi çözünür)

Hipoksantin —(Ksantin oksidaz)→ Ksantin —(Ksantin oksidaz)→ Ürik asit - - -(Ürik asit oksidaz)→ Allantoin

Temel Bilimler 91. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 391

Hiperürisemiye neden olan bazı durumlar	
Klinik durumlar	GFR'de azalma, Hipertansiyon, Obezite, Metabolik sendrom, Kurşun zehirlenmesi
İlaçlar	Diüretikler (spironolakton hariç), Etanol, Düşük doz salisilat, Siklosporin ve takrolimus, Niasin, Etambutol, Pirazinamid

Orijinal Soru: Temel Bilimler 91

91. Gut tanısı olan hipertansif bir hastada aşağıdaki antihipertansif ilaç gruplarının hangisinden <u>kaçınılmalıdır</u>?

A) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
B) Anjiyotensin reseptör blokörleri
C) Beta adrenerjik blokörler
D) Tiyazid diüretikler
E) Kalsiyum kanal blokörleri

Doğru Cevap:D

GUT HASTALIĞI

- **Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda** en sık inflamatuvar artrittir.
- Menapoz öncesi kadınlarda çok nadirdir (östrojen ürikozürik etkilidir).
- Eklemlerde **monosodyum ürat (MSU)** kristallerinin birikimi sonucunda gelişir.
- En önemli risk faktörü **hiperürisemidir.**

Patogenez

- Ürik asit oksidaz enzimi olmadığı için, insanlarda pürin metabolizmasının son ürünü, ürik asittir. (Ürik asit **suda az çözünür,** allatoin ise iyi çözünür)

Hipoksantin —(Ksantin oksidaz)→ Ksantin —(Ksantin oksidaz)→ Ürik asit ----(Ürik asit oksidaz)→ Allantoin

- Vücuttaki günlük ürik asit yükünün (diyet, pürin katabolizması) **2/3'ü idrar** ile atılır.
- Hiperüriseminin en sık nedeni **renal atılımın azalmasıdır.**

Temel Bilimler 91. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül
Sayfa 437

Klinik durumlar	…drom, Kurşun zehirlenmesi
İlaçlar	Diüretikler (spironolakton hariç), Etanol, Düşük doz salisilat, Siklosporin ve takrolimus, Niasin, Etambutol, Pirazinamid

✓ Hiperürisemi varlığında (serum ürik asit > **6.8 mg/dL**) ürik asit, eklem kıkırdağı ve sinoviyum üzerinde çöker ve **mikrotofüs** adı verilen dantelsi kristal yapılar şeklinde birikirler. (asemptomatik hiperürisemi)

✓ Bazı değişiklikler (pH, ısı, ürik asit düzeyinde artma/azalma vb), bu dantelsi kristal yapıların dağılmasına ve eklem boşluğuna çok miktarda MSU kristali salınmasına neden olur.

✓ Bu kristaller makrofajlarca fagosite edilir ve **akut gut atağı** başlar.

Akut gut artriti;

- ✓ Hiperürisemisi olan bir hastada serum ürik asit düzeyindeki ani artma (alkol vb) veya azalmalar (allopürinol vb), akut gut atağını tetikleyebilir.
- ✓ **Akut monoartrit** şeklinde başlar. En sık **1. MTF eklem** tutulur **(podagra)**
- ✓ Eklemde şiddetli ağrı, kızarıklık ve ısı artışı vardır. Tedavi edilmese bile birkaç günde **spontan düzelir.**
- ✓ İlerleyen süreçte **yeni ataklar** da gelişebilir. Her yeni atakla birlikte tutulan **eklem sayısı, atak şiddeti ve süresi** artar.
- ✓ MSU kristalleri birikerek **'tofüs'** adı verilen nodüler yapılar oluşturmuştur. En sık olarak parmaklar, kulak kepçesi, el bileği, olekranon, diz ve aşil tendonunda görülür.

Laboratuvar bulguları ve tanı

- ✓ Gut atağında ürik asit **yüksek, normal ve düşük** olabilir
- ✓ Akut gut atağı sırasında akut faz reaktanları ve lökosit sayısı artar.
- ✓ Eklem sıvısı **inflamatuvar** karakterdedir.
- ✓ **Kesin tanı** eklem sıvısı aspiratının polarize ışık mikroskopu altında incelenmesinde **iğne** şeklinde **MSU kristallerinin** gösterilmesi ile konulur.

Tedavi

Akut gut atağı tedavisi

- **NSAİİ, kolşisin ve glukokortikoid, ACTH (cosyntropin) gibi** antiinflamatuvar ilaçlar
- Ağır vakalarda anti IL-1 ajanlar olan; **Anakinra, Canakinumab ve Rilonacept**

GUT'ta en önemli risk faktörünün hiperürisemi olduğunu yazdık. Tablo içinde de hiperürisemiye neden olan ilaçlar grubuna "diüretik" leri koyduk size işaretlemek kaldı

Orijinal Soru: Temel Bilimler 91

91. Gut tanısı olan hipertansif bir hastada aşağıdaki antihipertansif ilaç gruplarının hangisinden kaçınılmalıdır?

A) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
B) Anjiyotensin reseptör blokörleri
C) Beta adrenerjik blokörler
D) Tiyazid diüretikler
E) Kalsiyum kanal blokörleri

Doğru Cevap:D

Hastalığın etiyolojide yer alan bir ilacı tedavide kullanmak istemeyiz değil mi:)

Temel Bilimler 91. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 392

Gut

Gut Sınıflaması		
Klinik Kategori	**Ürik Asit Sentezi**	**Ürik Asit Atılımı**
Primer Gut		
Bilinmeyen enzim defektleri	Normal / ↑	↓ / Normal
Bilinen enzim defektleri (örn. **parsiyel HGPRT eksikliği**)	↑	Normal
Sekonder Gut		
Artmış nükleik asit döngüsü (örn. lösemi)	↑↑	↑
Kronik böbrek hastalığı	Normal	↓
Konjenital (örn. **Lesch-Nyhan sendromu, komplet HGPRT eksikliği**)	↑↑	↑

- **Temel patoloji** pürin metabolizmasının son ürünü olan **ürik asidin** yapımının artışı ya da atılımının azalması ile **dokularda aşırı miktarda birikimidir.**
- **Hiperüriseminin olması gut artriti gelişmesi için gereklidir ancak yeterli değildir. Bunu indükleyen bazı nedenler vardır. Bunlar:**
  - Primer gut genelde azalmış atılımdan kaynaklanır.
  - Bireyin yaşı ve hiperüriseminin süresi (genellikle hiperürisemiden 20-30 yıl sonra gut ortaya çıkar)
  - Genetik yatkınlık (HGFRT, URAT1, KCNQ1 ve GLUT9 enzim defekti)
  - Aşırı alkol tüketimi gut artritini tetikler
  - Obezite
  - Ürat atılımını azaltan ilaçlar (tiazid grubu diüretikler)
  - Kurşun zehirlenmesi
- Gutta patogenezde en önemli şey **eklem aralığında monosodyum ürat (MSU) kristallerinin birikmesidir. Bu kristaller polarize ışıkta iğne şeklinde görülürler.**
- Bu kristaller düşük ısıda çözünmez hale gelirler. O yüzden **ısının düşük olduğu periferik eklemlerde çökerler** ve artrite neden olurlar.
- **Ürat kristalleri alternatif kompleman sistemini aktive eder ve kemotaktik kompleman ürünleri ortaya çıkar.**
- Bu kristaller makrofajlar tarafından fagosite edilirler ve **inflamazomun uyarılmasına** neden olurlar. Bu protein kompleksi proteaz kaspaz-1, IL-1beta, IL-18, gibi mediyatörlerin artışına neden olur. IL-1 beta nötrofillerin gelişini sağlar.
- Sonuçta proteazlar, prostaglandinler ve serbest radikaller ile eklem hasarı ortaya çıkar. Bu olay akut gut artritini başlatır.
- Akut artrit günler veya haftalar içinde kendiliğinden düzelir.
- **Morfolojide akut artrit, tofüs (büyük ürik asit kristallerinin reaktif fibroblastlar, makrofaj, dev hücreler, lenfositler ile çevrilmiş hali), MSU fagosite etmiş nötrofiller görülür.**
- **Tofüs gut artriti için patognomoniktir.** Akut atakla kronik tofüslü gut arasında ortalama 10 yıl vardır. Tofüs sadece eklemlerde değil, periartriküler ligamentler, tendonlar, yumuşak doku (olekranon, bursa patellaris), aşil tendonu, kulak memesi, daha az oranda da böbrekler, nazal kıkırdak, parmak ucu derisi, al içi ayak tabanında ortaya çıkabilir.
- Bu birikimin eklem kıkırdağında olması durumunda **pannus** oluşumu ve kronik eklem füzyonu (**ankiloz**) ile sonuçlanır.
- **Ürat nefropatisi, renal medüller interstisyumda veya tübüllerde** ürat kristalleri ya da tofüslerin birikimine bağlı gelişir. Bu komplikasyonlar arasında **ürik asit nefrolitiazisi (böbrek taşları)** ve özellikle **üriner obstrüksiyon** geliştiğinde ortaya çıkan **piyelonefrit** yer alır.

Lesch-Nyhan Sendromu

Hipoksantin guanine phosphoribosyl transferaz (HGPRT) enziminde total eksikliği ile oluşan, X-bağlı genetik geçiş gösteren (yalnızca erkeklerde görülen) bir hastalıktır. Aşırı miktarda ürik asit yapımı söz konusudur, klinik tablo ağır nörolojik hasar, mental retardasyon ve **kendi zarar verme (self mutilasyon)** ile karakterizedir. Parsiyel eksiklik durumunda ağır gut artriti ve hafif nörojenik bulgularla karakterize, primer gut tablosu oluşur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki beta blokör ilaçlardan hangisinin kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltması <u>en olasıdır</u>?

A) Bisoprolol
B) Propranolol
C) Sotalol
D) Timolol
E) Esmolol

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 92. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 117

Beta Blokörlerin Endikasyonları

- Hipertansiyon
- Stabil ve unstabil anjina
  - Kalpte non-selektif depresyon ve miyokard oksijen tüketiminde düşme
- İdiopatik hipertrofik subaortik stenoz (İHSS)
- Diyastolik kalp yetmezliği
- Sistolik kalp yetmezliği
  - Bisoprolol / Karvedilol / Metoprolol / Nebivolol
  - Remodelling inhibisyonu
- Sinüs taşikardisi / Supraventriküler taşiaritmi
  - Negatif kronotropik ve negatif dromotropik etki
- Akut miyokard infarktüsü tedavisi / proflaksisi
  - Miyokard infarktüsü sonrası yaşam süresini uzatan beta blokörler:
    - Timolol / Atenolol / Metoprolol
- Kronik açık açılı glokom
- Mitral kapak prolapsusu
- Fallot tetralojisi
- Migren profilaksisi
- Sosyal fobi / Panik anksiyetesi
  - Propranolol
- Esansiyel tremor
- Portal hipertansiyon / Özofagus varisleri
  - Propranolol / Nadolol
- İnfantil hemanjiyoma
  - Propranolol
- Hipertiroidi / Tirotoksikoz
  - T4 ---> T3 dönüşüm inhibisyonu

Beta Blokörlerin Kontrendikasyonları

- Astım-KOAH (non-selektifler)
- Hipoglisemi (non-selektifler)
- Obstrüktif periferik vasküler hastalıklar (non-selektifler)
- Varyant anjina
- Kardiyojenik şok
- Şiddetli unstabil dekompanse kalp yetmezliği
- İkinci veya üçüncü derece kalp bloğu
- Ağır depresif hastalıklar
- Psöriazis (şiddetlendirme)

Beta Blokör İlaçlar

Pindolol



- **İntrensek sempatomimetik (ISA)** etkisi bulunduğu için **bradikardi** ve **taşikardi** ortaya çıkartabilir.
- Bradikardik hastalarda tercih edilir.
- **ISA pozitifler,** lipit metabolizmasını bozmazlar ve **aterosklerotiklerde** tercih edilirler.
- Anjina tedavisinde kullanılmakla birlikte öncelikli bir seçenek değildirler.

Esmolol



- **En kısa etkili** beta blokördür. Eritrositlerde metabolize olur.
- Oral biyoyararlanımı %0'dır. Bu nedenle **sadece intravenöz infüzyon şeklinde** kullanılır.
- **Hipertansif kriz** ve aritminin acil tedavisinde kullanılır.
- **Kafein zehirlenme** tedavisinde kullanılır.
- Hidrokarbon zehirlenmesine bağlı gelişen ventriküler aritmi tedavisinde kullanılır.

Atenolol

- Büyük oranda değişmeden **idrarla atılır** (Nadolol gibi).
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Miyokard infarktüsünü takiben gelişen kardiyak komplikasyonların tedavisinde ve risk azaltılmasında kullanılabilir.

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur... Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki beta blokör ilaçlardan hangisinin kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltması <u>en olasıdır</u>?

A) Bisoprolol
B) Propranolol
C) Sotalol
D) Timolol
E) Esmolol

Doğru Cevap:A

- **Diğer diüretikler: Volüm fazlalığına bağlı (ödem) semptomları olan hastalarda,** bu semptomları rahatlatmak için diüretikler kullanılır.
  - ✓ **Loop diüretikleri:** Kalp yetmezliğinde **volüm yükü nedeniyle semptomatik** olan hastalarda öncelikle tercih edilmesi gereken **loop diüretikleri**dir. (**Furosemid** kısa etkili olup biyoyararlanımı düşüktür. **Torsemid** uzun etkili olup biyoyararlanımı yüksektir).
  - ✓ **Tiyazid diüretikleri:** Hidroklorotiyazid, indapamid, klortalidon vb, diüretik güçleri loop diüretiklerine göre düşüktür. Ancak antihipertansif etkileri fazladır. Bu nedenle hipertansif kronik kalp yetmezliği hastalarında tercih edilebilirler. Ayrıca dirençli ödemi olan hastalarda loop diüretiklerine eklenirlerse, loop diüretiklerinin etkinliğini arttırırlar. Kalp yetmezliğinde ödemin tedavisinde **tek başına kullanılmazlar.**

Temel Bilimler 92. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 183

- **Beta Blokörler:** Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde mortalite ve hospitalizasyonu azalttığı için **primer tedavide** önerilir. Sempatik aktivasyonun olumsuz etkileri azaltmak ve hedef nabız sayısına ulaşmak için kullanılır. Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiş beta blokörler; **karvedilol, bisoprolol** ve **metoprolol süksinat**tır. Tedaviye düşük dozlarda başlanmalı ve doz kademeli olarak arttırılmalıdır**. Beta blokörler akut kalp yetmezliğinde kullanılmaz**, kontrendikedir.
  - ✓ **İvabradin:** Sinüs nodu If kanal blokörüdür. Sinüs nodundan daha az uyarı çıkmasına ve böylece nabız hızının azalmasına neden olur. **Maksimal doz beta blokör kullanmasına rağmen nabız hızı >70/dk** olan hastalarda semptomları azaltmak ve sonuçları iyileştirmek için tedaviye eklenebilir. Sinüs nodu üzerinden etki ettiğinden dolayı, **atriyal fibrilasyonu** olan hastalarda etkisi olmayacağı için kullanılmaz.
- **SGLT-2 inhibitörleri (Dapaglifozin, empaglifozin):** Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde mortalite ve hospitalizasyonu azalttığı için **primer tedavide** önerilir. Proksimal tübüllerde glukoz reabsorbsiyonunu engelleyerek etkisini gösterir. Böylece **üriner glukoz atılımı ile beraber sodyum atılımı da artar.** Osmatik diürez ve natriüretik etki ile sıvı atılımı artmış olur. Böylece **diüretik benzeri** etki gösterir. Kan basıncını da düşürür. Ancak diüretikler gibi böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri yoktur.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde primer tedavide verilecek ilaçlar
- ACE inhibitörü / ARNİ
- Aldosteron antagonisti
- Beta blokör
- SGLT-2 inhibitörü

- **Digoksin:**
  - ✓ Na-K-ATPaz inhibisyonuyla hücre içi kalsiyum miktarını arttırır ve **pozitif inotropik** etki sağlar. Ayrıca kardiyak vagal aktiviteyi arttırarak nabız hızını düşürür **(Bradikardi).**
  - ✓ Kronik kalp yetmezliğinde primer tedaviye (ACEİ/ARB + aldosteron antagonisti + beta blokör) yanıt vermeyen **semptomatik hastalarda** semptomları ve hastaneye yatış sıklığını azaltmak, egzersiz kapasitesini arttırmak için tedaviye eklenebilir.
  - ✓ Ayrıca, kalp yetmezliğine **atriyal fibrilasyonun eşlik ettiği durumda**, kalp hızını kontrol altına almak için digoksin tedaviye eklenebilir.
  - ✓ **Digoksinin mortalite üzerine etkisi yoktur.**
  - ✓ Bir çok ilacın kan seviyesini arttırabilir. Kalsiyum kanal blokörleri, antiaritmikler (Amiodaron, propafenon...), karvedilol, spironolakton bunlardan bazılarıdır.

Dijital İntoksikasyonu

☑ **Dijital İntoksikasyonunu Kolaylaştıran Faktörler:**
- Genel: İleri yaş, kaşektik vücut yapısı
- Böbrek yetmezliği
- **Metabolik anormallikler:**
  - ✓ Hipokalemi
  - ✓ Hiperkalsemi
  - ✓ Hipomagnezemi
  - ✓ Kinidin kullanımı
  - ✓ Hipotiroidizm (tiroid hormonları dijitalin cevabını azaltırlar)
- **Kardiyak amiloidozis:** Amiloid fibrillerinin dijitali bağlamasına bağlıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Metisilin duyarlı stafilokokların neden olduğu nativ kapakta gelişen endokardit tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi ilk seçenek olarak kullanılmalıdır?

A) Gentamisin
B) Vankomisin
C) Daptomisin
D) Sefazolin
E) İmipenem

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Metabolizma ve Eliminasyon

- Renal yolla atılırlar. Probenesid renal atılımlarını baskılar.
- **Seftriakson, sefoperazon** ve **sefpiramid; safra** yoluyla da atılabilen sefalosporinlerdir. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmezler.

Temel Bilimler 93. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 333

Birinci Kuşak Sefalosporinler (Yüksek Gram (+) Etkinlik)

- **Rutin cerrahi profilakside** (temiz yara) sıklıkla kullanılır.
- Kemik penetrasyonu iyidir.

Birinci kuşak sefalosporinlerin etki spektrumu

Etkili	Etkisiz
• Streptokok pneumonia / pyogenes • Anaerop streptokoklar • MSSA • Klebsiella pneumoniae • Escherichia coli • Proteus mirabilis • Anaerob kok (Peptokok / Peptostreptokok)	• Pseudomonas aeruginosa • MRSA • Enterokoklar • İndol (+) proteus • Bacteroides fragilis

MSSA: Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus
MRSA: Metisilin rezistan Staphylococcus aureus

İkinci Kuşak Sefalosporinler

- Birinci kuşak sefalosporinlerin etkili olduğu bakterilere ek olarak **gram (-) etkinlikleri (özellikle H. influenzae, Neisseria) vardır.**
- Gram (-) etkinlikleri, gram (+) etkinliklerinden daha fazladır.
- Sinüzit, otit, alt solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidirler.
- **Beta laktamaz üreten** Haemophilus influenzae veya Moraxella catarrhalis'e **karşı etkinlik gösterirler.**
- **Sefoksitin, sefotetan** ve sefmetazol; Bacteriodes fragilis gibi **anaerop** bakterilere karşı etkilidirler.
- Bu nedenle **peritonit** ve **divertikülit** gibi anaerob enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar.
- **Sefuroksim**, santrale geçer ve menenjit tedavisinde kullanılabilir.
- Ancak menenjit tedavisinde daha çok üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosproinler tercih edilir.

İkinci kuşak sefalosporinlerin etki spektrumu

Etkili	Etkisiz
• Haemophilus influenzae • Klebsiella pneumoniae • Moraxella catarrhalis	• Pseudomonas aeruginosa • Enterokoklar • Enterobakter

Üçüncü Kuşak Sefalosporinler

- Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlere göre **daha fazla gram negatif etkinliğe sahiptir.**
- **Haemophilus ve Neisseria'nın** salgıladıkları **beta laktamaz** enzimine karşı üçüncü kuşak **direnç** gösterir.

Klinik Kullanım

- İmmün sistemi baskılanmış **febril nötropenik hastada** ve sepsiste **aminoglikozidlerle** kombine kullanılırlar.
- **Sefoperazon; kolesistitlerde** etkilidir, safra yolu ile atılır.
- **Seftriakson; en uzun** etkilidir. **Gonore (tek doz), akut bakteriyel** menenjit ve Lyme tedavisinde kullanılır.
- **Seftazidim; pseudomonas** ve **proteus menenjiti** tedavilerinde kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Birinci kuşak sefalosporin olan sefazolinin etki spektrumunu notumuzda çok net ifade ettik...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Metisilin duyarlı stafilokokların neden olduğu nativ kapakta gelişen endokardit tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi <u>ilk</u> seçenek olarak kullanılmalıdır?

A) Gentamisin
B) Vankomisin
C) Daptomisin
D) Sefazolin
E) İmipenem

Doğru Cevap:D

Yan Etkiler

- Ebstein-Barr virüse bağlı mononükleoziste **yaygın deri döküntüsü (Aminopenisilinler)**
- **Hipersensitivite reaksiyonları**
- **Serum hastalığı tipi reaksiyonlar** / Ürtiker / Vaskülit / Eklemlerde şişme / Deri reaksiyonları
- **Epileptik nöbet (anti-GABAerjik etki)**
- **İnterstisiyel nefrit (Metisilin)**
- **Nötropeni (Nafsilin)**
- **Hepatit (Oksasilin)**
- **Psödomembranöz enterokolit (Ampisilin)**
- Antiagregan etki / Kanama zamanında uzama (Karbenisilin / Piperasilin / Tikarsilin)
- Hemolitik anemi

SEFALOSPORİNLER

- Penisilinlerden **daha geniş spektruma** sahip antibiyotiklerdir.
- **Penisilin alerjisi** varlığında kullanılamazlar.
- **Beta laktamazlara** penisilinlerden **daha dirençlidirler (4. kuşak olanlar en dirençli).**
- **Listeria monocytogenes, Enterokok, Legionella, Clostridium difficile** ve **MRSA** tedavisinde etkisizdirler.

Temel Bilimler 93. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 332

Sefalosporinlerin sınıflandırılması

1. Kuşak	2. Kuşak	3. Kuşak	Anti-psödomonal	Genişletilmiş spektrum (MRSA etkinliği)
• Sefazolin (İV) • Sefalotin (İV) • Sefapirin • Sefradin (PO + parenteral) • Sefadroksil(PO) • Sefaleksin (PO)	• Sefamandol (parenteral) • Sefuroksim • Seforanid • Sefoksitin • Sefmetazol • Sefotetan • Sefonisid • Sefuroksim aksetil (PO) • Sefaklor (PO) • Sefprozil (PO) • Lorakarbef (PO)	• Seftriakson • Sefoperazon • Sefotaksim • Seftazidim • Seftizoksim • Moksalaktam • Sefdinir (PO) • Sefditoren pivoksil (PO) • Sefiksim(PO) • Seftibuten (PO) • Sefpodoksim proksetil (PO) • Sefpiramid	• Sefepim (4. kuşak) • Sefpirom (4. kuşak) • Seftazidim (3. kuşak) • Sefoperazon (3. kuşak) • Seftolozan • Sefiderekol	• Seftarolin • Seftobiprol

PO: Peroral

Farmakokinetik

Dağılım

- **Birinci ve ikinci** kuşaklar, **santrale geçmezler (Sefuroksim hariç).**
- **Üçüncü ve dördüncü** kuşaklar, **santrale geçerler (Sefoperazon hariç).**

Menenjit Tedavisi

- Sefotaksim (**Santrale en çok geçen** sefalosporin)
- Seftriakson
- Seftazidim
- Sefepim

Sefazolin, birinci kuşak sefalosporindir notumuzda da görülebildiği gibi...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Metisilin duyarlı stafilokokların neden olduğu nativ kapakta gelişen endokardit tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi ilk seçenek olarak kullanılmalıdır?

A) Gentamisin
B) Vankomisin
C) Daptomisin
D) Sefazolin
E) İmipenem

Doğru Cevap:D

STAFİLOKOK TOKSİK ŞOK TANIMI (CDC, 2011)

- ✓ **Klinik kriterler:**
  - Ateş (≥ 38,9 °C)
  - Hipotansiyon (sistolik kan basıncı ≤90 mm Hg)
  - Yaygın, kırmızı raş (diffüz maküler eritroderma)
  - Deskuamasyon: Raş başlangıcından 1-2 hafta sonra (özellikle el ve ayak tabanlarında)
  - Multisistem tutulumu (aşağıdakilerden üç ya da fazlası olmalı):
    - Gastrointestinal: Hastalığın başlangıcında kusma ve ishal
    - Musküler: Şiddetli kas ağrısı, kreatin fosfokinaz artışı (en az iki kat)
    - Mukozalar: Göz, ağız ve vajinal mukozada hiperemi
    - Renal: Kanda üre azotu veya kreatinin değerlerinde en az iki kat artışı veya üriner enfeksiyon yokken idrar sedimentinde X400 büyütmede her sahada >5 lökosit
    - Hepatik: Total bilirubin, ALT veya AST değerlerinde en az iki kat artış
    - Hematolojik: Trombositopeni (≤ 100.000/mm3)
    - Merkez sinir sistemi: Ateş ve hipotansiyon bulunmayan bir vakada fokal nörolojik belirti saptanmaması durumunda dizoryantasyon veya konfüzyon varlığı
- ✓ **Laboratuvar kriterleri:** Aşağıdaki testlerin negatif çıkması
  - Kan ve BOS kültürleri (Kan kültüründe *Staphylococcus aureus* üremiş olabilir.)
  - Kayalık Dağları lekeli humması, leptospiroz ve kızamık serolojisi
- ✓ **Vaka klasifikasyonu:**
  - **Olası vaka:** Laboratuvar kriterlerini karşılayan ve yukarıdaki beş klinik kriterden dördünün mevcut olduğu vaka
  - **Onaylanmış vaka:** Laboratuvar kriterlerini karşılayan ve deskuamasyon oluşmadan önceki dönemde hasta ölmediği sürece, yukarıdaki klinik kriterlerin deskuamasyon dahil beşini de bulunduran vaka

➢ Uygun ve enerjik sıvı replasmanı, sorunlu sistemlerin desteklenmesi (üremide diyaliz, kanamalar için kan ürünü transfüzyonu, ARDS'de ventilatör tedavisi vb.) ve antibiyoterapi ile fatalite %3'ün altına indirilmiştir. Antibiyoterapi:
☑ **Nafsilin/sefazolin + klindamisin** (klindamisin TSST-1 sentezini %90 baskılar)

Temel Bilimler 93. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 534

STAFİLOKOK ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ

- ✓ **Toplumdan edinilmiş lokalize enfeksiyon:** Bütün kökenlerde **beta-laktamaz** üretimi mevcuttur.
  - Beta-laktamlı + beta-laktamaz inhibitörü
  - 1. kuşak sefalosporin (sefazolin)
  - Ko-trimoksazol
  - Klindamisin
- ✓ **Hastaneden edinilmiş/sistemik enfeksiyonlar:** Beta-laktamaz + **metisilin/oksasilin direnci**
  - Vankomisin/teikoplanin (ilk tercihtir; ciddi olgularda bunlara rifampisin ya da gentamisin eklenir)
  - 5. kuşak sefalosporinler (seftarolin, seftobiprol)
  - Daptomisin (lipopeptit tek antibiyotik, sitoplazmik membran etkinliğini bozar)
  - Tigesiklin (uzun etkili tetrasiklin, minosiklin türevi)
  - Streptograminler (kinupristin-dalfopristin)
  - Oksazolidinonlar (linezolid, tedizolid)
  - Delafloksasin (kinolon)
- ✓ **Nazal taşıyıcıların tedavisi:** Topikal mupirosin (%2) uygulanır.

Streptococcus pyogenes Cilt Enfeksiyonları:

- ✓ Cilt enfeksiyonlarına neden olan A grubu streptokoklar, nefritojenik kökenlerdir (M49 ve M57).
- ✓ Streptokoksik cilt enfeksiyonlarından sonra **ASO pozitifleşmez**.
- ✓ Cilt enfeksiyonlarından sonra, zamanında, doğru tedavi uygulansa dahi **akut diffüz proliferatif glomerülonefrit** gelişebilir.

• **Erizipel:**
➢ Genelde A, nadiren C ve G grubu streptokoklarca oluşturulur. *Staphylococcus aureus* ikinci sırada yer alır.
➢ Lokal bir travma ya da cilt bütünlüğünü bozan diğer nedenlerle gelişir.
➢ Yüzeysel dokuları tutan, kırmızı, **ciltten kabarık**, **keskin sınırlı** ve **ağrılı** akut bir cilt enfeksiyonudur. Bazı olgularda lenfanjit ve bölgesel lenfadenopati gelişebilir. Sıklıkla yüzde, bazen kol ve bacaklarda görülür. Yüksek ateş ve genel enfeksiyon belirtileri vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Metisilin duyarlı stafilokokların neden olduğu nativ kapakta gelişen endokardit tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi ilk seçenek olarak kullanılmalıdır?

A) Gentamisin
B) Vankomisin
C) Daptomisin
D) Sefazolin
E) İmipenem

Doğru Cevap:D

➢ **Kawasaki hastalığı:** Etyolojisi tam bilinmemekle birlikte S. aureus ile ilişkilendirilmiştir.

S.aureus'un en olası etken olduğu hastalıklar	
• Folikülit • Fronkül • Karbonkül • Bülloz impetigo • Arpacık • Dolama • Hidroadenitis süppürativa	• Osteomiyelit • Septik Artrit • Piyomiyozit • İlaç bağımlıları ve hemodiyaliz hastalarında pnömoni • İlaç bağımlıları ve hemodiyaliz hastalarında endokardit • Penetran menenjit • Meningomiyelosele bağlı menenjit

Temel Bilimler 93. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 048

Tedavi

➢ Stafilokoklarda **antibiyotiklere direnç önemli bir sorun** haline gelmiştir.

➢ **Stafilokokların salgıladığı betalaktamaz, penisilinazdır.** Sadece penisilin grubu (penisilin G, ampisilin, amoksisilin pipeparasilin vb) betalaktamları etkiler, sefalosporinlere ve karbapenemlere etkili değildir. Penisilin grubunda bulunan **nafsilin**, **oksasilin** gibi antistafilokokal penisilinler, penisiliniza dayanıklıdır. Betalaktamaz (penisilinaz) salgılayan stafilokok kökenlerine etkili ilaç seçenekleri:
- 1. kuşak sefalosporinler (**sefazolin**)
- Penisilinaza dayanıklı penisilinler (**nafsilin**, safra ile atılır, böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez)
- Betalaktamaz inhibitörlü kombinasyonlar (ampisilin/ sulbaktam, amoksisilin/ klavulonik asit, piperasilin/ tazobaktam)
- Kinolonlar ve klindamisin (alternatif)

➢ **Metisilin/oksasilin/nafsilin direncinde** ise normalde var olan **PBP 2 yerine,** PBP 2a sentezlenir. PBP 2a betalaktamlara bağlanmadığı için **tüm betalaktamlara direnç** gelişir. İstisna olarak yeni üretilen **5. kuşak sefalosporinler** (seftar**ol**in, seftobip**rol**) MRSA'ya etkilidir. Metisilin direncini saptamak için **sefoksitin** diski ile disk difüzyon yöntemi kullanılır.

PCR ile metisilin direncini kodlayan **Mec A** ve **Mec C** genlerinin saptanması çok daha hızlı bir yöntemdir. MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde seçilebilecek antibiyotikler;
- **Glikopeptidler** (vankomisin, teikoplanin)
- Daptomisin (surfaktanla inaktive olduğu için pnömonide kullanılamaz)
- Linezolid (balgamda biriktiği için pnömonide tercih edilir)
- Streptograminler (kinupristin/dalfopristin)
- **Tigesiklin**, 5. kuşak sefalosporinler (seftarolin, septobiprol) ve delafloksasin(Gram negatif + MRSA miks enfeksiyonlarda)
- Ko-trimoksazol (basit, lokalize enfeksiyonlarda)

➢ Günümüzde vankomisine azalmış duyarlılık gösteren (VİSA) ve dirençli **(VRSA)** kökenler saptanmıştır.



MRSA antibiyogramı

Taşıyıcılık

➢ **MRSA taşıyıcılığı,** tekrarlayan **cilt enfeksiyonlarına, cerrahi alan enfeksiyonlarına** yol açabilir. **Salgın** için odak oluşturabilir.

➢ **Diyabet, allerjik hastalıklar, hemodiyaliz, AIDS,** MRSA taşıyıcılığı için riskini faktörüdür.

➢ **MRSA taşıyıcılığı burun kültürü ile araştırılır.** Dekontaminasyon için ilk tercih olarak **topikal mupirosin pomad** verilir.

Beta-laktamaz üreten bazı bakteriler
- Staphylococcus spp.
- Enterococcus spp
- Gonokoklar
- Moraxella catarrhalis
- Haemophilus spp
- Enterik basiller (E. coli, Klebsiella, Serratia vs)
- Non fermentatifler (Pseudomonas, Stenotrophomonas, Acinetobacter vs)
- Legionella
- Bacteroides fragilis (anaerop)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin anaerob bakterilere karşı etkinliği yoktur?

A) Sefotetan
B) Aztreonam
C) Metronidazol
D) Tigesiklin
E) Piperasilin-tazobaktam

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 94. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 335

MONOBAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Aztreonam (İntravenöz / İntramusküler / İnhaler)

- Beta laktam grubundandır. **Değişmeden renal yolla atılır.**
- **Sadece gram negatif aerop bakterilere** (Pseudomonas / Escherichia / Serratia) etkilidir.
- **Gram pozitif ve anaerop etkinliğe sahip değildir (dar spektrumlu beta laktam).**
- Beta laktam grubuna karşı (penisilin-sefalosporin) alerjisi olan kişilerde kullanılabilen antibiyotiktir.
- Çapraz alerjik reaksiyona neden olmaz. Ancak seftazidim, seftolozan ve sefiderekol ile çapraz alerjik reaksiyon geliştirebilir.
- **Antibakteriyel etkisine hızlı direnç gelişmez.**

KARBAPENEM TÜREVİ ANTİBİYOTİKLER

İmipenem / Meropenem / Ertapenem / Doripenem (İntravenöz / İntramusküler)

- En geniş spektrumlu beta laktamlardır.
- Santral **dahil bütün vücut dokularına yaygın dağılım** gösterirler ve hepsi **renal yolla** atılır.
- İçlerinde **en uzun yarı ömürlüsü ertapenemdir** (4 saat).
- Karbapenem türevlerinden **sadece imipenem** böbrekte **dehidropeptidaz** enzimi tarafından inaktive edilir.
- Bu nedenle renal **dehidropeptidaz enzim inhibitörü silastatin** ile birlikte kullanılır. **İmipenem, relebaktam** ile de kombine kullanılabilir.
- **İmipenem,** P. aeruginosa dahil birçok gram negatif, gram pozitif ve anaerop bakterilere karşı etkinlik gösteren **çok geniş spektrumlu antibiyotiktir.**
- İmipenem, metallobetalaktamazlar dışındaki birçok **beta laktamaza karşı dirençlidir.**
- Etkilerine **direnç hızlı gelişmez.**
- Meropenem, vaborbaktam ile; imipenem ise relebaktam ile kombine kullanılır.

Karbapenemlerin etki spektrumu

Etkili	Etkisiz
• Pseudomonas aeruginosa (Ertapenem hariç) • Haemophilus influenzae • Proteus mirabilis • Serratia marcescens • Salmonella • Klebsiella pneumoniae • Escherichia coli • Streptokok pneumoniae • Anaerob bakteriler • Stafilokok (MSSA) • Enterococcus faecalis	• MRSA • Enterococcus faecium • Clostridium difficile

MSSA: Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus
MRSA: Metisilin rezistan Staphylococcus aureus

Klinik Kullanım

- Diğer ilaçlara dirençli, P. aeruginosa tedavisinde karbapenemler **(ertapenem hariç)** kullanılır. İmipenem ve meropenem aminoglikozidlerle kombine olarak **febril nötropenik hastaların tedavisinde** kullanılır.
- **Pseudomonas aeruginosa etkinlik sıralaması** (Doripenem > Meropenem > İmipenem)

Yan etkiler

- Bulantı / Kusma / Diyare
- Deri reaksiyonları
- Epileptik nöbet gelişimi (İmipenem)

Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz

- Özellikle **Escherichia coli** ve **Klebsiella pnemonia** tarafından üretilir. Kazanılmış dirençtir.
- Penisilin ve sefalosporini parçalar. **Tedavisinde karbapenem** kullanılır.
- **Karbapenemaz,** karbapenemi de parçalar. **Tedavisinde kolistin (polimiksin E)** verilir.

İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin anaerob bakterilere karşı etkinliği yoktur?

A) Sefotetan
B) Aztreonam
C) Metronidazol
D) Tigesiklin
E) Piperasilin-tazobaktam

Doğru Cevap:B

Karbapenemler

- ☑ **İmipenem**, meropenem (meropenem MSS enfeksiyonlarında tercih edilir), doripenem, ertapenem. Ertapenemin Pseudomonas ve Acinetobacter cinsine etkisinin olmaması önemlidir.
- ☑ **İmipinem** böbrekten salınan 5 dehidropeptidaz ile yıkılır. Bu nedenle 5 dehidropeptidaz inhibitörü olan **silastatin** ile kombine edilir.
- ☑ Etki spektrumları **en geniş** betalaktamlardır. Gram pozitif, gram negatif ve anaeroplara (Bacteroides fragilis dahil) etkilidirler.
- ☑ **Metisiline dirençli** stafilokoklar karbapenemlere de dirençlidir.
- ☑ **Stenotrophomonas** cinsi bakteriler intrensek olarak salgıladıkları çinko içeren metalobetalaktamazları nedeniyle karbapenemlere doğal olarak dirençlidir.
- ☑ **Pseudomonas aeruginosa** ve **Acinetobacter baumannii** karbapenemlere kazanılmış direnç

Temel Bilimler 94. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 035

Monobaktamlar

- ☑ **Aztreonam'ın**; sadece aerop gram (-) bakterilere etkinliği vardır. Diğer betalaktamlarla çapraz alerjik reaksiyon göstermez.

Betalaktamaz inhibitörleri

- ☑ Tazobaktam, sulbaktam, klavulanik asit, avibactam, relebaktam, vaborbaktam betalaktamazlara bağlanarak onların etkilerini ortadan kaldırıp bir arada bulundukları betalaktamları aktif kılan yapılardır.
- ☑ Sulbaktam-ampisilin (sultamisilin), klavulanat-amoksisilin (ko-amoksivlav), piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin- klavulanat, seftazidim-avibaktam, imipenem-relebaktam, meropenem-vaborbaktam.
- ☑ **Acinetobacter** cinsi bakterilerin sulbaktama duyarlılığı **tanısal** bir belirteçtir.
- ☑ **Seftazidim avibaktam** haricindeki tüm betalaktamaz inhibitörlü kombinasyonların **anti anaerop** etkinlikleri vardır.

D-alanil-D-alanine bağlanarak transpeptiyasyonu engelleyenler

- ☑ **Glikopeptid antibiyotikler (Vankomisin, Teikoplanin):** Metisiline dirençli stafilokok (MRSA) ve enterokok enfeksiyonlarında seçkin ilaçlardır. **Gram negatif bakterilerin tedavisinde kullanılmazlar.** Stafilokoklar, streptokoklar glikopeptidlere oldukça duyarlı iken (MİK 5 mg/L) enterokoklar sıklıkla kazanılmış direnç (MİK 100 mg/L) gelişimini gösterebilmektedir. **Vankomisine en sık direnç** geliştiren **gram pozitif** bakteriler **enterokoklardır (VRE).** Vankomisin dirençli enterokoklar D-alanin değişikliği ile bunu yaparken, vankomisine orta dirençli enterokoklar hücre duvarı kalınlığını arttırarak VİSA oluşumuna neden olurlar. Yan etki olarak histamin salınımına bağlı olarak kırmızı adam (red neck) sendromu, ototoksisite,nörotoksisite, nefrotoksisite görülebilir.

Hücre duvar sentezini diğer basamaklarda inhibe edenler

- ☑ **Sikloserin:** D-alanin analoğu, D-alanin rasemaz ve D-alanin ligaz inhibisyonu ile peptidoglikandaki çapraz bağları inhibe eder. Tüberküloz tedavisinde sekonder ilaç olarak kullanılır.
- ☑ **Fosfomisin:** Pentapeptidin NAMA'ya bağlanmasını sağlayan **MurA** (UDP-NAGA **enolpiruvil transferaz**) enzim inhibisyonu yapar. Oral formu özellikle **gebelerde idrar yolu** enfeksiyonlarının tedavisinde **bir defaya mahsus tek doz olarak** kullanılır. *Staphylocccus saprophyticus*'**a etkili değildir.** Parenteral formu ise sistemik dirençli Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanılır.
- ☑ **Basitrasin:** Hücre duvarı sentezinde taşıyıcı molekül olarak görev yapan lipit yapılı **baktoprenolün (undokaprenol)** serbestleşmesini önleyerek hücre duvarı sentezini engeller.

PROTEİN SENTEZİNİ İNHİBE EDENLER

50 S alt ünitesine etkili olanlar

Protein sentezi inhibitörlerinin etki mekanizması

Antibiyotik	Ribozomal altbirim	Etki mekanizması	Bakteri üzerine etki
Aminoglikozidler	**30 S + 50 S**	m RNA'nın doğru okunmasını engeller	Bakterisidal
Tetrasiklinler	**30 S**	tRNA bağlanmasını engeller	Bakteriyostatik
Kloramfenikol	50 S	Peptidil transferazı inhibe eder	Her ikisi
Makrolidler	50 S	Translokasyonu engeller	Bakteriyostatik
Linkozamidler	50 S	Peptid bağ oluşumunu engeller	Bakteriyostatik
Streptograminler	50 S	Prematür peptid zinciri salınması	Kombinasyonları bakterisiddir.
Linezolid	50 S	50 S ve 30 S birleşmesini önler	Bakteriyostatik

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. Aşağıdaki doğal kaynaklı anti-neoplastik ilaçlardan hangisi, mitozun metafazında tübülin proteinlerine bağlanarak polimerizasyonunu inhibe eder?

A) Doksorubisin
B) Etoposid
C) İrinotekan
D) Paklitaksel
E) Vinblastin

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

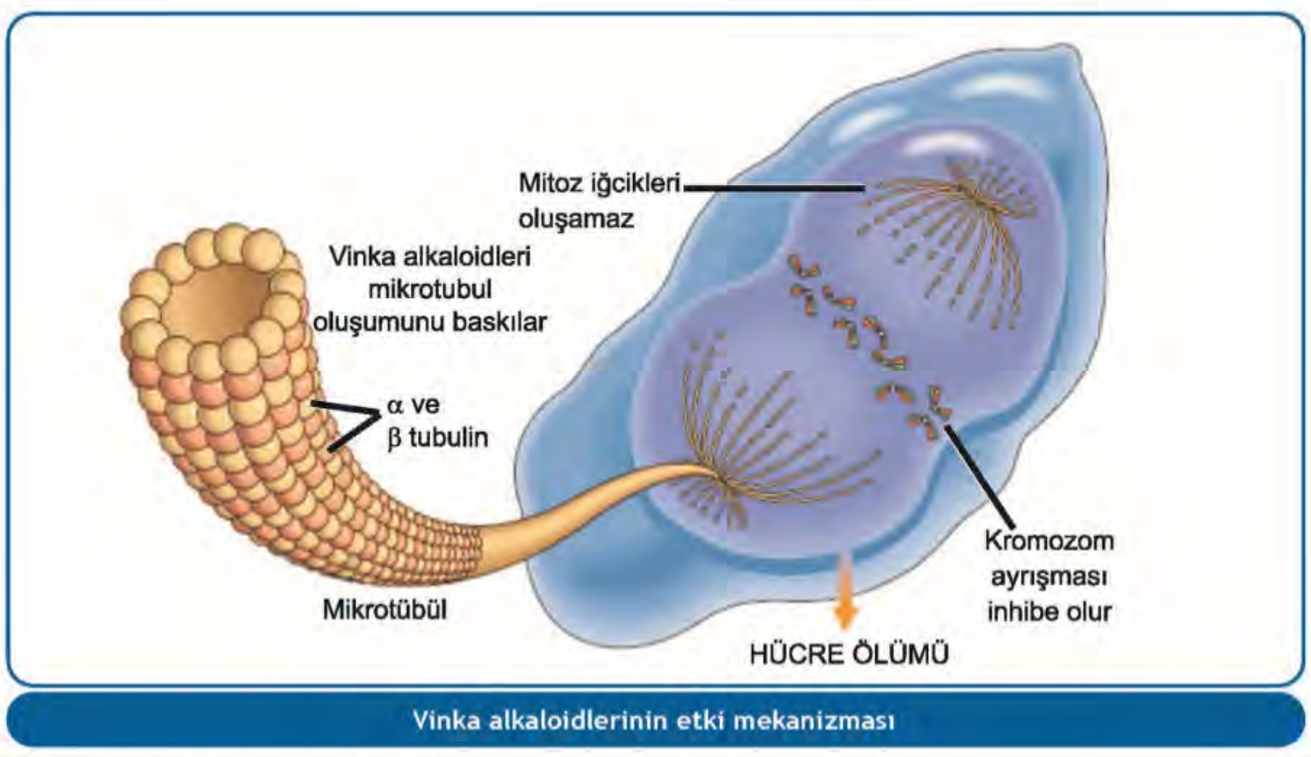
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 95. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 394

BİTKİSEL KÖKENLİ ANTİNEOPLASTİKLER

Vinka Alkaloidleri (Vinkristin / Vinblastin / Vindesin / Vinorelbin)

- Bölünen hücrelerde **metafaz (M)** aşamasında, **mikrotübüler protein beta tubuline bağlanarak alfa tübülinle birlikte, mikrotübüllere polimerize olmasını engellerler.**
- Metafazda disfonksiyonel yapı oluşturarak kromozomal ayrışma ve hücre proliferasyonunu engellerler.



Vinka alkaloidlerinin etki mekanizması

Vinkristin

- **Çocukluk çağı tümörleri** (Ewing's sarkomu, Wilms, rabdomyosarkom, nöroblastom), akut lenfositik lösemi, Hodkign lenfoma ve multipl myeloma tedavilerinde kullanılır.

Yan Etkiler

- **Nörotoksisite, paralitik ileus, kraniyal sinir felci**, epilepsi, ataksi, otonom ve periferik nöropati, **vokal kord paralizisi,** kas güçsüzlüğü ve sfinkter problemleri görülebilir.
- **Uygunsuz ADH** salıverilmesi (Vinblastin > Vinkristin).
- **Kemik iliği depresyonu ve bulantı kusmayı çok az oluştururlar.**

Vinblastin

- Vinkristinden daha az nörotoksiktir.
- Daha fazla **kemik iliği depresyonu**, uygunsuz ADH salıverilmesi ve lökopeni oluşturur.

Vinorelbin

- Semisentetik vinka alkaloididir.
- Meme ve akciğer kanserinde kullanılır.
- **Kemik iliği depresyonu** ve **uygunsuz ADH salıverilmesine** neden olur.

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. Aşağıdaki doğal kaynaklı anti-neoplastik ilaçlardan hangisi, mitozun metafazında tübülin proteinlerine bağlanarak polimerizasyonunu inhibe eder?

A) Doksorubisin
B) Etoposid
C) İrinotekan
D) Paklitaksel
E) Vinblastin

Doğru Cevap:E

ANTİTÜMÖR ANTİBİYOTİKLER

☑ **Antrasiklinler:** Dauno**rubisin**, doksо**rubisin** (adriamisin), epi**rubisin**, ida**rubisin**

- **Doksorubisin (Adriamisin)**
  - ✓ **Topoizomeraz II** enzim inhibisyonu ile DNA hasarı oluşturur.
  - ✓ **Kardiyotoksiktir** (kardiyomiyopati, kalp yetmezliği).
    - ➢ **Deksrazoksan** demir şelatörüdür ve kardiyotoksisiteye yönelik antidot olarak kullanılabilir.

☑ **Antrasiklik olmayan antibiyotikler:** Bleo**misin**, mito**misin**, mitra**misin** (malign hiperkalsemi tedavisi), aktino**misin**

- **Bleomisin**
  - ✓ Akciğer toksisitesi (**akciğer fibrozisi**) en önemli yan etkisidir.
  - ✓ Belirgin miyelosüpresyon **yapmaz.**

Pulmoner Fibrozise Neden Olan Bazı Antineoplastik Ajanlar	Kemik İliği Süpresyonunu Az Yapan Antineoplastik Ajanlar
• Busulfan • Bleomisin • Metotreksat	• Vinkristin • Sisplatin • Bleomisin • L-asparajinaz

AN

Temel Bilimler 95. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 069

- **Vinkristin, Vinblastin, Vinorelbin**
- Tübülin **polimerizasyonunu** engelleyerek **antimikrotübül etki** gösterirler.
- **Yan etkileri: Periferik nöropati** ve **uygunsuz ADH sendromu**
  - ➢ Gastrointestinal sistemde **ileus, konstipasyon** gelişebilir. **Düşük ayak** gelişirse hastada ilaç kesilme endikasyonudur.

Taksanlar

- **Paklitaksel, Albumine bağlı paklitaksel (Nab-paklitaksel), Dosetaksel**
- Tübülin **depolimerizasyonunu** engelleyerek **antimikrotübül etki** gösterirler (mikrotübülleri stabilize ederler).
  - ➢ **Dosetaksel: Sıvı retansiyonu** ve hipersensitivite reaksiyonu riski nedeniyle **steroid premedikasyonu** uygulanmalıdır.
  - ➢ **Kabazitaksel:** Metastatik prostat kanserinde kullanılmaktadır.

Mikrotübül inhibitörlerinin ortak yan etkisi **nöropatidir.** Çünkü bu ilaçlar nöronlardaki mikrotübül yapısını da olumsuz etkileyerek periferik sinir hasarına ve buna bağlı nöropati gelişimine yol açabilir.

TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİ

☑ **Topoizomeraz 1 inhibitörleri:** Topotekan, irinotekan

- **İrinotekan**
  - ➢ **Akut kolinerjik sendroma** neden olur (diyare, abdominal kramp, hipersalivasyon, bradikardi, hipotansiyon görülür. Tedavisinde atropin uygulanır).
  - ➢ **UDP Glukroniltransferaz enzim aktivitesinde** (UGT1A1 polimorfizmi) azalma varlığında toksisitesinde artış görülür. Bu sebeple **Gilbert hastalığı ve Crigler- Najjar sendromu** olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Enzim eksikliğinde toksisitesi artan antineoplastikler

- Dihidropirimidin dehidrogenaz → 5-FU
- UDP glukronil transferaz → İrinotekan

☑ **Topoizomeraz 2 inhibitörleri:** Etoposid, teniposid, antrasiklinler (doksorubisin, idarubisin, epirubisin, daunorubisin)

- **Etoposid: Kemik iliği üzerine toksik etkileri** kullanımını kısıtlayan en önemli etkendir. (11q23 mutasyonlu akut lösemiye neden olabilir)

Akut lösemi yapabilen antineoplastikler

- Siklofosfamid (alkilleyici)
- Etopozid (topoizomeraz 2 inhibitörü)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. I. Repaglinid – Pankreatik beta hücrelerinde K_{ATP} kanallarını kapatarak etki gösterir.
II. Glimepirid – Pankreatik beta hücrelerinde K_{ATP} kanal kompleksinde spesifik bir bölgeye (SUR) bağlanarak etki gösterir.
III. Eksenatid – Glukagon benzeri peptit-1 antagonisti olarak etki gösterir.
IV. Alogliptin – Dipeptidil peptidaz-4'ü inhibe ederek etki gösterir.
Yukarıdaki oral antidiyabetik ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) II ve III
C) Yalnız III
D) Yalnız IV
E) I, II ve IV

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

DİĞER PANKREAS ADACIK HORMONLARI

Somatostatin (SST)

- **Pankreas adacık δ hücreleri**, Gİ kanal hücreleri ve SSS hücreleri tarafından üretilir.
- **G proteini kenetli** reseptörler üzerinden etki gösterir.
- Hipofizden TSH ve GH, pankleas adacık hücrelerinden gastrin, motilin, VIP, glisentin, insülin, glukagon ve pankreatik polipeptidi içeren geniş bir yelpazede **endokrin ve ekzokrin sekresyonları inhibe** eder.
- **Yarılanma ömrü 3-6 dk.** olduğu için analogları kullanılır.
- **Oktreotid, lantreotid** gibi uzun etkili **analogları** vardır.

Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 209

FLASH BACK

Antidiabetikler

İlaç	Etki Mekanizması	Yan Etki	Uygulama Yolu
İnsülin Sekretegog (**Sulfonilüre** & Me**glinid**)	**Beta** hücre membranda **ATP** bağımlı **K kanal inhibisyonu**	**Kilo alımı** & Hipoglisemi Guatrojen Etki	Oral
Biguanid (**Metformin**)	**İnsülin direnci**nde **azalma** **Lipoliz** & Glukoneogenez inhibisyonu AMPK aktivasyonu	**Laktik asidoz** **B12** eksikliği (MCV artışı) Metalik tat	Oral
Alfa-glukozidaz inhibitörü (**Akarboz** & **Miglitol**)	**Enterosit**ten **sakkaritlerin emilim inhibisyonu**	**Diyare** Dispepsi (ağrı, gaz)	Oral
Tiazolinedion (**-glitazon**)	**PPAR-gama** aktivasyonu **İnsülin direnci**nde **azalma**	**Kilo alımı** & Ödem Hepatotoksisite & **Osteoporoz** **Mesane kanseri (Pioglitazon)**	Oral
SGLT-II inhibitörü (**-gliflozin**)	**Proksimal** tübül **glukoz reabsorbsiyonunda azalma**	Genito**üriner enfeksiyon** Kilo Kaybı & Dehidratasyon **Mesane kanseri (Dapagliflozin)**	Oral
GLP-I analoğu (Eksenatid & **-glutid**)	**İnsülin sekresyonu** Glukagon salınımında azalma	**Pankreatit** **Kilo kaybı**, Pankreatit, Nazofarenjit	**SC**
DDP-IV inhibitörleri (**-gliptin**)	**GLP-I** & **GIP** artışı insülin sekresyonu	**Nazofarenjit**	Oral
Amilin analoğu (**Pramlintid**)	**Mide boşalma hızı**nda **yavaş**lama Glukagonda azalma	**Pankreatit** Kilo Kaybı	**SC**

KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASINI ETKİLEYEN İLAÇLAR

KALSİYUM VE FOSFAT HOMEOSTAZININ HORMONAL DÜZENLENMESİ

PARATHORMON (PTH)

- PTH1 ve PTH2 olmak üzere G proteini kenetli reseptörleri (Gs ve Gq) vardır. Fosfolipaz D'yi de aktive edebilir.
- **Plazma Ca düzeyini** aşağıdaki şekilde **yükseltir**:
  - Böbrekten Ca geri emilimini arttırır, fosfor emilimini ise inhibe eder.
  - Kemikten Ca mobilizasyonunu (kemik rezorpsiyonunu) sağlar.
- Plasma Ca'u azaldıkça PTH artar.
- Böbrekte D vitamininin, biyolojik etkin şekli olan 1-25-dihidroksi D3 (kalsitriol) dönüşümünü uyarır. Anahtar enzim 1-alfa-hidroksilaz'dır.

İLGİLİ NOTLAR

Glimeprid bir sulfonilüredir ve notumuz çok net şekilde güzel bir tablo ile tüm antidiyabetik ilaçları göstermektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. I. Repaglinid – Pankreatik beta hücrelerinde K_{ATP} kanallarını kapatarak etki gösterir.
II. Glimepirid – Pankreatik beta hücrelerinde K_{ATP} kanal kompleksinde spesifik bir bölgeye (SUR) bağlanarak etki gösterir.
III. Eksenatid – Glukagon benzeri peptit-1 antagonisti olarak etki gösterir.
IV. Alogliptin – Dipeptidil peptidaz-4'ü inhibe ederek etki gösterir.
Yukarıdaki oral antidiyabetik ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) II ve III
C) Yalnız III
D) Yalnız IV
E) I, II ve IV

Doğru Cevap:E

Glimeprid bir sulfonilüredir ve notumuz çok net şekilde güzel bir tablo ile tüm antidiyabetik ilaçları göstermektedir.

İnsülin Preparatlarının Yan Etkileri



- **Hipoglisemi en sık** görülen yan etkidir.
- Orta düzeyde **kilo alımı**
- **Enjeksiyon yerinde lipodistrofi:** Lipoatrofi ve lipohipertrofi şeklinde görülür (insülinin lipojenik etkisine bağlı).
- Rekombinant insan insülinine karşı nadiren **alerjik reaksiyonlar** ve **görme bozuklukları** (birden bire gliseminin düşürülmesi ile gözde ozmotik dengenin bozulması sonucu) oluşturur.

İNSÜLİN DIŞI ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

- **Hem Tip1 hem de Tip2 DM'da subkutan** kullanılanlar: **İnsülin ve Pramlintid**
- Sadece **Tip2 DM'da subkutan** yolla kullanılan: **GLP-1 analogları**
- Diğer DM ilaçları sadece **Tip2 DM'da oral** yolla kullanılır.
- **İnsülin salgılatıcılar:** Sülfonilüre, Meglitinid, GLP-1 analogları (Glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır) , DPP-4

Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 200

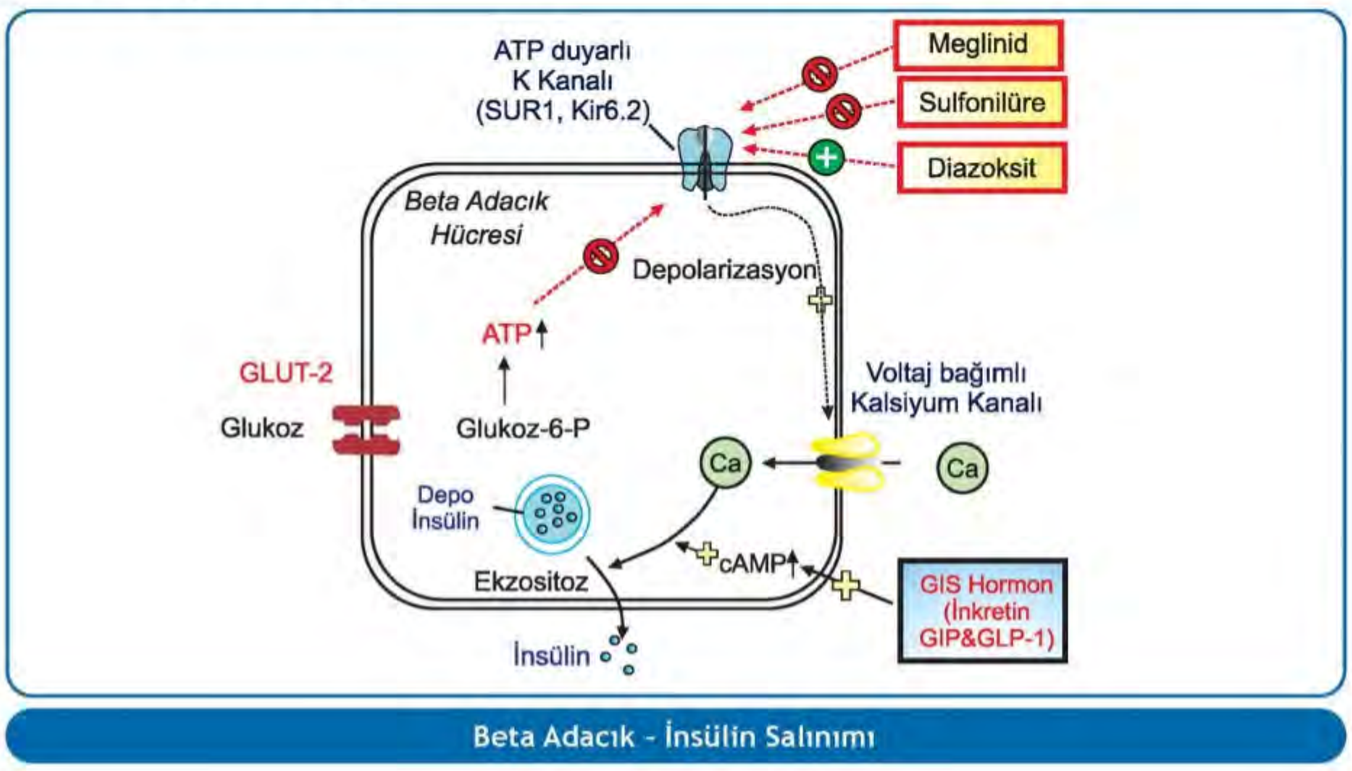
SÜLFONİLÜRE GRUBU İLAÇLAR

I. Jenerasyon sülfonilüre türevleri	II. Jenerasyon sülfonilüre türevleri (daha güçlüdürler)
• **Tolbutamid (en kısa etkili)** • **Klorpropamid** • **Tolazamid** • **Asetoheksamid**	• **Gliburid (Glibenklamid)**: En fazla hipoglisemi yapandır. Güçlü etkilidir. P gp nedeniyle plasental geçişi düşüktür ve **gebelerde kullanılabilir.** • **Glipizid:** En kısa etkilidir. • **Gliklazid:** Antiagregan etkisi vardır. • **Glimepirid:** En az hipoglisemi yapandır. Oldukça güçlüdür.



Etki Mekanizması

- **Pankreas beta hücrelerinde ATP bağımlı K^+ kanallarını bloke ederler, membran depolarizasyonu ve takiben insülin salıverilmesini** arttırırlar.
- I**. jenerasyon sulfonilüreler** II. jenerasyona göre daha çok yan etki oluştururlar, daha zayıf etkilidirler ve **nadiren kullanılırlar.**



Beta Adacık - İnsülin Salınımı

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. I. Repaglinid – Pankreatik beta hücrelerinde K_{ATP} kanallarını kapatarak etki gösterir.
II. Glimepirid – Pankreatik beta hücrelerinde K_{ATP} kanal kompleksinde spesifik bir bölgeye (SUR) bağlanarak etki gösterir.
III. Eksenatid – Glukagon benzeri peptit-1 antagonisti olarak etki gösterir.
IV. Alogliptin – Dipeptidil peptidaz-4'ü inhibe ederek etki gösterir.
Yukarıdaki oral antidiyabetik ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) II ve III
C) Yalnız III
D) Yalnız IV
E) I, II ve IV

Doğru Cevap:E

TEDAVİ

☑ **Diyet ve egzersiz**
☑ **Anti Hiperglisemik İlaçlar**

Diyabet tipi	Tedavi
Tip 1 DM	İnsülin, Pramlintid (+/-), Teplizumab*
Tip 2 DM	İnsülin, Diğer tüm antihiperglisemikler

Temel Bilimler 96. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 336

- **İnsülin sekresyon ve düzeyini artıranlar:**
  - ✓ **Sülfonilüreler (Gliburid, glipizid, gliklazid, glibenklamid vb.):**
    - ATP bağımlı potasyum kanalını kapatarak (hücreden potasyum çıkışını engeller) pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını arttırırlar (**en önemli etkileri**).
    - Uzun etkili oldukları için **hem açlık hem de tokluk kan şekeri** üzerine etki gösterirler.
    - Genel olarak en önemli yan etkileri **hipoglisemidir**.
    - **Kilo artışına** neden olabilirler.

      Böbrek **yetmezliğinde** ve/veya karaciğer **yetmezliğinde** oral antidiyabetikler genellikle **kullanılmazlar**. Bu hastalarda en uygun tedavi **insülindir**.

  - ✓ **Meglitidinler (Repaglinid, Nateglinid, Mitiglinid):**
    - Etki mekanizmaları sülfonilürelere benzerler (Bu nedenle bu iki ilaç grubu **kombine edilmemelidir**).
    - Hızlı insülin artışı yapmaları nedeni ile **öğünlerden hemen önce** alınırlar.
    - Kısa etkili oldukları için **tokluk kan şekeri** üzerine etki gösterirler.
- **Alfa-glukozidaz inhibitörleri (Akarboz ve miglitol):**
  - ✓ Glukozun bağırsaktan emilimini azaltırlar.
  - ✓ GİS yakınmalarına yol açarlar: **İshal, gaz, distansiyon** vb.
  - ✓ **Tokluk kan şekeri** üzerine etkilidirler.
- **İnsülin rezistansını azaltan ve insülin duyarlılığını artıranlar:**
  - ✓ **Biguanidler (Metformin):**
    - Herhangi bir kontrendikasyonu yoksa tip 2 DM tedavisinde **ilk tercih** ajandır.
    - AMP bağımlı protein kinazı aktive ederek etki gösterir.
    - **İnsülin duyarlılığını artırır.**
    - **Karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder** (en önemli etkisi) ve **karaciğerde glukoz üretimini azaltır**, periferik glukoz kullanımını hafif artırır.
    - Kilo açısından nötr olmakla birlikte GİS yan etkileri nedeni ile kilo kaybı sağlayabilir.
    - KVS olay gelişme riskini azaltır.
    - **Yan etkileri:**
      - En sık gastrointestinal yakınmalar görülür. (ishal, iştahsızlık, bulantı, metalik tat)
      - **Laktik asidoz** ise en önemli yan etkisidir.
      - Vitamin B12 eksikliği de görülebilir.
    - **Kontrendike olduğu durumlar:**
      - **Böbrek yetmezliği (GFR <30 mL/min)**
      - Anstabil konjestif kalp yetmezliği
      - Hepatik yetmezlik
      - Ciddi hipoksi (Kronik pulmoner hastalık, KOAH)
      - Asidoz
      - Akut miyokart infarktüsü
      - İntravenöz radyokontrast ilaç kullanımı
      - Cerrahi girişim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. I. Repaglinid – Pankreatik beta hücrelerinde K_{ATP} kanallarını kapatarak etki gösterir.
II. Glimepirid – Pankreatik beta hücrelerinde K_{ATP} kanal kompleksinde spesifik bir bölgeye (SUR) bağlanarak etki gösterir.
III. Eksenatid – Glukagon benzeri peptit-1 antagonisti olarak etki gösterir.
IV. Alogliptin – Dipeptidil peptidaz-4'ü inhibe ederek etki gösterir.
Yukarıdaki oral antidiyabetik ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) II ve III
C) Yalnız III
D) Yalnız IV
E) I, II ve IV

Doğru Cevap:E

✓ **Thiazolidinedionlar (Rosiglitazon ve pioglitazon):**

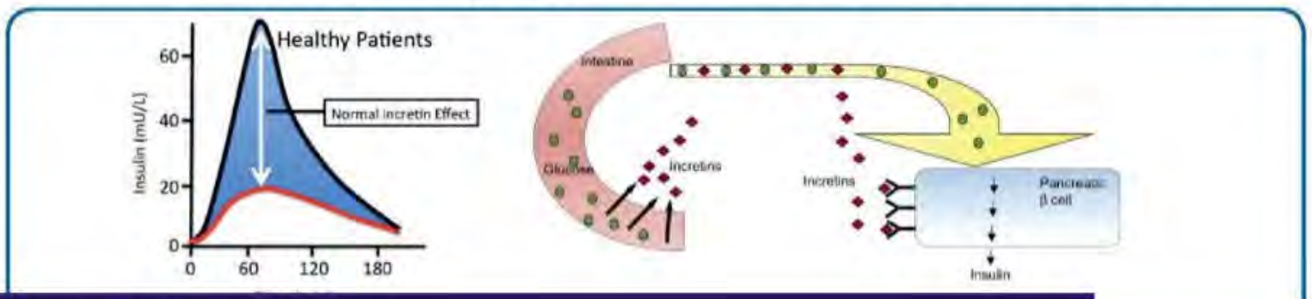
- **PPARγ reseptör (peroxisome proliferator-activated receptor γ) agonisti**dirler.
- **Kas** ve **yağ dokusunda** insülin duyarlılığını artırarak etki gösterirler.
- Yağlı karaciğer hastalığı ve polikistik over sendromu (ovülasyon indüksiyonu) tedavilerinde kullanılabilir.

Thiazolidinedionların yan etkileri

- Sıvı-tuz retansiyonu
- Hematokritte azalma (anemi)
- Periferik ödem
- Konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme
- Kilo artışı
- Postmenopozal kadınlarda osteoporoz/kemik kırık riskinde artış
- Mesane kanseri riskinde artış (Pioglitazon)

Kilo artışına neden olan antidiyabetik ilaçlar	Kilo kaybı sağlayan antidiyabetik ilaçlar
• Sülfonilüreler • Glitazonlar • İnsulin	• GLP 1 analogları • SGLT2 inhibitörleri • Amilin analoğu (pramlintid) • Metformin **(nötr/kilo kaybı)**

- **İnkretinler:** Oral glikoz alımını takiben bağırsaklardan (L-hücrelerinden) salınan **GLP-1** (glucagon like peptid) ve **GIP** (gastric inhibitor peptid) olarak bilinir.
  - ✓ **Glukozun insülin salgılatıcı etkisini arttırır**, ayrıca glukagonu da baskılar.
  - ✓ İnkretinler **dipeptidil peptidaz IV (DPP IV)** enzimi tarafından hızla yıkılır, bu nedenle yarı ömürleri kısadır.



Temel Bilimler 96. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 337

✓ **İnkretin mimetikler / GLP-1 analogları / GLP-1 reseptör agonistleri (Eksenatid, Liraglutid, Albiglutid, Dulaglutid, Liksisenatid, Semaglutid vb.):**

- Glukoz bağımlı insülin salınımı **arttırır,** glukagon salınımını **baskılar.**
- Glukoza bağımlı etki gösterdikleri için **hipoglisemiye sebep olmazlar.**
- Pankreas β hücrelerinde apopitozu engellerler (β hücre rezervini korur).
- Santral etki ile **iştahı baskılarlar**. Mide boşalmasını **yavaşlatırlar**. **Kilo kaybı** sağlarlar. (**Liraglutid ve Semaglutid obezite tedavisinde** kullanılır)
- **Liraglutid ve Semaglutid,** KVS olayları ve diyabetik nefropati riskini azaltır.
- Bu ilaçlar genel olarak **subkütan** kullanılırlar (Semaglutid ise mideden emilebilir ve oral kullanılabilir)
- **Yan etki:** Pankreatit, retinopatide kötüleşme
- **Tiroid medüller kanser ve multiple endokrin neoplazi tip 2**'de kontrendikedir.

Temel Bilimler 96. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 337

✓ **DPP – IV (dipeptidil peptidaz - IV) inhibitörleri (Vildagliptin, sitagliptin, saksagliptin, linagliptin vb.)**

- Endojen inkretinlerin (GLP-1, GIP) yıkılmasını önlerler.
- Oral kullanılırlar.
- **Kilo açısından nötr** etkilidirler.
- **Linagliptinin,** KBH'da doz ayarlanmasına gerek yoktur.

DDP-4 inhibitörleri ve GLP-1 agonistleri **kombine olarak kullanılmamalıdır.** Çünkü GLP-1 agonistleri, DPP-4 tarafından parçalanmaya karşı dirençlidir. Dahası her iki grubun gastrointestinal ve pankreatit gibi yan etkileri benzer olup, kombinasyonda risk artabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Aşağıdakilerden hangisi progestinlerin klinikte kullanım endikasyonları arasında yer almaz?

A) Kontrasepsiyon
B) Gebeliğin medikal sonlandırılması
C) Endometriyozis
D) Dismenore
E) Endometriyal hiperplazinin önlenmesi

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

ANTİPROGESTİNLER VE PROGESTİN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

Temel Bilimler 97. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 191

Mifepriston:

- **Progesteron reseptör modülatörüdür.** Belli durumlarda bir miktar agonistik etkinliğe sahip olabilse de, esasen her iki progesteron reseptörü için de kompetetif antagonist olarak etki eder.
- **Gebeliği sonlandırma** için kullanılır.



Ulipristal:

- **Selektif progeston reseptör modülatörüdür. (Progesteron reseptör parsiyel agonisti)**
- Zayıf glukokortikoid antagonistidir.
- **Acil kontrasepsiyonda** kullanılır. Korunmasız ilişkiden sonra 72 saate kadar etkilidir.



ÖSTROJEN VE PROGESTİNLERİN TERAPÖTİK KULLANIMI

Hormonal Kontrasepsion



- **Kombine preperatlar**: Bir östrojen (genellikle **etinil östradiol**) ve progestin (örneğin **norelgestromin** veya **etonogestrel**) içeren kombinasyonlar LH ve FSH düzeylerini baskılayarak ovülasyonu önlerler.



- **Yalnız progestin içerenler: noretindron, norgestrel, etonorgestrel, medroksiprogesteron** gibi preperatlar servikal mukusu kalınlaştırır ve sperm penetrasyonunu bozar.



- **Kombine oral kontraseptiflerin istenmeyen etkileri:** Hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, inme, venöz tromboz ve emboli, hepatosellüler ve servikal kanser, yüksek dozlarda glukoz toleransında ve lipid profilinde bozulma, depresyon
- **Kombine oral kontraseptiflerin kontrendikasyonları**: Tromboembolik hastalık, serebrovasküler hastalık, miyokart enfarktüsü, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi; bilinen ya da şüpheli meme kanseri, kadın üreme yolu karsinomu; anormal, tanı konmamış vajinal kanama; bilinen ya da şüpheli gebelik; geçmiş ya da mevcut karaciğer tümörleri ya da karaciğer işlev bozukluğu
- Kombine oral kontraseptifler özellikle 6 aylık kullanım süresi içinde over ve endometriyum kanseri sıklığını anlamlı olarak azaltır. İki yıllık kullanımda %50 oranında azalma tanımlanmıştır. Over kistleri ve memenin fibrokistik hastalığında da azalma izlenir.

Postkoital Kontrasepsion



- Ulipristal
- Mifepriston
- Konjuge östrojenler
- Etinil östradiol
- Dietilsitilbesterol
- L-norgestrel (daha etkili)
- Bakırlı RIA (daha etkili)

Ovülasyonun İndüksiyonu

İnfertilite tedavisinde kullanılanlar:

- Klomifen
- Aromataz inhibitörleri (letrozol gibi)
- Gonadotropinler

İLGİLİ NOTLAR

Mifepriston antiprogestin olup gebeliği sonlandırmada kullanılır. Öyleyse progestinler gebeliği sonlandırmada kullanılmaz aksine gebeliğin devamını sağlarlar.

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Aşağıdakilerden hangisi progestinlerin klinikte kullanım endikasyonları arasında yer almaz?

A) Kontrasepsiyon
B) Gebeliğin medikal sonlandırılması
C) Endometriyozis
D) Dismenore
E) Endometriyal hiperplazinin önlenmesi

Doğru Cevap:B

Progesteronlar gebeliğin sonlandırılmasından öte preterm eylemin önlenmesi için kullanılmaktadır.

Tanı

- Kesin tanı için **uterin kontraksiyonlar** (20 dk.da 4 veya 60 dk.'da 8 adet), **servikal açıklık** (1 cm.'den fazla) ve **servikal silinme** (%80 ve üstü) olması gereklidir.
- Diğer bir yaklaşım ultrasonografi ile **servikal kanal uzunluğunun** ölçülmesidir. 24. gebelik haftasında >35 mm olması normal iken; <25 mm ise servikal uzunluk kısalmıştır. Ultrasonda serviksin huni şeklinde görülmesi (**funneling**) preterm eylemin habercisidir.

Temel Bilimler 97. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 284

Proflaksi

- Seçilmiş hastalarda proflaksi başarılı olabilir. Bu amaçla **progesteron** veya **servikal serklaj** kullanılabilir.
  - ☑ Spontan preterm doğum öyküsü olan gebelerde 16-36 hafta arasında progesteron İM veya vajinal yolla verilebilir.
  - ☑ Servikal uzunluğu <25 mm olan ve preterm doğum öyküsü olan hastalarda ise progesterone ek olarak servikal serklaj uygulanmalıdır.

Tedavi

- **Tokolitik ajanlar;** gebelik süresini anlamlı bir şekilde uzatmamaktadırlar ve geçici olarak uterin kontraksiyonları durdurarak kortikosteroidlerin etki edebilmesi için 48 saat zaman kazandırma amacıyla kullanılmaktadırlar.
- Rutin antibiyotik kullanımının preterm eylem tedavisinde yeri yoktur.

Preterm eylem tedavi yaklaşımı

Gestasyonel yaş	Tedavi
34. hafta ve üstü	• Fetal monitörizasyonla doğum takibi • 34-37 hafta arasında; Daha önce yapılmadı ise kortikosteroid
24 ile 33. haftalar arası	• Grup B streptokok profilaksisi • Kortikosteroid • 24-31 hafta arasında; nörokoruma amacıyla magnezyum sülfat (doğum planlanıyorsa) • Tokoliz
24. haftanın altı	• Gebelik sonlandırılır

Tokolitikler ve maternal fetal etkileri

Tokolitikler	Maternal etki	Fetal etki
MgSO4 *(E-14)*	• Hipermagnesemi • Pulmoner ödem • Kardiak arrest • Sıcak basması • Diplopi	Serebral palsiden koruyucudur **(24-31. haftalar arasında nöroprotektiftir)**
Ca kanal blokerleri (Nifedipin)	• Yok	• Güvenilir
Pg inhibitörleri (İndometazin) *(N-16)*	• Oligohidramnios	• Duktus arteriozusun kapanması • Nekrotizan enterokolit • İntraventriküler kanama
Beta-mimetikler (Ritodrin, Terbutalin) *(N-92, E-13)*	• Sodyum ve su tutulumu • Hipokalemi • Volüm yüklenmesi • Pulmoner ödem • Kardiak aritmi • Myokardial iskemi • Maternal sepsis • Hiperglisemi	• Miyokardiyal nekroz
Oksitosin antagonisti (Atosiban)	• Yok	• Neonatal morbidite artışı

- Oral terbütalinin tokolitik etkisi yoktur.
- Beta mimetikler glukoz regülasyonunu bozduklarından diyabetiklerde tercih edilmemelidirler *(E-13)*.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdaki antikoagülan ilaçlardan hangisinin antidotu yoktur?

A) Heparin
B) Fondaparinuks
C) Dabigatran
D) Varfarin
E) Rivaroksaban

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİNLER (DMAH)

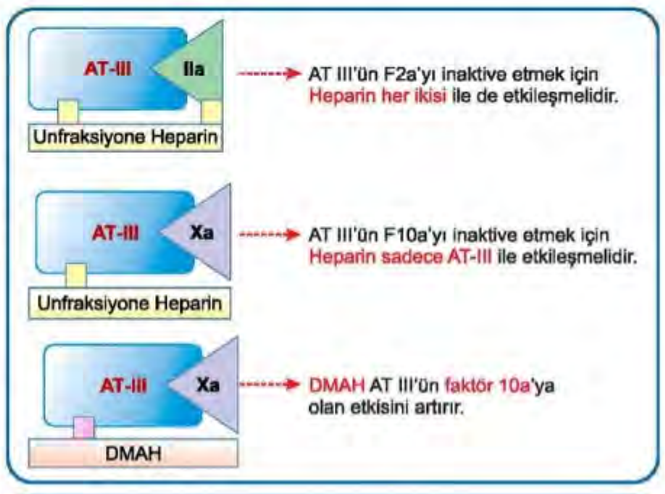
- **Enoksiparin**
- **Fraksiparin**
- **Dalteparin**
- **Tinzaparin**
- **Ardeparin**
- **Nadroparin**
- **Reviparin**
- **Fondaparinuks**



- DMAH ve fondaparinuks, **heparin** gibi **antitrombin III aktivitesini artırıp** koagülasyon faktörlerini inihibe ederek etki gösterirler.
- Heparin faktör IIa ve Xa'yı eşit oranda inhibe ederken; **DMAH'ler faktör Xa**'yı **IIa**'ya göre **2-3 kat fazla inhibe ederler**.
- **Fondaparinuks** ise sadece **faktör Xa inhibisyonu** oluşturur.
- **Etkinlikleri anti-Xa aktivite testi ile değerlendirilir**.
- Ağır heparinden göre "farklı olarak" aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) uzatmazlar.

Farmakokinetik

- **1° kinetiğe göre yıkılır** ve **yarılanma ömürleri doz bağımsızdır.**
- **Yarı ömrüleri daha uzun olup** kullanımları da daha kolaydır (Subkütan uygulanırlar). (Örnek: İdraparinuks, hipermetillenmiş fondaparinukstur. İdraparinuksun $t_{1/2}$'si 80 saattir ve haftada tek doz subkutan kullanılır).
- Böbrekten atılırlar.
- Günde daha az dozlama ihtiyaç gösterirler.
- Doz ayarlamasına ve **rutin etkinlik testlerine ihtiyaç göstermezler**.
- Trombositopeni, tromboz ve **kanama** gibi **yan etkileri heparine göre daha az oluştururlar**. Antikoagülan



Temel Bilimler 100. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 156

Parenteral antikoagülanlar			
	Heparin	DMAH	Fondaparinuks
Plazma $t_{1/2}$	**1 saat**	**4 saat**	**17 saat**
Molekül ağırlığı	15000	5000	1500
Eliminasyon	**Retiküloendotelyal sistem**	**Böbrek**	**Böbrek**
Antidot	Protamin sülfat	Protamin sülfat (kısmen)	Yok
Trombositopeni	<%5	<%1	<%1
Biyoyararlanım	30	90	100
Gebelikte kullanım	**Güvenli**	**Güvenli**	**Güvenli**
Etkinlik testi	a PTT	Anti Xa aktivite testi	Anti Xa aktivite testi
Faktör Xa / faktör IIa İnhibisyon oranı	**1**	**2-3 / 1**	**Sadece faktör Xa inhibisyonu oluşturur**

(Genel cerrahi kaynaklarında ise DMAH'ların antidotu bulunmamaktadır).

İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdaki antikoagülan ilaçlardan hangisinin antidotu <u>yoktur</u>?

A) Heparin
B) Fondaparinuks
C) Dabigatran
D) Varfarin
E) Rivaroksaban

Doğru Cevap:B

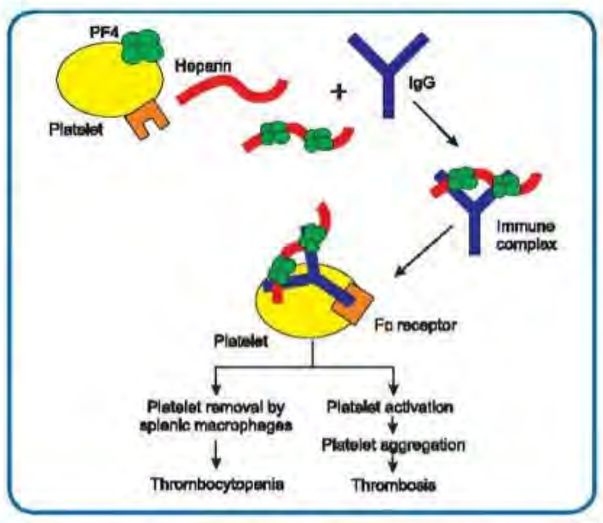
☑ **Heparin**

- Heparin **antitrombin**'i **aktive** eder, antitrombin de **Faktör 2** ve **Faktör 10** başta olmak üzere birçok koagülasyon faktörünü inhibe eder.
- Heparinin etkisini **monitörizasyon** için **aPTT** veya **Anti-Faktör Xa düzeyi** kullanılır.
- **Anti faktör Xa düzeyi:**
  - ✓ Hastanın plazmasına standart bir miktar **faktör Xa** ve (faktör Xa ile metabolize edilen ve sonuçta renki bir madde açığa çıkaran) **kromojenik substrat** eklenir.
  - ✓ Oluşan renk ne kadar fazla ise o kadar çok faktör Xa aktivitesi var (yani heparin dozu da bir o kadar düşük) demektir.

Temel Bilimler 100. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 058

- ✓ t parçalanamaz ve renk oluşmaz.
- Xa aktif kalır, substratı parçalar ve renkli bir ürün oluşur.

- **Yan etkileri**
  - ✓ **Kanama (en sık)**: Antidotu **protamin sülfat**tır. Her **100 ünite** heparin için 1 mg protamin sülfat verilir.
  - ✓ Osteoporoz (kemik yapımı ↓, kemik yıkımı ↑)
  - ✓ Hiperkalemi (aldosteron sentaz inhibisyonu)
  - ✓ İzole trombositopeni
  - ✓ **HIT sendromu (heparin ilişkili trombositopeni)**
    - ➢ Patogenezde **heparin/platelet faktör 4 kompleksine** karşı gelişen IgG tipi antikorlara bağlı intravasküler trombosit aktivasyonu rol oynar.
    - ➢ Sonuçta **trombositopeni** ve **arteriyel** ve/veya **venöz tromboz**lar gelişir.



HIT sendromunun ilaç ilişkili diğer trombositopenilerden farkları

- Trombositopeni ciddi değildir ($< 20.000/m^3$ olması beklenmez).
- Kanamadan ziyade trombozla ilişkilidir.

- ➢ Genellikle tedavinin 5-14. günlerinde görülür. Son 100 gün içinde heparin kullanan hastalarda daha erken de gelişebilir.
- ➢ Tanısında **heparin/platelet faktör 4 antikoru (en duyarlı)** veya **serotonin salınım testi (en özgün)** kullanılır.

HIT - 4T skoru

- **T1 →Trombosit düşüşü:** >%50 düşüş ve >20.000 /mm^3
- **T2 →Timing:** Heparinden 5-14 gün sonra
- **T3 →Tromboz:** Yeni tromboz veya cilt nekrozu
- **T4 →Trombositopeninin diğer sebepleri:** YOK

- ➢ Tedavide derhal heparin (klasik veya düşük moleküler ağırlıklı heparin) kesilir. Esas korkulan tromboz olduğu için mutlaka başka bir antikoagülan verilir:
  - **Direkt trombin inhibitörleri:** Hirudin, bivaluridin, lepuridin ve argatroban
  - **İndirek FXa inhibitörü:** Fondaparinuks (Antikorlarla etkileşmez).
  - **Yeni oral antikoagülanlar:** Dabigatran, rivaroksaban vb
- ➢ Antikoagülan tedavide tek başına **varfarin** verilmesi trombozu arttıracağı ve cilt nekrozu tetikleyebileceği için **önerilmez** (protein C ve S daha daha da azalır).
- ➢ Profilaktik trombosit süspansiyonu **verilmez** (sadece kanama varsa verilir).
- ➢ HIT gelişen hastalarda heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin yaşam boyu bir daha **verilmemelidir**.

Trombositopeniye rağmen tromboz yapabilen durumlar

- Heparin ilişkili trombositopeni
- Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler (DİK, HÜS, TTP)
- Paroksismal noktürnal hemoglobinüri
- Anti fosfolipid antikor sendromu
- Vaskülitler (SLE vb)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdaki antikoagülan ilaçlardan hangisinin antidotu yoktur?

A) Heparin
B) Fondaparinuks
C) Dabigatran
D) Varfarin
E) Rivaroksaban

Doğru Cevap:B

16054 ve 16055 numaralı referanslara baktığımızda seçeneklerdeki 4 ilacın antidotu olduğunu açıkça görmekteyiz

Aşı ile ilişkili immün trombositopeni (Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia - VITT)

- **Tanı kriterleri**
  - ✓ Semptomların başlamasından 4 ila 42 gün önce yapılan COVID aşısı
  - ✓ Alışılmadık bir yerde venöz veya arteriyel tromboz (genellikle serebral veya abdominal)
  - ✓ Trombositopeni (trombosit sayısı < 150.000/mm³)
  - ✓ Platelet faktör 4'e karşı gelişen antikor
  - ✓ Belirgin derecede yükselmiş D-dimer (normalin üst sınırının 4 katından fazla)
- **Tedavi:** IVIG

☑ **Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH)**

- Heparin gibi **antitrombini aktive** eder.
- **Etkinliği:** Faktör 10 > Faktör 2
- **Gebelerde:** Güvenli
- Heparinden üstünlükleri:
  - ✓ Kanama riski **daha az**
  - ✓ HIT riski **daha az**
  - ✓ Osteoporoz riski daha az
  - ✓ Biyoyararlanım **daha iyi**, yarı ömrü **uzun**
  - ✓ **Daha tahmin edilebilir** antikoagülan etki
  - ✓ Tedavi için her zaman monitörizasyon ve hastanede yatmaya **gerek yok**
- Monitörize edilecekse **anti-Faktör Xa düzeyi** bakılır. (aPTT üzerine etki minimal)
- Şu durumlarda a**nti-Faktör Xa düzeyi** bakılmalıdır: Böbrek yetmezliği (GFR < 30), obezite, gebelik

☑ **Varfarin**

- Oral kullanılan vitamin K antagonistidir. Vitamin K bağımlı faktörlerinin **(FII, FVII, FIX, FX, protein C ve S)** karboksillenmesini engelleyerek aktivitelerini azaltır.
- Varfarinin antikoagülan etkisi 2-3 gün sonra başlar (eskiden üretilmiş olan koagülasyon faktörleri nedeni ile) bu yüzden en az ilk 5 gün varfarin mutlaka bir parenteral antikoagülan (heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin vb) ile birlikte kullanılmalıdır.
- Mo
- **Ya**
  - ✓
  - ✓ Gebelerde **kontrendikedir (Teratojen):** Fetüste kanama, nazal hipoplazi ve SSS anomalilerine neden olabilir.
  - ✓ **Cilt nekrozu**
    - Özellikle **Protein C** ve **S eksikliğinde**, tedavinin 2-5. gününde görülür.
    - Protein C ve S, vitamin K bağımlıdır; varfarin tedavisinin hemen başında hızla azalırlar ve paradoksik olarak koagülan etki baskın hale gelir. (Tedavinin ilk günlerinde varfarin ile beraber parenteral antikoagülan

Temel Bilimler 100. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 059

- Antidotları; vitamin K, taze donmuş plazma (TDP) ve protrombin kompleks konsantresi (PCC)'dır.

Varfarine Bağlı INR Yüksekliğine Yaklaşım

- **PCC (tercihen)/TDP**, ancak varfarine bağlı ciddi kanama durumunda INR'ye bakılmaksızın verilir.
- Diğer INR yüksekliklerinde ise (<10) **doz atlanır** ve/veya (>10) **vitamin K** verilir.

☑ V

- da verildikten sonra etkinlik hızlı başlar.

Temel Bilimler 100. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 059

Mekanizma	Direkt trombin inhibisyonu	Faktör Xa inhibisyonu
İlaç	DabigaTRan	RivaroXaban ApiXaban EdoXaban
Antidot	İdarusizumab	AndeXanet alfa
	Ciraparantag (**ortak** antidot)	

Varfarinin, YOAK'lara üstün olduğu durumlar:

- Valvüler (protez kapak, ciddi mitral stenoz) atrial fibrilasyon
- Antifosfolipid antikor sendromu

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza *Referans*

DAHİLİYE

Şampiyonların Notu



Sonbahar 2026	Dahiliye'de ➤ **19**/22 soruya	200 soruda ➤ **74** soruya
	39, 131, 135, ve 144 - Dahiliye sorusu olarak değerlendirildi.	
	106 - Kadın Doğum, 115 - Küçük Stajlar, 117 - Mikrobiyoloji sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	Dahiliye'de ➤ **17**/22 soruya	200 soruda ➤ **66** soruya
Sonbahar 2025	Dahiliye'de ➤ **22**/24 soruya	200 soruda ➤ **71** soruya

referans olmuştur.

SpeeTUS Kamp Notu



Sonbahar 2026	Dahiliye'de ➤ **16**/22 soruya	200 soruda ➤ **65** soruya
	39, 131, 135, ve 144 - Dahiliye sorusu olarak değerlendirildi.	
	106 - Kadın Doğum, 115 - Küçük Stajlar, 117 - Mikrobiyoloji sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	Dahiliye'de ➤ **16**/22 soruya	200 soruda ➤ **57** soruya
Sonbahar 2025	Dahiliye'de ➤ **19**/24 soruya	200 soruda ➤ **61** soruya

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101. Nörobruselloz tanısı alan 35 yaşındaki erkek hastanın öz geçmişinde seftriakson alerjisi olduğu tespit ediliyor.
Bu hasta için aşağıdaki tedavi yaklaşımlarından hangisinin tercih edilmesi <u>en uygundur</u>?

A) Streptomisin + Rifampisin + Doksisiklin
B) Trimetoprim-sulfametoksazol + Siprofloksasin + Gentamisin
C) Penisilin G + Rifampisin + Klindamisin
D) Gentamisin + Rifampisin + Doksisiklin
E) Trimetoprim-sulfametoksazol + Rifampisin + Doksisiklin

Doğru Cevap: E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 101. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 547

Tedavi:

- **Erişkinler:** Aşağıdaki iki kombinasyondan birisi kullanılır.
  - İlk tercih: Altı hafta **doksisiklin + rifampisin**
  - Alternatif: Altı hafta **doksisiklin + 2 – 3 hafta streptomisin** ya da **7-10 gün gentamisin**
- **Sekiz yaştan küçük çocuklar:** Altı hafta ko-trimoksazol + 7-10 gün gentamisin veya 2-3 hafta streptomisin; alternatif olarak altı hafta ko-trimoksazol + rifampisin (Tablo-43)
- **Gebeler:** Altı hafta rifampisin ve ek olarak 4-6 hafta ko-trimoksazol
- **Kazara iğne batması ya da konjunktival temas sonucu aşı inokülasyonu:** Altı hafta klasik tedavi
- İnsanlara uygulanabilir bir aşısı bulunmamaktadır.

Tablo-43: Brusellozda tedavi seçenekleri

YAŞ VE HASTALIK DURUMU	ANTİMİKROBİYAL
≥ 8 yaş	• Doksisiklin + rifampisin veya • Doksisiklin + streptomisin veya • Doksisiklin + gentamisin
<8 yaş	• Rifampisin + ko-trimoksazol
Menenjit, osteomiyelit, endokardit	• Seftriakson + doksisiklin + rifampisin • Ko-trimoksazol + doksisiklin + rifampisin

Komplikasyonlar:

- **İskelet sistemi:** Başta *Brucella melitensis* enfeksiyonu olmak üzere, brusellozda karşılaşılan en sık (>%40) lokal enfeksiyon ve komplikasyon grubudur. Artralji, artrit, spondilit, sakroileit, osteomiyelit, tenosinovit ve bursit başlıcalarıdır
- **Gastrointestinal sistem:** *Brucella abortus* **granülomatöz**, *Brucella melitensis* **diffüz hepatite**; *Brucella suis* ise **kronik karaciğer apsesine** neden olur. Sarılık beklenen bir gelişme değildir.
- **Genitoüriner sistem:** Tek taraflı **epididimo-orşit** gelişebilir.
- **Sinir sistemi:** *Brucella melitensis* enfeksiyonlarında %5 nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Başlıcaları; menenjit, meningoensefalit, miyelit, serebellar ataksi, radikülit, mikotik anevrizmalar, beyin ve epidural apseler, parezi, parestezi, Guillain-Barré sendromu, deliryum, depresyon ve çeşitli nöritlerdir. Menenjit olgularında BOS profili aseptik paterndedir.
- **Kardiyovasküler sistem:** Bruselloz nedenli ölüm olasılığı %1'in altındadır. **En sık (%85) ölüm nedeni, aort kapak endokarditidir**.

TULAREMİ:

Etken:

- Sadece kuzey yarımkürede görülen tularemi hastalığının etkeni *Francisella tularensis*'tir. Çok küçük, zorunlu aerop, gram negatif kokobasillerdir.
- Defibrine **tavşan kanı** ve **sistein** içeren **Francis besiyerinde** veya sistein eklenmiş Tamponlanmış Tıbbi Karbonlu Maya Ekstreli Agar (B-CYEA) ya da Çikolatamsı Agar besiyerinde, >3 günde üretilebilir.

Patogenez:

- Hayvanlar, özellikle de **yaban tavşanları** gibi kemiriciler arasında artropodlarla yayılır.
- Çok az sayıda (ör. 10 tane) bakterinin bütünlüğü bozulmuş deriye teması bulaş için yeterlidir.
- İnsanlara başlıca bulaş yolları:
  - Enfekte hayvanların kirlettiği besinlerle,
  - Direkt kontakt ile,
  - Vektör kenelerle,
  - İnhalasyon ile de bulaşır. Laboratuvar çalışmalarında **biyogüvenlik düzeyi III** kabinler kullanılır.
  - **İnsandan insana bulaş gösterilmemiştir**.
- Bakteri, **fagozom kesesini eriterek fagozom-lizozom füzyonundan kaçınabilme** ve sitoplazmaya geçebilme yeteneğine sahiptir. Dolayısıyla makrofaj, nötrofil ve epitel hücrelerinin sitoplazmalarında üreyebilen **intrasellüler bir bakteridir**.

Klinik Özellikler:

- Kuluçka süresi 2-10 gündür. Başlıca klinik formları şunlardır:
  - **Ülseroglandüler hastalık: En sık karşılaşılan** (>%50) klinik formdur. **Yüksek ateş (en sık semptom)**, apse formasyonu, genelde ellerden bulaştığı için aksiller LAP gelişimi ve fistülleşme görülür. **Akut süpüratif bir lenfadenittir**.
  - **Glandüler form:** Sadece süpüratif lenfadenit gelişir.
  - **Orofaringeal form:** Eksüdatif farenjit ve süpüratif servikal lenfadenit vardır.
  - **Tifo benzeri (septik) form:** Lenfadenitsiz formdur.
  - **Okülo-glandüler form:** Göz lezyonuna süpüratif lenfadenit eşlik eder.
  - **Atipik pnömoni:** Biyolojik silah ajanıdır (Tablo-44).
  - **Gastrointestinal hastalık**

Tablo-44: Biyolojik savaş nedenli hastalıklar (CDC)

KATEGORİ A	KATEGORİ B	KATEGORİ C
• Şarbon • Botulizm • Veba • Çiçek hastalığı • Tularemi • Viral hemorajik ateşler	• Bruselloz • Ruam • Q humması • Epsilon ve risin toksinleri • Stafilokok enterotoksin B	• Renal sendromlu hemorajik ateş • Çoklu dirençli tüberküloz • Nipah virüs enfeksiyonu • Kene kaynaklı ensefalit • Kene kaynaklı hemorajik ateş • Sarı humma

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101. Nörobruselloz tanısı alan 35 yaşındaki erkek hastanın öz geçmişinde seftriakson alerjisi olduğu tespit ediliyor.
Bu hasta için aşağıdaki tedavi yaklaşımlarından hangisinin tercih edilmesi <u>en uygundur</u>?

A) Streptomisin + Rifampisin + Doksisiklin
B) Trimetoprim-sulfametoksazol + Siprofloksasin + Gentamisin
C) Penisilin G + Rifampisin + Klindamisin
D) Gentamisin + Rifampisin + Doksisiklin
E) Trimetoprim-sulfametoksazol + Rifampisin + Doksisiklin

Doğru Cevap: E

AMİNOGLİKOZİDLER

• **Streptomisin** • **Neomisin** • **Amikasin** • **Gentamisin** • **Kanamisin**	• **Tobramisin** • **Sisomisin** • **Netilmisin** • **Paromomisin**

Etki Mekanizması

- Aminoglikozidler ribozomal proteinlerin **30S** subünitine irreversibl bağlanarak protein sentezini baskılarlar.
- Streptomisin dışında aminoglikozidler **50S**'e de bağlanırlar. (Kayaalp Farmakoloji)
- Bağlanma sonucunda peptit zincirin başlangıç kompleks oluşturması engellenir.
- Bakterilerde **mRNA yanlış okunur** ve **nonfonksiyonel proteinler** üretilir.

Direnç Gelişimi

- Transferaz enzimi aminoglikozitleri inaktive eder.
- **Adenilasyon, asetilasyon** ve **fosforilasyon** yoluyla da enzimatik olarak inaktive edilir.

Farmakokinetik

Absorbsiyon

- Lipofilik olmadıkları için gastrointestinal sistemden oral olarak emilimleri çok azdır.
- **Genellikle intramusküler ve intravenöz** yolla kullanılırlar.

Klinik Bilimler 101. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 346

Dağılım

- Aminoglikozidler **yüksek** oranda **polarite** gösteren bileşiklerdir.
- İnflamasyon olmadığı sürece **santrale ve göze** geçişleri hemen hemen **hiç yoktur.**
- **Menenjit tedavisinde nadiren intratekal / intraventriküler** kullanılabilirler.

Metabolizma

- **%90 oranında böbreklerden** glomerüler filtrasyonla atılırlar.
- Streptomisin en fazla safrayla atılan aminoglikozittir.

Klinik Kullanım

- Aminoglikozidler genellikle **gram negatif aerob** bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklerdir.
- Membranı oksijen bağımlı aktif transport ile geçtikleri için **anaerob etkinlikleri yoktur.**
- **Beta laktam** grubu antibiyotiklerle ve vankomisin ile **kombine** kullanım **etkinliklerini arttırır.**
- Bakterileri **konsantrasyon bağımlı** olarak öldürürler. Aynı zamanda **post-antibiyotik** etkileri de mevcuttur.
- Aminoglikozidleri bölünmüş dozlar yerine, **tüm dozları günde tek sefer** uygulamak **toksisitelerini azaltırken**, etkinliklerini değiştirmez.

Aminoglikozidlerin etki spektrumu

Etkili	Etkisiz
• **Gram (-) çomak** • **Pseudomonas aeruginosa** • **Klebsiella pneumonia** • Serratia marcescens • Proteus mirabilis • Francisella tularensis (gentamisin) • Brucella (gentamisin+ doksisiklin) • Yersinia pestis / Yersinia enterocolitica • **Gram (+) kok** • Enterokok* • Streptococcus agalactiae*	• **Anaerob bakteriler**

***Beta laktam antibiyotiklerle sinerjist** etki için kullanılabilir. **Ampisilin + gentamisin**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101. Nörobruselloz tanısı alan 35 yaşındaki erkek hastanın öz geçmişinde seftriakson alerjisi olduğu tespit ediliyor.
Bu hasta için aşağıdaki tedavi yaklaşımlarından hangisinin tercih edilmesi <u>en uygundur</u>?

A) Streptomisin + Rifampisin + Doksisiklin
B) Trimetoprim-sulfametoksazol + Siprofloksasin + Gentamisin
C) Penisilin G + Rifampisin + Klindamisin
D) Gentamisin + Rifampisin + Doksisiklin
E) Trimetoprim-sulfametoksazol + Rifampisin + Doksisiklin

Doğru Cevap: E

Notumuz doksisiklin + rifampisin ifadesi ile seçenekleri 3'e indiriyor. Ancak vaka bir nörobrucelloz olduğundan ve streptomisin ile gentamisin gibi aminoglikozidler santrale geçemediğinden geriye tek doğru seçeneğimiz kalıyor.

Klinik Bilimler 101. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 347

347

Streptomisin

- Tetrasiklin ile kombine **veba tularemi ve bruselloz** tedavisinde kullanılır. Dar spektrumludur.
- **Brusella tedavisi, streptomisin + doksisiklin** veya **rifampin** + doksisiklin'dir.
- Hasta gebe ise rifampin + **trimetoprim sülfometoksazol** kullanılır.

Gentamisin

- **Serratia** tedavisinde **en güçlü** aminoglikoziddir.

Tobramisin

- **Antipsödomonal** etkinliği **en yüksektir.** Pseudomonas pnömonisinde **inhaler yolla** kullanılabilir.

Amikasin

- **Transferaz,** adenilaz, asetilaz ve fosforilaz enzimleri yoluyla inaktive edilmeye **en dirençli aminoglikozittir**.
- **En geniş spektrumludur.** Çoklu ilaç dirençli tüberkülozda kullanılır. Amikasin ve tobramisin; inhaler yolla da kullanılabilen aminoglikozid preparatlarıdır. İnhale amikasin lipozom süspansiyonu, tedaviye dirençli MAC (Mycobacterium avium complex) için ek tedavi olarak önerilmektedir.

Plazomisin

- **Grubun diğer üyelerine oranla** gram negatif basillere (örneğin, P aeruginosa) karşı gerekli **MIC değeri 2-4 kat daha düşüktür.**
- Günde tek doz kullanılır. Plazomisin, piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir aminoglikozid preparatıdır.
- Amikasin ve plazomisin; çoklu ilaca dirençli gr(-) bakterilere karşı en etkili aminoglikozidlerdir.

Neomisin

- Kısıtlı oral kullanımı mevcuttur. Neomisin parenteral kullanımda son derece toksiktir.
- Neomisin **cerrahi öncesi bağırsak temizliği** yaratmak için ve **hepatik komada** tedavi amacıyla kullanılır.

Paromomisin

- **İntestinal amibiazis tedavisinde oral** olarak kullanılır. Parenteral paramomisin visseral leishmaniasis'de etkindir.
- **Entamoeba histolytica enfeksiyonu ve giardiazis tedavilerinde gebede oral formu güvenlidir.**

Yan Etkiler

Ototoksisite

- Duyma kaybı ve vertigo, dengesizlik, ataksi ile giden vestibüler hasar aynı anda görülür.
- **Neomisin,** kanamisin ve amikasin en ototoksik aminoglikozitlerdir. İrreversibıl olabilir.

Vestibüler toksisite

- Streptomisin ve **gentamisin** en fazla oluşturanlarıdır.

Nefrotoksisite

- **Neomisin**, tobramisin, **gentamisin çok yapar. Streptomisin en az nefrotoksiktir.**

Nöromusküler blokaj

- Aminoglikozitler kürar benzeri etki ile blokaj oluştururlar. Respiratuvar paralizi görülebilir. Tedavide neostigmin ve kalsiyum glukonat verilir.
- Serebellar kaynaklı bulantı, kusmaya neden olurlar.
- **Parenteral kullanılan aminoglikozidler psödomembranöz enterokolite neden olmazlar.**

Aminoglikozid Toksisitesini Artıran Faktörler

- Dozun bölünerek uygulanması
- **Nefrotoksisiteyi artıranlar:** Amfoterisin B, vankomisin, ACE inhibitörleri, sisplatin, siklosporin, furosemid (loop diüretikler) ile kombine kullanım

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102. Gebeliğinin 8. haftasında bakılan anti-toxoplasma IgM pozitif ve IgG negatif olan hastanın testleri 3 hafta sonra referans laboratuvarda tekrarlanıyor. İkinci test sonuçlarında ise IgM ve IgG pozitif tespit ediliyor.
Bu hastanın mevcut serolojik durumu ile ilgili <u>en uygun</u> yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) İki hafta sonra test tekrarı önerilmelidir.
B) Akut enfeksiyon tanısıyla spiramisin tedavisi önerilmelidir.
C) Akut enfeksiyon tanısıyla primetamin-sülfadiazin kombinasyon tedavisi önerilmelidir.
D) 18. haftada amniyosentez yapıldıktan sonra tedaviye karar verilmelidir.
E) Gebelik terminasyonu önerilmelidir.

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bilimler 102. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 557

- **Gebelerde tanı:**
  - Pozitif IgM sonuçları elde edilmiş ilk üç ayındaki gebelerde, birlikte IgG de araştırılmalıdır. **Önce negatif** bulunan IgG antikorları, seri ölçümlerde pozitifleşmişse ya da **ilkin pozitif bulunan IgM ve IgG** titrelerinde paralel bir artış belirlenmiş ise, aktif enfeksiyon düşünülmelidir. İkisinden birinin devamlı negatif bulunması tanıyı ekarte ettirir.
  - **Tek başına IgG pozitifliği** kronik enfeksiyonu düşündürür. Bu durumda fetal enfeksiyon gelişme olasılığı çok düşüktür. Saptanan bir *Toxoplasma* IgG yüksekliğinin eski enfeksiyona mı bağlı olduğunu, yoksa yeni bir enfeksiyon nedeniyle mi geliştiğini **IgG avidite testi** ortaya koyar. Daha önceki enfeksiyon nedeniyle gelişen IgG antikorları, antijene yüksek aviditeyi (istekli bağlanmayı) gösterir. Aktif enfeksiyonlularda ise IgG aviditesi düşüktür.
  - Konjenital enfeksiyon kuşkusunda, serolojik testlere ek olarak; **kordon kanı** veya **amniyotik sıvının alınması** ve etkene yönelik **PCR (%100 özgül ve duyarlı)** araştırması ile kesin tanıya varılabilir. Fetal kraniyal ultrasonografi, konjenital toksoplazmozun intrauterin belirlenmesi açısından önemlidir. **Fetus** veya **yenidoğanda IgM** ve **IgA pozitifliği**, tanı koydurucudur.
- **İmmünite problemi olanlar:** IgG tipindeki antikorlar aranır.
- **Koriyoretinitte tanı:** En duyarlı antikor IgA'dır.

Tedavi:

- Bireyin immünitesi normal ise veya gebelik, visseral enfeksiyon ya da ciddi bir klinik tablo yok ise tedaviye alınması gerekmez. İmmünitesi problemli olanlarda ve/veya aşikar visseral veya oküler enfeksiyon klinik tablosu bulunanlarda ve konjenital enfeksiyonda tedavi şarttır.
- **Erişkinlerde klasik üçlü tedavi:** Pirimetamin + folinik asit + sülfadiazin veya ko-trimoksazol verilir.

Klinik Bilimler 102. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 557

  - Gebede akut toksoplazmoz saptanmış, fetal enfeksiyon var: İlk 16 haftada pirimetamin kullanılamaz. Anneye tek başına **sülfadiazin** verilir.
  - Daha geç gebelik haftalarında ise klasik üçlü tedavi uygulanabilir.
- **Oküler toksoplazmoz:** Klasik tedavi uygulanabileceği gibi, üç hafta süre ile **klindamisin** vermek de uygun bir sağaltım sağlar. Maküla ya da optik sinir tutulumunda kortikosteroid eklenir.

Korunma:

- HIV enfeksiyonlu erişkinlerde, CD4+ T lenfosit sayısı <100/mm³ ise, sayı üç aydan fazla süre ile >200/mm³ oluncaya kadar **ko-trimoksazol** ile korunma önerilir.

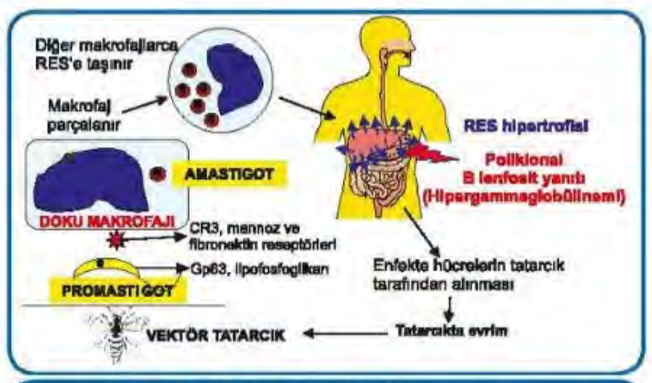
LAYŞMANYAZ:

Etken:

- Kala-Azar hastalığının etkeni olan *Leishmania* türleri için insan, **köpek** ve kemiriciler rezervuardır.
- İnsanlara *Phlebotomus papatasi* (tatarcık, kum sineği, yakarca) vektörleri ile bulaştırılır. En sık etkenler, zorunlu hücre protozoonlar olan *Leishmania infantum* ve *Leishmania donovani*'dir.
- Başlıca parazit formları:
  - **Leptomonas (promastigot):** Tatarcıktaki kamçılı formdur (Şekil-54, Şekil-55).
  - **Leishmania (amastigot):** İnsandaki kamçısız formdur.



Şekil-54: *Leishmania donovani* ve *Leishmania infantum*'un doğadaki formları



Şekil-55: *Leishmania donovani* ve *Leishmania infantum*'un evrimi

Patogenez:

- Kala-Azar (kara ateş, dumdum ateşi) **RES hastalığıdır**. RES hücrelerini enfekte eder. Kemik iliği, dalak ve karaciğer en çok etkilenen organlardır. Anemi, lökopeni ve trombositopeni, bunun sonucunda da sekonder enfeksiyonlar ve multipl hemorajiler gelişir.
- Aşırı RES uyarımı, **poliklonal B lenfosit yanıtı** ile sonuçlanır. Üretilen çok miktarda kalitesiz, koruyuculuğu ve immüniteye katkısı olmayan, IgG yapısındaki antikorlar nedeniyle **hipergammaglobülinemi**, karaciğer disfonksiyonuna bağlı olarak da hipoalbüminemi gelişir.
- Dalak, hastalığın karakteristiği olarak dev boyutlara ulaşır. **Dalağı en çok büyüten** hastalıktır.

İLGİLİ NOTLAR

Her ne kadar B ve C seçeneklerinin her ikisinde de akut enfeksiyon ifadesi geçse de 16 haftanın altında olan fetus için primetamin kullanılmayacağı bilgisi C seçeneğini eletmektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103. COVID-19 pnömonisi tanısı ile yoğun bakımda yatan 82 yaşındaki diyabetik erkek hastada meropenem, metilprednizolon ve molnupiravir tedavisi altında iken son iki günde hızla genel durum ve bilinçte kötüleşme ile birlikte sağ yüz maksiller, frontal ve orbital alanda şişlik gözleniyor. Paranazal sinüs ve beyin MR'de sağ preseptal, premaksiller, malar ve retrobulber alanda yumuşak doku komponentlerinde ve ekstraoküler kaslarda ödem; sağ gözde propitoz ve kontrast madde verildiğinde bu alanlarda perinöral invazyon gözleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> ön tanı ve bu tanıya yönelik tercih edilmesi <u>en uygun</u> yaklaşım aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) COVID-19'a bağlı sekonder sinüzit – Sinüs drenaj materyalinden bakteriyolojik kültür incelenmesi
B) Sekonder orbital sellülit – Tanısal işleme gerek bulunmaması
C) COVID-19'un santral sinir sistemi tutulumu – Lomber ponksiyon ile alınan örnekte COVID-19 PCR incelenmesi
D) Mukormikozis – Nazal biyopsi materyalinin mikolojik ve patolojik incelenmesi
E) Zona zoster orbital tutulumu – Tzanck smear testi yapılması

Doğru Cevap: D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- Diğer komplikasyonları **fasiyal paralizi, labirentit** ve **mastoidittir.** Labirentit gelişimi halinde ani başlangıçlı vertigo ve işitme kaybı görülür. Bunların dışında, menenjit ve beyin apseleri gibi intrakraniyal komplikasyonlara da yol açabilir.
- **Gradenigo sendromu** ise nadir bir AOM komplikasyonudur. Temporal kemiğin petröz apeksine yayılım (temporal kemik osteomiyeliti) sonucunda tipik triad gelişir.

GRADENIGO SENDROMU
- ✓ Trigeminal sinir etkilenmesi sonucunda **unilateral periorbital ağrı**
- ✓ Altıncı sinir paralizisine bağlı **diplopia**
- ✓ **Persistan otore**

SİNÜZİT (RİNOSİNÜZİT):

Etkenler:

- **Sinüs aspirasyonu** (altın standart) kullanılarak sinüsten alınan materyallerde

Klinik Bilimler 103. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 485

- Kontrolsüz ketoasidotik diyabetiklerde, malignitesi olanlarda, yüksek döz kortikosteroid kullananlarda ya da ciddi nötropenisi olan hastalarda gelişen **rinoserebral mukormikozda** ise en sık etkenler Zygomycetes kapsamındaki küf mantarlarıdır (*Rhizopus* spp., *Mucor* spp.).
- Nozokomiyal sinüzitlerde ise en sık etken *Pseudomonas aeruginosa*'dır.

MANTAR SİNÜZİTLERİ

mantar topu: En çok maksiller sinüste görülür. En sık karşılaşılan *spergillus fumigatus*'tur. Anatomi ve fizyolojiyi düzeltmek için cerrahi tedavisi uygulanır.

-eozinofilik fungal sinüzit: Çevre havasında yoğun olarak bulunan *lus fumigatus* ve *Curvularia lunata*'ya karşı gelişen bir allerjidir. Allerjiyi körükleyeceğinden sinüs içindeki mantar debrislerinin ve allerjik müsinin cerrahi olarak temizlenmesi gereklidir. Kronik sinüzitlerin büyük bir çoğunluğundan sorumludur.

- ✓ **Kronik yavaş seyirli sinüzit:** Bir immün yetmezlik olmaksızın, aylar-yıllar içinde gelişen invazif, **granülomatöz** fungal sinüzittir. Etkeni *Aspergillus flavus*'tur. Kronik baş ağrısı, progressif yüz şişliği ve görme bozuklukları **(orbital apeks sendromu)** başlıca semptomlar olabilir. Cerrahi ve antifungal tedavi gerektirir.
- ✓ **Fulminant-akut invazif fungal sinüzit (rinoserebral mukormikoz):** İmmünite sorunu olanlarda gelişen ve sinüslerdeki progressif destrüksiyon sonucu orbital kavite ve beyin vasküler yaplarına invaze olan agresif sinüzit tablosudur. Mucorales mantarlarınca oluşturulur. Erkenden agresif cerrahi ve parenteral antifungal tedavi gerektirir.

Epidemiyoloji:

- AOM'deki gibi, akut bakteriyel sinüzitlerin de epidemiyolojisi soğuk algınlığı ile paralellik gösterir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (1,8:1).
- Sinüzit gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri:
  - ➢ Allerjik rinit
  - ➢ Astım
  - ➢ Yüzme
  - ➢ Polip, yabancı cisim ya da tümör nedenli nazal obstrüksiyon
  - ➢ İmmün sistem defektleri (ör. agammaglobülinemi, HIV enfeksiyonu, kronik granülomatöz hastalık)
  - ➢ Yapısal defektler (ör. yarık damak)
  - ➢ Mukosiliyer aktivite bozuklukları (ör. siliyer diskinezi, kistik fibroz)

Patogenez:

Hastalık, üç koruyucu faktörün etkilenmesi sonucunda gelişir.

- **Sinüs ağzının açık kalması:** Üst solunum yolu enfeksiyonları ve allerjiye bağlı ödem nedeniyle ostiumlar daralır ve tıkanır. Sinüs iç basıncı atmosfere göre düşer ve sinüs içine nazofarinks florası göç eder. Sinüs mukusla dolar.
- **Siliyer aktivitenin sağlam olması:** Özellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında mukosiliyer aktivite bozulur, siliya kaybı yaşanır ve sekresyon ve kontaminantların drenajı gerçekleştirilemez.
- **Sinüs sekresyonunun niteliği:** Kistik fibroz, allerji ve inflamasyon gibi durumlarda koyulaşmış olan mukus, zaten sayısı azalmış siliyaların hareketini zorlaştırır.

Klinik Özellikler:

- Viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında nazal semptom ve bulguların 10-14 günden daha uzun sürmesi özellikle akut bakteriyel sinüziti düşündürmelidir.
- Diğer üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileriyle birlikte başlangıçta hafif, daha sonra belirginleşen ateş, mukoid ya da pürülan burun akıntısı, **etmoid sinüzitte daha sık olmak üzere periorbital ödem**, nefeste kötü koku ve öksürük başlıca semptomlarıdır. **Orbital sellülit** gelişebilir.
- Tablo genelde dört haftadan daha kısa sürede sonuçlanır. Semptom ve bulgular sürdükçe yüz ağrısı, koku alma ve tad duyu kaybı da tabloya eklenir. Semptom ve bulguların **12 haftadan daha uzun sürmesi** durumunda **kronik sinüzitten** söz edilir. Kolaylaştırıcı faktörler ve sorumlu etkenler akut sinüzit ile aynıdır; yalnızca etken olarak *Staphylococcus aureus* ve anaerop bakteri sıklığı akut olgulardan daha fazladır. En önemli fark ise **sinüs sterilitesinin kaybolması** ve **sinüs kavitesinde nazal flora mikroorganizmalarının kolonize olmasıdır**.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

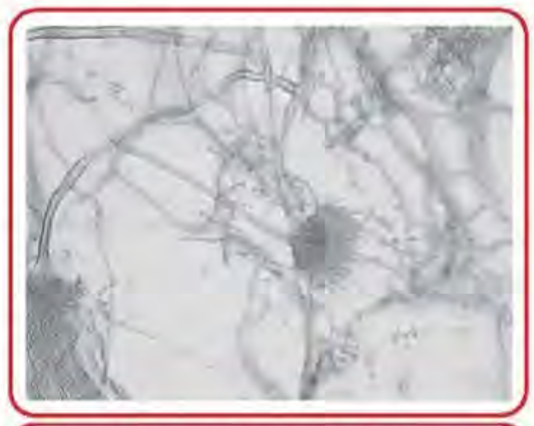
103. COVID-19 pnömonisi tanısı ile yoğun bakımda yatan 82 yaşındaki diyabetik erkek hastada meropenem, metilprednizolon ve molnupiravir tedavisi altında iken son iki günde hızla genel durum ve bilinçte kötüleşme ile birlikte sağ yüz maksiller, frontal ve orbital alanda şişlik gözleniyor. Paranazal sinüs ve beyin MR'de sağ preseptal, premaksiller, malar ve retrobulber alanda yumuşak doku komponentlerinde ve ekstraoküler kaslarda ödem; sağ gözde propitoz ve kontrast madde verildiğinde bu alanlarda perinöral invazyon gözleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> ön tanı ve bu tanıya yönelik tercih edilmesi <u>en uygun</u> yaklaşım aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) COVID-19'a bağlı sekonder sinüzit – Sinüs drenaj materyalinden bakteriyolojik kültür incelenmesi
B) Sekonder orbital sellülit – Tanısal işleme gerek bulunmaması
C) COVID-19'un santral sinir sistemi tutulumu – Lomber ponksiyon ile alınan örnekte COVID-19 PCR incelenmesi
D) Mukormikozis – Nazal biyopsi materyalinin mikolojik ve patolojik incelenmesi
E) Zona zoster orbital tutulumu – Tzanck smear testi yapılması

Doğru Cevap: D

Tanı

- Örneklerde **45° açı ile dikotom çatallanan septalı hifler** ve hiflerden çıkmış düz konidyoforların görülmesi ile tanı konur.
- Duvarları **paraleldir** (*Mucor* ve *Rhizopus* duvarları düzensizdir.)
- Aspergillus konidyaları **ışınsal zincir** oluşturur (*Mucor* ve *Rhizopus*'un sporanjiyospor denen sporları sporanjiumun içine yerleşmiştir.)
- Kültürden **(Czapek Dox agar)** üretildiğinde kontaminasyon olabileceği hatırlanmalı ve kültür tekrarı yapılmalıdır.
- İmmünsüpresif hastalarda **galaktomannan** antijeni ile tanıya katkı sağlanabilir.
- Kan kültüründe nadiren üretilebilir.



Laktofenol pamuk mavisi ile boyanan Aspergillus fumigatus preparatı (Konidial baş kısmı görülüyor)

Tedavi

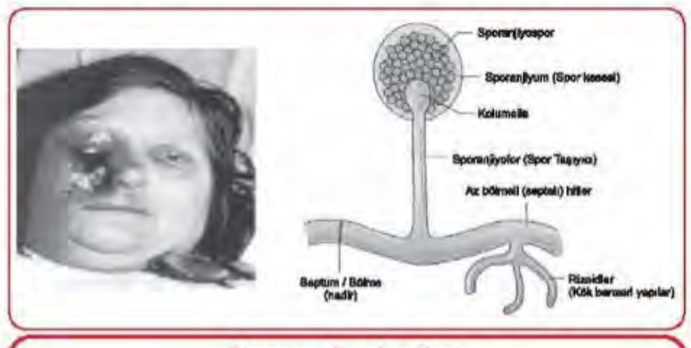
- Aspergillomda tedavi tartışmalıdır. Belirtili hastalık tablolarında **itrakonazol** ile, gereğinde amfoterisin-B ile tedavi edilebilir. Yoğun ve tekrarlı hemoptizi var ise cerrahi gerekebilir.
- Allerjik olgularda steroid ve gereği halinde uzun süreli itrakonazol kullanılır.
- Ciddi pulmoner, ekstrapulmoner, **dissemine ve invazif asperjilloz** olgularında tercih edilecek **ilk ilaç,**

Klinik Bilimler 103. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 160

ZİGOMİSETLER (MUCORALES)

- Eşeysiz sporları, sporangiyum içinde sporangiyosporlar, eşeyli spor yapıları **zigospor** olan küf mantarlarıdır. Yaptıkları klinik tabloya **zigomikoz** (Mukormikozis) denir.
- **En sık etken Rhizopus** türleridir. Daha nadir diğerleri ise **Absidia (Lichtheimia), Mucor, Rhizomucor** ve **Cunninghamella'dır.**
- Enfeksiyon genelde **paranazal sinüslerde başlar** ve ağız, burun boşluğuna ilerler**. Ülseratif lezyonlar, periorbital sellülit, tromboz** ve **kanamalar** görülür. **Yumuşak damakta ilerleyici, sert damakta dekstrüksiyona** yol açan nekrotik lezyon çok tipiktir. Diyabetik ketoasidoz mukormikozis için en önemli risk faktörlerinden biridir. Diğer risk faktörleri; hematolojik maligniteler, travma/yanık, steroid tedavisi, solid organ transplantasyonu, nötropeni, AIDS, demir şelasyon tedavisi, malnütrisyondur.

- Sıklıkla **serebral damarların invazyonu** gözlemlenmektedir **(rinoserebral tutulum)**. Akciğerler, deri, sindirim sistemi ve MSS tutulumları daha nadirdir.
- Özellikle **diyabetik ketoasidoz** tablosuna **eşlik ederken hematolojik maligniteli** hastalarda da sık görülür.



Rinoserebral mikoz

Zigomisetlerin önemli özellikleri

- Rinoserebral mikoz etkeni
- Diyabetik ketoasidozlu olgularda sık
- Orbital selülit, nekrotik deri lezyonu tipik
- **Septasız, düzensiz** ve **dik** açılı hifa
- **Sporangiospor** oluşumu
- **Beta 1-3 glukan testi negatif**
- **Tedavi:** Posakonazol, İsavukonazol, Amfoterisin B

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103. COVID-19 pnömonisi tanısı ile yoğun bakımda yatan 82 yaşındaki diyabetik erkek hastada meropenem, metilprednizolon ve molnupiravir tedavisi altında iken son iki günde hızla genel durum ve bilinçte kötüleşme ile birlikte sağ yüz maksiller, frontal ve orbital alanda şişlik gözleniyor. Paranazal sinüs ve beyin MR'de sağ preseptal, premaksiller, malar ve retrobulber alanda yumuşak doku komponentlerinde ve ekstraoküler kaslarda ödem; sağ gözde propitoz ve kontrast madde verildiğinde bu alanlarda perinöral invazyon gözleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> ön tanı ve bu tanıya yönelik tercih edilmesi <u>en uygun</u> yaklaşım aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) COVID-19'a bağlı sekonder sinüzit – Sinüs drenaj materyalinden bakteriyolojik kültür incelenmesi
B) Sekonder orbital sellülit – Tanısal işleme gerek bulunmaması
C) COVID-19'un santral sinir sistemi tutulumu – Lomber ponksiyon ile alınan örnekte COVID-19 PCR incelenmesi
D) Mukormikozis – Nazal biyopsi materyalinin mikolojik ve patolojik incelenmesi
E) Zona zoster orbital tutulumu – Tzanck smear testi yapılması

Doğru Cevap: D

Klinik Bilimler 103. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 161

Tanı

- Biyopsi örneğinde kalın, düzensiz, **septasız, dik açı** ile dallanabilen hifler önemlidir. Ayrıca **beta 1-3 D glukan testi negatifliği** diğer mantarlardan ayırıcı tanıda değerlidir. Kültürde besiyerinde hızlı ürer (48-72 saatte), tüm petri planı kaplayacak şekilde ürediği için kapak kaldıran adı da verilir. Besiyerinde miçelyumlardan oluşan yünümsü koloniler şeklinde ürer. Tanısında kullanılabilen serolojik bir test mevcut değildir.

Tedavi

- Mümkünse **cerrahi** tedavi ve lipozomal **amfoterisin-B** kullanılır. Son yıllarda **posakonazol** ve **isavukonazol etkili** bir antifungal olarak kullanılmaktadır. **Kaspofungine doğal dirençlidir.**

FUSARIUM TÜRLERİ

Etken:

- Doğada, toprakta ve bitkilerde yaygın olarak bulunan, **rutin kan kültürlerinde üretilebilen** saprofit küf mantarlarıdır.
- Olgularda en sık saptanan türler; *Fusarium moniliforme*, *Fusarium solani* ve *Fusarium oxysporum*'dur.



Fusarium

Klinik Özellikler:

Üç ayrı klinik tabloya yol açar:

- **Normal immünitelilerde** onikomikozlara, posttravmatik cilt enfeksiyonlarına (miçetomlara), keratitlere (keratomikoz, mikotik keratit), ekzojen endoftalmitlere yol açabilirler (Candida endojen endoftalmi yapar). **Mikotik keratitlerin en sık etkenlerindendir.**
- Nötropenik hastalar, lösemi hastaları gibi hematolojik maligniteliler ve HIV enfeksiyonu/ AIDS'liler gibi **ciddi immünite problemi olanlarda** ise agresif seyirli pnömoni, fungemi ve **dissemine fırsatçı enfeksiyonlara** neden olabilirler. Hemokültürde diğer küflere oranla çok daha yüksek oranda (%75) üretilebilir. İmmün süpresif hasta grubunda fungemi yapan mantarlar sırasıyla **Candida**, **Aspergillus**, **Mucor** ve **Fusarium**'dur.
- **Fumonizin** toksini ile **özofagus kanserine** neden olurlar.

Tanı:

- Biyopsi materyali veya kan ile yapılan kültürlerde üretilebilir. Kültürlerde pamuğumsu, pembe- mor renkte kolonileri tipiktir. Materyalde tıpkı ***Aspergillus*** gibi **45 derece** açı ile dallanan **septalı** hifler ve **fuziform** (**muz, mekik, kano, hilal** veya **orak** şeklindeki) **makrokonidyumların** görülmesi tanı koydurur.

Tedavi:

- Tedavide ilk tercih antifungal ilaç Vorikonazoldür (İnvaziv aspergillozda da ilk tercih vorikonazoldür). Tedavide kullanılabilecek diğer ajanlar posakonazol ve duyarlı olması halinde Amfoterisin B'dir.

SCEDOSPORIUM

- ***Pseudallescheria boydii***'nin **aseksüel** formudur. Aspergillusa benzer klinik tablolara neden olabilir. Özellikle **miçetoma** etkenidir. Ayrıca göz, kulak, MSS ve solunum yolu enfeksiyon etkilidir.

PSEUDALLESCHERIA BOYDII

- **Miçetoma** dışında fırsatçı mantar enfeksiyonlarında da saptanabilen bir etkendir. **Armuta** benzer konidileri ile Aspergillus'tan ayrılabilir. **Amfoterisin-B'**ye dirençlidir. Ketokonazol veya itrakonazol ile tedavi edilir.

PNEUMOCYSTIS JIROVECII

- ***Pneumocystis*** cinsi önceleri bir protozoon olarak sınıflandırılmışken, günümüzde ascomisetlere ait bir mantar olarak kabul edilmektedir.
- Fareleri ve diğer memeli hayvanları enfekte eden türlere ***Pneumocystis carinii***, insanları enfekte eden türe ise ***Pneumoycstis jirovecii*** ismi verilmiştir. Hücre membranlarında kolesterol bulunur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104.Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisi silika maruziyetine bağlı gelişen pnömokonyozlu hastalarda toplumun diğer bireylerine göre daha fazla hastalık yapma potansiyeline sahiptir?

A) Staphylococcus aureus
B) Acinetobacter baumannii
C) Enterococcus faecium
D) Mycobacterium tuberculosis
E) Haemophilus influenzae

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

MESLEKSEL AKCİĞER HASTALIKLARI

☑ Gelişmiş ülkelerde mesleksel akciğer hastalığının en sık nedeni **mesleksel astımdır**. Allerjenlere bağlı gelişen diğer bir meslek hastalığı **hipersensitivite pnömonisidir**. İnorganik tozlara bağlı gelişen mesleksel akciğer hastalıklarına **pnömokonyoz** denir.

ASBESTOZ

☑ Asbest, birçok mineralin (krezolit, amozit, krokilodit) genel ismidir. Asbest ürünleri çıkarılması ve işlenmesinde çalışan işçiler asbeste maruz kalırlar.

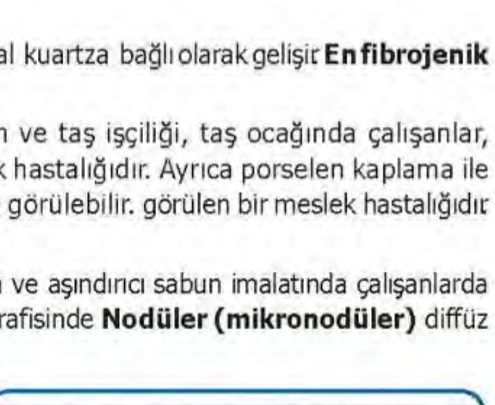
☑ **Asbest iyi bir yalıtım malzemesidir.** Gemi yapımında çalışanlar, boru tesisat işi yapanlar, kazan üretiminde çalışanlar, yangına dayanıklı tekstil üretiminde çalışanlar, fren balata sanayinde çalışanlar, çimento ve fayans ile uğraşanlar asbeste maruz kalırlar. **Elektrik ve termal izolasyonda kullanıldığı için son yıllarda asbest kullanımı artmıştır.** Asfalt yapımında asbest kullanıldığı için yol işçileri, çatı yapımında kullanıldığı için çatı yapım işi ile uğraşanlar asbeste maruz kalırlar.

☑ **Asbest maruziyeti spesifik olarak** özellikle bazal akciğer bölgelerinde **plevral kalınlaşmaya** neden olur. Bu da akciğer grafisinde **plevral plaklar** olarak izlenir. Eşlik eden eksuda formunda **plevral sıvıya** neden olabilir. Ayrıca **bazal akciğerlerde fibrozis** ve buna bağlı olarak radyolojide retiküler dansite artışı görülebilir.

☑ Plevral kalınlaşma periferik akciğer dokusunu çevreleyerek; nodül şeklinde görülen **yuvarlak atelektaziye** neden olabilir.

☑ Asbest maruziyetinde **en sık akciğer kanseri (bütün tiplerini yapabilir) görülür.** Sigara içenlerde risk katlanarak yükselir. Asbeste bağlı akciğer kanseri gelişimi için uzun süreli maruziyet gereklidir.

☑ **Malign mezotelyamanın en önemli nedeni asbest maruziyetidir.**



Asbestli bir hastanın ön-arka akciğer grafisinde plevral kalsifikasyonlar görülmektedir. Bu kalsifiye lezyonların premalign olmadığı düşünülmektedir.

Sigara içimi mezotelyoma riskini arttırmaz. 1-2 yıllık kısa süreli maruziyetler malign mezotelyamaya neden olabilir.

SİLİKOZİS

☑ **Dünyada en sık görülen pnömokonyozdur.** Serbest silika veya kristal kuartza bağlı olarak gelişir. **En fibrojenik inorganik tozdur.**

☑ Silikozis, madencilerde, tünel kazanlarda, cam sanayi çalışanları, beton ve taş işçiliği, taş ocağında çalışanlar, çimento-inşaat işçilerinde, kot taşlaması yapanlarda görülen bir meslek hastalığıdır. Ayrıca porselen kaplama ile uğraşan diş teknisyenleri ile tebeşir kalıpları kullanan kuyumcularda da görülebilir. görülen bir meslek hastalığıdır. Uzun süre silika maruziyeti sıklıkla pulmoner fibrozise neden olur.

☑ Kapalı alanlarda yoğun kumlamaya maruz kalanlarda, tünel açanlarda ve aşındırıcı sabun imalatında çalışanlarda ortalama 10 aylık bir maruziyet sonucu **akut silikozis** gelişebilir. Akciğer grafisinde **Nodüler (mikronodüler)** diffüz infiltrasyon tipiktir. Akut silikozis öldürücü bir akciğer hastalığıdır.

☑ **Kronik silikoziste,** uzun süreli (15-20 yıl) az yoğunlukta bir maruziyet vardır. **Akciğer orta üst loblarda slikotik nodül ile karakterizedir.**

Klinik Bilimler 104. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 275

☑ Silika partikülleri makrofajlara sitotoksik olduğu için bu hastalarda bazı akciğer enfeksiyonları (**Tüberküloz,** atipik mikobakteriyal enfeksiyonlar ve mantar enfeksiyonları) daha sık görülür. Ayrıca **pulmoner alveolar proteinozis** hastaların yarısında eşlik eder.

☑ Silikoziste görülen bir diğer komplikasyon, **otoimmün kökenli bağ dokusu hastalığı sıklığı artmıştır.** (Romatoid artrit, skleroderma)

☑ **Talk** ve **vermikülit** de dahil olmak üzere bazı silikatlar asbest ile kontamine olabilir. Akciğer veya plevra fibrozu, akciğer kanseri ve mezotelyoma, talk ve vermikülit tozlarına kronik maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir.



Silikozisli bir hastada lenf nodlarının ince kalsifikasyonu sonucu hiler bölgede yumurta kabuğu kalsifikasyonu görülmektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104.Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisi silika maruziyetine bağlı gelişen pnömokonyozlu hastalarda toplumun diğer bireylerine göre daha fazla hastalık yapma potansiyeline sahiptir?

A) Staphylococcus aureus
B) Acinetobacter baumannii
C) Enterococcus faecium
D) Mycobacterium tuberculosis
E) Haemophilus influenzae

Doğru Cevap:D

Silikozis

- Dünyada **en sık rastlanan meslek hastalığıdır**. Akciğerin sıklıkla **üst** zonlarını tutar. Bina ve yol gibi beton yapıların onarımında çalışan işçiler, taş oymacılar, **kot taşlama** işcileri ve tebeşir kalıplar kullanan kuyumcular risk altındadır.
- **Kristalin (kuartz (en sık), kristobalit, tridimit) ve amorf tipleri vardır.** Kristalin daha fibrojeniktir.
- **Akut toksikasyonu** vardır. Ani taşipne, öksürük, siyanoz olur. Akut silikoziste alveollerde **lipoproteinöz materyal** birikir (alveoler proteinozise benzer).
- Kömür pnömokonyozunda izlenen tabloya ters olarak kronik toksikasyonun erken döneminde **fibrotik nodüller** (sert kollajenöz skarlar) yapar. Bu nodüllerde selülarite azdır.
- **Konglomere silikozis:** Silikotik nodüllerin birleşmesiyle geniş akciğer yıkımı olur.
- İnhale edilen silika partiküllerini fagosite eden **makrofajlar, inflamazomlarını** aktive ederek **IL-1 ve IL-18** salınımına neden olurlar. Bu sitokinlerin salınmasıyla kronik inflamasyon gelişir ve **fibroblastlar** aktive olarak

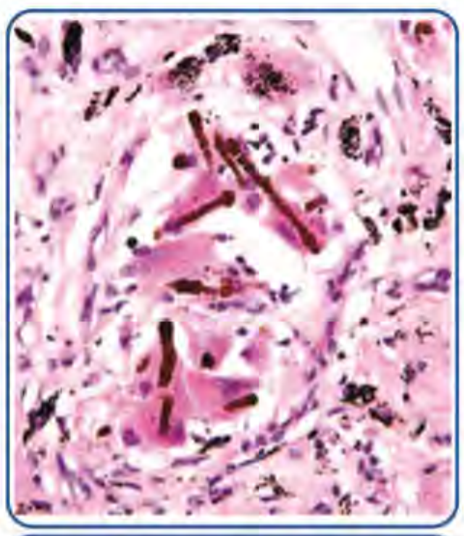
Klinik Bilimler 104. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 114

- Bu hastalarda makrofajların mikobakteriyi fagosite etme yetenekleri bozulduğu için **tüberküloza duyarlılık artar (TBC'ye duyarlılığın en çok arttığı pnömokonyoz)**
- **Akciğer kanser riskini** 2 kat arttırır.

Asbestozis

- İki tip asbest vardır. Her ikisi de fibrojeniktir.
  - **Amfibol** (sert-düz lifli - mezotelyoma riski çok daha yüksektir). **Amosit, krosidolit (*mezotelyoma), tremolit, aktinolit, antofilit amfibol grubundandır.**
  - **Serpentine** (lifler daha çözünür, kıvrımlı ve esnek- daha az tehlikeli ve sanayide kullanılan). **Krizotil (sanayide kullanılan yaygın tip) serpentin grubundandır.**
- **Asbestin neden olduğu hastalıklar şunlardır:**
  - **Diffüz parankimal interstisyel fibrozis** (asbest cisimlerinin varlığı ile diğer nedenlerden ayrılır).
  - Akciğer adenokarsinomu
  - Tekrarlayan plevral efüzyon (genelde seröz bazen hemorajik)
  - **Lokalize fibröz plak** (**asbestin en sık yaptığı şey**) veya nadiren diffüz plevral fibrozis
  - Mezotelyomalar
  - Larenks, kolon, over kanseri
  - Artmış otoimmün hastalık riski
  - Artmış kardiyovasküler hastalık riski

- Akciğer karsinomlarında **sigara ile asbestozunun** beraber etkisi **sinerjiktir**. Asbestozda, sigaranın aksine nedenden uzaklaşıldığında karsinom gelişme riski azalmaz, bunun nedeni asbestin vücuttan atılamamasıdır.
- Asbestoz lifleri **sarı-kahverengi demir içeren proteinöz bir materyal** ile kaplıdır **(ferriginöz cisimcik)**. Asbest lifleri makrofajlarca fagosite edilince inflamazom aktifleşir, proinflamatuvar ve fibrojenik mediyatörler salınır. Asbest nedenli fibrozis respiratuvar bronşiyol ve alveoler duktuslar çevresinde başlar ve alveollere doğru genişler. Zamanla **bal peteği akciğer** görünümü oluşur, kor pulmonale gelişebilir. **Kaplan sendromu** bulunan büyük parankimal nodüller izlenebilir.
- Diğer pnömokonyozların aksine asbestoz akciğerde öncelikle **alt lobları** etkiler ve subplevral başlar.
- **Asbestozun en sık izlenen bulgusu, plevral plaklardır,** dens kollajen içerir ve kalsiyum birikimi saptanır. Genelde **asemptomatiktir**. Plevral plakların asbestin türü-süresi ile ilişkisi yoktur. **Asbest cismi içermezler**. Sıklıkla pariyetal plevranın anterior ve posterolateral yüzlerinde izlenir.
- **Gemi, yalıtım sanayide** çalışanlarda görülme sıklığı artar.



Ferriginöz cisimler

Bu sorunun geleceğini biliyorduk, özellikle dikkat çekmek için **BOLD** yazdık.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104.Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisi silika maruziyetine bağlı gelişen pnömokonyozlu hastalarda toplumun diğer bireylerine göre daha fazla hastalık yapma potansiyeline sahiptir?

A) Staphylococcus aureus
B) Acinetobacter baumannii
C) Enterococcus faecium
D) Mycobacterium tuberculosis
E) Haemophilus influenzae

Doğru Cevap:D

Primer tüberküloz:

- Bakterinin alınmasından itibaren vakaların %5-10'nda **5 yıl içinde** gelişen tablodur. Daha çok çocuklarda oluşur. En sık ateş, öksürük, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve gece terlemesi görülür. En sık **akciğer orta lobta** görülür.
- Kalsifikasyonla iyileşir. **Kavite oluşumu gözlenmez.** Primer tüberkülozda kazefikasyon nekrozu ve fibrozis görülür. Bu nedenle **primer akciğer tüberkülozu bulaştırıcı değildir.** Primer tüberkülozun **en sık komplikasyonu hiler LAP** nedeniyle meydana gelen **atelektazidir.** Primer tüberküloz sırasında **eritema nodozum** (en sık immunolojik komplikasyonu sıklıkla tibiada ağrılı nodül) **ve fliktenli konjunktivit** (gözde 1-2mm çaplı ülserayon) saptanabilir.

Klinik Bilimler 104. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 110

- PPD pozitif **silikozluların** yarısında tüberküloz gelişir. En riskli pnömokonyozdur.
- Sekonder tübekülozun primer tüberkülozdan iki önemli farkı **(1) hiler LAP olmaması** ve daha önemlisi **(2) kaviter** dolayısıyla **bulaştırıcı olmasıdır.**
- **Kavite fibroza** neden olur. Daha sonra bu **fibrotik zeminde kanser** gelişebilir.

İki şekilde oluşur;

- **Reaktivasyon tüberkülozu:** Sekonder tüberküloz en sık bu yolla oluşur. Primer enfeksiyon geçirildikten sonra basiller kazeöz dokuda yıllarca **çoğalmadan,** canlı kalabilirler (**dormant basiller**). **Beş yıldan** sonraki bir dönemde immünitedeki bozulma sonucu reaktivasyon tüberkülozu gelişir. Genelde **akciğerlerin apeksi (Simon odakları), böbrek, beyin, vertebralar** ve uzun kemiklerin **metafizi** gibi oksijenlenmenin yüksek olduğu organlara yerleşirler. Akciğer tutulumunda (tüberküloz hastalığı) kanlı balgam (hemoptizi), gece terlemesi, kilo kaybı, antibiyotik tedavisine rağmen 2 haftadan uzun süren pnömoni önemli bulgulardır.
- **Reenfeksiyon tüberkülozu:** Yeni basilin alınmasıyla oluşur.

Primer ve sekonder tüberküloz farkları (KLİNİK KORELASYON)

Primer tüberküloz	Sekonder tüberküloz
Etken alındıktan itibaren 5 yıl içinde	Etken alındıktan en az 5 sene sonra
Sağ akciğer orta veya alt lob	Sağ akciğer apikal bölge
Hiler LAP (atelektazi) var	Hiler LAP (atelektazi) yok
Kavite yok (bulaştırıcı değil)	Kavite var (bulaştırıcı)

Sadece açık (**kaviter**) akciğer tüberkülozu ve **larinks tüberkülozu** bulaştırıcıdır. Diğer formlar (milier tüberküloz, menenjit vb.) bulaştırıcı değildir.

- **Milier tüberküloz: Hematojen** yayılım sonrası organlarda **darı tanesi** tarzında tutulumla karakterizedir. Göz dibinde (koroidal tüberkül), yüksek rezolüsyonlu AC tomografisi (HRCT) ile akciğer incelemesinde milier odakların görülmesi, KC ve kemik iliğinden yapılacak incelemelerde granülomatöz odaklar saptanabilir. **PPD (-) olabilir.**
- **Lenf bezi tüberkülozu (skrofula): Akciğer dışı** tüberkülozun **en sık** görülen formu **lenf bezi** tüberkülozudur. En sık **servikal** ve **supraklavikular** bezler tutulur. Lenf bezinin nadiren cilde açılması sonucu **skrofuloderma** oluşur.
- **Lupus vulgaris:** Cildin hematojen veya lenfojen yolla tutulması sonucu meydana gelir. Altında LAP olmaması ile skrofulodermadan ayrılır.
- **Plevra tüberkülozu:** Eksüdatif plörezinin **en sık** nedeni tüberkülozdur. Sıvıda basilin gösterilebilmesi zordur, **plevra biopsisi** tanı için kullanılır. Plevral sıvıda lenfosit hakimiyeti mevcuttur. Plevral sıvıda adenozin deaminaz (ADA) enziminin düzeyi artar.
- **Tüberküloz menenjiti:** Kronik menenjitlerde en sık etkendir. Bazal tutulum yapar, kafa çiftleri (6., 4. sinir) felçleri sıktır. BOS'ta lenfosit hakimiyeti vardır. BOS'ta **şeker ve tuz oranları düşük** bulunur. BOS'un rengi **ksantokromiktir.** EZN ile görülme oranı % 10-20'dir. Bekletilen BOS içinde fibrin artışından dolayı **örümcek ağı** tarzında yapı görülür. Fibrin ağında basili görmek ve üretmek daha kolaydır. BOS'da ADA düzeyi artar (Lenfoma ve nörobrusellozda da artar). Steroid tedavisi gerekir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104.Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisi silika maruziyetine bağlı gelişen pnömokonyozlu hastalarda toplumun diğer bireylerine göre daha fazla hastalık yapma potansiyeline sahiptir?

A) Staphylococcus aureus
B) Acinetobacter baumannii
C) Enterococcus faecium
D) Mycobacterium tuberculosis
E) Haemophilus influenzae

Doğru Cevap:D

- Tekrar uyarılan anti-tbc immünite sonucunda basillerin bulunduğu bölgede gelişen kazeumun bronşlara açılması ile ortası kaviteli, çevresi bağ dokusundan ibaret bir yapı, yani **kavern** oluşur.
  - **Sekonder endojen enfeksiyon (reaktivasyon):** Primer tbc enfeksiyonu sırasındaki yayılım sonrasında sınırlandırılan dormant basillerin tekrar üreyebilme yeteneği kazanması ile gelişir. Dormant basiller; **kızamık** ve **influenza** gibi immünite kıran enfeksiyonlar, **diyabet** gibi sistemik hastalıklar, **maligniteler**, **alkolizm**, **malnutrisyon**, **AIDS gibi immün sistem hastalıkları** veya **immün süpresyon** sonucunda, bazen de **gebelik** nedeni ile reaktive olur. Reaktivasyon, **basilin o anda organizmada bulunduğu bölgede** gelişir. Sonuçta, hiler lenf bezinden komşuluk yolu ile ya da Simon odağının reaktivasyonu ile akciğer ve plevra tbc, ayrıca lenfadenit, menenjit, granülomatöz hepatit, gastrointestinal-ürogenital-dalak-eklem-kemik ve deri tbc gibi organ ve doku tbc'leri veya uygun konakta venalara açılım ile miliyer tbc görülebilir.
  - **Sekonder ekzojen enfeksiyon (re-enfeksiyon):** Teorik olarak akciğerde gelişir ve kural olarak apeks bölgesindedir. Diyabetiklerde atipik lokalizasyonlarla karşılaşılabilir.

TÜBERKÜLOZ KLİNİĞİ:

- **Primer tbc enfeksiyonu:** Bakteri ile ilk kez karşılaşma dönemidir. Çocukluk dönemi tüberkülozu çoğunlukla asemptomatik olarak başlar. Risk faktörlerinin varlığında, bundan birkaç ay ya da en çok beş yıl sonrasına kadar da primer tbc hastalığı gelişir. **En önemli risk faktörü, malnutrisyondur.**

ÇOCUKLARDA PRİMER ENFEKSİYON SONRASI EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ GELİŞME SÜRELERİ

- ✓ **Miliyer/tbc menenjit:** 2-6 ay
- ✓ **Lenfadenit:** 3-9 ay
- ✓ **Kemik-eklem:** Birkaç yıl
- ✓ **Renal:** >10 yıl

- **Primer tbc hastalığı:** BCG aşısı bu olayın gelişimine engel olur. **Aşısız çocuklarda** primer odak genelde subplevraldir; bu nedenle de sıklıkla lokalize plörezi ile seyreder. **Kuru öksürük ve dispne** görülebilir. Çoğu olgu tedavi ile problemsizce gerilerse de bazıları progressif bir seyir izleyebilir ve **miliyer yayılım** gösterir. Başta menenjit (%25-40) olmak üzere pek çok ekstrapulmoner sistem ve organ ile ilgili klinik patolojiler gelişir. Çocuklarda daha fazla olmak üzere en sık görülen **ekstrapulmoner tüberküloz lenfadenittir. Hiler (en sık)**, mediyastinal, submandibuler ve servikal lenfadenit en sık görülen tüberküloz lenfadenit tablolarıdır. Fistülize olarak cilde açılabilirler.

KONJENİTAL TÜBERKÜLOZ

- ✓ Yenidoğan tüberkülozundaki **en sık bulaş yolu**, özellikle anneden kaynak alan **basil yüklü asılı damlaların inhalasyonudur.**
- ✓ **Konjenital enfeksiyon** ise nadirdir. Bulaş, gebenin **primer enfeksiyonu** esnasında gerçekleşir. Basil, fetusa plasentadan umbilikal ven veya amniyotik sıvı yoluyla geçebilir. **Umbilikal venden** gelen basiller ilkin **fetal karaciğere** ulaşırlar.

Klinik Bilimler 104. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 496

LATENT TÜBERKÜLOZUN TÜBERKÜLOZ HASTALIĞINA İLERLEMESİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

- ✓ İnfantlar ve < 4 yaş (özellikle < 2 yaş) çocuklar
- ✓ Adölesan ve genç erişkinler
- ✓ HIV enfeksiyonu vb. immün sistem kusuru olanlar
- ✓ Son 1-2 yılda cilt testi değişikliği olanlar
- ✓ Anti-TNF tedavisi dahil immün süpresyon uygulananlar
- ✓ Malignitesi olanlar
- ✓ Solid organ transplantasyon alıcıları
- ✓ Kronik böbrek yetersizliği
- ✓ Silikozis
- ✓ Diabetes mellitus
- ✓ Malnutrisyon

- **Latent tbc enfeksiyonu (LTE):** Herhangi bir **klinik tablo sergilemeyen, ancak PPD pozitifliği saptanmış** olan bireyler, başlangıçta sağlam immüniteli olsalar da zaman içerisinde belirli risk faktörlerinin varlığında %10 olasılıkla aktif hastalığa ilerleyebilirler. LTE olgularında reaktivasyon riski açısından, immünolojik dengeleri etkileyecek bir girişimden, örneğin **steroid kullanımından önce aday hastalar LTE yönünden araştırılmalıdır.** Bunun belirlenmesinde spesifik antijenlerle hasta lenfositlerinin uyarılması esasına dayalı immünolojik testlerden yararlanılır.
- **Reaktivasyon tbc:** Erişkinlerdeki en sık tablodur. Çoğu zaman akciğerdedir ve sinsi başlar. Hastalık ilerleyinceye kadar klinik ve radyolojik bulgular hep geri plandadır. Hastalarda kilo kaybı, subfebril ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, yorgunluk gibi genel semptomlar bulunur.
  - **Akciğer reaktivasyon tbc:** Gelişen kavernler nedeniyle öksürük (> 3 hafta), pürülan veya kanlı balgam (hemoptizi), dispne veya yan ağrısı gibi semptomlar bulunabilir. Bu yakınmalara rağmen ateş, hışıltı ve bazen raller dışında bir bulgu elde edilmeyebilir.
  - **Ekstrapulmoner reaktivasyon tbc:**
    - ☑ **Tbc lenfadenit:** Erişkinlerde akciğer dışı reaktivasyon tbc tabloları içerisinde **en sık** karşılaşılanıdır. Genelde **servikal bölgede ve tek taraflıdır.**
    - ☑ **Genitoüriner tbc:** En sık görülen, **böbrek tbc**'dir. Sırt-bel-karın ağrısı, **steril piyüri**, **hematüri** ve **proteinüri** böbrek tüberkülozunda önemli bulgulardır.
    - ☑ **Genital tbc:** Nadir bir tablo değildir. Kadınlarda **salpenjit**, erkeklerde ise **epididimit** en sık genital tbc tablolarıdır.
    - ☑ **Tbc menenjit:** Hastalık üç dönemden oluşur; nonspesifik belirtiler, meninks irritasyonu dönemi ve ciddi nörolojik belirtiler. Baskın belirtiler kafa çiftlerine aittir. N.abducens tutulumuna bağlı olarak **içe şaşılık** görülür. BOS profili aseptik paterndedir, örümcek ağı görünümü gelişebilir.
    - ☑ **Gastrointestinal tbc:** Aktif, kaviter akciğer veya larinks tüberkülozlu (basilifer) olgularda balgamın yutulması sonucunda veya akut miliyer tüberküloz sırasında gelişir. Ağızdan anüse kadar her bölgede gelişebilse de en sık tuttuğu bölge **ileoçekal bölgedir**. Kusma ve defekasyonla hafifleyen sürekli, künt bir karın ağrısı bulunması uyarıcı olmalıdır.
    - ☑ **Kemik ve eklem tbc:** En fazla **alt torasik ve üst lomber vertebralar** tutulur (Pott hastalığı). Daha nadir olarak da kalça ve diz eklemleri etkilenir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 105

105.Ortodeoksinin aşağıdaki dispne tiplerinden hangisi ile beraber görülmesi en olasıdır?

A) Ortopne
B) Platipne
C) Trepopne
D) Hiperpne
E) Hipopne

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

☑ **Hemoptiziye yaklaşım:**

- **Non-masif hemoptizisi olan bir hastada**
  - ✓ Akciğer kanseri için **risk faktörü yok** ve akciğer grafisi normal ya da infiltratifse öncelikle bronşit yönünden tedavi edilmeli (Antibiyotik)
  - ✓ Akciğer kanseri açısından **risk faktörü var** (Sigara+ ya da >40 yaş) veya akciğer grafisinde kitle ya da diğer parankimal lezyonlar görülürse **Toraks BT.** Kanser ekarte edilemiyorsa **bronkoskopi** yapılmalı
- **Masif hemoptizisi olan bir hastada**
  - ✓ Öncelikle kanamayan akciğer korunmalıdır. Bunun için kanayan taraf, fizik muayene ve akciğer grafisi ile tespit edilip; **kanayan taraf altta kalacak şekilde** hastaya pozisyon verilmelidir.
  - ✓ Öksürük refleksi, kan ve pıhtıyı çıkarmak için mekanik aspirasyondan daha etkindir. Ancak; gerekirse selektif entübasyon ya da çift lümenli endotrakeal tüp kullanılabilir.
  - ✓ Sonraki aşamada kanayan bölge tespit edilmeli (BT anjiyografi, bronkoskopi)
  - ✓ Hızlı bir şekilde kanama durdurulmalıdır. **Bronkoskopi** (Unstabil hastalarda öncelikle tercih edilmeli, fotokoagülasyon ile kanama durdurulmalı), **invaziv** girişim (Tomografi ya da anjiyografiye alınan, stabil hastalarda bronşiyal arter embolizasyonu), **cerrahi rezeksiyon** (Önceki işlemler başarısız veya lokalize hastalığı olanlarda)

Non-masif hemoptizi sıklıkla bronşite bağlı olarak gelişir.

Masif hemoptizi en sık **bronşiyal arter** kaynaklıdır.

Hemoptizi nedenleri

BRONŞ HASTALIKLARI	VASKÜLER HASTALIKLAR
• Akciğer kanseri (Squamoz hücreli, küçük hücreli) • Bronşiektazi	• Pulmoner emboli • Sol kalp yetmezliği, mitral darlığı • Pulmorenal sendromlar - Good-pasture sendromu - ANCApozitif vaskülitler (Wegener granülomatozu, Mikroskopik polianjiitis, Churg-strauss sendromu) - ANCA negatif vaskülitler (Behçet hastalığı, Ig A vasküliti, Kriyoglobulinemi) - Romatizmal hastalıklar (SLE, skleroderma) - İlaçlar (Propiltiourasil, hidralazin)
PARANKİM HASTALIKLARI	**DİĞER**
• Kaviter hastalık yapan enfeksiyonlar (Tüberküloz, mantar, nokordia) • Nekrotizan pnömoni ve akciğer apsesi yapan durumlar (S aureus, K pneumoniae, Aneroblar) • Travma • Aspergilloma	• Lösemi • Hemofili • Antikoagülan kullanımı • Yabancı cisim aspirasyonu • Pulmoner endometriozis • Pulmoner ven stenozu • Pulmoner ven izolasyon prosedürü • Pulmoner aeter yırtılması

DİSPNE

☑ **Akut dispne nedenleri** arasında akut astım atağı, **pulmoner tromboemboli, pnömotoraks**, pnömoni, yabancı cisim aspirasyonu, ARDS ve anaflaksi sayılabilir

☑ **Kronik dispne nedenleri** arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp yetmezliği ve interstisyel akciğer hastalıkları, bronşiektazi sayılabilir

☑ **Paroksismal noktürnal dispne (PND)**, uykudan uyandıran nefes darlığına denir. **Öncelikle kalp yetmezliğini** düşündürür.

Klinik Bilimler 105. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 242

☑ **Platipne**, hastanın oturur pozisyonda veya ayakta dispnesinin olmasıdır. Yatınca (supin pozisyonunda) dispne kaybolur. **Sol atriyal miksoma** ve **hepatopulmoner sendromda** (ortodeoksi) görülür.

☑ **Trepopne** yan yatar pozisyondaki dispnedir. **Tek taraflı plevral effüzyon** ve tek taraflı bronş obstrüksiyonunda görülebilir.

Tedaviye yanıtsız dispnesi olan bir hastada, dispnenin ana sebebinin pulmoner ya da kardiyak kökenli olduğunu ayırt edebilmek için **kardiyopulmoner egzersiz testi** yapılmalıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Ayağa kalkınca nefes darlığının şiddetlenmesi platipne, ayağa kalkınca hipoksemi gelişmesi ortodeoksi. Ortodeoksi platipne ile ilişkilidir. Hepatopulmoner sendrom (Siroz) için karaktersitiktir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 106

106. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) maternal kardiyovasküler risk sınıflamasına göre aşağıdaki hastalıkların hangisinde, gebelik sınıf IV olup kontrendikedir?

A) Hipertrofik kardiyomiyopati
B) Pulmoner arteriyel hipertansiyon
C) Mitral kapak prolapsusu
D) Supraventriküler taşikardi
E) Opere edilmemiş ventriküler septal defekt

Doğru Cevap: B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Postpartum Tiroidit

- Doğumdan sonraki **ilk bir yıl** boyunca kadınların %5-10'unda **geçici otoimmün tiroidit** saptanmaktadır. Tiroidit eğilimi gebelikten öncede vardır ve doğrudan serum **tiroid otoantikor düzeyi** ile ilişkilidir. **Tip 1 diabeti** olan gebelerin %16'sında da postpartum tiroidit gelişmektedir.
- Tanı için, doğumu takip eden **bir yıl içerisinde** tiroid stimülan antikor pozitifliği (Graves hariç) veya toksik nodül varlığı dışında **TSH anormalliği** (baskılı veya düşük) olmalıdır.
- **Lenfositik infiltrasyon** izlenmektedir ve tanımlanmış iki klinik fazı bulunmaktadır:
  - **Yıkıcı-indüklenmiş tirotoksikoz evresi:** Glandüler yıkım sonucu aşırı hormon salınımına bağlıdır
  - **Hipotiroidi evresi:** Postpartum 4-8 ayda gerçekleşir.
- Yıllık %3.6 progresyon ve %30 kalıcı hipotiroidi riski vardır. Bir sonraki gebelikte **%69 tekrar riski** bulunmaktadır.

GEBELİK VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Maternal kalp hastalıklarının %50'sini konjenital kalp hastalıkları oluşturmaktadır. Bu grupta en sık rastlanılan hastalıklar biküspid aorta, ASD ve VSD'dir.

İkinci sıklıkta rastlanılan kalp hastalıkları ise romatizmal kalp hastalıklarıdır ve bu grubun en sık rastlanılan hastalığı da mitral stenoz'udur *(E-90)*.

Gebelikte Kalp Hastalıklarının Mortalitesi (A-25)

- **Normale göre mortalitede ve morbiditede artış olmayan hastalıklar (WHO clas I)**
  - **Komplike olmayan, küçük veya hafif derecede; pulmoner darlık, PDA, belirgin mitral regürjitasyonu olmayan mitral valv prolapsusu**
  - **Başarılı şekilde onarılmış; sekundum ASD, VSD, PDA, total pulmoner venöz dönüş anomalisi**
  - **İzole ventriküler ekstrasistoller ve atriyal ektopik atımlar**
- **Maternal mortalite riskinde hafif, maternal morbidite riskinde orta düzeyde artış olan hastalıklar (WHO clas II)**
  - Komplike olmayan; opere edilmemiş ASD, VSD, tamir edilmiş Fallot tetralojisi, çoğu aritmiler, Aort dilatasyonu olmayan Turner sendromu
- **Maternal mortalite riskinde orta düzeyde artış ve maternal morbidite riskinde orta-ciddi düzeyde artış olan hastalıklar (WHO clas II veya III)**
  - Hafif sol ventrikül disfonksiyonu
  - Hipertrofik kardiyomyopati
  - Sınıf 1 veya 4'e girmeyen doğal veya doku kalp kapak hastalıkları
  - Aort dialatasyonu olmayan marfan sendromu
  - Kalp transplantasyonu
  - Onarılmış koarktasyon
- **Maternal mortalite riskinde belirgin artış ve maternal morbidite riskinde ciddi artış olan hastalıklar (WHO class III)**
  - Mekanik kapak
  - Sistemik sağ ventrikül
  - Fontan ameliyatı geçirmiş hastalar
  - Onarılmamış siyanotik kalp hastalığı
  - Diğer kompleks konjenital kalp hastalıkları
  - Orta derecede sol ventrikül bozukluğu
  - Sekelsiz geçirilmiş peripartum kardiyomiyopati
  - Orta derecede mitral darlık

Klinik Bilimler 106. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 309

- **Çok yüksek maternal mortalite riski veya ciddi maternal morbidite riski olan hastalıklar (WHO clas IV) (Gebelik kontrendikedir ve terminasyon düşünülmelidir)**
  - **Pulmoner hipertansiyon (en yüksek)**
  - **Ciddi sistemik ventriküler disfonksiyon**
  - Sekeli kalmış geçirilmiş peripartum kardiyomiyopati
  - **Ciddi sol kalp obstrüksiyonu**
  - Ciddi aortik dilatasyon
  - Komplikasyon sekeli olan geçirilmiş Fontan operasyonu
  - Ciddi koarktasyon

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru sınavda alışılan sıralama doğrultusunda **Dahiliye** bloğu içinde gelmesine rağmen, Konu ve ders bütünlüğü açısından **Kadın Doğum** sorusu olarak değerlendirilmiştir. Ve Tüm Tus Soruları kitabında **Kadın doğum** soruları arasına yerleştirilmiştir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 107

107. Diyabetik, hipertansif ve ağır sigara içicisi olan 60 yaşındaki erkek hastanın LDL kolesterol düzeyinin 140 mg/dL olduğu görülüyor. Öyküsünden hastanın daha önce düşük doz asetilsalisilik asit kullandığı ama gastrointestinal yan etkiler nedeniyle bırakmak zorunda kaldığı öğreniliyor. Herhangi bir kardiyovasküler şikâyeti olmayan hastaya koroner BT anjiyografi yapılıyor ve LAD'de kritik darlığa yol açmayan plak olduğu, diğer koroner arterlerin ise anatomik olarak normal olduğu rapor ediliyor.
Bu hasta için aşağıdakilerden hangisinin yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Hastaya invaziv koroner anjiyografi önerilmelidir.
B) Hastaya beta blokör tedavisi başlanmalıdır.
C) Hastaya prasugrel tedavisi başlanmalıdır.
D) Hastaya HMG-KoA redüktaz inhibitörü tedavisi başlanmalıdır.
E) Risk faktörlerine rağmen tıkayıcı darlığı olmadığı için sadece glisemi kontrolü yeterlidir.

Doğru Cevap: D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

☑ **Stabil Anjina Pektoris Laboratuvar:**

- **Elektrokardiyografi** (>%90 normal)
- **Rutin kan testlerine** bakılmalıdır (Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, HbA1c, kreatinin, kolesterol düzeyi, tiroid fonksiyonları). Seçilmiş hastalarda fibrinojen ve hs-CRP bakılabilir.
- **Ekokardiyografi** yapılmalıdır (EF değerlendirmesi, göğüs ağrısı yapabilcek diğer kardiyak durumlar)

☑ **Stabil Anjina Pektoriste Tanı•** Stabil anginada tanı için öncelikle hastanın **koroner arter hastalığı olasılığı** değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme; semptom skoru, risk faktörü sayısı, yaş ve cinsiyete göre yapılır.

- KAH olasılığı çok düşük saptananlarda ileri testlere gerek yoktur. **Düşük olasılık** saptananlarda koroner kalsiyum skorlaması düşünülebilir. Seçilmiş hastalarda semptom ve risk değerlendirmesi için efor testi yapılabilir. **EKG'sinde >1 mm ST depresyonu veya sol dal bloğu olanlarda ve dijital kullananlarda efor testi önerilmez.**
- KAH **olasılığı düşük veya orta** saptananlarda tanı ve risk değerlendirilmesi için **öncelikle koroner BT anjiyografi** yapılmalıdır. Ayrıca diğer non-invaziv teestlerin tanısal olmadığı durumlarda yine koroner BT anjiyografi tercih edilmelidir. KAH tanısında **en sensitif non-invaziv tanı** yöntemidir. Ancak GFR<30 olanlarda, yaygın damar kalsifikasyonu, obezite, KY ve hızlı-düzensiz ritm varlığında önerilmez.
- KAH **olasılığı orta ve yüksek** saptananlarda iskemi tanısı ve risk değerlendirmesi için fonksiyonel non-invaziv stres testleri (Stres Eko, stres sintigrafi (SPECT), Stres MR gib) tercih edilmelidir.
- KAH **olasılığı çok yüksek** saptananlarda **invaziv koroner anjiyografi** yapılmalıdır. Bu hastalar, medikal tedviye rağmen semptomları devam eden ya da hafif eforla angina yaşayan hastalardır. Ayrıca non-invaziv **testlerde yüksek risk bulguları** saptananlarda invaziv anjiyografi düşünülmelidir.

Kanada Kalp Birliği (CCS) Anjina Sınıflaması	
Sınıf 1	**Günlük aktivite anjina yapmaz.** Zorlu aktivite ya da uzun süreli fiziksel aktivitede ortaya çıkar
Sınıf 2	**Günlük aktivitede hafif kısıtlanma yapan anjina.** Yürümekle, merdiven çıkmakla, yokuş çıkmakla anjina Yemekten sonra merdiven çıkmakla, soğukta, rüzgarda, emosyenl stresle, uykudan uyandıktan sonra anjina 2 blok yol yürümekle, birden fazla kat merdiven çıkmakla anjina
Sınıf 3	**Günlük aktivitede belirgin kısıtlanma yapan anjina** 1-2 blok yol yürümekle, bir kat merdiven çıkmakla anjina

Klinik Bilimler 107. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 193

Stabil Anjina Pektoriste Medikal Tedavi:

- Stabil angına pektoriste **öncelikle medikal tedavi** (yüksek risk yoksa) tercih edilmelidir.
- Oluşabilecek kardiyak olayları engellemek için
  - ✓ **Antiagregan tedavi: Aspirin** (Alternatif olarak klopidogrel kullanılabilir)
  - ✓ Statin tedavisi (Aterom plağını stabilize edici etki)
  - ✓ Kolşisin (Antiinflamatuar etkisi ile)
- Semptomları azaltmak için **antianjinal tedavi:**
  - ✓ İlk tercih **beta blokörler** ya da **kalsiyum kanal blokörler**idir (Dihidropridin grubu KKB' leri beta blokörler ile birlikte verilebilir).
  - ✓ Antianjinal tedavide **ikinci tercih** uzun etkili nitratlar ya da ranolazindir.
  - ✓ Göğüs ağrısının devam etmesi durumunda **diğer antianginal ilaçlar**; ivabradin, nikorandil veya trimetazidin tedaviye eklenmelidir.
  - ✓ Geçici iskemik ataklarda ya da egzersiz öncesinde kullanmak için hastaya, yanında kısa etkili nitrat (isosorbid dinitrat) taşıması önerilebilir.

İLGİLİ NOTLAR

Aterosklerotik kalp hastalığında kardiyovasküler olay gelişimini azaltmak ile, semptomları azaltmak ayrı hedeflerdir. Koroner BT' de aterosklerotik plak saptanan hastanın asemptomatik olması aterosklerozun önemsiz olduğu anlamına gelmez. Notumuzda da gördüğümüz gibi kardiyovasküler olay gelişimini azaltmak gerekir. Bunun için öncelikle antiagregan tedavi verilmelidir. ilk tercih asetilsalisilik asit (Asprin), intolerans varsa alternatif klopidogreldir. Bu nedenle prasugrel endikasyonu yoktur. Kardiyovasküler olay gelişimini azaltmak için bir diğer tedavi statin tedavisidir. Aterom plağını stabilize eder. Semptom yoksa beta blokör gibi antianginal ilaçlara da ihtiyaç yoktur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 107

107. Diyabetik, hipertansif ve ağır sigara içicisi olan 60 yaşındaki erkek hastanın LDL kolesterol düzeyinin 140 mg/dL olduğu görülüyor. Öyküsünden hastanın daha önce düşük doz asetilsalisilik asit kullandığı ama gastrointestinal yan etkiler nedeniyle bırakmak zorunda kaldığı öğreniliyor. Herhangi bir kardiyovasküler şikâyeti olmayan hastaya koroner BT anjiyografi yapılıyor ve LAD'de kritik darlığa yol açmayan plak olduğu, diğer koroner arterlerin ise anatomik olarak normal olduğu rapor ediliyor.
Bu hasta için aşağıdakilerden hangisinin yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Hastaya invaziv koroner anjiyografi önerilmelidir.
B) Hastaya beta blokör tedavisi başlanmalıdır.
C) Hastaya prasugrel tedavisi başlanmalıdır.
D) Hastaya HMG-KoA redüktaz inhibitörü tedavisi başlanmalıdır.
E) Risk faktörlerine rağmen tıkayıcı darlığı olmadığı için sadece glisemi kontrolü yeterlidir.

Doğru Cevap: D

klinik ASKVH varsa yüksek yoğunluklu statin tedavisi veririz

Klinik Bilimler 107. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 359

Yüksek yoğunluklu statin tedavisi (LDL'de ≥ % 50 azalma) verilmesi gereken durumlar;
• Klinik ASVKH • LDL düzeyi ≥ 190 mg/dL • Yüksek riskli diabetes mellitus (Hesaplanmış* 10 yıllık ASKVH risk ≥ % 7.5) • Hesaplanmış* 10 yıllık ASKVH risk ≥ % 20
* ASKVH riski, hastanın klinik ve laboratuar bulgularının girildiği özel bir skorlama sistemi ile hesaplanır.

✓ Yüksek yoğunluklu statin tedavisine rağmen hedefe ulaşılamayan yüksek riskli durumlarda statin tedavisine ek olarak **ezetimib** veya **PCSK9 inhibitörleri** eklenebilir.

Orta yoğunluklu statin tedavisi (LDL'de % 30 - % 50 azalma) verilmesi gereken durumlar
• Düşük riskli diabetes mellitus (Hesaplanmış* 10 yıllık ASKVH risk < % 7.5) • Hesaplanmış* 10 yıllık ASKVH risk < % 20
* ASKVH riski, hastanın klinik ve laboratuar bulgularının girildiği özel bir skorlama sistemi ile hesaplanır.

OBEZİTE

☑ Genel Bilgiler

- Vücuttaki yağ dokunun aşırı artması olarak tanımlanır.
- Obezite genellikle vücut kitle indeksine (VKİ) göre sınıflandırılır.
- VKİ: Vücut ağırlığı (kg) / Boy^2 (m)

Vücut Ağırlığı ve Hastalık Riskinin Sınıflandırılması			
Sınıflama	VKİ	Obezite sınıfı	Hastalık riski
Düşük kilolu	< 18.5	-	-
Normal kilolu	18.5 - 24.9	-	-
Fazla kilolu	25.0 - 29.9	-	Artmış
Obezite	30.0 - 34.9	I	Yüksek
Obezite	35.0 - 39.9	II	Çok yüksek
Aşırı obezite	≥ 40	III	Aşırı yüksek

☑ Patogenez

- **İştahın düzenlenmesinde rol oynayan faktörler**

1. **Adipoz Doku (Yağ Dokusu) Kaynaklı:**
   - **Leptin:** Yağ miktarı arttıkça salgılanır → İştahı azaltır ve enerji harcamasını artırır.
2. **Bağırsak ve Mide Kaynaklı Hormonlar:**
   - **Ghrelin (mide):** Açken artar, iştahı artırır.
   - **GLP-1 ve CCK (ince bağırsak):** Yemekten sonra salgılanır, tokluk hissi oluşturur.
   - **Peptid YY ve Oksintomodulin (kalın bağırsak):** Yemek sonrası artar, hipotalamusu etkileyerek iştahı baskılar.
3. **Pankreas Kaynaklı:**
   - **İnsülin:** Karbonhidrat ve protein alımına yanıt olarak artar, hipotalamusa etki ederek iştahı azaltır.
   - **Amilin:** Beyin sapı üzerinden etki eder, tokluk hissine katkı sağlar.
4. **Sinirsel İletim:**
   - Vagus ve enterik sinir sistemi → yemek sonrası sinyaller hipotalamusa iletilerek enerji dengesi sağlanır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 108

108.Akut ST-elevasyonlu miyokard enfarktüsü nedeniyle trombolitik tedavi verilen hastalarda aşağıdaki yaklaşımlardan hangisinin tercih edilmesi en az olasıdır?

A) Özellikle fibrin-spesifik ajanlar tercih edilmesi
B) Beraberinde asetilsalisilik asit verilmesi
C) Kanama riski artacağından antikoagülan tedaviden kaçınılması
D) Beraberinde klopidogrel verilmesi
E) Fibrinolitik sonrası her hastanın anjiyografi yapabilen bir merkeze hızlıca sevk edilmesi

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Akut Miyokart İnfarktüsünde Tedavi

☑ **Başlangıç tedavisi:**

- Oksijen saturasyonu <%90 olan hastalara **oksijen tedavisi**
- Akut miyokart infarktüsü hastasına **ilk verilmesi gereken ilaç aspirin (asetil salisilk asit)**dir. Antiagregan etkisi nedeniyle 160-325 mg asprin çiğneme şeklinde hasta tarafından alınmalıdır.
- **Göğüs ağrısının kontrolü için**

✓ **IV morfin:** Akut miyokart infarktüsünde başlangıçta IV 4-8 mg, sonrasında her 15 dakikada bir IV 2-8 mg devam edecek şekilde kullanılabilir. Yan etkileri hipotansiyon, solunum depresyonu ve kusmadır. Hipotansiyona yol açması nedeniyle **sağ ventriküler miyokart infarktüsünde kullanılması önerilmemektedir.**

✓ **Dil altı nitratlar:** Nitratlar özellikle koroner vazodilatasyon yaparak koroner kan akımını arttırıcı etkileri ile iskemiyi azaltırlar. **Sağ ventriküler miyokart infarktüsünde, sistolik kan basıncı 90 mmHg'den düşük hastalarda**, belirgin bradikardi-taşikardisi olanlarda, ciddi aort darlığı -HKMP olanlarda ve

Klinik Bilimler 108. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 202

☑ **Tıkalı koroner damarı açıcı tedavi (Reperfüzyon tedavisi)**

A. Fibrinolitik tedavi (Trombolitik tedavi)

- **Trombolitik tedavi ST yükselmeli miyokart infarktüsünde kullanılırken, ST yükselmesiz miyokart infarktüsünde kullanılamaz (kontrendikedir).**

ST yükselmeli miyokart infarktüsü ile ST yükselmesiz miyokart infarktüsünün medikal tedavisi aynıdır. Tek fark Trombolitik tedavi ST yükselmeli miyokart infarktüsünde kullanılır.

✓ **Trombolitik ajanlar** (streptokinaz, alteplaz (tPA), tenekteplaz (TNK), reteplaz)

✓ Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren **ilk 12 saat** içerisinde uygulanabilir. Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren ilk 1-2 saat içinde uygulanırsa mortaliteyi ciddi azaltırlar.

✓ Trombolitik ilaçlar içerisinde TNK, tPA ve reteplazın **koroner kan akımını sağlama etkinliği aynıdır.** Kanama riskinin daha az olduğu TNK' dır.

✓ **TNK** uygulaması tek doz puşe**, reteplaz** uygulaması yarım saat ara ile iki doz puşe ve **alteplaz (tPA)** uygulaması 90 dakika infüzyon şeklindedir.

Trombolitik tedavinin monitörizasyonu **aPTT** veya **plazminojen** ile yapılır.

- **Fibrinolitik tedavi mutlak kontrendikasyonları**

✓ Herhangi bir zamanda intrakranyal hemoraji
✓ Bilinen yapısal serebral vasküler lezyon (Örn: arteriyovenöz malformasyon)
✓ Bilinen intrakranyal kitle (primer ya da metastatik)
✓ 3 ay içerisindeki iskemik stroke (4,5 saat içindeki akut iskemik stroke dışında!)
✓ 3 ay içerisindeki önemli kafa ya da yüz travması
✓ Son 2 ay içinde intrakranyal ya da intraspinal cerrahi
✓ Aort diseksiyonu şüphesi
✓ Aktif kanama (mens dışında) ya da kanama diyatezi
✓ Son 1 ay içinde geçirilmiş GİS kanama
✓ Son 1 gün içinde ponksiyon yapılması (LP gibi)
✓ Ciddi kontrolsüz hipertansiyon (Acil tedaviye yanıtsız)
✓ Son 6 ay içinde streptokinaz (STK) almış olması

*** Bu bilgiler branşlara göre textbook bazında farklılık göstermektedir.**

Trombolitik tedavi ST yükselmeli miyokart infarktüsünde ilk 12 saat serebrovasküler olay ilk 4,5 saat, pulmoner embolide 7-14 gün içinde yapılır.

İLGİLİ NOTLAR

ST yükselmeli MI'da tıkalı koroner damarı açmak için primer PCI şartları sağlanamıyorsa fibrinolitik tedavi verilmelidir. Ayrıca akut koroner sendromların (Unstabil angina, akut MI) 3'lü medikal tedavisi (2'li antiagregan + antikoagülan) unutulmamalıdır. (Asetil salisilik asit + P2Y12 inhibitörü + Antikoagülan). Kanama riski bu tedavinin sadece süresini etkiler.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 108

108.Akut ST-elevasyonlu miyokard enfarktüsü nedeniyle trombolitik tedavi verilen hastalarda aşağıdaki yaklaşımlardan hangisinin tercih edilmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Özellikle fibrin-spesifik ajanlar tercih edilmesi
B) Beraberinde asetilsalisilik asit verilmesi
C) Kanama riski artacağından antikoagülan tedaviden kaçınılması
D) Beraberinde klopidogrel verilmesi
E) Fibrinolitik sonrası her hastanın anjiyografi yapabilen bir merkeze hızlıca sevk edilmesi

Doğru Cevap:C

B. Primer PCI (Tıkalı damara hemen stent takma işlemi)

- Akut ST yükselmeli miyokart infarktüsü hastasına başvuruda hemen koroner anjiyografi yapılması ve **tıkalı damarın stent implantasyonu** ile açılması işlemidir. Primer PCI işleminde tıkalı koroner damar tromobilitik tedaviye gerek olmadan stent ile açılır.
- Akut miyokart infarktüsünde tıkalı koroner damarı açmak için **ilk tercih tedavi yöntemi primer PCI' dır.**
- Eğer bir akut ST yükselmeli miyokart infarktüsü hastası, primer PCI yapılamayan bir hastaneye başvurursa, **ilk tıbbi temastan** – primer PCI yapılabilen hastane arasında geçecek süreye dikkat edilmelidir. Eğer bu süre, **120**

Klinik Bilimler 108. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 203

- **Trombolitik tedavi ile** tıkalı koroner damarı açıldığı (EKG ile) gösterilen hastalara, tanıyı kesinleştirmek ve tedaviyi tamamlamak için **3-24 saat içinde** koroner anjiyografi yapılabilir. Trombolitik tedavi ile tıkalı **koroner damarı açılmadığı** düşünülen hastalar **(Trombolitik sonrası 60-90 dk' da <%50 ST segment rezolüsyonu, elektriksel ya da hemodinamik instabilite, inatçı iskemi-göğüs ağrısı)**, hemen stent ile damarın açılmasını sağlamak için **(kurtarıcı PCI)** PCI işlemi yapabilen bir hastaneye gönderilmelidir.
- Kardiyojenik şok ya da ciddi kalp yetmezliği bulguları olanlar herhangi bir süreye bakmaksızın primer PCI yapabilen bir merkeze gönderilmelidir.

✓ **Antikoagülan tedavi:**

➢ Hasta gelir gelmez, antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Açılan koroner damarın erken dönemde tekrar tıkanmasını engeller. Akut miyokart infarktüsünde mortalite üzerine etkileri tartışmalıdır.

➢ En önemli yan etkileri kanamadır. Bu nedenle kullanılan hastalarda sık aPTT kontrolü yapılmalıdır.

➢ **Antikoagülan ilaç tercihi:**

- Tıkalı koroner damarı açmak için primer PCI yöntemi kullanılacaksa öncelikle tercih edilen antikoagülan **unfaksiyone (standart) heparin**dir. Hastaya 70-100U/kg IV bolus yapılır, idame tedavi gerekmez. Primer PCI yapılacak hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin ve bivaluridin alternatif olarak kullanılabilir. Ancak **fondaparinuks önerilmez.**

- Tıkalı koroner damarı açmak için trombolitik tedavi kullanılacaksa öncelikle tercih edilen **düşük molekül ağırlıklı heparindir**. İdame tedavide 1mg/kg subkutan **günde 2 defa** verilir. Trombolitik tedavi verilen hastalarda, antikoagülan tedavi 48 saatten daha kısa süre planlanıyorsa unfraksiyone heparin de kullanılabilir.

✓ **$P2Y_{12}$ inhibitörleri:**

➢ Akut miyokart infarktüsünde hastalara aspirin tedavisinin yanında **ikinci antiagregan ilaç** olarak P2Y12 inhibitörleri verilmelidir.

➢ ST yükelmeli MI hastalarında, P2Y12 inhibitörleri **anjiyografi yapılmadan ön tedavi olarak** başlanabilir.

➢ Ticagrelor, prasugrel, klopidogrel (Trombolitik alanlarda sadece klopidogrel kullanılmalı)

➢ İkili antiagregan tedavi **12 aya tamamlanmalı**dır (Kanama riski yüksek değilse)

✓ **Beta blokörler:**

➢ Miyokardın oksijen tüketimini azaltır ve infarkt alanını küçültürler. Mortaliteyi azaltırlar. Eğer kontrendikasyon yoksa primer PCI uygulanacak hastalarda tedaviye **intravenöz beta blokör** eklenmelidir. Oral beta blokörler ile tedaviye devam edilir.

MI sonrası beta blokör kullanımının kontrendike olduğu durumlar

- Kalp hızı < 50-60/dakika
- Sistolik kan basıncı < 90-100 mmHg
- Akut kalp yetmezliği
- Kardiyojenik şok
- Bronkodilatatör ve/veya steroid tedavi gerektiren astım veya hava yolu hastalığı
- PR intervali >0.24 saniye
- 2. veya 3. derece AV blok

✓ **ACE inhibitörleri:**

➢ İnfarkt sonrası remodelingi önler (Ventriküler anevrizma gelişimini engeller). Böylece kalp yetmezliği riskini ve mortaliteyi azaltırlar.

➢ ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalar ARB'ler (özellikle valsartan) kullanılabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 109

109. Altmış yedi yaşındaki kadın hasta hâlsizlik, güçsüzlük, el eklemlerinde hareket kısıtlılığı ve ağrı yakınmalarıyla başvuruyor. Fizik muayenesinde her iki elde parmak ucundan başlayan ve proksimale doğru ilerleyen ciltte kalınlaşma ile parmak ucunda pitting skarları saptanıyor. Öyküsünden soğuk havalarda hastanın ellerinde morarma olduğu öğreniliyor. Laboratuvar tetkiklerinde anti-topoizomeraz I (Scl-70) ve anti-sentromer antikor pozitif saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı düşünüldüğünde aşağıdakilerden hangisinin gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı olarak gelişmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Malabsorpsiyon
B) Fekal inkontinans
C) İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO)
D) Disfaji
E) Hiatal herni

Doğru Cevap: E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- ✓ **Cilt bulguları;**
  - ➢ **Heliotrop rash** (Göz kapağı çevresinde mavi-mor leke ve ödem) → **Patognomonik**
  - ➢ **Gottron papülleri** (Elin dorsal yüzlerinde pembe-mor plaklar) → **Patognomonik**
  - ➢ **V belirtisi** (boynun ön kısmından göğüse yayılan eritem)
  - ➢ **Şal belirtisi** (enseden omuz arkasına yayılan eritem)

Miyozit spesifik antikorlar

- ✓ **Anti-MDA5:** Amiyopatik DM (kas tutulumu yok; ciddi palmar döküntü, parmak ülseri ve hızlı ilerleyen interstisyel akciğer hastalığı) ile ilişkilidir.
- ✓ **Anti-Mi2:** Çok iyi tedavi yanıtı ve iyi prognoz ile ilişkilidir.
- ✓ **Anti SRP:** Ağır kas ve kalp tutulumu, tedaviye kötü yanıt ve kötü prognoz ile ilişkilidir
- ✓ **Anti-TIF1, Anti-NXP2 ve anti-SAE:** Artmış kanser riski (paraneoplastik DM) ile ilişkilidir.

- **Polimiyozit (PM);**
  - ✓ Kas tutulumu (bilateral, simetrik, proksimal) ve seyri (hafta-ay) açısından DM'ye benzer.
  - ✓ DM gibi malignite ile ilişkili olabilir (**paraneoplastik**).

DM ve PM diğer kas tutulumları

- ✓ Farinks-larinks kasları (dizartri-disfoni), üst özofagus kasları (disfaji) ve kalp kasları da tutulabilir.
- ✓ Dispne, solunum kasları tutulumu veya interstisyel akciğer hastalığı nedeni ile ortaya çıkabilir.

Tedavi

- Genellikle **oral steroid** tedavisi ile başlanır.
- Steroid tedavisi altında kas güçsüzlüğü gelişmesi halinde 2 olası durum söz konusudur:

Klinik Bilimler 109. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 386

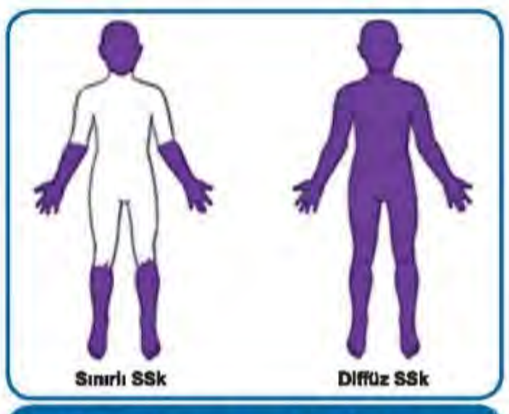
SİSTEMİK SKLEROZ (SKLERODERMA)

- ☑ Sistemik skleroz (SSk); cilt ve/veya visseral organları tutabilen, progresif fibrozis ile karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır.
- ☑ Kadınlarda daha sıktır ve genellikle 30-50 yaş arasında görülür.
- ☑ SSk patogenezinden sorumlu üç kardinal patofizyolojik mekanizma;
  - İnflamasyon ve otoimmünite (İmmün disregülasyon)
  - Diffüz mikroanjiyopati
  - Visseral ve vasküler fibrozis

CREST sendromu

- ✓ Kalsinozis kutis
- ✓ Raynaud fenomeni
- ✓ Özofageal dismotilite
- ✓ Sklerodaktili
- ✓ Telenjiektazi

- ☑ **Sistemik skleroz cilt tutulumuna göre iki grupta incelenir;**
  - **Sınırlı SSk**
    - ✓ Distal ekstremite ve yüzün derisini tutar.
    - ✓ Spesifik antikor, **antisentromer**dir.
    - ✓ **CREST sendromu** ve **izole (primer) pulmoner arteryel hipertansiyon** ile ilişkilidir.
  - **Diffüz SSk**
    - ✓ Tüm vücudun derisini tutar tutar.
    - ✓ Spesifik antikor, **anti-topoizomeraz I (Scl-70)**'dir.
    - ✓ **Renal kriz** ve **interstisyel akciğer hastalığı** ile ilişkilidir (İAH sonucu **sekonder PAH** yapabilir.).



Skleroderma sınıflandırılması

İLGİLİ NOTLAR

Bu referansımızda hastada skleroderma olduğunu anlıyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 109

109. Altmış yedi yaşındaki kadın hasta hâlsizlik, güçsüzlük, el eklemlerinde hareket kısıtlılığı ve ağrı yakınmalarıyla başvuruyor. Fizik muayenesinde her iki elde parmak ucundan başlayan ve proksimale doğru ilerleyen ciltte kalınlaşma ile parmak ucunda pitting skarları saptanıyor. Öyküsünden soğuk havalarda hastanın ellerinde morarma olduğu öğreniliyor. Laboratuvar tetkiklerinde anti-topoizomeraz I (Scl-70) ve anti-sentromer antikor pozitif saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı düşünüldüğünde aşağıdakilerden hangisinin gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı olarak gelişmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Malabsorpsiyon
B) Fekal inkontinans
C) İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO)
D) Disfaji
E) Hiatal herni

Doğru Cevap: E

Cilt bulguları

- **Bilateral simetrik cilt kalınlaşması** SSk'nin en belirgin bulgusudur
- Cilt tutulumu **kronolojik sırası**; ödematöz faz, endüratif / fibrotik faz, atrofik faz
- Tutulum; parmaklardan başlar, proksimale doğru bilateral ve simetrik ilerler.
- Diğer bazı bulgular;
  - ✓ Telenjiektaziler
  - ✓ Kutanöz kalsifikasyonlar
  - ✓ Maske yüz, mikrostomi
  - ✓ Parmak uçlarında ağrılı ülserler
  - ✓ Kapilleroskopide anormal damarsal yumaklar

Raynaud fenomeni

- Genellikle hastalığın **ilk bulgusudur.**
- Raynoud fenomeni ile hastalığın arasındaki süre diffüz sklerodermada daha kısa (haftalar, aylar) iken; limitli sklerodermada ise daha uzundur (yıllar).
- Ataklar genellikle soğuk, emosyonel stres vb ile tetiklenir.
- Klasik olarak birbirini takip eden 3 fazı vardır:
  - ✓ Soğukluk / solukluk (Beyaz) - Vazokonstriksiyon
  - ✓ Siyanoz (Mor) - İskemi
  - ✓ Hiperemi (Kırmızı) - Reperfüzyon
- **İzole (primer) Raynaud fenomeni** genellikle progresif seyirli değildir ve benign bir durumdur.
- SSk ile ilişkili **(sekonder) Raynaud fenomeni** ise progresiftir; dijital ülser ve parmak kaybı ile sonuçlanır.

Raynaud fenomeninin sınıflandırılması

	Primer	Sekonder
Altta yatan hastalık/durum	Yok	Var
Hastanın yaşı	Genç	Orta-İleri
Cinsiyet	K > E	Değişken
Aile öyküsü	Var	Yok
Atakların karakteri-Tutulum	Simetrik	Asimetrik
Parmakta iskemik değişiklikler	Yok	Var
Kapilleroskopi	Normal	Anormal
Antisentromer antikor pozitifliği	Yok	Var

Klinik Bilimler 109. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 387

Gastrointestinal sistem bulguları

- En sık viseral tutulum şeklidir.
- Tüm GİS tutulabilir. Ancak en sık **distal özofagus** tutulur.
- Tüm GİS boyunca görülebilen ortak patolojik bozukluk **dismotilite**dir.
- **Özofagus tutulumu**
  - ✓ SSk, hem **gastroözefageal reflü** hem de **disfaji** yapabilen bir hastalıktır.

Bağ doku hastalığı ve özofagus tutulumu (disfaji)

- ✓ **DM ve PM** → Proksimal özofagus
- ✓ **Skleroderma** → Distal özofagus

- **Mide tutulumu**
  - ✓ Mide boşalmasında gecikme (gastroparezi), Gastrik antral vasküler ektazi (GAVE - karpuz mide)
- **Alt gastrointestinal sistem bulguları**
  - ✓ İntestinal motilite azalması **(psödo-obstrüksiyon)**, bakteriyel aşırı çoğalma
  - ✓ İntestinal gaz, barsak duvarı içine hapsolabilir (**pneumatosis cystoides intestinalis**)

Akciğer bulguları

- Hastalarda ikinci en sık viseral tutulum şeklidir. SSk hastalarındaki **en önemli mortalite** nedenidir.
- Diffüz SSk'da **interstisyel fibrozis** baskın iken, sınırlı SSk'da ise ön planda **izole pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH)** görülür.

	İnterstisyel fibrozis	İzole PAH
Klinik tablo	Kuru öksürük, ilerleyici nefes darlığı, velcro ral	Sağ KY bulguları (hepatomegali, assit, PTÖ vb)
Risk faktörleri	✓ Diffüz SSk ✓ Anti topoizomeraz I antikor ✓ Şiddetli reflü	✓ Sınırlı SSk ✓ Anti sentromer antikor ✓ Şiddetli Raynaud fenomeni ✓ Fazla telenjiektazi

Bu referansımızda ise sklerodermanın GİS komplikasyonlarını özetliyoruz.
Temel patolojinin tüm GİS'te dismotilite olduğunu vurguluyoruz.
Direkt olarak **aşırı bakteriyel çoğalma** (buna bağlı **malabsorbsiyon**) ve **disfaji** seçeneklerini eliyoruz.
Anal sfinkter dismotilitesine bağlı olarak **fekal inkontinansı** da dolaylı yoldan eleyebiliyoruz.

Ancak hiatal herni bir motilite bozukluğu değildir; anatomik/yapısal bir bozukluktur. Midenin bir bölümünün diyaframdaki özofageal hiatus aracılığıyla toraksa doğru yer değiştirmesidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 110

110. Yetmiş yaşındaki erkek hasta son 6 aydır giderek artan ağız kokusu, yutkunurken takılma hissi ve yutma güçlüğü şikâyetleriyle başvuruyor. Baryumlu özofagus grafisinde üst özofagus sfinkterinden hemen sonra yerleşim gösteren, boynun sol tarafında lokalize, sınırları belirgin ve düzgün olan dolum fazlalığı saptanıyor.
Bu hastada aşağıdaki komplikasyonlardan hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Kanama
B) Ülserasyon
C) Striktür
D) Aspirasyon pnömonisi
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru Cevap: C

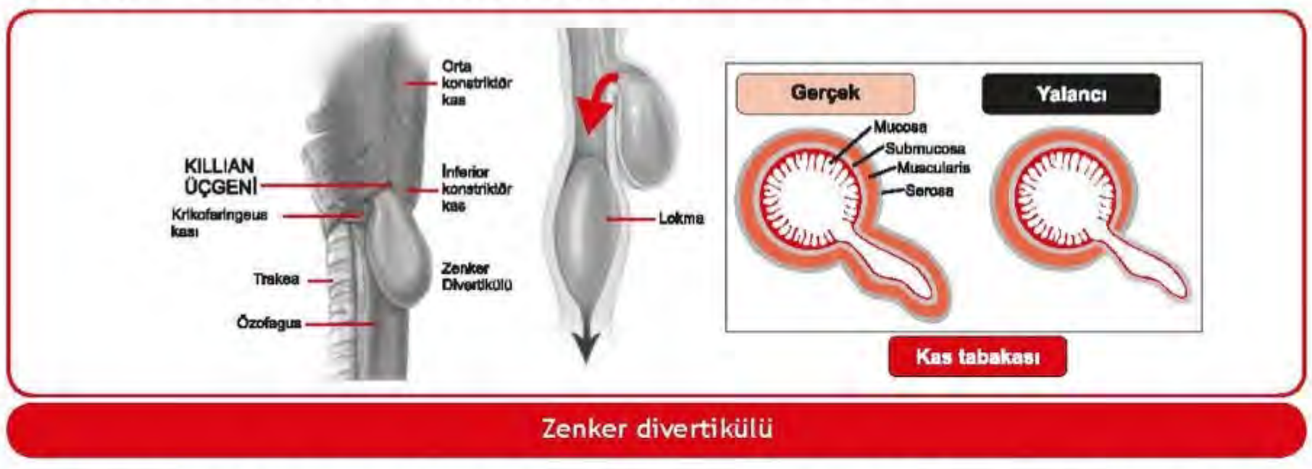
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bilimler 110. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 185

Faringoözofageal (Zenker) Divertikül

- **Tirofaringeus** kasının eğik lifleri (inferior konstriktör kasların oblik lifleri) ve **krikofaringeus** kasının yatay lifleri arasındaki **Killian üçgeni** olarak adlandırılan alandan çıkar. Özofagusun en sık görülen divertikülüdür. **Pulsiyon divertikülüdür;** sadece **mukoza tabakasını içerir (yalancı divertikül).**
- **Arkada,** genellikle sola doğru uzanır. **Erkekte** ve **50 yaş** üzerinde daha sıktır.



Zenker divertikülü

- Yapılan çalışmalarda krikofaringeus kasında motor inkoordinasyon olduğu ve bu kasın yutma sırasında prematür kontraksiyona uğradığı belirtilmektedir. Süreç içinde mukoza dışarı doğru uzar; poş halini alır.
- En sık görülen semptom yiyeceklerin **üst özofagusta takılma** (yüksek servikal obstrüksiyon) hissidir. Divertikül büyüdükçe sindirilmemiş gıdalar poşta birikir ve aspirasyon, akciğer komplikasyonları, **halitozis (ağız kokusu),** su içme sırasında **çalkantı sesi, boyunda şişlik** ve **gıdaların ağıza regürjitasyonu** görülür.
- Tedavi edilmeyen Zenker divertikülünün en ciddi komplikasyonu **aspirasyon pnömonisi veya akciğer apsesidir. Yassı hücreli kanser riski taşır.**

Tanı

- Baryumlu yan grafiler en iyi tanı yöntemidir.

Tedavi

- **Divertikülektomi** ve krikofaringeal **miyotomi** yapılır. **Divertikül küçük** ise (1-2 cm), sadece **miyotomi** yeterli olabilir.
- **Endoskopik staplerle krikofaringotomi;** yeni bir tekniktir. Büyük (> 2 cm) divertiküllerde etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Midözofageal Divertiküller

- **Tüberküloz, sarkoidoz** gibi mediastinal inflamatuvar hastalıklar, pulmoner fungal enfeksiyonlar veya lenfoma ile ilişkilidir. **Bir LAP** dışarıdan özofagus duvarına yapışıp çeker.
- Traksiyon (çekilme) divertikülüdür. **Gerçek divertikülüdür.** Tesadüfen saptanır. Genellikle **asemptomatiktir**. Tedavi nedene yöneliktir. **İki cm'den küçük divertiküller izlenir. Büyük veya semptomatikse cerrahi gerekir.**



Midözofageal divertikül Epifrenik divertikül

Epifrenik Divertiküller

- Özofagusun son 10 cm'lik kısmında, alt özofagus sfinkterinin hemen üzerinde bulunurlar. **Pulsiyon (yalancı)** divertiküllerdir. Alt özofagus sfinkterinin gevşemesinde inkoordinasyon ve intraluminal basınçta artış nedeniyle geliştikleri düşünülür. **Hiyatus hernisi, diffüz spazm ve akalazya ile birlikte** bulunabilir. En sık semptomları disfaji ve regürjitasyondur.
- Semptomatik hastalarda, **divertikülektomi** ve uzun bir **özofagomyotomi** yapılır.

İLGİLİ NOTLAR

Vakadaki anahtar kelimeler (ileri yaş hasta, boyunda şişlik, ağız kokusu, sol taraflı kitle vb) doğrultusunda tanımız Zenker divertikülüdür.
Aspirasyon ve SCC komplikasyonlarını referansımızla direkt eleyebiliriz.
Mekanizmasına yakından bakacak olursak bu bir mekanik striktürden ziyade, sfinkter koordinasyon bozukluğuna bağlı gelişen pulsiyon tipi bir divertiküldür (mekanizması da açıkça yazmaktadır)
Zaten soruyu hazırlayan hocanın vaka içinde "takılma hissi" ifadesini kullanarak adayları striktüre çelmek, tuzağı bu şekilde kurmak istediği anlaşılmaktadır :)))

Dahası bunun bir divertikül olduğu, içinde gıda/ilaç takılması olabileceği de notta belirtilmiştir. Basit bir yorum yapılarak gıda/ilaç irritasyonuna bağlı ülser ve kanamanın da komplikasyon olarak gelişebileceği çıkarımına ulaşılabilir.(bir sonraki referansımızda divertikülde kanama gelişebileceği de belirtilmiştir) Dahası bilindiği üzere SCC gelişmesinin nedeni de bu irritasyonun uzun süreli olmasıdır. Bu yorum yapılarak ülser ve kanama da rahatlıkla çıkarılabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 110

110. Yetmiş yaşındaki erkek hasta son 6 aydır giderek artan ağız kokusu, yutkunurken takılma hissi ve yutma güçlüğü şikâyetleriyle başvuruyor. Baryumlu özofagus grafisinde üst özofagus sfinkterinden hemen sonra yerleşim gösteren, boynun sol tarafında lokalize, sınırları belirgin ve düzgün olan dolum fazlalığı saptanıyor.
Bu hastada aşağıdaki komplikasyonlardan hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Kanama
B) Ülserasyon
C) Striktür
D) Aspirasyon pnömonisi
E) Skuamöz hücreli karsinom

Doğru Cevap:C

- **En sık sigmoid kolonda ve inen kolonda** gelişirler.
- Yüksek oranda kırmızı et, yağ ve rafine tahıllarla olan **batı tarzı beslenme** düzeni, hastalık riskini artırır. Bol meyve, sebze ve tam tahıllarla birlikte artan lif alımı divertikülit riskini azaltır. Santral obezite ve sigara kullanımı riski artırırken, koşma gibi fiziksel aktiviteler riski azaltır.
- Etiyolojide **konstipasyon ve düşük posalı besinler** suçlanır. Liften fakir diyet küçük miktarda feçese sebep olur, bunun sonucunda feçesin ilerletilebilmesi için intraluminal basınç daha fazla artırılır. Spazm sonucu kolon duvarında **musküler hipertrofi** gelişir. **Artmış intraluminal basınç sonucunda, divertiküller genellikle zayıf noktalardan** herniye olur. **Zayıf noktalar, damarların bağırsak duvarına girdiği yerlerdir** ve buralardan mukoza dışarı çıkar. Bu nedenle divertiküller **antimezenterik tenyanı mezenterik tarafında** bulunur.

Klinik Bilimler 110. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 236

KOMPLİKASYONLAR

Kanama (%15)

- ✓ **Erişkinlerde masif alt GİS kanamalarının, en sık nedenidir.** Genellikle kanamalar sol kolondan olur.
- ✓ Masif kanamada kolonoskopi bir şey göstermeyebilir. Anjiyografi yararlı olur. **Kanamaların %80'i kendiliğinden durur;** ama durmaz ise, cerrahi tedavi gerekir.

Diverkülit (%10-25)

- ✓ **Fekalitin divertikül ağzını tıkaması sonucu,** divertikül içinde mukus sekresyonları birikir ve ayrıca bakteriyel proliferasyon olur. Obstrüksiyon sürerse, inflamasyon gelişir. Enfeksiyon divertikül duvarı ve çevresine yayılır. En sonunda fistüller, kapalı perforasyon ve apse gelişir.
- ✓ Klinik bulgular; **sol alt kadranda künt ve devamlı bir ağrı, düşük dereceli ateş, iştahsızlık, bulantı, lökositoz,** diyare veya konstipasyondur.
- ✓ En güvenilir tanı yöntemi **BT'dir.** Öncelikle BT yapılır. BT inflamasyon ve apse ayrımında da faydalıdır. Akut fazda **baryumlu grafiler** ve **kolonoskopi kontrendike**dir.
- ✓ **Komplike olmayan divertikülitin** öncelikli tedavisi medikaldir
- ✓ Tedavinin temelini **ağrı kontrolü**, kısa süreli diyet düzenlemesi ve gerekirse antibiyotikler oluşturur. Genellikle başlangıçta berrak sıvı diyet, ardından inflamasyon gerileyene kadar düşük posalı diyet önerilir.
- ✓ **Divertikülit tanısı alan hastaların %1–3**'ünde altta yatan **kolonik malignite bulunabilir** (komplike hastalıkta daha yüksek). Bu nedenle atak sonrası **4–8 hafta içinde kolonoskopi** önerilir
- ✓ **Daha şiddetli ağrı, hassasiyet, ateş ve lökositoz olan yaklaşık %10-20 hastada;** iv analjezik başlanır; oral beslenme kesilir; N/G dekompresyon; iv sıvı-elektrolit tedavisi uygulanır. Geniş spektrumlu parenteral antibiyotikler başlanır. **Genellikle 48-72 saat içinde düzelir;** aksi halde ameliyat yapılır.
- ✓ Komplike olmayan divertikülit atağından sonra hastaların **yalnızca %10–35'i tekrar atak geçirir. Atak sayısı arttıkça nüks riski artar** ancak nükslerin şiddeti genellikle ilk atağın şiddetine benzerdir. Bu nedenle **atak sayısı tek başına cerrahi endikasyon değildir.**
- ✓ Eskiden **genç yaş (<50)** cerrahi için bir kriter olarak kabul edilirken, **güncel veriler genç hastaların daha agresif bir hastalık seyri göstermediğini ve çoğunlukla konzervatif tedaviye iyi yanıt verdiklerini ortaya koymaktadır.** Mevcut kılavuzlar, genç hastaların diğer hastalardan farklı şekilde tedavi edilmesini desteklememektedir.
- ✓ **İmmünsüprese hastalarda** divertikülit komplikasyonları daha sık gelişir; bu nedenle genel popülasyona göre, ameliyat bu grupta daha erken düşünülür. **Acil cerrahi ve rezeksiyon gerektiren immünsüprese hastalarda** bozulmuş bağışıklık sistemi ve bozulmuş yara iyileşmesi nedeniyle ilk ameliyatta primer anastomoz önerilmez. **Elektif şartlarda, sigmoid kolektomi + primer anastomoz** tercih edilir.

Komplike divertikülit

- ✓ **Divertikülitin komplikasyonları;** apse, obstrüksiyon, yaygın peritonit (serbest perforasyon) veya kolon ile komşu yapılar arasındaki fistüldür.
- ✓ **Komplike divertikülit seviyesini** belirlemek için **Hinchey sınıflaması** kullanılır.
- ✓ BT'nin **3. ve 4. evre arasında ayrım yapma yeteneği** sınırlıdır. Bu durumlarda doğru tanı genellikle **ameliyathanede mümkün olur.**
- ✓ **Hinchey evre 1 ve 2'** ler mümkünse antibiyotik ve perkütan drenaj ile tedavi edilir. **Küçük apseler** (<2 cm) **sadece parenteral** antibiyotik ile tedavi edilebilir. Tedavi başarılı olur ise acil durum ortadan kalktıktan sonra elektif şartlarda hastalıklı kolon rezeke edilir.

Hinchey sınıflaması	
Hinchey 0	**Hafif** klinik **divertikülit**
Hinchey 1a Hinchey 1b	İzole **perikolik inflamasyon** - flegmon İzole **perikolik apse** (sigmoid mezokolon içinde)
Hinchey 2	**Pelvik, uzak intraabdominal, intraperitoneal veya retroperitoneal apseler**
Hinchey 3	Yaygın **pürülan peritonit** (bağırsak lümeni ile ilişkisi olmayan peritonit)
Hinchey 4	Yaygın **fekal peritonit** (bağırsak lümeni ile ilişkili peritonit)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. Akromegali tanısıyla opere olan 45 yaşındaki erkek hastanın tetkiklerinde büyüme hormon düzeylerinin yüksek seyrettiği saptanıyor. Bu hastada somatostatin reseptör 5'e (SST5) daha fazla bağlanması beklenen medikal bir tedavi başlanıyor.
Bu hastaya aşağıdaki ajanlardan hangisinin başlanmış olması en olasıdır?

A) Lanreotid
B) Pegvisomant
C) Oktreotid
D) Pasireotid
E) Kabergolin

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

☑ **Laboratuvar:**

- **Hipertrigliseridemi, hiperglisemi, hiperfosfatemi, hiperkalsemi** ve **hiperkalsiüri** görülür.
- BH renal 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesini artırarak, serumda kalsitriol konsantrasyonunu arttırır.

☑ **Tanı:**

- **Bazal büyüme hormonu:** Pulsatil salgılandığı için tanı veya dışlamada tek başına kullanılmaz.
- **Bazal IGF-I:** İlk bakılması gereken testtir. Bazal değerlerinin yüksek olması anlamlıdır, ama kesin tanı koydurmaz.
- **Glukoz güneşeyen testi veya OGTT:** 75 gr glukoz verilmesi ile BH düzeyi, normalde baskılanır (< 0,4 µg/dl). Ancak **omegali** hastalarında **en güvenilir** laboratuvar testidir.

fizer adenom tespit edilemezse, ektopik bir tümör olasılığı **üleme** istenmelidir.

Klinik Bilimler 111. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 309

☑ **Tedavi:**

- **Cerrahi:** Transsfenoidal cerrahi **ilk tercihtir.**
- **Somatostatin analoğu:**
  - ✓ **Oktreotid ve lanreotid** cerrahi başarısızlıkta **medikal tedavide ilk tercihtir.**
  - ✓ Tümör boyutunu, BH ve IGF-1 düzeylerini **azaltır.**
  - ✓ Oktreotid/lanreotid direnci varlığında **pasireotid** verilebilir. Multireseptör somatostatin (SSTR1-2-3-5) analoğudur. Diğerlerinden farklı olarak glikoz intöleransı ve DM riski yüksektir.
- **Pegvisomant:**
  - ✓ BH reseptör antagonistidir.
  - ✓ IGF-1 düzeyini azaltır, ancak BH düzeyini düşürmez.
  - ✓ Yan etki olarak **adenom boyutunda artış** olabilir. Bu nedenle tümör boyutu, tedavi süresince **MR** ile izlenmelidir.
  - ✓ **Toksik hepatit**e yol açabilir.
- **Dopamin agonistleri (Kabergolin):** Akromegali ile birlikte hiperprolaktinemisi olan hastalarda daha etkilidir.
- **Radyoterapi:** Cerrahi ve medikal tedaviye dirençli hastalarda yapılır.

Somatostatin analoglarının yan etkileri

- Karın ağrısı, diyare, yağ malabsorbsiyonu vb. GİS yan etkileri
- Asemptomatik bradikardi
- Safra kesesinde taş oluşumu
- Glukoz toleransında bozulma
- Hipotiroidi

	Somatostatin analoğu	Pegvisomant
Adenom	Küçülür	**Büyür**
BH düzeyi	Azalır	**Azalmaz**
IGF1 düzeyi	Azalır	Azalır



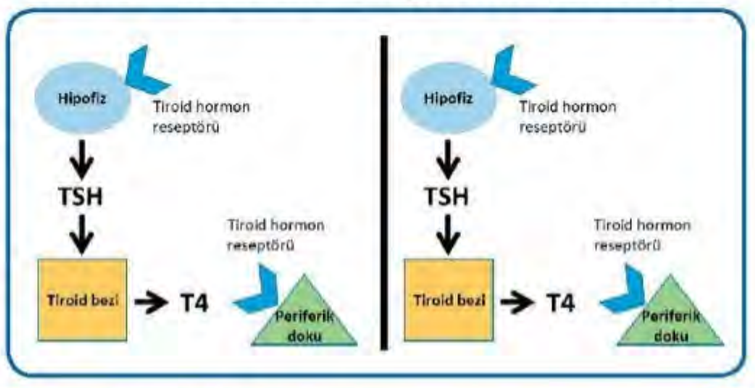
TSH SEKRETE EDEN HİPOFİZ ADENOMU (TSHoma)

☑ **Klinik:** Hipertiroidizm varken TSH normal veya yüksek bulunur. Diffüz guatr vardır.

☑ **Laboratuvar ve Tanı: T3, T4 yüksekliği, normal veya yüksek TSH** (alfa subünit yüksekliği) ve **hipofiz MR'da adenomun** gösterilmesi ile tanı konur.

☑ TSHoma ayırıcı tanısında en önemli patoloji **tiroid hormon rezistans** sendromudur **(Refetoff sendromu)**:

- Ailesel geçişli bir hastalık olup **tiroid hormon reseptörü mutasyonu** ile karakterizedir.
- Mutasyonun ağırlıklı olarak görüldüğü dokuya göre (hipofizer veya periferik doku) hastalarda **hipertiroidizm** veya **hipotiroidizm** klinik bulguları gelişebilir.
- Tiroid hormon reseptör direnci nedeniyle pitüiter negatif feedback yapılamadığı için hastalarda **T3 ve T4 yüksek, TSH normal veya yüksek** beklenir.



TSHoma-Refetoff sendromu ayrımı

	TSHoma	Refetoff Sendromu
MR'da hipofiz adenomu	Var	Yok
Alfa subünit oranı	Yüksek	Normal
TRH sonrası TSH yanıtı	Yok	Belirgin yüksek
T3 supresyonu ile TSH düzeyi	Baskılanamaz	Baskılanır

☑ **Tedavi:** TSHomada tedavi **cerrahidir**, gerekirse oktreotid kullanılabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. Prolaktinoma ve tedavi süreci ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Hastada tolerasyonu yüksek, yan etkisi az ve tümör çapında etkin küçülme sağladığı için bromokriptin yerine kabergolin tercih edilmelidir.
B) Oral bromokriptin kullanamayan hastalarda intravajinal kullanım etkili olabilir.
C) Dopamin agonistleri bulantı, kusma ve ortostatik hipotansiyon yapabilir.
D) Mikroprolaktinomalar tedavi edilmediği zaman sıklıkla makroadenom gelişir.
E) Mikroadenomu olan ve gebelik isteği bulunan infertil kadın hastalara dopamin agonisti başlanmalıdır.

Doğru Cevap: D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

☑ **Tedavi:**

- Hem **mikroadenom** hem de **makroadenomda** öncelikli tercih edilen **medikal tedavi**dir (Dopamin agonisti). **Kabergolin (ilk tercih)** ve bromokriptin kullanılır.
  - ✓ En sık görülen yan etki **bulantı** ve **ortostatik hipotansiyon**dur.
  - ✓ Dopamin agonistlerine bağlı **apopleksi** gelişebilir.
- Prolaktinomada **cerrahi** tedavi ise aşağıdaki durumlarda tercih edilir:

Gebelikte prolaktinoma yönetimi

- ✓ Gebelik planlayan hastalarda yarı ömrü kısa olması nedeni ile bromokriptin tercih edilir.
- ✓ Gebelik geliştiğinde ise dopamin agonistleri kesilir, hastalar prolaktin düzeyi, görme alanı ve semptomlar açısından takip edilir.
- ✓ Adenomda büyüme olması durumunda

Klinik Bilimler 112. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 308

Mikroadenomlar nadiren makroadenomlara dönüştüğü için, hastalar **asemptomatikse** ve **doğurganlık istenmiyorsa** tedaviye gerek olmayabilir; bu hastalar düzenli PRL ölçümleri ve MRI ile izlenmelidir.

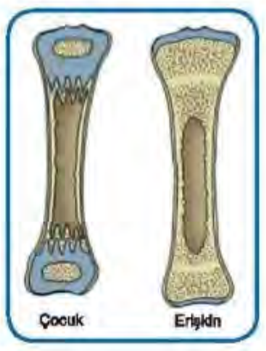
BÜYÜME HORMONU SALGILAYAN ADENOM (AKROMEGALİ VE GİGANTİZM)

Akromegali Nedenleri

Hipofizer GH salgısı (%98)	GHRH salgısı (<%1)
• Hipofiz adenomu (en sık)	• **Bronşiyal veya abdominal karsinoid**
• Ailesel sendromlar (hipofiz adenomu gelişimi)	• **Pankreatik islet cell tümör**
- MEN 1	• **Küçük hücreli akciğer karsinomu**
- McCune-Albright sendromu	• **Medüller tiroid karsinomu**
- Familyal akromegali	• Feokromasitoma
- Carney komplexi	• Hipotalamik tümör

☑ Akromegalinin **en sık** nedeni hipofiz adenomundan aşırı büyüme hormonu salınımı olmasıdır.
☑ Bazı hastalarda bu adenom, **eş zamanlı prolaktin** de üretir (miks hücreli adenom, mammosomatotrop adenom).
☑ **Klinik:**

- BH fazlalığı yetişkinlerde **akromegali**, çocuklarda **gigantizm**e neden olur.
  - ✓ Bu farklılık epifiz plağının erişkinlerde kapanmış, çocuklarda ise henüz kapanmamış olmasından kaynaklanmaktadır.
- Akromegalide en sık görülen bulgu **akral büyüme** ve **yumuşak doku artışı**dır.
- **Akral büyüme:** Uç kısımlarda büyümeyi tanımlar.
  - ✓ El ve ayak boyutları artar.
  - ✓ Tipik yüz görünümü vardır; Burun, alın, çene (prognatizm) ve dudaklar büyümüştür.
- **Maloklüzyon** (Diş aralığında genişleme)
- **Artrit:** Kartilaj büyümesine bağlı artrit, artralji ve karpal tünel sendromu görülebilir.
- **Deri:** Deride kalınlaşma gelişir. Ciltte kötü kokulu yağlanma ve istirahatte dahi terleme artışı sık görülür (%70).
- **Yumuşak dokularda büyüme (visseromegali):** Tükürük bezleri, tiroid bezi, dil, timus, kalp, akciğer, karaciğer ve dalak büyüyebilir.
- **Uyku apne sendromu:** Yumuşak doku artışına bağlıdır.
- **Hiperprolaktinemik bulgular:** Prolaktin artışına bağlı galaktore ve cinsel fonksiyon bozuklukları, jinekomasti ve osteoporoz gelişebilir.
- **Hipertansiyon:** Vasküler tonüs artışına bağlı hipertansiyon vardır.
- **Sekonder diabetes mellitus:** BH doğrudan glukozun hücre içine girişini engeller ve buna bağlı sekonder diabetes mellitus oluşabilir.
- **Kolonda polip:** Kolonda polip sıklığı artmıştır. Polip zemininde gelişen kolon kanserine bağlı mortalite de artmıştır.
- **Kalp hastalığı:** Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği **hipertrofik kardiyomiyopati** görülür.
- Akromegaliye bağlı mortalite kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara, respiratuvar hastalığa bağlıdır.



Akromegali hastalarında **kemik değişiklikleri, hipertansiyon ve santral uyku apne sendromu** genellikle geri dönüşümsüzdür.

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız yanlış cevabı nokta atış gösteriyor

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. Yeni tanı multipl miyelomlu bir hastada aşağıdaki genomik bulgulardan hangisinin iyi prognozu işaret etmesi en olasıdır?

A) Hiperdiploidi
B) t(14;16)
C) t(4;14)
D) del17p
E) 1q21 amplifikasyonu

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

☑ **Laboratuvar**

- Hastaların çoğunda **anemi** görülür (normokrom-normositer), IL-6 artışına bağlı uyarım nedeniyle trombositopeni **nadirdir**.
- Normalde eritrositlerin membranında **negatif yüklü siyalik asit molekülleri** bulunur, bu nedenle eritrositler birini iter (zeta potaniyeli) ve yapışmazlar.
  - ✓ Ancak bu hastalarda artan immünglobülin proteinleri siyalik asitlere bağlanır ve sonuç olarak periferik yaymada **rulo formasyonu** izlenir. Ayrıca eritrosit **sedimentasyon hızı artmıştır**.
- **Hiperkalsemi** sıktır.
- Albumin/globulin oranı **tersine dönmüştür**. Böyle bir hastada öncelikle **protein elektroforezi** istenmelidir. Protein elektroforezinde **monoklonal gammopati** vardır (M protein ≥ 3 g/dl).
  - ✓ Daha sonra yapılan **immünelektroforez**de (immünfiksasyon) ise antikor türü tayin edilir; en sık **IgG tipi** görülür.
- **Bence Jones proteinürisi (Taşma ile idrara çıkan hafif zincirler):** 24 saatlik idrarda **protein çok yüksek** (nefrotik sınırda) ama **dipstick testinde proteinüri saptanamaz** (çünkü dipstick testi, sadece albümine duyarlıdır).
- Nadiren **plazma hücreli lösemi** gelişebilir (kanda plazma hücresi > 2000 / mm^3)
- Kemiklerde **litik lezyonlar** görülür (Direk grafi, MR, BT ve PET-BT kullanılabilir).
- Multipl myelomda **osteoklastik aktivite artar, osteoblastik aktivite artmaz.** Bu nedenle;
  - ✓ Serum alkalen fosfatazı **yükselmez**
  - ✓ Kemik lezyonlarını göstermede sintigrafi **kullanılmaz**

☑ **Evreleme ve Prognoz**

- Uluslararası Evreleme Sistemi'nde iki parametre kullanılmaktadır. Bunlar: **β2-mikroglobülin** ve **albümin** düzeyidir.

Klinik Bilimler 113. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 044

- Ekstramedüller hastalık varlığı, plazma hücreli lösemi gelişmesi, LDH artışı, 17p delesyonu, t(4;14), t(14;16) ve t(14;20) diğer **kötü prognostik** göstergelerdir.

☑ **Tanı**

Multipl Miyelom Tanı Kriterleri	
Aşağıdaki iki kriter de karşılanmalıdır	
1. Kemik iliğinde ≥ %10 plazma hücre sayısı veya kemik ya da yumuşak dokuda plazmositom varlığı 2. Aşağıdaki miyelom tanımlayıcı bulgulardan en az bir tanesinin varlığı	
• Organ hasarı bulguları **(CRAB)** ✓ **(C)** Hiperkalsemi (Kalsiyum > 11 mg/dL) ✓ **(R)** Renal tutulum (Serum kreatinin > 2 mg/dL) ✓ **(A)** Anemi (Hemoglobin < 10 g/dL) ✓ **(B)** Kemiklerde litik lezyon varlığı	• Malignite bulguları **(SLiM)** ✓ **(S)** Kemik iliği plazma hücre sayısı > **%60** (tek başına tanı) ✓ **(Li)** Etkilenen/etkilenmeyen **hafif zincir oranı > 100** ✓ **(M)** Tüm vücut **MR'da > 1 fokal lezyon** varlığı

Serum protein elektroforezinde monoklonal protein (M protein ≥ 3 g/dl) varlığı multipl miyelomda önemli bir bulgu olmakla birlikte, artık **güncel tanı kriterleri arasında yer almamaktadır.**

☑ **Smoldering Multipl Myelom**

- "Asemptomatik multipl myelom" olarak da adlandırılır.
- MGUS düzeylerini aşan, ama henüz organlarda hasar bulgusu (CRAB) ve malignite bulguları (SLiM) gelişmemiş ara bir formdur.
- **Tanı kriterleri (2 kriter de karşılanmalıdır)**
  - ✓ Kemik iliği plazma hücre sayısı %10-60 veya Serum monoklonal protein ≥ 3 g/dL
  - ✓ Miyelom tanımlayıcı bulgu (CRAB / SLİM) **olmaması**

	MGUS	SMM	MM
			
Kİ plazma hücre	< %10	> %10	> %10
M protein	< 3gr/dL	> 3 gr/dL	> 3 gr/dL
CRAB / SLİM	YOK	YOK	VAR

İLGİLİ NOTLAR

referansımız 3 seçeneği eletiyor, şıkları 2'ye indiriyoruz ancak tam referans veremiyoruz bu nedenle total referans sayımıza dahil etmeyeceğiz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114.İleri evre Hodgkin lenfomada aşağıdakilerden hangisinin prognostik faktör olarak kullanılması en az olasıdır?

A) Yaş
B) Cinsiyet
C) Evre
D) Hemoglobin düzeyi
E) LDH

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Hodgkin Lenfomada WHO Sınıflaması

- **Klasik form (%95):** 4 tane subtipi vardır **(CD30 ve CD15 pozitif)**
  - ✓ **Nodüler sklerozan (%70): En sık** görülen Hodgkin lenfomadır. **Genç hastalarda** en sık görülen subtiptir. Diğer subtiplerden farklı olarak cinsiyet dağılımı **kadın ≥ erkek**tir. **Mediastinal** tutulum sık görülür.
  - ✓ **Mikst sellüler (%20-25):** Bimodal dağılım gösterir, hem **genç** hem **yaşlılarda** görülebilir. **EBV ilişkisi en fazla** olan Hodgkin lenfoma subtipidir. (DİKKAT: Bu durum, patoloji kaynaklarında "**lenfositten fakir**" olarak geçmektedir.)
  - ✓ **Lenfositten zengin (%5):** Reed Sternberg hücreleri az, lenfositler çok (**İyi** prognozlu)
  - ✓ **Lenfositten fakir (%1): En az** görülen Hodgkin lenfomadır. **Yaşlı hastalarda ve HIV (+) olan hastalarda** en sık görülen subtiptir. **En kötü** prognozlu Hodgkin lenfomadır (Reed Sternberg hücreleri fazla, lenfositler az).
- **Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (%5)**
  - ✓ **CD20 ve CD45 pozitiftir**
  - ✓ Özel tümör hücresi: **L&H [lenfosit ve histiyosit]** veya **"patlamış mısır"** hücresidir.
  - ✓ **Prognozu en iyi** olan subtiptir.
  - ✓ Tedavisinde **rituksimab** kullanılabilir.
  - ✓ Non-Hodgkin lenfomalara benzer özellikler taşır potansiyeli taşır.

Klinik Bilimler 114. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 033

☑ **Prognoz**

Erken evre Hodgkin Lenfoma için Kötü Prognoz Faktörleri

- ✓ Bulky hastalık (büyük kitle varlığı)
- ✓ Tutulan lenf nodu bölge sayısının fazla olması (> 3)
- ✓ Sedimentasyon hızının yüksek olması
  - ➢ B semptomu varsa > 30 mm/saat
  - ➢ B semptomu yoksa > 50 mm/saat
- ✓ Yaş > 50 olması

Uluslararası Prognoz Skoru (İleri Evre Hodgkin Lenfoma İçin - Kötü prognostik faktörler)

- Hb < 10.5 g/dl
- Albumin < 4 gr/dl
- Lökosit sayısı ≥15.000/mm³
- Lenfosit sayısı < 600/mm³
- Erkek cinsiyet
- Evre IV hastalık
- Yaş ≥ 45

☑ **Tedavi**

- Evreye göre değişen kür sayısında **ABVD kombinasyonu** (adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin) kullanılır ve tedaviye **radyoterapi** eklenebilir.
- İleri evre hastalarda; **brentuksimab (anti CD30) + AVD,** ABVD protokolüne göre üstün olduğu gösterildi (daha yüksek tedavi başarısı, daha düşük akciğer toksisitesi ile ilişkilidir).

Hematolojik malignitelerde kök hücre nakli tedavileri

- Lenfoma, Myelom → **Otolog KİT**
- Diğerleri → **Allojeneik KİT**

- **Dirençli ve nüks olguların tedavisi**
  - ✓ Bu hastalara **kurtarma rejimleri** verilir. Sonrasında remisyona giren hastalarda **otolog kök hücre nakli** yapılır.
  - ✓ **Brentuksimab**: Anti CD30 monoklonal antikor (klasik Hodgkin lenfoma tiplerinde)
  - ✓ **Nivolumab, pembrolizumab:** Programmed Death 1 (PD-1) monoklonal antikorlar

NON-HODGKIN LENFOMA (NHL)

- ☑ **En sık** görülen **lenfoid malignite** grubudur.
- ☑ %90 B lenfositlerinden köken alır.
- ☑ **Lenfoma riskinin arttığı bazı durumlar:**
  - Kalıtsal (CVID vb) veya edinsel (HIV, organ nakli vb) birçok **immün yetmezlik** tablosu
  - Fenitoin, anti TNF, radyoterapi, kemoterapi gibi **kimyasal ve ilaçlar**
  - **Otoimmün Hastalıklar**
    - ✓ Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus
    - ✓ Sjögren Sendromu (tükürük bezi lenfoması)
    - ✓ Hashimoto tiroiditi (tiroid lenfoması)
    - ✓ Çölyak hastalığı (T hücreli lenfoma)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114.İleri evre Hodgkin lenfomada aşağıdakilerden hangisinin prognostik faktör olarak kullanılması en az olasıdır?

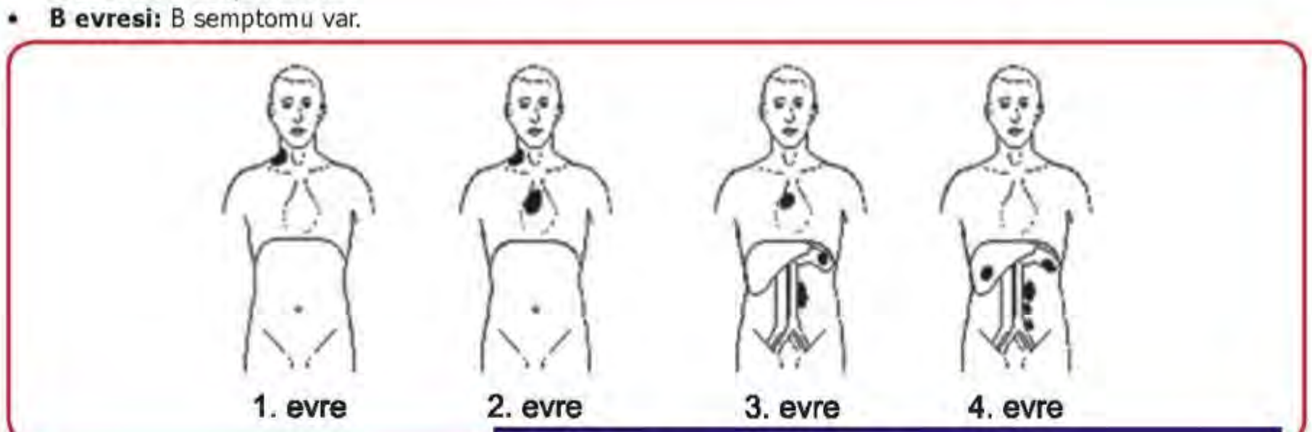
A) Yaş
B) Cinsiyet
C) Evre
D) Hemoglobin düzeyi
E) LDH

Doğru Cevap:E

- **Evre-III:** Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu tutulumu ve ekstralenfatik lokalize tutulum (IIIE) veya dalak tutulumu (IIIS) veya her ikisi de (IIIES) eşlik etmektedir.
- **Evre-IV:** Bir veya birden fazla ekstralenfatik organ veya bölgede diffüz tutulum vardır. Buna uzak lenf nodu bölgesi tutulumu eşlik edebilir veya etmeyebilir. Akciğer, karaciğer veya kemik iliği tutulumu, hastalığın evre IV olduğunu gösterir.

Evrelendirmede

- **A evresi:** Asemptomatik.
- **B evresi:** B semptomu var.



Hodgki

Klinik Bilimler 114. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 460

Hodgkin hastalığında kötü prognoz göstergeleri

- 10 yaşından küçük olmak
- Erkek cinsiyet
- Mediyastinal tümör kitlesinin büyük olması (Çap > 1/3)
- B semptomu varlığı
- Sedimantasyon yüksekliği, Anemi, Lökositoz, Hipoalbüminemi
- İleri evre veya tedaviye yanıt vermemesi (2.kür sonu PET pozitif)

Patolojik kriterler:
- Eozinofil ve CD68 pozitif makrofaj bolluğu

Tedavi:

- Hodgkin hastalığının tedavisinde radyoterapi ve kemoterapi oldukça etkilidir. **Klasik kemoterapi protokolü COPP (siklofosfamid, onkovin=vinkristin, prokarbazin ve prednison) ve alternatif tedavi protokolü olarak ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dacarbazin) veya OPPA-COPP de kullanılır.**
- **Monoklonal antikor tedavi (anti-CD 30) Brentuximab tedavide etkin olarak kullanıma başlanmıştır.**
- Tedavi sonrası ilk 12 ayda nüks görülen olgulara, otolog kök hücre nakli endikasyonu vardır.
- Hodgkin hastalığının tedavisinde radyoterapi ve kemoterapi oldukça etkilidir. **Klasik kemoterapi protokolü COPP (siklofosfamid, onkovin=vinkristin, prokarbazin ve prednison) ve alternatif tedavi protokolü olarak ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dacarbazin) veya OPPA-COPP de kullanılır.**
- **Monoklonal antikor tedavi (anti-CD 30) Brentuximab tedavide etkin olarak kullanıma başlanmıştır.**
- Tedavi sonrası ilk 12 ayda nüks görülen olgulara, otolog kök hücre nakli endikasyonu vardır.
- Kemoterapi alan Hodgkin hastalarında sekonder malignensi gelişme riski artar, en fazla AML gelişir.
- **Komplet cevap:** Klinik ve radyolojik bulguların tam kaybı veya radyolojide % 70-80 gerileme ile beraber PET'in negatif hale dönmesi, kemik iliği ve BOS'un negatif olması.
- İyi prognostik grupta **5 yıllık yaşam hızı:** > % 95.

NON-HODGKIN LENFOMA (NHL)

- Hodgkin hastalığından daha sık görülür. Üç yaşın altında çok nadirdir. Erkeklerde üç kat daha fazladır. Konjenital ve edinsel immün yetmezliği olanlarda gelişme riski yüksektir.
- Çocuklarda erişkinlere göre daha agresif seyirlidir. Hastaların çoğu tanı anında ileri evrededir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Yetmiş iki yaşındaki erkek hasta yan ağrısı, kilo kaybı ve ağrısız kanlı idrar yapma şikâyetleriyle başvuruyor. Hastanın görüntülemelerinde hidronefroz ile yaygın kemik ve karaciğer metastazı saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı düşünüldüğünde aşağıdakilerden hangisinin kullanılması <u>en az uygundur</u>?

A) İntravezikal BCG
B) İmmün checkpoint inhibitörleri
C) İlaç-antikor konjugatları
D) Tirozin kinaz inhibitörleri
E) Konvansiyonel kemoterapi

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bilimler 115. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 214

	ekleri
Tis	Komple TUR* ardından intravezikal BCG
T1	Komple Tur ardından intravezikal kemo veya immünoterapi
T2	Radikal sistektomi
T3	Seçilmiş vakalar cerrahi, RT, KT
T4, N+, M+	RT, KT
+ TUR: Transüretral rezeksiyon.	

Tedavi

İntravezikal Kemoterapi

- ✓ Sistemik uygulamanın morbiditesinden kaçınmak amacıyla mesane içine doğrudan kateter yardımıyla immünoterapötik veya kemoterapötik ajanlar verilebilir.

1. Calmette – Guerin Basili (BCG):

- ✓ En sık tercih edilir.

2. Mitomisin C:

- ✓ DNA sentezini inhibe eden bir antikanserojen, alkile edici bir antibiyotiktir.

3. Tiyotepa:

- ✓ Alkile edici bir ajandır.

Cerrahi

Transüretral rezeksiyon:

- ➢ Tüm mesane kanserlerinin başlangıç tedavisi transüretral rezeksiyondur.
- ➢ Tümör evre ve grade'inin ve ilave tedavi gerekliliğinin makul derecede doğru biçimde tahminine imkan tanır.

Parsiyel sistektomi:

- ➢ Mesanenin posterior lateral duvarı veya kubbesine lokalize soliter, infiltran tümörler (T1-T3) divertikül içi kanserler gibi parsiyel sistektomi adaylarıdır.

Radikal sistektomi:

- ➢ Radikal sistektomi anterior pelvik organların çıkartılmasını gerektirir.
- ➢ Erkeklerde çevre yağ dokusuna olan ve peritoneal bağlantılar, prostat ve seminal veziküller çıkartılır.
- ➢ Kadında mesane, çevredeki yağ dokusuna olan ve peritoneal bağlantılar, serviks, uterus, anterior vajinal çıkmaz, üretra ve overler çıkartılır.

BÖBREĞİN TÜMÖRLERİ

Benign Tümörler

- Selim böbrek tümörleri adenom, onkositom, anjiyomiyolipom, leyomiyom, lipom, hemanjiyom ve jukstaglomerüler tümörlerdir.

Basit Kistler:

- ✓ Genelde tek taraflıdır.
- ✓ En sık böbreğin alt polünü tutar.
- ✓ Renal kistler **en sık gözüken benign renal lezyondur**.

Medüller sünger böbrek, basit kist ve kazanılmış renal kistik hastalıkta genetik geçiş yokken, **ailevi juvenil nefronofitizis** ve çocukluk çağının polikistik böbreği **OR**, erişkin polikistik böbrek ve erişkin başlangıçlı **medüller kistik böbrek OD** geçer.

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru sınavda alışılan sıralama doğrultusunda **Dahiliye** bloğu içinde gelmesine rağmen, Konu ve ders bütünlüğü açısından **Küçük stajlar** sorusu olarak değerlendirilmiştir. Ve Tüm Tus Soruları kitabında **Küçük stajlar** soruları arasına yerleştirilmiştir.

Notumuzda mesane kanseri tedavisini evrelere göre özellikle ayırmış; intravezikal BCG'nin Tis/T1 gibi yüzeyel hastalıkta, metastatik (M+) hastalıkta ise sistemik tedavilerin kullanıldığını vurgulamıştık. Soru da tam olarak bu **evre-tedavi ayrımını** sorguladı; **notumuzdaki tablo değerlendirildiğinde intravezikal BCG doğrudan elenebiliyor. BCG'nin erken/non-invaziv hastalık için, M+ hastalık tedavisinin ise sistemik olduğu ayrımı** soruyu çözdürüyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Yetmiş iki yaşındaki erkek hasta yan ağrısı, kilo kaybı ve ağrısız kanlı idrar yapma şikâyetleriyle başvuruyor. Hastanın görüntülemelerinde hidronefroz ile yaygın kemik ve karaciğer metastazı saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı düşünüldüğünde aşağıdakilerden hangisinin kullanılması <u>en az uygundur</u>?

A) İntravezikal BCG
B) İmmün checkpoint inhibitörleri
C) İlaç-antikor konjugatları
D) Tirozin kinaz inhibitörleri
E) Konvansiyonel kemoterapi

Doğru Cevap:A

BCG tedavisi erken evre mesane kanserinde kullanıldığı notumuzda açıkça yazmaktadır. M. propria invazyonu ve daha ileri vakalarda uygun değildir. Soruda ise zaten metastatik tümör tariflenmiştir.

DİĞER EPİTELYAL TÜMÖRLER

- **Skuamöz hücreli karsinom:** Şistozoma enfeksiyonlarının sık olduğu yerlerde görülür. **Pür SCC,** kronik mesane iritasyonu ve infeksiyonu ile ilişkilidir ve atipik keratinize skuamöz epitelden gelişir. **Mikst karsinom** hem SCC hem de ürotelyal karsinom içerir ve pür SCC'den daha sık görülür.
- **Adenokarsinom:** Nadir görülür ve histolojik olarak gastrointestinal traktın adenokarsinomlarına benzer. Sıklıkla **urachus kalıntılarından ve "ekstrofiya vezika"dan** gelişir.
- **Küçük hücreli karsinom:** Akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer. **Agresif** kanserlerdir ve diğer bölgelerde olduğu gibi **P53** ve **RB** mutasyonu sıktır.

KLİNİK

- Klasik olarak **ağrısız pıhtılı hematüri** görülür. Hematüri hem en önemli hem de bazen tek klinik bulgudur. Bu tümörler eksizyondan sonra yüksek rekürrens riski taşır.
- **Non invaziv papiller ürotelyal tümörler** ve sadece lamina propriya invazyonu gösteren tümörler tüm mesane kanserlerinin **%70-80**'nini meydana getirir.

Klinik Bilimler 115. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 279

- Küçük low-grade tümörler için **transüretral rezeksiyon** yeterlidir. Bu hastalar sistoskopi ve idrar sitolojisi ile takip edilirler. Yüksek rekürrens ya da progresyon riski olan hastalara (CIS, yüksek dereceli papiller tümörler, multifokal, rekürrens hikayesi olanlar, lamina propria invazyonu olanlar) **intravezikal BCG** (bacillus Calmette-Guerin) enjeksiyonu yapılır.
- Muscularis propria invazyonu varsa, BCG'ye dirençli CIS ya da yüksek dereceli papiller kanser varsa ve BCG'nin etki etmeyeceği prostatik üretraya uzanmış CIS varlığında **radikal sistektomi** düşünülür.

ÜRETRA HASTALIKLARI

İNFLAMASYONLARI

- Üretrit **gonokokal** ve **non gonokokal** olmak üzere ikiye ayrılır.
  - **Gonokokal üretrit** veneryal hastalıkların erken bulgularından biridir. **N. Gonorrheae** erkeklerde primer olarak üretrite neden olur.
  - **Non gonokokal üretrite Chlamydia suşları** (özellikle C. trochomatis) sık neden olur. Üreoplazma üreoliticum da non gonokokal üretritin nadir nedenlerindendir. Üretrite genellikle kadınlarda sistit, erkeklerde prostatit eşlik eder. Rieter sendromu gibi bazı reaktif artritlerde üretrit görülür ancak mikroorganizma izole edilemez.

TÜMÖR VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLARI

- **Üretral karünkül** genellikle yaşlı kadınlarda görülen inflamatuar bir lezyondur. Eksternal üretral meatusta, iltihabi granülasyon dokusundan oluşan, küçük, kırmızı, ağrılı bir kitle görülür.
- **Üretranın benign epitelyal tümörleri ürotelyal** ve **skuamöz papillomlar, invert ürotelyal papillomlar** ve **kondilomları** içerir. **Üretranın primer karsinomları nadiren** görülür:
  - **Proksimal üretrada** sıklıkla ürotelyal karsinomlar gelişir ve mesanede görülen benzer morfolojiye sahiptir.
  - **Distal üretrada** sıklıkla **skuamöz hüccreli karsinom** gelişir ve **HPV** ile ilişkilidir.
  - **Adenokarsinomlar** nadirdir ve **kadınlarda** sık görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116. Metastatik akciğer kanseri tanısıyla takip edilen hastanın nörotrofik tirozin reseptör kinaz (*NTRK*) füzyon pozitif olduğu saptanıyor.
Bu hastada hedefe yönelik olarak aşağıdaki tedavi ajanlarından hangisinin kullanılması <u>en uygundur</u>?

A) Osimertinib
B) Alektinib
C) Selperkatinib
D) Larotrektinib
E) Brigatinib

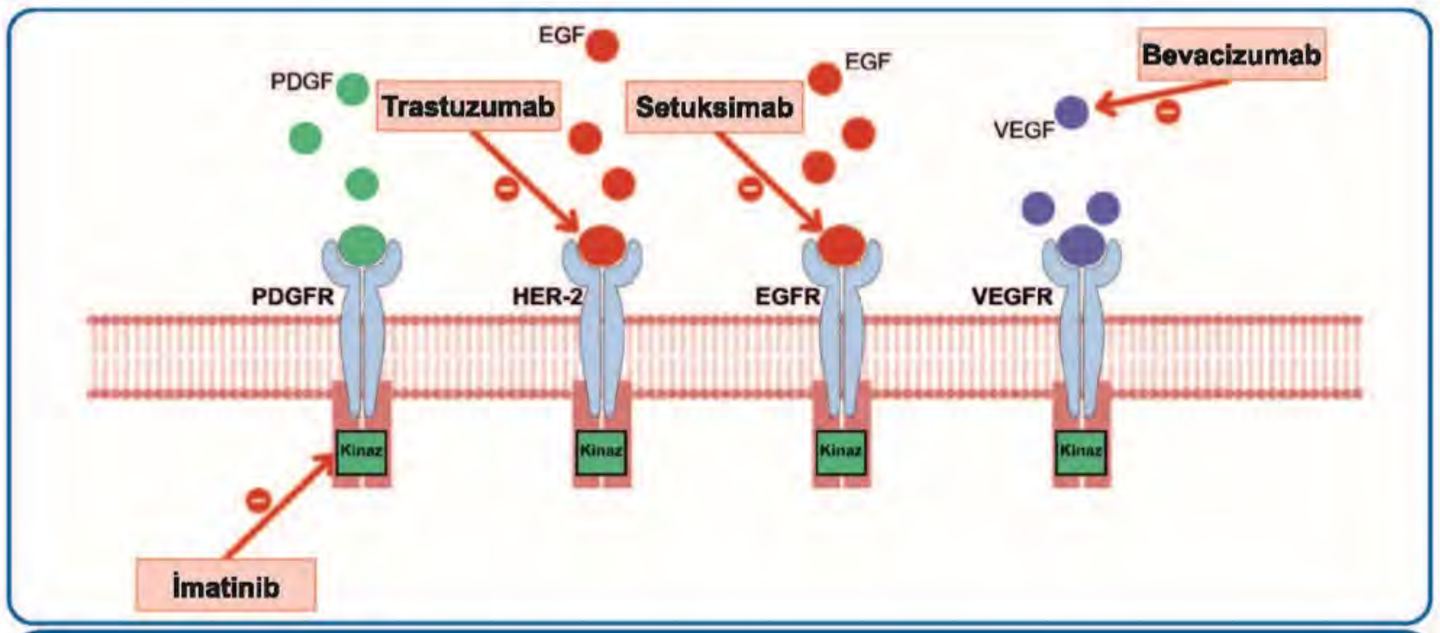
Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bilimler 116. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 401

Selpertacinib / Pralsetinib: RET İnhibitörleri
Capmatinib / Tepotinib: MSET / HGFR İnhibitörleri
Erdafitinib / Pemigatinib / İnfigratinib: FGFR İnhibitörleri
Ripretinib / Avapritinib: PDGFR İnhibitörleri
Larotrektinib / Entrektinib: NRTK / TRK İnhibitörleri



Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 4: İmmün sistemi hedefleyen ilaçlar

İmmün checkpoint inhibitörleri		
İpilimumab (anti-CTLA-4 insan IgG1)	Metastatik melanomda tek ajan veya nivolumab ile kombine (anti-PD1)	• Otoimmün İnflamatuar toksisite (hastaların çoğunda >%70), tiroid fonksiyon bozukluğu • Çok sık:cilt (kaşıntı, raş, vitiligo), GIS (diyare, kolit)
Nivolumab (anti PD-1*** insan IgG4) ***: Programmed Cell Death- 1	• İpilimumab sonrası progrese ileri evre melanom • Önceden tedavi almış KHDAK • İleri evre renal hücreli kanser • Relaps/refrakter Hodgkin lenfoma • Metastatik skuamöz hücreli karsinom, metastatik ürotelyal hücre karsinomu, sorafenibe dirençli hepatoselüler karsinom	• Yan etkiler:raş, yorgunluk, dispne, kas-iskelet ağrısı, iştah kaybı, öksürük, • İmmün aracılı ciddi yan etkiler
Pembrolizumab (anti PD-1 humanize IgG4)	• Nivolumab ile çok benzer	• Yan etkiler:raş, yorgunluk, dispne, kas-iskelet ağrısı, iştah kaybı, öksürük, bulantı, kabızlık • İmmün aracılı ciddi yan etkiler
Atezolizumab (anti PD-L1*** insan IgG1) ***: anti PD-ligand1	• Tedaviye dirençli KHDAK • Lokal ileri veya metastatik ürotelyal kanser	• Yan etkiler:yorgunluk, iştah kaybı, dispne, kas-iskelet ağrısı, öksürük, bulantı, kabızlık • Ürotelyal kanserli hastalarda idrar yolu enfeksiyonu • İmmün ilişkili: pnömonit, kolit, hepatit, nefrit vs.
Durvalumab, Avelumab (Anti-PD-L1)	• Tedaviye dirençli KHDAK • Metastatik ürotelyal hücre karsinomu • Merkel hücreli karsinom	

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 117

117. Sadece sitoplazmik Mü ağır zinciri içermesi ve hafif zincir eksprese etmemesi ile diğerlerinden ayrılan en olası B hücresi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pro-B hücresi
B) Küçük Pre-B hücresi
C) İmmatür B hücresi
D) Matür B hücresi
E) Plazma hücresi

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

PLURIPOTENT VE UNIPOTENT KÖK HÜCRELER

Ana Kaynak:

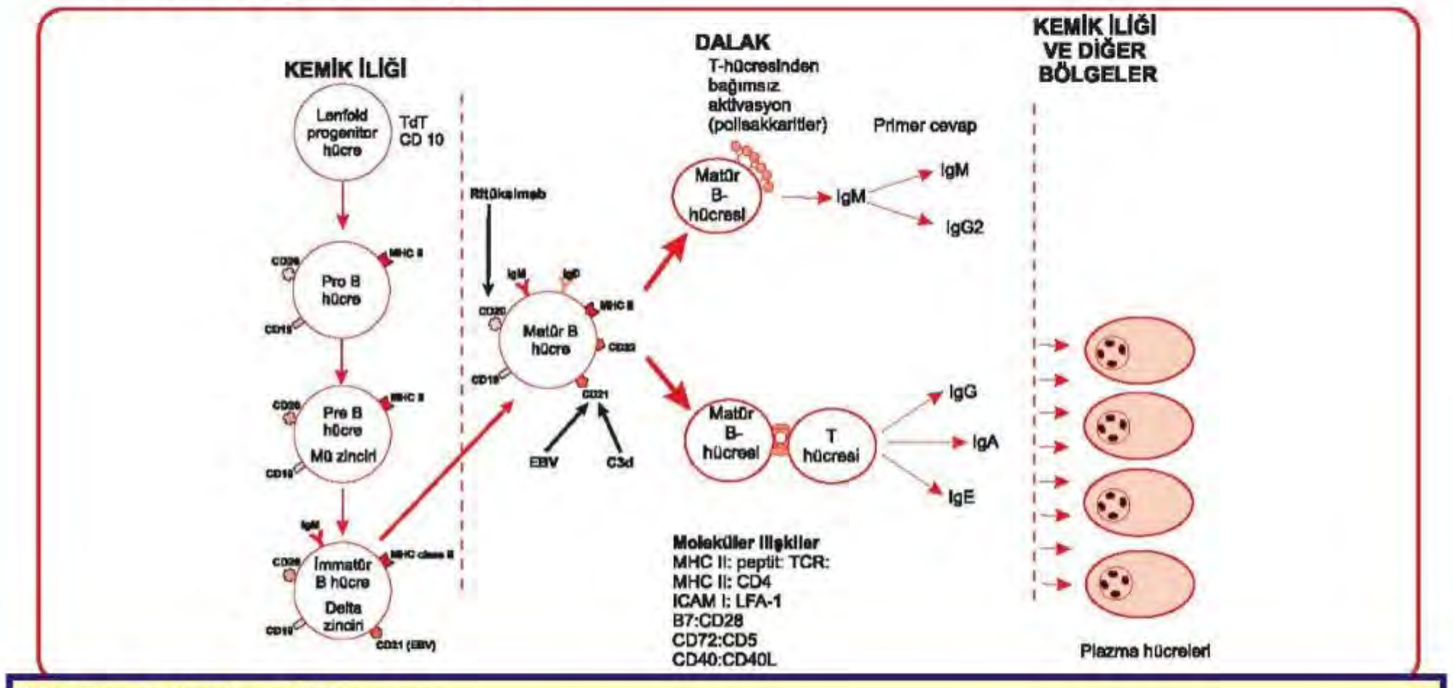
- Bağışık yanıt hücreleri **pluripotent kök hücrelerden** kaynak alırlar.

Olgunlaşma:

- Pluripotent kök hücreler, önce multipotent hematopoetik kök hücrelere (hemositoblastlara), **unipotent kök hücrelere (projenitörlere)** farklılaşırlar; ya **miyeloid projenitör** olurlar ya da **lenfoid projenitöre** olgunlaşırlar.
- Lenfoid projenitor hücrelerin yüzeyinde **terminal deoksinükleotidil transferaz** enzimi (**TdT**) ve **CD10** molekülleri bulunur.
- **IL-3** hem miyeloid hem de lenfoid seri olgunlaşmasına etkilidir.
- **IL-7** sadece lenfoid seri (T ve B lenfositlerin) olgunlaşmasında görev alır.
- **IL-6'**nın B lenfosit farklılaşması üzerine etkisi vardır.

B LENFOSİT OLGUNLAŞMA SÜRECİ

- Primer Lenfoid Organ: Kemik iliğidir.



Klinik Bilimler 117. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 310

Pro-B ve Pre-B Hücre:

- Lenfoid progenitör hücrelerden, **pro-B** hücre gelişir. **Pre-B hücrelerin sitoplazmasında IgM'nin "mü" ağır zinciri** sentezlenmeye başlanır. Pre-B hücrelerde henüz yüzey immünglobülin molekülü bulunmaz.

İmmatür B Lenfositler:

- Yüzeyde IgM molekülü oluşan **B lenfositlere olgunlaşmamış (immatür) B lenfositler** adı verilir. Bu antikorlara **membran IgM (mIgM)** molekülleri denir. mIgM molekülü, serum IgM (sIgM) molekülünün pentamerik yapısının aksine **monomeriktir**, sonra **sitoplazmada IgD'nin "delta" ağır zinciri** sentezlenmeye başlanır.
- **Kemik iliğinden ayrılan olgunlaşmamış B lenfositler sekonder lenfoid dokulara**, yani dalak beyaz pulpasına, lenf düğümlerinin germinal merkezlerine ve MALT'a göç ederler ve erginleşmeyi orada sürdürürler.

Olgun (Matür) B Lenfositler:

- Sentezlenen IgD molekülleri de hücre yüzeyine taşınır. Böylece **mIgD**, **yüzeydeki mIgM** molekülleri ile birlikte **antijen reseptörü (B hücre reseptörü, BCR, BHR)** olarak görev yapar. Bu hücreye **olgun (matür) B lenfosit** denir.
- Herhangi bir **antijen ile bağlanamamış** olan B lenfositler 3–4 gün gibi kısa bir süre içinde ölürler.
- Uyarılmış olan B lenfositler antijene özgül olarak çoğalırlar. Buna **klonal genişleme** adı verilir. Bunun iki sonucu vardır:

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru sınavda alışılan sıralama doğrultusunda **Dahiliye** bloğu içinde gelmesine rağmen, Konu ve ders bütünlüğü açısından **Mikrobiyoloji** sorusu olarak değerlendirilmiştir.Ve Tüm Tus Soruları kitabında **Mikrobiyoloji** soruları arasına yerleştirilmiştir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Aşağıdaki genlerin hangisinde oluşacak bir bozukluğun herediter non-polipozis kolorektal kanserde rol oynaması en az olasıdır?

A) STK11
B) MSH2
C) MSH6
D) MLH1
E) PMS2

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

2 ONKOLOJİ

GENEL BİLGİLER

KANSER ETİYOLOJİSİ

- ☑ **Radyasyon: Lösemi ve solid tümörlere** (özellikle meme, tiroid, yumuşak doku, kemik vb) neden olabilir.
- ☑ **UV ışınları: Cilt kanserleri** için önemli bir etiyolojik faktördür.
- ☑ **Asbest**
  - Mezotelyomanın **en sık nedenidir.**
  - Akciğerde **en sık** neden olduğu malignite **adenokarsinomdur.**
- ☑ **Obezite:**
  - Hem kanser gelişme riskini hem de mortaliteyi artırmaktadır.
  - Obezitenin etiyolojisinde rol oynadığı bazı kanserler;
    - ✓ Kolon ve rektum kanseri
    - ✓ Karaciğer ve safra kesesi kanseri, pankreas kanseri
    - ✓ Endometrium kanseri, meme kanseri (postmenapozal)
- ☑ **Alkol tüketimi;** oral kavite, farinks, larinks, özofagus, karaciğer, meme ve kolorektal kanser gelişme riskini artırmaktadır. İnce bağırsak kanseri ile ilişkisi çelişkilidir.
- ☑ **Tütün ve tütün ürünleri:** Sigara en fazla **akciğer kanseri** gelişme riskini artırmakla birlikte **larinks, özefagus, mesane, böbrek, pankreas** vb kanserlerin de riskini artırmaktadır.
- ☑ **İnfeksiyöz Faktörler**
  - **Human Papilloma Virüs (HPV):** Serviks, anal, vulvar, vajinal, penil kanserler; oral kavite ve orofarenks kanserleri
  - **Hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü:** Hepatosellüler kanser
  - **Human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus Type 1 (HTLV-1):** Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
  - **Epstein-Barr virüsü:** Birçok lenfoma (Burkitt lenfoma vb), posttransplant lenfoproliferatif hastalık; mide ve nazofarenks kanserleri
  - **İnsan Herpes Virüs Tip 8 (HHV8):** Kaposi sarkom, Castelman hastalığı, primer efüzyon lenfoması
  - **Human Immunodeficiency Virus (HIV):** Primer onkojenik bir virüs olmamakla birlikte non-Hodgkin lenfoma, Kaposi sarkomu, skuamöz hücreli karsinom (özellikle ürogenital sistem) riskini arttırır
  - **Helikobakter pylori:** Mide kanseri, mide MALToma
  - **Schistosoma hematobium:** Mesane kanseri (skuamöz hücreli)
  - **Clonorchis sinensis ve Opisthorchis viverrini:** Safra kesesi ve yolları kanserleri
- ☑ **Genetik Faktörler**

Kanser İle İlişkili Sendromlar ve Genler

Sendrom	Gen	Kanserler
Cowden sendromu	PTEN	Meme, tiroid, endometrium
Klinik Bilimler 118. soru Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 066		Kolorektal
		Meme, over, prostat, pankreas
		Mide
Herediter nonpolipozis kolon kanseri sendromu	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2	Kolon, endometrium, over, mide, ince barsak, üreter karsinomu
Li-Fraumeni sendromu	p53	Sarkom, meme, lösemi, beyin, adrenal, melanom, mide, kolorektal, pankreas, özefagus, akciğer, germ hücreli tümör
Von Hippel Lindau hastalığı	VHL	RCC, serebellar hemajioblastom, feokromasitoma

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Aşağıdaki genlerin hangisinde oluşacak bir bozukluğun herediter non-polipozis kolorektal kanserde rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) STK11
B) MSH2
C) MSH6
D) MLH1
E) PMS2

Doğru Cevap:A

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

- Kolektomi, kolorektal kanser gelişimini önlese de diğer yerlerdeki malignite riski azalmaz **(ampulla vateri, mide)**.
- **APC gen mutasyonu** söz konusudur.
- **Midede fundik gland polibi** izlenir; daha az oranda duodenal adenomlar, mide, pankreas, biliyer ve distal ince bağırsak neoplazileri saptanır.
- **Attenuated FAP** alt tipinde kanser olasılığı biraz daha düşüktür. 40-50 yaş civarında ortaya çıkar. Diğer alt tipleri **Gardner ve Turcot'tur. Gardner ve Turcot sendromlarıda APC mutasyonu içerebilir.**
- **APC mutasyonu olan sendromlarda** retinada konjenital **retina pigment epitel hipertrofisi** görülebilir. Bu yüzden göz taraması yapılmalıdır.



Familyal Adenomatozis Polipozis

Gardner Sendromu

- FAP'ın bir varyantıdır. Multipl kolon poliplerine, **multipl osteomlar** (mandibula, kafatası ve uzun kemiklerde), epidermal kisler, fibromatozis **(desmoid tümör)** diş anormallikleri eşlik eder. Tiroid ve duodenum kanseri gelişimi riski artar.

Turcot Sendromu

- Çok nadir görülür. Kolon adenomlarına **santral sinir sistemi tümörleri** eşlik eder.
- Eğer **APC mutasyonu** varsa **medulloblastom (daha sık), DNA tamir genleri bozuksa glioblastom (daha az)** ortaya çıkar.
- 20'li yaşlarda polipler çıkar ve 10-15 yıl içinde malignleşirler.

MUTYH (MYH) İlişkili Polipozis (MAP)

- OD geçer. Kolonik bulguları attenue FAP'a benzer. 100'den daha az polip vardır. kanser riski ileri yaşlarda

Klinik Bilimler 118. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 213

Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (Lynch) Sendromu

- **OD geçer. Kolorektum, endometrium, mide, over, üreter, beyin, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, pankreas ve deri kanserleri eşlik eder**.
- **Kolon kanserinin en sık sendromik formudur**. Bu sendromdaki kolon kanseri sporadik kolon kanserlerine göre **daha erken yaşlarda** ortaya çıkar ve **sağ kolon** yerleşimlidir.
- **MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 mutasyonu ve microsatellite instabilite görülür.** Sesil serrata adenom ve müsinöz adenokanser görülür.
- HNPCC hastalarında polip sayısı çok daha azdır ve kanser gelişimi FAP hastalarına göre daha geç yaşta, ancak sporadik kolorektal kanseri olanlara göre daha erken yaşta gerçekleşir.

> Ailevi adenomatoz polipozis (FAP) ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC), ailesel kolorektal kanserin en yaygın iki formudur.

Muir-Torre Sendromu

- **OD geçer. Lynch sendromunun subtipi olduğu düşünülmektedir. İntestinal polipler,** genitoüriner **ve sebase deri tümörleri görülür.**
- **DNA tamiri bozuktur (MSH2, MLH1)**

Kolorektal Karsinomlar

Patogenez

APC/β-Katenin Yolağı (Klasik Adenom-Karsinom Dizisi)

- **Sporadik** kolon kanserlerinin **%80'ini oluşturur.** Normal kolonik epitelin displastik epitele dönüşmesinde **ilk mutasyon APC** geninde olur.
- APC tümör süpresör gen mutant olduğunda **β-katenin** birikerek nükleusa geçer ve burada **MYC, Siklin D1** genlerini aktive eder.
- İlerleyen süreçte apoptozu sonlandıran ve büyümeyi uyaran **KRAS mutasyonları** gelişir.
- Neoplastik progresyonda TGF-ß sinyalizasyonda efektör olan **SMAD2** ve **SMAD4'ü** kodlayan tümör süpresör gen mutasyonları gelişir.
- Geç aşamada **p53 mutasyonları** gelişir. Lezyon ilerledikçe **telomeraz** ekspresyonu da artar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Aşağıdaki genlerin hangisinde oluşacak bir bozukluğun herediter non-polipozis kolorektal kanserde rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) STK11
B) MSH2
C) MSH6
D) MLH1
E) PMS2

Doğru Cevap:A

FAP'da kolorektal kanser dışında gelişme riski artan diğer kanserler
• Üst GİS neoplazmlar (mide ve duodenum polipleri, duodenum ve periampüller kanser) • Hepatobiliyer tümörler (hepatoblastom, pankreas kanseri, kolanjiyokarsinom) • Tiroid kanserleri (cribriform büyüme paternli) • Desmoid tümörler • Medulloblastomlar

Kalıtsal kolorektal kanser sendromları

Sendrom	Gen	Polip Tipi	Geçiş	Klinik bulgular	Kolorektal kanser riski
Klasik FAP (ailesel adenomatöz polipozis)	APC	Adenom	OD	Kolonda 100-1000 adenom Duodenumda adenomlar veya karsinomlar Mide fundus gland polipleri Desmoid tümörler Epidermoid kistler Osteomlar	%100
Ciddi FAP	APC	Adenom	OD	> 1000 adenom	%100
Zayıflamış FAP	APC	Adenom	OD	<100 adenom	%80
MUTYH ile ilişkili polipozis	MUTYH (MYH)	Adenom	OR	0-1000 adenom Kolorektal kanser <50 yaş Mide fundus gland polipleri Duodenumda adenom veya karsinomlar	%80
Juvenil polipozis sendromu	SMAD4, BMPR1A	Hamartom	OD	≥ 5 jüvenil polip veya Daha az sayıda jüvenil polip +ailede jüvenil polipozis öyküsü	%40
				Peutz-Jeghers polipleri Orokutan pigmentasyon veya Ailede Peutz-Jeghers	
Lynch sendromu	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 EpCAM	Polipozis dışı adenom	OD	Mikrosatellit-anstabil kolorektal kanser Mide, duodenum, ince bağırsak, üriner trakt (transisyonel hücreli), safra kesesi, pankreas, endometriyum, overde ilerlemiş adenomatöz lezyonlar	%60 - 80

Klinik Bilimler 118. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 247

- ✓ **Duodenum adenomları,** FAP'lı hastaların %30-70'inde görülür; yaşam boyu kümülatif risk %100'dür. Ampulla ve çevresinde daha sık yerleşir. Adenomların malign transformasyon riski vardır. Duodenum kanseri riski %4-10 kadardır. Bu risk genel popülasyondan 100 kat daha yüksektir. **Duodenum kanserleri** FAP hastalarında **ikinci sık ölüm nedeni**ni oluşturur.
- ✓ Neoplastik olmayan **mide fundik gland polipleri**, hastaların yaklaşık %50'sinde bulunur. FAP'lı hastaların yaklaşık %10'unda, genellikle antrumda **mide adenomları** mevcuttur. Mide kanseri riski düşüktür.
- ✓ **CHRPE (pigmente retinal epitelin konjenital hipertrofisi)** fundoskopik taramada FAP hastalarının %60-85'inde görülen, retinada iyi sınırlanmış grimsi-siyah veya kahverengi oval lekelerle karakterize benign bir lezyondur.
- ✓ Rektal kanama, ishal, karın ağrısı ve mukus çıkarılması belli başlı bulgulardır.
- ✓ FAP'lı hastaların birinci derece akrabaları 10-15 yaşından itibaren fleksibl sigmoidoskopi ile taranmalıdır.
- ✓ Gastrik ve duodenal adenomlar 20 yaşın altında da görülebilmekle birlikte üst endoskopi ile tarama 30 yaşından başlanarak yapılmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Aşağıdaki genlerin hangisinde oluşacak bir bozukluğun herediter non-polipozis kolorektal kanserde rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) STK11
B) MSH2
C) MSH6
D) MLH1
E) PMS2

Doğru Cevap:A

Tedavi

- ✓ FAP'lı hastalar için **en uygun tedavi tüm kolon ve rektum mukozasının çıkarılmasıdır.** İleal rezervuarlı total proktokolektomi ve ileoanal anastomoz en sık önerilen operasyondur. Bu girişimde dentat çizgi düzeyine kadar mukozektomi yapılarak risk altındaki tüm mukoza çıkarılır.
- ✓ **Uç ileostomili proktokolektomi** günümüzde nadiren uygulanmaktadır. Bununla birlikte, sfinktere yakın kanser, sfinkterin korunmasının mümkün olmaması, ileal poş anal anastomoz veya ileal poş başarısızlığı, sfinkter fonksiyonunun zayıf olması durumunda gündeme gelebilir.
- ✓ **COX-2 inhibitörleri (sulindac, celecoxib) poliplerin gelişimini yavaşlatır veya durdurur.**
- ✓ FAP'lı hastalarda muhtemelen tek ciddi, ölümcül, bağırsak dışı patoloji, intraabdominal desmoid tümördür. Cerrahi girişimden sonra ince bağırsak mezosunda sert fibrotik doku olarak ortaya çıkar. İnce bağırsağı çeker; iskemiye yol açar. **Desmoid tümörlü bazı hastalarda tamoksifen, NSAİİ ve COX-2 inhibitörleri faydalı olabilir.**

Gardner Sendromu

- ✓ **FAP + osteom, epidermoid kist, desmoid tümör, diş anomalileri, deri lezyonları** bulunabilir.
- ✓ Kolon ve rektum dışı adenomların görülme sıklığı FAP'dan daha fazladır. Bu nedenle duodenum ve periampuller kanser riski çok daha çarpıcıdır. Tedavi FAP gibidir.

Turcot Sendromu

- ✓ **FAP + MSS tümörleri** (glioma, medulloblastoma) görülür.

Atenüe (Zayıflamış) FAP

- ✓ APC geninde 3' veya 5' uç mutasyonlar bulunur. Genellikle **MYH geninde defekt** vardır.
- ✓ **AFAP şüphesi olan kişiler**de, 20 veya daha fazla kümülatif kolorektal adenom bulunursa gen testi önerilir.
- ✓ FAP'ın daha hafif hali olarak tanımlanabilir. Polipler genellikle **sağ kolonda ve sayıları 100'den azdır.** Kolorektal kanser **daha geç (50 yaş) ortaya çıkar.**

MUTYH-İlişkili Polipozis (MAP)

- ✓ **MAP,** 1. kromozomda **bulunan MUTYH geninin** her iki allelinin germ hattı mutasyonunun neden olduğu, otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur.
- ✓ Kolorektal polipozis (yaşam boyu 20'den çok adenom) ile başvuran hastalarda MAP tanısı düşünülmelidir. Sendrom esas olarak **çoklu kolorektal adenomlar** ve **daha genç yaşta (40-50 yaş)** kolorektal kanser için artmış risk ile karakterizedir. Kolorektal polip fenotipi oldukça değişkendir; genellikle orta derecede polipozis (<100 adenom) vardır.
- ✓ **MAP'da duodenal polipozis görülür; ancak mide fundus polipleri nadirdir.**

Klinik Bilimler 118. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 248

HEREDİTER NON-POLİPOZİS KOLOREKTAL KANSER

- **En sık görülen herediter kolorektal kanser sendromudur.** FAP'tan daha yaygındır. Kolon kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur.
- DNA hatalı onarım genleri (Mismatch repair - MMR) mutasyonları nedeniyle ortaya çıkan MSI (mikrosatellit instabilite) Lynch sendromuna yol açar. MSI sporadik kolon kanserlerinde de görülür. **PMS2** veya **MSH6** attenue Lynch sendromuna neden olur. **MSH6** inaktivasyonunda **endometriyum kanseri riski belirgin artar.**
- **Lynch sendromdan etkilenenlerin %70'inde kolon kanseri gelişir.** Kolon kanserleri 40-45 yaş civarında çıkar. Kolon kanserleri daha çok taşlı yüzük hücreli tümör olmasına rağmen prognozu daha iyidir. Senkron ve metakron kolon kanseri riski %40'dır.
- **Lynch sendromunda proksimal (sağ) kolon kanserleri daha sık görülür. Lynch I sendromunda sadece proksimal kolon kanseri vardır. Lynch II sendromunda yine kolon kanseri en sık kanserdir. Ama başta endometrium kanseri** olmak üzere **over, pankreas, mide, ince bağırsak, safra yolu ve üriner trakt kanserleri** de görülür. Günümüzde, Lynch sendromu dendiğinde her iki patern de anlaşılır. Her iki varyant arasında örtüşmeler olduğu anlaşılmıştır.
- 20-25 yaşından itibaren yıllık kolonoskopi ile tarama başlar.
- Tanı için **Amsterdam kriterleri** kullanılır.

Amsterdam kriterleri I	Amsterdam kriterleri II
• En azından birisi diğerlerine göre birinci derece akraba, **en az üç akrabada** histolojik olarak doğrulanmış kolorektal kanser • En az **iki ardışık kuşakta** • Kolorektal kanserlerden **en az biri 50 yaşından önce** • **3-2-1**	• En azından birisi diğerlerine göre birinci derece akraba, en az üç akrabada histolojik olarak doğrulanmış kolorektal kanser • En az iki ardışık kuşakta • Kolorektal kanserlerden en az biri 50 yaşından önce • **FAP dışlanmalı** • **Tümör histolojik olarak doğrulanmalıdır**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Aşağıdaki genlerin hangisinde oluşacak bir bozukluğun herediter non-polipozis kolorektal kanserde rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) STK11
B) MSH2
C) MSH6
D) MLH1
E) PMS2

Doğru Cevap:A

Tanı

- ADBG, ultrason ve BT'de **dev boyutlu kitle** görülür.
- Kanayan olgularda Meckel divertikülü ile ayırıcı tanısında sintigrafi faydalıdır.

Klinik Bilimler 118. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 264

POLİPOZİS SENDROMLARI

☑ Peutz-Jeghers sendromunda intestinal polipozis ve mokukutaneal pigmentasyon vardır. Pigmentasyon ağız çevresinde, dudak ve ağız mukozasındadır. Polipler en sık ince bağırsakta bulunurlar ve en önemli semptom yemek sonrasında istirahatte gelen kramp tarzı ağrıdır. Bu sendromun en önemli komplikasyonlarından biri de invajinasyondur. STK 11 geninde mutasyon vardır.

☑ SMAD 4: Juvenil polipoziste,
☑ PTEN: Cowden'de,
☑ Hamartin; Tuberosklerozda,
☑ APC: Familyal adenomatoz polipozis coli sendromunda beklenen gen mutasyonlarıdır.

KOYULAŞMIŞ SÜT SENDROMU (SÜT TIKACI SENDROMU)

☑ %80'i **SGA'lı** ve **prematüre** bebeklerdir.
☑ **Anne sütüyle** beslenen bebeklerde **görülmez.**
☑ İlk hafta dışkılama normalken, daha sonradan ince bağırsak belirti ve bulguları ile ortaya çıkar.
☑ Hızlı kilo alımı için **yüksek kalorili proteinli** ve **yağlı mamalar** ile beslenen bebeklerde **ortaya çıkabilir.**
☑ Direkt grafide **buzlu cam görünümü** vardır.
☑ **Tedavide** lavman denenir, olmazsa enterostomi ile pıhtı çıkarılır.

SAFRA YOLLARI ATREZİSİ

☑ Sıklığı 1/8000-25000 canlı doğumdur. Kızlarda daha sık görülür.
☑ **Ekstrahepatik safra kanalları** kısmen veya tamamen **atreziktir** ve bu nedenle safra bağırsağa geçemez.
☑ Biliyer atrezide ekstrahepatik safra kanallarının yapısı anatomik olarak 3 tiptir:

Tip I: Ana safra kanalı seviyesinde atrezi
Tip II: Hepatik kanal seviyesinde atrezi
Tip III: Porta hepatis seviyesinde atrezi **(en sık tip)**

☑ IU dönemde başlayıp postpartum dönemde de devam eden dinamik, progresif bir skleroz ve fibrozis sonucu oluşur.

Klinik

- Yenidoğanın kolestatik sarılıklarının %25-33'ünü oluşturur.
- **En belirgin belirti ve bulgu sarılık,** akolik gaita ve hepatomegalidir.
- **Koyu renkli idrar, sklera** ve **konjunktivalarda sarı görünüm** vardır.
- Sarılık yaşamın ilk haftasında ortaya çıkar. Başlangıçta beslenme ve kilo artışı normaldir.
- Bir süre sonra yağda eriyen vitaminlerin emilememesi ve karaciğerde sirotik değişikliklerin ilerlemesiyle anemi, **malnutrisyon** ve gelişme geriliği ortaya çıkar.
- K vitamini eksikliği nedeniyle **intrakraniyal kanamalar** olabilir.
- FM'de bebeğin **deri ve sklerası ikteriktir.** Karaciğer yüzeyi sert ve kenarı künttür.
- Portal hipertansiyon bulguları 2 aydan sonra ortaya çıkar (splenomegali, asit, anemi, belirgin karın ön duvarı venleri).

Tanı

- Term bebeklerde 2 hafta, prematürelerde 3 haftayı geçen **konjuge hiperbilirübinemi** yanında **akolik gaita, koyu idrar,** büyük ve sert karaciğer varsa cerrahi gerektiren tıkanma sarılığı akla gelmelidir.
- **Duodenum sıvı aspirasyonu hızlı,** ucuz ve non-invaziv testtir. Atrezili bebeklerde duodenal sıvıda safra olmaz.
- **Ultrasonografide;** hiperekojen karaciğer, küçük fibrotik bir safra kesesi varlığı ve dış safra yollarının görülememesi tanıyı koydurur.
- ERCP, MRCP ve hepatobiliyer sintigrafi tanıda kullanılır.
- **Tanıda en etkin yöntemler; biyopsi ve hepatobiliyer sintigrafidir.**
- Biyopside en belirgin bulgu **kolestazdır.** En tipik histolojik değişiklikler **duktal proliferasyon** ve **portal fibrozistir.**
- Neonatal hepatitle ayırıcı tanısı önemli ve zordur.

Bazen tek bir şey bilmek size soruyu nokta atışı yaptırır. Öncelikle başlığa dikkat edelim.
POLİPOZİS SENDROMLARI
STK11 geni Peutz–Jeghers sendromu ile ilişkilidir. Peutz–Jeghers sendromu intestinal polipozis ve mukokutanöz pigmentasyonla karakterize bir polipozis sendromudur. Bu nedenle STK11, herediter non-polipozis kolorektal kanser (Lynch sendromu) ile ilişkisi en az olan seçenektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Gut artrit atakları sırasında aşağıdakilerden hangisinin başlanması <u>en az olasıdır</u>?

A) Kolşisin
B) Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
C) Glukokortikoidler
D) Allopurinol
E) İnterlökin-1 inhibitörleri

Doğru Cevap: D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 119. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 393

Gut atağı sırasında ürik asit düşürücü tedavi (allopürinol) yaklaşımı

- Hasta kullanmıyorsa, başlanmamalıdır.
- Hasta kullanırken atak tetiklenmişse, kesilmemelidir.

Atak sırasında serum ürik asit düzeyi değiştirilmemelidir !!!

Hipoürisemik tedavi

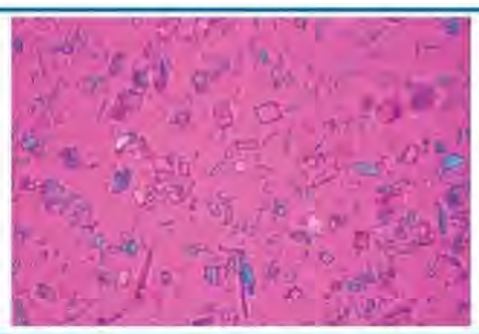
- **Yaşam tarzı değişiklikleri** (kilo verme; sakatat, fruktoz, alkol, kırmızı et ve deniz kabuklularından kaçınma vb.)
- Ürik asit düşürücü ilaçlar, atak kontrol altına alındıktan sonra başlanmalı ve beraberinde mutlaka düşük doz bir antiinflamatuar ilaç (kolşisin, NSAİİ) ile kullanılmalıdır.
- **Ksantin oksidaz inhibitörleri:**
  - ✓ **Allopürinol, allerjik yan etkileri** vardır (alerjik döküntü, tübülointerstisyel nefrit, Steven Johnson sendromu ve vaskülit). **HLA-B*58:01 gen polimorfizmi** varlığında allopürinol ilişkili deri toksisitesi (SJS/TEN) riski belirgin artar.
  - ✓ **Febuksostat** allerjik yan etki beklenmez.
- **Ürikozürik ilaçlar (Probenesid, Sülfinpirazon, Benzbromaron)**
  - ➢ Üratın proksimal tübüllerden reabsorbe olmasını sağlayan taşıyıcıyı (**URAT1**) inhibe ederler.
- **Peglotikaz**
  - ➢ **Rekombinant ürikaz** (ürik asit oksidaz) enzimidir.
  - ➢ Ürik asiti çözünür bir molekül olan **allantoine** çevirir.
- **Ürik asit düşürücü etkisi olan diğer ilaçlar;** Losartan, Fenofibrat, Amlodipin, SGLT2 inhibitörleri

KALSİYUM PİROFOSFAT DEPO HASTALIĞI

- ☑ **Kalsiyum pirofosfat dehidrat** (CPPD) kristallerinin sinovyumda birikimi ile oluşan eklem hastalığıdır.
- ☑ Sıklıkla yaşlı popülasyonda görülür.
- ☑ Vakaların çoğunda CPPD birikimi asemptomatiktir (asemptomatik kondrokalsinozis).
- ☑ **Klinik seyir:**
  - Osteoartrit benzeri kronik poliartrit **(psödoosteoartrit)**
  - Akut kalsiyum pirofosfat kristal artriti **(psödogut)**
- ☑ **Psödogutun, guttan farkları**
  - En sık tutulan eklem: **Diz**
  - Kesin tanı: Polarize ışık mikroskopu ile eklem sıvısında **romboid şekilli kalsiyum pirofosfat dehidrat (CPPD)** kristallerinin gösterilmesi
  - Tedavi: **Sadece antiinflamatuar ilaç** (ürik asit düşürücü tedaviye gerek yok)

Risk faktörleri

- Primer hiperparatiroidizm, Hemokromatoz
- Hipofosfatemi, Hipomagnezemi



SEPTİK ARTRİT

Etkenler

- En sık etken **Staphylococcus aureus**'tur.
- Cinsel olarak aktif genç popülasyonda en sık neden **Neisseria gonorrhoeae**'dir.
- Artroskopik işlemler veya prostetik eklem cerrahisi sonrası **Staphylococcus epidermidis** etken olabilir.
- Ayakkabıya keskin bir cisim batması sonucu gelişen artritte **P. Aeruginosa** düşünülür.

Yayılım

- Mikroorganizmalar **en sık**, uzak bir enfeksiyondan **hematojen** yolla ekleme ulaşır (örnek; ayakta ülsere akıntılı lezyon sonrası diz ekleminde gelişen septik artrit).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Gut artrit atakları sırasında aşağıdakilerden hangisinin başlanması <u>en az olasıdır</u>?

A) Kolşisin
B) Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
C) Glukokortikoidler
D) Allopurinol
E) İnterlökin-1 inhibitörleri

Doğru Cevap:D

Hasta kullanmıyorsa allopürinol başlama! Daha ne yazabiliriz :)

Hipoürisemik tedavi

- **Yaşam tarzı değişiklikleri** (kilo verme; sakatat, fruktoz, alkol, kırmızı et ve deniz kabuklularından kaçınma vb.)
- **Ksantin oksidaz inhibitörleri:** Allopürinol, Febuksostat
- **Ürikozürik ilaçlar:** Probenesid, Sülfinpirazon, Benzbromaron
- Üratın proksimal tübüllerden reabsorbe olmasını sağlayan taşıyıcıyı (**URAT1**) inhibe ederler.
- **Pegloticase: Rekombinant ürikaz** (ürik asit oksidaz) enzimidir. Ürik asiti çözünür bir molekül olan **allanteine**

Klinik Bilimler 119. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 438

Gut atağı sırasında ürik asit düşürücü tedavi (allopürinol) yaklaşımı

- Hasta kullanmıyorsa, başlanmamalıdır.
- Hasta kullanırken atak tetiklenmişse, kesilmemelidir.

Atak sırasında serum ürik asit düzeyi değiştirilmemelidir !!!

KALSİYUM PİROFOSFAT DEPO HASTALIĞI

- **Kalsiyum pirofosfat dehidrat** (CPPD) kristallerinin sinovyumda birikimi ile oluşan eklem hastalığıdır.
- Sıklıkla yaşlı popülasyonda görülür.
- Vakaların çoğunda CPPD birikimi asemptomatiktir (asemptomatik kondrokalsinozis).
- Tutulan eklemde gelişen akut artrit, **psödogut** olarak adlandırılır.

Psödogutun, guttan farkları

- En sık tutulan eklem: **Diz**
- Kesin tanı: Polarize ışık mikroskopu ile eklem sıvısında **romboid şekilli kalsiyum pirofosfat dehidrat (CPPD)** kristallerinin gösterilmesi
- Tedavi: **Sadece antiinflamatuar ilaç** (ürik asit düşürücü tedaviye gerek yok)

Risk faktörleri

- Primer hiperparatiroidizm, Hemokromatoz, Hipofosfatemi, Hipomagnezemi
- Tedavi **sadece antiinflamatuar ilaç** (ürik asit düşürücü tedaviye gerek yok)

OSTEOPOROZ

- Osteoporoz, kemik kitlesinin birim hacimde azaldığı, ancak kemiklerin yapısal olarak normal göründüğü heterojen bir sendromlar grubudur. Bu durum, kemiklerin kırılgan hale gelmesine yol açar. Kemiklerdeki gözenekliliğin artması, kemik mimarisinde kararsızlığa neden olur ve kırık riskini artırır. Osteoporozda mineral/matriks oranı normaldir; ancak osteomalazide mineral içeriği belirgin şekilde azalmıştır.
- Osteoporoz, kırık gelişene kadar genellikle **sessizdir**. Osteoporotik kırık sonucunda **ağrı** gelişir. (Özellikle vertebral kırıkların sessiz olabileceği unutulmamalıdır)
- **Kifotik** postüral değişiklik, osteoporozun en belirgin fiziksel şekil bozukluğuna ve en ciddi psikolojik zarara yol açan etkisidir.

Primer osteoporoz: Postmenopozal (Tip I), Senil (Tip II), İdiopatik		
Özellikler	Tip I	Tip II
Yaş	51-75	75 üstü
Kadın / Erkek	6 / 1	2 / 1
Kemik tutulum tipi	Trabeküler	Kortikal ve trabeküler
Kırık bölgesi	Vertebra, el bileği	Femur, tibia, humerus proksimali
Olası etyopatogenez	Östrojen azlığı	Yaşlanma / ikincil hiperparatiroidi
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Gut artrit atakları sırasında aşağıdakilerden hangisinin başlanması <u>en az olasıdır</u>?

A) Kolşisin
B) Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
C) Glukokortikoidler
D) Allopurinol
E) İnterlökin-1 inhibitörleri

Doğru Cevap: D

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Klinik Bilimler 119. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 325

GUT TEDAVİSİ

- Ürat kristallerinin dokularda çökmesi sonucu oluşan inflamasyon tablosudur.
- Loop ve tiazid diüretikler, niasin ve pirazinamid; hiperürisemi yaparak gut hastalığını alevlendirirler.



Gut tedavisi	
Akut atak tedavisi	**Rekürren atak tedavisi ve profilaksi**
• NSAİİ (Aspirin / Tolmetin / Diflunisal hariç) • Glukokortikoidler • IL-1 antagonistleri • Kolşisin	• Ksantin oksidaz inhibitörleri • Ürikozürik ilaçlar • Rekombinant ürat oksidazlar • Kolşisin

- **Ürik asit düzeyini azaltan ilaçlar (ksantin oksidaz inhibitörleri, ürikozürik, ürat oksidaz** preparatları) kullanımları sırasında **gut atağını alevlendirebilirler**
- Bu nedenle semptomatik **gut atağı** olanlarda **kullanılmazlar.**
- NSAİİ ve kolşisin gibi inflamasyon azaltıcı ilaçlardan sonra kullanılabilirler.

NSAİİ

- **Aspirin, salisilatlar** ve **tolmetin dışındakiler**; akut gut tedavisinde kullanılırlar.
- Ürat kristallerinin fagositozunu önlerler. Antiinflamatuvar etki oluştururlar.
- **İndometazin,** oksaprozin ve fenilbutazon; **en sık kullanılanlardır.**
- Oksaprozin ve fenilbutazon, ürikozürik etkiler de oluştururlar.

İNTERLÖKİN-1 İNHİBİTÖRLERİ

Anakinra
- **IL-1 reseptörüne** bağlanır.
- **Refrakter gut atağında endikasyon dışı olarak** kullanılır.

Kanakinumab
- **IL-1 beta**'ya bağlanır.
- Muckle-Wells sendromunda ve gut hastalığında kullanılır.

Rilonasept
- **IL-1 füzyon proteinidir**.
- Kriyoprin ile ilişkili periyodik sendrom (CAPS) ve Muckle-Wells sendromunda kullanılır.
- Tekrarlayan perikarditte de kullanımı vardır.

KOLŞİSİN

- **Hem akut atakta hem de profilakside kullanılır.**
- Ürik asit oluşumunu etkilemez ve ürikozürik etkisi yoktur.
- Lökositlerde intrasellüler protein tübüllere bağlanarak **migrasyon** ve **fagositozu önler**. **Antimitotik** etkilidir.
- Diyare (en sık), bulantı, kusma, B12 eksikliği, periferik nöropati, **diyare** ve kemik iliği depresyonu oluşturur.
- LTB4 oluşumunu inhibe eder.
- Gut artritinde başta olmak üzere **Behçet artriti gibi** tedaviye yanıt vermeyen artritler de de antiinflamatuvar etkinlik gösterir.
- FMF profilaksisi, **sarkoid artrit** ve **hepatik sirozda** da kullanılır.
- Yüksek dozlarında damar endotelinde zedelenme, hipovolemi, şok, hematüri ve oligüri yapabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120. Diabetes mellitus tanısıyla takip edilen 64 yaşındaki erkek hasta göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Anterior miyokard enfarktüsü saptanan hastaya koroner anjiyografi yapılarak LAD'ye stent uygulanıyor. Taburcu edilen hasta 3 gün sonra nefes darlığı ve idrar miktarında azalma yakınmalarıyla yeniden başvuruyor. Fizik muayenesinde her iki akciğer alt zonlarda raller ve bilateral alt ekstremitede 2+ pretibial ödem saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum kreatinin düzeyinin 0,8 mg/dL'den 3,1 mg/dL'ye çıktığı tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve bu hastalığa neden olması beklenen durum aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Tip 3 kardiyorenal sendrom – Kontrast nefropatisi
B) Diyabetik nefropati – Fazla sıvı alımı
C) Tip 4 kardiyorenal sendrom – Ventriküler duvar rüptürü
D) Tip 2 kardiyorenal sendrom – Kronik böbrek yetmezliği
E) Kalp yetmezliği – Koroner arter restenozu

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

POSTRENAL ABH

- ☑ **En az** görülen ABH tipidir.
- ☑ Tüm toplayıcı sistem boyunca obstrüksiyona neden olan patolojiler sonucu gelişebilir.
- ☑ Fonksiyonel iki böbreği olan bir hastada postrenal ABH gelişmesi için her iki böbrek de etkilenmelidir.
- ☑ **Bazı nedenleri;** Taş, malignite, retroperitoneal fibrozis, prostat hastalıkları vb.
- ☑ ABH tanısı konan bir hastada, etiyoloji belli değilse **mutlaka renal USG** yapılarak obstrüksiyon ekarte edilmeli ve saptanması halinde hızla düzeltilmelidir.
- ☑ **Postrenal ABH olmasına rağmen USG'de obstrüksiyonun (hidroüreteronefroz) görülmediği durumlar:**
  - Hipovolemik durumlar, Obstrüksiyonun erken evresi
  - Retroperitoneal fibrozis, Üreterlerin tümör tarafından sarılması

Klinik Bilimler 120. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 102

Kontrast Nefropatisi (Kontrast İlişkili Akut Böbrek Hasarı)

- Kontrast madde uygulamasından sonraki 48-72 saat içerisinde bazal serum kreatinin değerinde %25'lik ya da 0.5 mg/dl'lik artış olması şeklinde tanımlanır.
- **Patofizyoloji**
  - ✓ Kontrast maddenin tübüle direkt toksik etkisi
  - ✓ Yoğun vazokonstrüksiyon (**FENa < %1** olması da bu durumu destekler)
  - ✓ Kontrast maddeye bağlı geçici tübül tıkanıklığı
- **Risk faktörleri** (BFT'yi bozan veya bozabilecek durumlar)
  - ✓ Altta yatan kronik böbrek hastalığı
  - ✓ Diabetes mellitus, hiperglisemi
  - ✓ Multiple miyelom
  - ✓ İleri yaş
  - ✓ İleri kalp yetmezliği, renal hipoperfüzyon nedenleri (hipovolemi, hipotansiyon)
  - ✓ Hiperosmolar kontrast, yüksek doz ve intraarteriyel uygulama
  - ✓ Perkütan koroner girişimler (ateroembolik hastalık riskini de arttırırlar)
  - ✓ İlaçlar (Diüretik, ACE/ARB, NSAİD)
- **Klinik tablo**
  - ✓ Kontrast verildikten 24-48 saat sonra kreatinin yükselir, 3-5 günde zirve yapar ve 1 haftada düzelmeye başlar. (Diğer ATN'lerden farklı olarak **hızlı düzelir.**)
  - ✓ Genelde **nonoligüriktir**, nadiren diyaliz gerektirir.
- **Kontrast nefropati gelişiminin önlenmesi**
  - ✓ **En önemli** faktör işlem öncesi ve sonrasında izotonik intravenöz sıvı verilmesidir.
  - ✓ N-Asetilsisteinin faydası **gösterilmemiştir.**
  - ✓ Hastalara yüksek osmolariteli kontrast ajanlar **verilmemelidir.**
  - ✓ NSAİİ, ACE inhibitörü ve ARB gibi ajanlar **kullanılmamalıdır.**

Nefrojenik Sistemik Fibrozis

- Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda, **gadolinyumlu MR kontrastı** verilmesi sonrası gelişen **progresif cilt ve iç organ fibrozisi** ile seyreden bir hastalıktır.
- **Hemodiyalizdeki ve akut böbrek hasarı** olan hastalar **en yüksek risk** altındadır ve bu hastalarda kontrastlı MR yapılmasından kaçınılmalıdır.

Görüntüleme sonrası gelişen nefrolojik tablolarda düzelme

- **Kontrast nefropati:** 1 hafta içinde düzelmeye başlar
- **Nefrojenik sistemik fibrozis:** İrreversible

Aminoglikozid Nefrotoksitesi

- Aminoglikozid nefrotoksitesi ilaç alındıktan **5-7 gün sonra** açığa çıkmaktadır.
- Genellikle **nonoligürik** akut böbrek hasarına yol açarlar.
- Aminoglikozid glomerüllerden filtre olup renal kortekste birikir ve hasara yol açar.
- Distal tübüler hasarlanmaya bağlı olarak **hipomagnezemi** görülebilir. Hipomagnezemiye sekonder **hipokalsemi** ve **hipokalemi** gelişebilir.
- Günlük total dozun **tek seferde** verilmesi toksisiteyi azaltır.
- Neomisin **en çok** nefrotoksik, streptomisin ise **en az** nefrotoksiktir.
- Kreatinin düzeyi tedavi kesildikten 21 gün sonra normale dönmektedir.

İLGİLİ NOTLAR

15357,15360,15380 ve 15410 numaralı referanslar incelendiğinde; hastada kronik böbrek hastalığı ve diyabetik nefropati, ventriküler duvar rüptürü kriterleri karşılanmıyor. Vakada fazla sıvı alımından da bahsedilmediği, kontrast öyküsü de göz önünde bulundurulduğunda yorum yaparak doğru cevaba ulaşmak mümkün

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120. Diabetes mellitus tanısıyla takip edilen 64 yaşındaki erkek hasta göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Anterior miyokard enfarktüsü saptanan hastaya koroner anjiyografi yapılarak LAD'ye stent uygulanıyor. Taburcu edilen hasta 3 gün sonra nefes darlığı ve idrar miktarında azalma yakınmalarıyla yeniden başvuruyor. Fizik muayenesinde her iki akciğer alt zonlarda raller ve bilateral alt ekstremitede 2+ pretibial ödem saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum kreatinin düzeyinin 0,8 mg/dL'den 3,1 mg/dL'ye çıktığı tespit ediliyor.
Bu hasta için en olası tanı ve bu hastalığa neden olması beklenen durum aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Tip 3 kardiyorenal sendrom – Kontrast nefropatisi
B) Diyabetik nefropati – Fazla sıvı alımı
C) Tip 4 kardiyorenal sendrom – Ventriküler duvar rüptürü
D) Tip 2 kardiyorenal sendrom – Kronik böbrek yetmezliği
E) Kalp yetmezliği – Koroner arter restenozu

Doğru Cevap: A

Rabdomiyoliz/Crush sendromu tedavisi

- 500-1000cc/saat **izotonik sıvı** ile tedaviye başlanır (Hedef idrar çıkışı **200-300 ml/saat**).
- İdrar pH'sı <6.5 ise **sodyum bikarbonat** ve %5 dekstroz kullanılır (dekstrozlu mayi, bikarbonatın verileceği uygun solüsyondur, sodyum yükünü sınırlamak için).

Klinik Bilimler 120. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 104

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI (KBH)

☑ **Tanım:**

- > 3 ay süre ile **GFR < 60 mL/dk** olması

VEYA

- > 3 ay süre ile **böbrek hasarı belirteçleri** varlığı (laboratuvar, biyopsi, görüntülemede vb patoloji)

Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri (>3 aydır mevcut)	
Böbrek hasarı belirteçleri	• Albüminüri • İdrar sedimenti anormallikleri • Tübüler bozukluklar nedeniyle elektrolit ve diğer bozukluklar • Histolojik bozukluklar • Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler • Böbrek transplantasyonu öyküsü
GFR'de azalma	• GFR < 60 mL/dk/1.73 m² (G3a-G5)

KDIGO KBH Evrelendirmesi (GFR, mL/dk/1.73 m²)		
G1	Normal ya da yüksek	≥ 90
G2	Hafifçe azalmış	60-89
G3a	Hafif-orta azalmış	45-59
G3b	Orta-şiddetli azalmış	30-44
G4	Şiddetli azalmış	15-29
G5	Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)	< 15

KBH'da albüminüri kategorileri			
Kategori	Albüminüri düzeyi (mg/gün)	Spot idrarda albumin/ kreatinin oranı (mg/g)	Terim
A1	< 30	< 30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	> 300	> 300	Şiddetli artmış

KBH ve İnflamasyon

KBH'de pozitif akut faz reaktantları artarken; albumin, **fetuin** gibi negatif faz reaktanlarında azalma olur, **progresif sistemik inflamasyon artışı** olur, buna bağlı **vasküler ve nütrisyonel etkiler** ortaya çıkar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120. Diabetes mellitus tanısıyla takip edilen 64 yaşındaki erkek hasta göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Anterior miyokard enfarktüsü saptanan hastaya koroner anjiyografi yapılarak LAD'ye stent uygulanıyor. Taburcu edilen hasta 3 gün sonra nefes darlığı ve idrar miktarında azalma yakınmalarıyla yeniden başvuruyor. Fizik muayenesinde her iki akciğer alt zonlarda raller ve bilateral alt ekstremitede 2+ pretibial ödem saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum kreatinin düzeyinin 0,8 mg/dL'den 3,1 mg/dL'ye çıktığı tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve bu hastalığa neden olması beklenen durum aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Tip 3 kardiyorenal sendrom – Kontrast nefropatisi
B) Diyabetik nefropati – Fazla sıvı alımı
C) Tip 4 kardiyorenal sendrom – Ventriküler duvar rüptürü
D) Tip 2 kardiyorenal sendrom – Kronik böbrek yetmezliği
E) Kalp yetmezliği – Koroner arter restenozu

Doğru Cevap: A

- ✓ **Aldosteron antagonistleri (spironalakton, epleranon):**
  - ➢ Akut miyokart infarktüsü hastalarında **EF<%40** altında olup eşlik eden dispne ya da diyabet varsa tedaviye eklenmelidir. Remodelingi engelleyerek mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.
- ✓ **Statin tedavisi:**
  - ➢ Akut miyokart infarktüsü hastalarına özellikle ilk 24 saatte, **kolesterol düzeyleri ne olursa olsun** 80 mg atorvastatin veya 40 mg rosuvastatin tedavisi başlanmalıdır. Bu tedavi antioksidan etkisi ile (pleotropik etki) endotel fonksiyonunu düzeltir.
- ✓ **GP IIb/IIIa inhibitörleri (abciximab, tirofiban):** Primer PCI esnasında koroner damarda yeterli kan akışı sağlanamayan hastalarda kullanılabilir.

Akut miyokart infarktüsünde, ilk verilecek ilaç aspirindir.

Akut miyokart infarktüsünde mortaliteyi azaltan tedaviler

- Aspirin
- Trombolitik tedavi
- $P2Y_{12}$ inhibitörleri
- ACE inhibitörleri, ARB
- Beta blokörler
- Erken antilipidemik tedavi
- Perkütan koroner girişim
- Aldosteron antagonistleri

- ☑ **Aritmi tedavisi:** Miyokart infarktüsünde profilaktik antiaritmik önerilmez. Aritmi varlığında lidokain, prokainamid ve amiadoron kullanılabilir.
- ☑ **Ciddi iletim bozukluklarının tedavisi:** Önce atropinle tedavi edilmeli yanıt vermemesi durumunda geçici pacemaker takılmalıdır. Akut MI sonrası 5 günde hala düzelmezse kalıcı pacemaker takılmalıdır.
- ☑ **Sağ ventrikül infarktüsünde tedavi:**
  - Sağ MI en sık **inferior MI** ile birlikte görülür.
  - Klinikte hipotansiyon, bradikardi ve sağ kalp yetmezliği bulguları vardır. Kussmaul belirtisi gözlenir.
  - Sol kalp ve akciğer muayenesi normaldir.
  - EKG'de **V3R** ve **V4R'de ST** yükselmesi görülür.
  - Tedavide, **izotonik sıvı** ile kan basıncı yükseltilir.
  - **Vazodilatör (nitrat)** ilaçlar kontrendikedir. Morfin ve diüretiklerden kaçınılmalıdır.
- ☑ **Akut Miyokart İnfarktüsü'nün Komplikasyonları:** Mİ'da komplikasyonlar erken ve geç olmak üzere 2'ye ayrılır. Erken komplikasyonlar, aritmilerdir. **En sık görülen aritmi ventriküler ekstrasistol**dür. **En sık ölüm**e neden olan aritmi, **ventriküler fibrilasyon**dur.

AMİ'nin mekanik komplikasyonları (4-10. günlerde görülür)

Klinik Bilimler 120. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 204

Serbest Duvar rüptürü	Sol koroner arter	Anterior ya da lateral duvarda sık Tamponad belirtileri ve ölüm	Ciddi durum, akut sağ kalp yetmezliği (boyun venöz dolgunluğu). hipotansiyon venöz dolgunluk, pulsus paradoksus, kalp sesleri derinden gelir. EKG'de voltaj kaybı.	EKO	Acil cerrahi
Septum rüptürü	Hem inferior hem de anterior MI da	Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm	Sağ kalp yetmezliği bulgusu, venöz dolgunluk, asit, ödem, hepatomegali	EKO	Cerrahi
Papiller kas rüptürü	Özellikle inferior MI' da (PM papiiler kas sadece RCA'dan kanlanır)	Yeni başlayan erken sistolik üfürüm, apekste	Akciğer ödemi bulguları	EKO	Cerrahi
Sol ventrikül anevrizması	En sık anterior MI' da	Apeks ve anterior duvarda sıktır. 2 haftadan daha uzun süren STyüksekliği	Aritmi, emboli, kalp yetmezliği	EKO (yetersizse kardiyak MR)	Cerrahi
Psödoanevrizma: İnkomplet duvar rüptürüne bağlı gelişir. Yırtık bölgesini trombüs ve perikart kapatmış ve anevrizmaya dönüşmüştür. Tabanı dar olup yırtılma riski çok yüksektir.					

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120. Diabetes mellitus tanısıyla takip edilen 64 yaşındaki erkek hasta göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Anterior miyokard enfarktüsü saptanan hastaya koroner anjiyografi yapılarak LAD'ye stent uygulanıyor. Taburcu edilen hasta 3 gün sonra nefes darlığı ve idrar miktarında azalma yakınmalarıyla yeniden başvuruyor. Fizik muayenesinde her iki akciğer alt zonlarda raller ve bilateral alt ekstremitede 2+ pretibial ödem saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum kreatinin düzeyinin 0,8 mg/dL'den 3,1 mg/dL'ye çıktığı tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve bu hastalığa neden olması beklenen durum aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Tip 3 kardiyorenal sendrom – Kontrast nefropatisi
B) Diyabetik nefropati – Fazla sıvı alımı
C) Tip 4 kardiyorenal sendrom – Ventriküler duvar rüptürü
D) Tip 2 kardiyorenal sendrom – Kronik böbrek yetmezliği
E) Kalp yetmezliği – Koroner arter restenozu

Doğru Cevap: A

☑ **Otonom nöropatiler:**

- **Gastrointestinal otonom nöropati:** Özofageal motilite bozukluğu, gastroparezi, kabızlık, ishal görülebilir.
  - ✓ **Diyabetik gastroparezi:** Mide boşalması gecikir; bulantı, kusma, erken doyma ve şişkinlik olur.
    - ➢ Tanıda mide boşalmasına yönelik **sintigrafi** veya **^{13}C-oktanoik asit nefes testi** kullanılır.
    - ➢ **Tedavi:**
      - Mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlardan (örneğin opioidler, GLP-1 reseptör agonistleri) kaçınılır.
      - Şiddetli vakalarda **metoklopramid** verilebilir.
      - Diğer ajanlar: Eritromisin (motilin agonisti), domperidon
  - ✓ **Diyabetik diyare ve kabızlık:** Değişkenlik gösteren **noktürnal diyare** (diyabetik enteropati) ve **kabızlık** (hipomotilite) dönemleri olur.
- **Genitoüriner bozukluklar:**
  - ✓ **Mesane disfonksiyonu:** Sık idrara çıkma, ani sıkışma, noktüri, zayıf idrar akımı, üriner inkontinans ve üriner retansiyon görülebilir. Üriner enfeksiyon sıklığı artar.
  - ✓ **Seksüel disfonksiyon**
    - ➢ **Erkeklerde:** Erektil disfonksiyon, libido kaybı olabilir.
    - ➢ **Kadınlarda:** Cinsel istek azalması, disparoni görülebilir.
- **Sudomotor bozukluklar:**
  - ✓ **Hiperhidrozis:** Üst ekstremitelerde aşırı terleme
  - ✓ **Anhidrozis:** Alt ekstremitlerde anhidroz, kuruluk (sempatik bozukluk).
- **Kardiyovasküler otonom nöropati:**
  - ✓ Erken dönemde **kalp hızı değişkenliğinde azalma** olabilir.
  - ✓ **İstirahat taşikardisi; parasempatik tutuluma** bağlı gelişebilir.
  - ✓ **Postural hipotansiyon, sempatik sinir tutulumuna** bağlı gelişebilir.

Klinik Bilimler 120. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 343

☑ **Diyabetik Nefropati:**

- **Kronik böbrek hastalığının en sık** nedeni diyabettir.
- Gelişiminde **multifaktöriyel** sebepler rol oynamaktadır (anjiyotensin II, endotelin, glomerüler hiperfiltrasyon, glomerüler bazal membranda kalınlaşma, mezangial hücre proliferasyonu).
- Hemen daima retinopatiyle beraberdir. Retinopatisi olmayan DM hastalarında böbrek bozukluğu için başka nedenler araştırılmalıdır.
- **Diyabetik nefropati dönemleri**

1. **Hiperfiltrasyon fazı (ilk faz):** GFR artmıştır, böbrek boyutları büyüktür, proteinüri yoktur. Bu değişiklikler tanı esnasında mevcuttur.
2. **Mikroalbüminürik faz:** 24 saatlik idrarda **30-300 mg** albumin kaybı mikroalbüminüri olarak kabul edilir (dipstick testiyle saptanamaz).
   - ✓ Ortalama 5-10 yıl içinde ortaya çıkar. GFR bu evrede düşmeye başlar. Mikroalbuminüri tedaviyle **geri döner** (glisemik kontrol, RAS blokajı ve SGLT2 inhibitör tedavisi).
3. **Persistan proteinüri/Aşikar Diyabetik Nefropati:** Albüminüri > 300 mg/gün (total protein > 500 mg/gün). Proteinüri aşikardır, idrar proteini dipstcik ile pozitiftir. Hipertansiyon ve ödem olabilir. GFR düşüktür. 15-25 yılda gelişir. Belirgin albüminüri ve GFR azalması durumunda artık patolojik bulguların geri dönüşü beklenmez.
4. **İleri diyabetik nefropati:** Azotemi, > 3.5 g/gün proteinüri, ödem ve hipertansiyon vardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Altmış yaşındaki erkek hasta her iki elinde geceleri uykudan uyandıracak şiddette ağrı yakınmasıyla başvuruyor. Öyküsünden 18 yıldır hemodiyaliz aldığı öğrenilen hasta el parmaklarında uyuşma olduğunu, bu uyuşmanın orta parmaklarında yoğunlaştığını belirtiyor.
Bu hastanın dokularında aşağıdakilerden hangisinin birikmiş olması en olasıdır?

A) Gama glutamik asit
B) Amiloid hafif zincir
C) β2-mikroglobülin
D) Transtiretin
E) β-amiloid

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

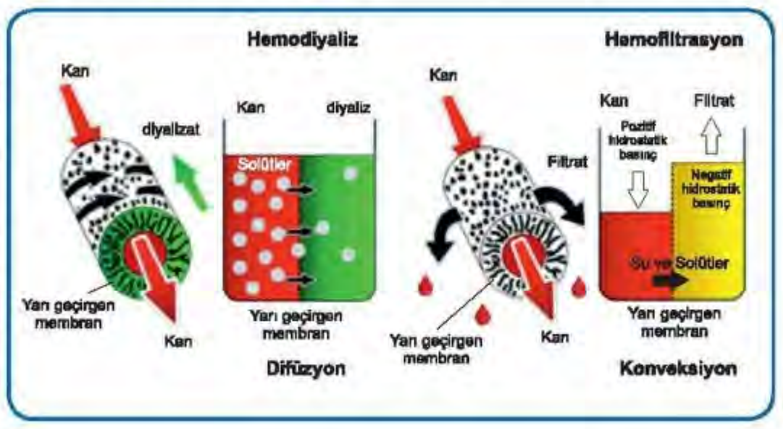
İLGİLİ NOTLAR

RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ

- ☑ Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman tedavileri (yerine koyma) başlanır.
- ☑ Renal replasman tedavileri **böbrek nakli, hemodiyaliz ve periton diyalizidir.**
- ☑ Böbrek nakli **en ideal** ve yaşam süresini **en çok** uzatan renal replasman tedavisidir.
- ☑ En sık uygulanan ise **hemodiyalizdir**.

Hemodiyaliz

- Hastadan cihaza alınan kanın sıvı ve solüt içeriğinin, **bir membran aracılığı** ile yeniden düzenlenmesi işlemidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için **yeterli kan akımı** sağlanmalıdır.
- **Hemodiyaliz modaliteleri**
  - ✓ **Hemodiyaliz:** Diyalizat (diyaliz sıvısı) ve yarı geçirgen membran kullanılır, difüzyon ile küçük molekül ağırlıklı solütler temizlenir.
  - ✓ **Hemofiltrasyon:** Diyalizat yoktur, bunun yerine replasman sıvısı kullanılır, konveksiyon (pozitif hidrostatik basınç ile) ile su ve solüt transportu sağlanır (hem küçük hem büyük solütler).



- **Vasküler giriş yolu**
  - ✓ En ideal olanı **arteriyovenöz fistül**dür, ilk olarak tercih edilmelidir.
    - ➢ Ancak olgunlaşması için en az 2-3 haftaya ihtiyaç vardır.
  - ✓ Bir diğer yol **santral kateter**dir.
    - ➢ Santral kateterde bölge seçim sıralaması: **Sağ internal juguler ven**, femoral ven, sol internal juguler ven, **subklaviyan ven (stenoz riski nedeni ile en son tercih olmalıdır)**
- **Hemodiyaliz endikasyonları**
  - ✓ Medikal tedaviye dirençli **potasyum yüksekliği > 6.5 mEq/L**
  - ✓ Medikal tedaviye dirençli **hipervolemi** (kalp yetmezliği, HT, akciğer ödemi vb.)
  - ✓ Medikal tedaviye dirençli **metabolik asidoz**
  - ✓ **Üremik komplikasyonlar:** Üremik akciğer, perikardit, ensefalopati, persistan kusma ve kanama diyatezi
  - ✓ **Son dönem KBH:** GFR < 15 mL/dk olarak tanımlanır.
- **Hemodiyalizin akut komplikasyonları**
  - ✓ **Hipotansiyon (en sık komplikasyon)**
    - ➢ En sık nedeni fazla sıvı çekilmesidir.
  - ✓ **Disequilibrium sendromu**
    - ➢ İlk diyalizin hızlı ve etkili yapılması sonucu gelişen beyin ödemi ve nörolojik bulgulardır.
    - ➢ Ekstrasellüler osmolaritede ani düşmeye bağlı gelişir.
    - ➢ Ciddi üremisi olan hastalarda ilk diyaliz kısa ve düşük dozda yapılmalıdır.
  - ✓ Ani ölüm (%80 ventriküler fibrilasyona bağlı gelişir)
  - ✓ Diğer; aritmi, kas krampları, anaflaksi, hava embolisi
- **Hemodiyalizin kronik komplikasyonları**
  - ✓ **Aterosklerozda hızlanma**

Klinik Bilimler 121. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 109

- ✓ **Diyaliz amiloidozu:** Biriken madde **beta-2-mikroglobulin**dir. **Artropati ve karpal tünel sendromuna** neden olabilir.
- ✓ **Kazanılmış renal kistik hastalık:** Bu kistler **renal hücreli kanser gelişme riskini artırır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Altmış yaşındaki erkek hasta her iki elinde geceleri uykudan uyandıracak şiddette ağrı yakınmasıyla başvuruyor. Öyküsünden 18 yıldır hemodiyaliz aldığı öğrenilen hasta el parmaklarında uyuşma olduğunu, bu uyuşmanın orta parmaklarında yoğunlaştığını belirtiyor.
Bu hastanın dokularında aşağıdakilerden hangisinin birikmiş olması en olasıdır?

A) Gama glutamik asit
B) Amiloid hafif zincir
C) β2-mikroglobülin
D) Transtiretin
E) β-amiloid

Doğru Cevap: C

- HIV enfeksiyonu **monositler yoluyla santral sinir sistemine girer.**
- Beyinde HIV virüsü taşıyan hücrelerse monosit-makrofaj sisteminin elemanları olan **mikroglialardır.** En sık izlenen nörolojik bulgu progressif ensefalopati (**AIDS-demans kompleksi**).
- Tedavisiz vakalarda ölümün büyük çoğunluğu **inatçı enfeksiyonlardır.**

Klinik: P. jirovecii'nin neden olduğu pnömoni, vakaların çoğunda ilk ortaya çıkış belirtisidir.

AIDS ile Birlikte Oluşan Tümörler

Tümör	Etken
Kaposi sarkomu (en sık)	HHV-8
Primer effüzyon lenfoması	HHV-8
Primer beyin lenfoması	EBV
Non Hodgkin lenfoma (Burrkit's, DBBHL)	EBV
İnvaziv serviks kanseri	HPV
Erkekte anal kanal kanseri	HPV

Yarattığı Majör İmmün Anormallikler

1. Lenfopeni
2. Azalmış CD4 ve CD8 hücre fonksiyonu
3. **Poliklonal B hücre proliferasyonu, hipergamaglobülinemi**
4. Azalmış makrofaj fonksiyonu

- ****B lenfositler enfekte olmaz, sayıları artar ama fonksiyonları bozulur. Nedenleri;**
- CMV-EBV B lenfosit proliferasyonuna neden olur
- Gp 41 B lenfosit proliferasyonunu uyarır
- HIV ile enfekte makrofajlar IL-6 salgılar (B hücre proliferasyonunu uyarır)

AMİLOİDOZİS

- Genellikle **hücre dışında, agrege** olma eğilimi gösteren **hatalı katlanmış protein birikimidir.**
- Hematoksilen-Eozin ile amorf, **eozinofilik,hyalen** görünüme sahiptir. Kristal viyole de amiloid boyasıdır.
- **Kongo-red** ile kırmızıya boyanmış materyal eğer **polarize ışığa** sokulursa **elma yeşili çift kırıcılık** verir. **En spesifik ve güvenilir boyama yöntemi** budur. **(çapraz beta katlanmış yapıdan ötürü)**

Amiloid yapısı

- % 95 fibril proteini **(Her amiloidde değişken)**
- % 5 P maddesi ve proteoglikanlar **(Her amiloidde sabit)**

- **AL Tip Amiloidoz (Eskiden primer):** Plazma hücre diskrazileri neden olur. **Sistemik amiloidozun en sık formdur.** Ig'in hafif zincirlerinden köken alır.
  - **Multiple miyelom** olgularının %5-15'ini etkiler. Daima **Bence-Jones proteinürisi** bulunan hastalarda gelişir. Sekonder amiloidozun tuttuğu organları ve ayrıca **kalp, sindirim sistemi, periferik sinirler, deri ve dili tutar. Kötü prognozludur.**

...en **"serum amiloid-assosiated (SAA)"** olarak ...gelişir. Tipik tutulum yerleri; böbrek, karaciğer,

Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 045

- **Beta-2 mikroglobülin: Class I MHC molekülü** ile ilişkilidir. Uzun süreli **hemodiyaliz hastalarında** görülür. Birikim özellikle **eklemler, sinovya ve tendon** kılıflarındadır. Bilekte karpal ligamentler etkilenirse mediyan sinir sıkışabilir ve **karpal tunel sendromu** oluşabilir.
- **Herediter form amiloidozlar:**
  - En sık izlenen **FMF**'dir. **OR** geçer. **AA** tipi sistemik amiloidoz oluşur. Aşırı **IL-1 üretimi** olan **otoinflamatuar sendromdur.** Tekrarlayan **seröz zar iltihabı ve ateşle** karakterizedir. **Pyrin** proteininde defekt vardır.
  - **Ailevi amiloidik polinöropati**: **OD** geçer. **Mutant transtiretin** formları (**ATTRv**) periferik sinirler ve diğer dokularda amiloid oluşturur. **Ailevi kardiyomiyopati**de de bu tip **ATTRv** birikebilir. **Restriktif KMP**'ye yol açar.

Reaktif (Sistemik) Amiloidozis Nedenleri

- Tüberküloz
- Kronik osteomiyelit
- Bronşektazi
- Romatoid artrit (en sık)
- Diğer konnektif doku hastalıkları
- Ülseratif kolit, Crohn
- Hodgkin lenfoma ve renal hücreli kanser (Non-immün)
- FMF
- Kronik deri enfeksiyonları (intravenoz ilaç veya uyuşturucu kullanılması)

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Altmış yaşındaki erkek hasta her iki elinde geceleri uykudan uyandıracak şiddette ağrı yakınmasıyla başvuruyor. Öyküsünden 18 yıldır hemodiyaliz aldığı öğrenilen hasta el parmaklarında uyuşma olduğunu, bu uyuşmanın orta parmaklarında yoğunlaştığını belirtiyor.
Bu hastanın dokularında aşağıdakilerden hangisinin birikmiş olması en olasıdır?

A) Gama glutamik asit
B) Amiloid hafif zincir
C) β2-mikroglobülin
D) Transtiretin
E) β-amiloid

Doğru Cevap: C

Malignite ile ilişkili Nöropatiler

- **Periferik sinirlerin direkt infiltrasyon veya kompresyonu:** Brakial pleksopati (akciğer apeks tümörleri), obturator palsi (pelvik malign tümörler), kraniyal sinir palsi (intrakraniyal tümörler)
- **Nörolenfomatozis**, tümör hücrelerinin periferik sinirleri infiltre etmesi sonucu ortaya çıkar ve **en sık non-Hodgkin B-hücreli lenfomaya** bağlıdır. Hastaların yaklaşık yarısında, tanı anında bilinen bir sistemik lenfoma bulunmaz.
- **Kemoterapi komplikasyonları, radyasyon, kötü beslenme ve enfeksiyon**
- **Paraneoplastik nöropatiler:** En sık sensorimotor aksonal nöropati görülür (en sık küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilidir). Hasar **anti-Hu** antikorları ve **CD8** saldırısı sonucu oluşur. Nadiren **anti-CV2** (CRMP5'e karşı) otoantikorları ağrılı asimetrik sensorimotor nöropati nedeni olabilir.
- **Monoklonal gammopatiler ile ilişkili nöropatiler: POEMS sendromu** (polinöropati, organomegali

Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 405

- **Kompresyon (tuzak) nöropatisi,** periferik bir sinirin genellikle anatomik bir kompartman içinde, uzun süre artmış basınca maruz kalması sonucu gelişir. **En sık görülen form karpal tünel sendromudur ve median sinirin,** el bileğinde transvers karpal ligamanla sınırlı kompartman içinde basıya uğramasıyla ortaya çıkar. **Kadınlarda daha sık** görülür ve çoğu zaman **bilateraldir**. Karpal tünel sendromu; doku ödemi, **gebelik, inflamatuvar artrit, hipotiroidi, amiloidoz** (özellikle renal diyalize girenlerde β_2-mikroglobulin birikimi ile ilişkili), **akromegali, diabetes mellitus** ve el bileğinin tekrarlayıcı aşırı kullanımı ile ilişkili olabilir. Klinik bulgular median sinir disfonksiyonu ile sınırlıdır ve tipik olarak **başparmak ile ilk iki parmak uçlarında uyuşma ve paresteziler** görülür.
- Kompresyona yatkın diğer sinirler arasında **dirsek düzeyinde ulnar sinir**, diz düzeyinde **peroneal sinir** ve üst kolda **radial sinir** yer alır; radial sinir basısı genellikle kolun uyku sırasında uygunsuz pozisyonda kalmasına bağlı gelişir (**Saturday night palsy**). Kompresyon nöropatisinin bir diğer formu ayakta, intermetatarsal aralıklarda interdijital sinirin tutulmasıyla ortaya çıkar. Kadınlarda daha sık görülen bu durum ayak ağrısına (metatarsalji) yol açar ve histolojik olarak belirgin perinöral fibrozis ile karakterize **Morton nöroması** ile ilişkilidir.

Kalıtsal Periferal Nöropatiler

- **Herediter motor ve duyusal nöropatiler (Charcot-Marie-Tooth hastalığı): En sık görülen kalıtsal periferal nöropatidir.** Distal kas atrofisi, duyusal kayıp ve ayak deformiteleri ile ilişkilidir. Demiyelinizan CMT formlarında, demiyelinizasyon–remiyelinizasyon, **Schwann hücre hiperplazisi** ve **soğan zarı** oluşumu görülür; bu değişiklikler bazen **sinirin palpabl olarak kalınlaşmasına** yol açar. **CMT1, otozomal dominant** demiyelinizan nöropatiler grubudur ve **en sık alt tiptir. CMTX, X'e bağlı** formları kapsar ve **GJB1 (connexin32)** gen mutasyonuna bağlıdır. **CMT2, otozomal dominant** aksonal nöropatileri içerir ve **MFN2 gen mutasyonuna** bağlıdır.
- **Otonomik nöropati ile ilişkili veya ilişkisiz herediter duyusal nöropatiler:** En sık görülen semptom ağrı ve sıcaklık duyularında kayıptır.
- **Bası paralizisi ile ilişkili herediter nöropati:** Karakteristik morfolojik görünüm **tomaculi** olarak adlandırılan şişmiş miyelin kılıflardır.
- **Familyal amiloid polinöropatiler:** Transtiretin gen mutasyonu ile oluşurlar.
- **Kalıtsal metabolik bozukluklara eşlik eden periferal nöropati:** Lökodistrofiler, porfiria ve Refsum hastalığı.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 122

122. Altmış sekiz yaşındaki kadın hasta ani gelişen konuşamama, bacak ve kollarda güçsüzlük şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden 10 yıldır hipertansiyon tanısıyla takip edildiği öğreniliyor. Muayenesinde kuadriparezisi olan hastanın sözel yanıt veremediği, horizontal göz hareketinde kısıtlılık olduğu ve vertikal göz hareketlerinin korunduğu gözlemleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Akinetik mutizm
B) Locked-in sendromu
C) Bitkisel hayat
D) Okülomotor apraksi
E) Psödotümör serebri

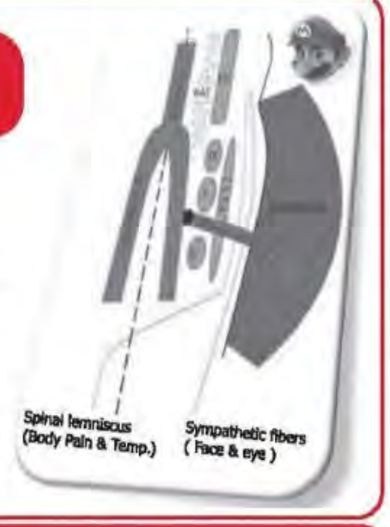
Doğru Cevap: B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

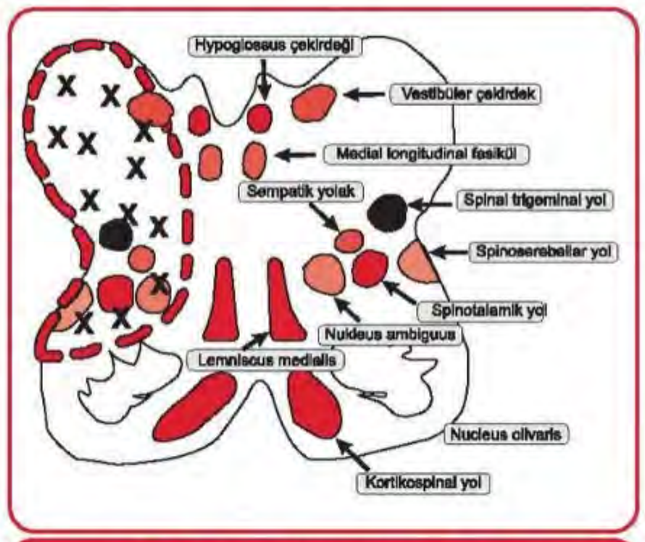
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

WALLENBERG SENDROMU

1- Ani senkop
2- İpsilateral
* Serebellar ataksi
* Horner sendromu
* Yüzde ağrı + ısı kaybı
* Plato - faringo - larengeal paralizi
* Tinnitus
3- Kontralateral
* Vücut yarımında ağrı + ısı kaybı



Wallenberg Sendromu



Wallenberg sendromu şematik anlatım

Eponim	Yerleşim	Tutulan Kranial Sinirler	Tutulan Traktlar	Belirtiler
Weber sendromu	Orta beynin tabanı	III	Kortikospinal trakt	Okülomotor felç + karşı taraf hemipleji
Claude sendromu	Orta beynin tegmentumu	III	Red nükleus, çapraz yaptıktan sonraki üst serebellar pedünküller	Okülomotor felç + karşı taraf serebellar ataksi ve tremor
Benedikt sendromu	Orta beynin tegmentumu	III	Red nükleus, kortikospinal trakt ve çapraz yaptıktan sonraki üst serebellar pedünküller	Okülomotor felç + karşı taraf serebellar ataksi, tremor ve kortikospinal bulgular; koreoatetoz olabilir
Nothnagel sendromu	Orta beynin tectumu	Tek taraflı veya iki taraflı III	Üst serebellar pedünküller	Oküler felçler (III. sinir), bakış paralizisi, nistagmus ve ataksi
Millard-Gubler sendromu ve Raymond-Foville sendromu	Pons tabanı	VII ve sıklıkla VI	Kortikospinal trakt	Fasiyal ve abdusens felci + karşı taraf hemipleji; bazen lezyon tarafına bakış felci
Avellis sendromu	Medulla tegmentumu	X	Spinotalamik trakt; bazen inen pupil lifleri, Bernard-Horner sendromu ile	Yumuşak damak ve vokal kord felci + karşı taraf hemianestezi
Jackson sendromu	Medulla tegmentumu	X, XII	Kortikospinal trakt	Avellis sendromuna ek olarak ipsilateral dil paralizisi
Wallenberg s	Medulla lateral	Spinal V, IX, X, XI	Lateral spinotalamik trakt; inen pupillodilatatör	İpsilateral V, IX, X, XI felci, Horner sendromu ve serebellar ataksi; karşı usu kaybı

Klinik Bilimler 122. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 011

Baziler Arter Oklüzyonu

- Başlıca **bazis ponsu** besler.
- Genellikle iki yanlı iskemiye neden olur.
- **İçe kilitlenme sendromu** (locked-in sendromu)
  - ✓ İki yanlı bazis pontis lezyonu –> kortikospinal ve kortikobulber yol tutulumu
  - ✓ Kuadriparalizili bilinci açık (alert) hasta
  - ✓ Sadece vertikal göz hareketleri var horizontal göz hareketleri kaybolmuştur
  - ✓ Konuşamaz, ses çıkaramaz, yutamaz
  - ✓ Göz açma-kapamanın sağlıklı olduğu klinik
  - ✓ **Ağrı - ısı duyusu sağlamdır**
- **Bir buçuk sendromu (Fisher'in bir buçuk sendromu)**
  - ✓ Unilateral pons lezyonunda
  - ✓ Paramedian retiküler formasyon -PPRF- ve medial longitudinal fasikulus ve 6. sinir nükleus tutulumu
  - ✓ Horizontal göz hareketlerinde sadece karşı gözde abduksiyon korunmuştur.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **locked-in sendromunun** ayırt ettirici bulguları olan kuadriparezi, konuşamama ve horizontal göz hareketleri kaybolurken **vertikal göz hareketlerinin korunması** özellikle vurgulanmıştı. Soru, notumuzda verdiğimiz bu tipik klinik tablonun neredeyse doğrudan vaka formuna dönüştürülmüş hâli olarak karşımıza çıktı.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 122

122. Altmış sekiz yaşındaki kadın hasta ani gelişen konuşamama, bacak ve kollarda güçsüzlük şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden 10 yıldır hipertansiyon tanısıyla takip edildiği öğreniliyor. Muayenesinde kuadriparezisi olan hastanın sözel yanıt veremediği, horizontal göz hareketinde kısıtlılık olduğu ve vertikal göz hareketlerinin korunduğu gözlemleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

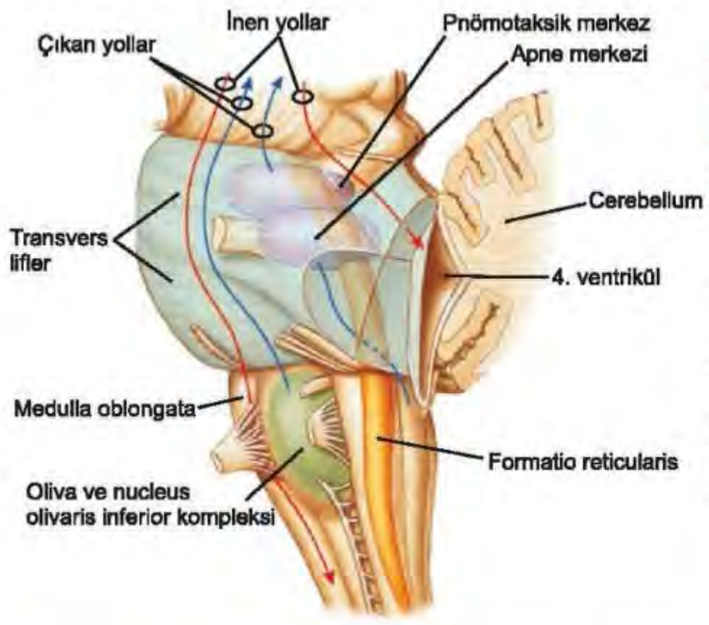
A) Akinetik mutizm
B) Locked-in sendromu
C) Bitkisel hayat
D) Okülomotor apraksi
E) Psödotümör serebri

Doğru Cevap:B

Kitabımızdaki klinik kutulardan sadece biri. Kısa bir bilgi ancak sorudaki tüm anahtar kelimeleri içeriyor.

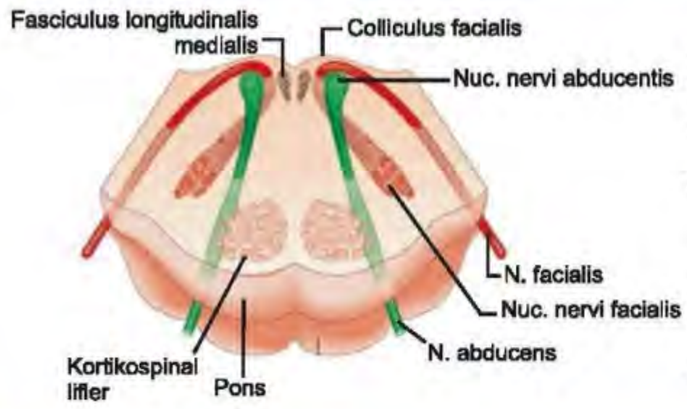
PONS

- **Sulcus pontomesencephalicus:** Pons'u, crus cerebri'lerden (veya pedunculus cerebri'lerden) ayıran oluktur.
- **Sulcus bulbopontinus:** Pons ile bulbus arasındaki olukta içten dışa; n. abducens (VI), n. facialis (VII), n. intermedius ve n. vestibulocochlearis (VIII) çıkar. Pontoserebellar köşe tümörleri (schwannoma), önce VIII. kafa çiftine bası yaparlar.
- **Sulcus basilaris:** Ponsun ön yüzünde bulunan bu oluk üzerinde a. basilaris oturur.



- **Pars basilaris pontis;** pars anterior
- **Nuclei pontis;** kortiko-ponto-serebellar sisteme aittir.
- **Tegmentum pontis;** pars posterior
- **Nucleus principalis nervi trigemini;** baş ve yüzün temas-basınç duyularının ikinci nöronlarının bulunduğu çekirdektir. Kornea refleksi ile ilgilidir.
- **Nucleus salivatorius superior;** n. facialis'in parasimpatik çekirdeğidir (üst bölümüne **nuc. lacrimalis** denir).
- **Nucleus cochlearis anterior ve posterior**
- **Corpus trapezoideum;** işitme yollarının çaprazıdır.
- **Nuc. olivaris superior;** sesin geliş yönünü belirler.
- **Locus caeruleus** (mavi nokta); uyku, uyanıklık, dikkat ile ilgilidir. Stres ve paniğe karşı tepkilerimizi ayarlar. Noradrenalin sentezinin yapıldığı yerdir.

Nuclei cochleares ve nuc. vestibularis superior pons'ta yer alırlarken diğer vestibüler çekirdekler bulbopontin birleşmededir. Fossa rhomboidea'nın dış köşelerindeki alana **area vestibularis** adı verilir.



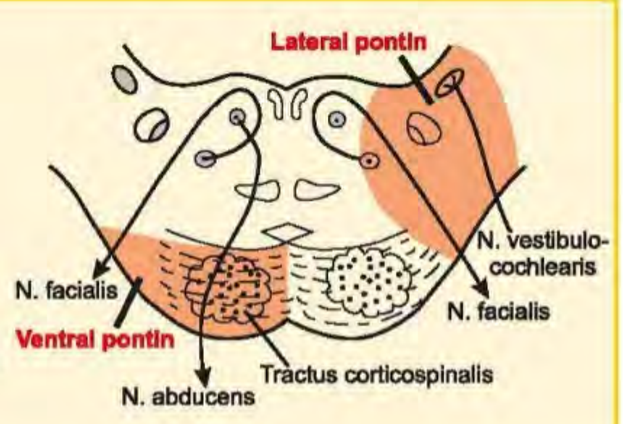
- **Nuc. motorius nervi trigemini**
- **Nuc. nervi abducentis** (motor)
- **Nuc. nervi facialis** (motor)
- **Colliculus facialis**; Fossa rhomboidea'da lokalizedir. Nucleus nervi abducentis ve onu kuşatan fasiyal sinirin motor lifleri ile oluşturulur.
- **Pontin paramedian retiküler formasyon (PPRF);** horizontal (lateral) bakışın merkezidir.
- **Formatio reticularis ve FLM**

VENTRAL PONTİN SENDROM (MILLARD-GUBLER)

A. basilaris'in pontin dallarının tıkanması
- **Kontralateral spastik hemipleji** (Tractus corticospinalis)
- İpsilateral **VI.** ve **VII.** kranyal sinirlerin periferik tip felci.

LATERAL PONTİN SENDROM (MARIE-FOIX)

AICA dallarının tıkanması
- **Kontralateral vücut yarımında ağrı-sıcaklık duyusu kaybı** (Tractus spinothalamicus lateralis'in harabiyetine bağlı)
- **İpsilateral yüz yarımında temas-basınç kaybı** (Nuc. principalis n. trigemini hasarı)
- **İpsilateral VII ve VIII. kranyal sinirlerin hasarı**



Klinik Bilimler 122. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 239

LOCKED-IN SENDROMU (Pseudocoma) Bilateral a. basilaris tıkanması sonucu ortaya çıkar ve ventral pons'u etkiler.
- Hastalarda kuadripleji (tr. corticospinalis) ve mutizm (tr. corticobulbaris) görülür. Sadece vertikale bakış sağlamdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.I. Psöriazis
II. Vitiligo
III. Aktinik keratoz
IV. Mikozis fungoides
V. Melanom
Yukarıdaki dermatolojik hastalıkların hangilerinin tedavisinde fototerapi endikasyonu vardır?

A) I, II ve III
B) III, IV ve V
C) I, II ve IV
D) I, III, IV ve V
E) II, IV ve V

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

7- Tırnak psöriazisi:

- Tırnak plağının tırnak yatağından ayrıl- ması (**onikolizis)** ve noktasal çukurcuk **(pitting veya yüksük benzeri çukurcuklar)** **TUS** oluşması ile karakterizedir.
- **Yağ damlası** şeklinde sarı renk değişikliği görülebilir.
- Pitting ve yağ damlası şeklinde renk değişikliği tırnak psöriazisini onikomikozdan ayırmada önemlidir.



Tırnak psöriazisi

Ayırıcı tanı:

- Psöriazis papüllü skuamlı deri hastalığıdır. Ayırıcı tanısınada yine papüllerin ve skuamların görüldüğü hastalıklar girer. (örn. impetigo, pemfigus vullaris ayırıcı tanıya girmez)
- Özellikle tinea enfeksiyonları
- Diskoid egzema
- Liken simplex
- Bowen hastalığı
- Yüzeyel bazal hücreli karsinom
- Mikozis fungoides

*** **MUKOZALARI TUTMAZ**

Tedavi:

A. Topikal

1- Topikal steroidler hafif – orta psoriasiste ilk sıra ilaçlardır.

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 099

B. Fototerapi

- **PUVA** (psöralen ve ultraviole **A)**; antijen sunan Langerhans hücreleri ve natürel killer hücreler üzerinde immünosüpresif etki gösterir.
- Gebe, emziren kadınlarda, fotosensitif kişilerde, SLE, porfirililerde uygulanmaz.
- **Katarakt, melanom ve diğer deri kanserleri,** fotoyaşlanma, bulantı, kusma başlıca yan etkileridir.
- **UVB** de kullanılabilir. Ancak PUVA'ya göre daha az etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

C. Sistemik Tedavi

1- **Metotreksat**: Antimitotik etkilidir. Kemik iliği ve karaciğere toksiktir.
2- Sentetik retinoidler (Vit A deriveleri): Epitel proliferasyonu ve diferansiyasyonunu düzenler.
3- Etretinat
4- Asitretin (Neotigasan)
5- Siklosporin

- IL-17 inhibitorleri: Brodalumab, sekukinumab
- IL-23 inhibitorleri: Ustekinumab, guselkumab
- Sistemik retinoidler
- Apremilast
- TNF-alfa inhibitorleri: Etanersept, adalimumab, infliximab
- Yüksek relaps oranı nedeniyle psoriasis tedavisinde **sistemik steroidler kullanılmaz.**

LİKEN PLANUS

- ☑ Tepeleri düz, tipik leylak ve pembe renkte kaşıntılı papüllerden oluşan döküntülerle karakterizedir.
- ☑ **6P** bulgusu
  - Pruritic
  - Planar
  - Poligonal
  - **Purple: Mor renkli**
  - Papule
  - **Plaques**
- ☑ Lezyonların **en sık yerleştiği yer el-ayak bilek FLEKSÖR yüzleridir.**
- ☑ Yüzeyde sıklıkla ağ şeklinde bir beyazlık vardır (**Wickham striaları =çizgileri**).
- ☑ **Mukozalar** genellikle tutulur. (eklemi tutmaz)
- ☑ Mukozalarda en çok ağız içi tutulur.
- ☑ Tırnakta çizgilenmelere neden olabilir.
- ☑ Saçlı deriyi tutarak **alopesi**ye yol açabilir **(liken planopilaris).**
- ☑ En sık görülen tipi hipertrofik liken planustur.
- ☑ Normal popülasyona göre otoimmün hastalıklara (myasthenia ve vitiligo) daha yatkındırlar.
- ☑ **Hepatit C virüsü** enfeksiyonu, liken planus lezyonlarını tetikleyebilir.
- ☑ Liken planus **deri, tırnak, mukoza, penis ve saçlı deriyi tutan bir hastalıktır.**

İLGİLİ NOTLAR

Bildiklerimizle şıkları nasıl eleyerek soruya gidiyoruz bakalım;

Notumuzda **psöriazis ve vitiligoda fototerapi endikasyonu açıkça vurgulanmış** dolayısıyla **I ve II kesin olarak doğru** kabul edilebilir. Ek olarak **aktinik keratoz ve melanom için UV maruziyetinin risk faktörü** olduğu, hatta **melanom** kısmında **PUVA tedavisinin de risk faktörü** olduğu özellikle belirtilmiş. E, fototerapi bir UV ışık değil mi? Hastalığın gelişimi için risk faktörü olan bir durumun tedavide kullanılması beklenmeyeceğine göre **III ve V.öncüller yanlış kabul edilebilir.**

Dolayısıyla bize yalnızca doğru cevap kalmış demektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.I. Psöriazis
II. Vitiligo
III. Aktinik keratoz
IV. Mikozis fungoides
V. Melanom
Yukarıdaki dermatolojik hastalıkların hangilerinin tedavisinde fototerapi endikasyonu vardır?

A) I, II ve III
B) III, IV ve V
C) I, II ve IV
D) I, III, IV ve V
E) II, IV ve V

Doğru Cevap:C

PANNİKÜLİTLER

☑ Subkutanöz yağ dokusunun inflamasyonudur.

Eritema Nodosum:

- En sık panniküllittir. Akut başlar.
- Ekstansör yüzlerde ve alt bacakta yerleşir.
- Spesifik ilaçlar, enfeksiyonlar (tbc, sistemik mikozlar), sarkoidoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve visseral malignitelerde görülebilir.
- **Skar bırakmadan iyileşir.**
- Çok ağrılıdır.



Eritema Nodosum

Eritema Induratum:

- Subkutan yağ dokunun primer vaskülitidir.
- Genellikle venöz yetmezlikle ilişkilidir.
- Kronik seyirlidir, ülser ve skar bırakır.

Weber-Christian Hastalığı:

- Tekrarlayıcı febril nodüler panniküllit olarak da bilinir.

Faktisiyöz Panniküllit

- **Travma** veya enjeksiyonu takiben ortaya çıkan yağ dokusu inflamasyonudur.

NUMMULER EGZEMA

Diskoid egzema olarak da bilinir.

☑ Etiyolojisi bilinmeyen kronik hastalıktır.

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 127

kabuk ve pullarla birlikte nummular plaklar oluşturmak üzere birleşirler.
rkeklerde ise alt ekstremiteler dahil olmak üzere en çok tutulan bölgelerdir.
na görülebilir.

VİTİLİGO

Genel Bilgiler

- En sık görülen depigmentasyon bozukluğudur. Genel toplumdaki yaygınlığı %0,3 – 0,5 arasındadır.
- Melanositlerin otoimmün mekanizmalarla progressif yıkımı söz konusudur.
- Deri ve bazen kıllarda beyazlaşmanın olduğu pigment içermeyen **iyi sınırlı** maküllerle seyreder. Mukozalar tutulabilir.

Klinik ve Prognoz

- ✓ Lezyonların genişliği, yayılımı ve sayısına göre alt tiplere ayrılır.
  - ➢ **Generalize vitiligo:** En sık görülen tiptir. Çok sayıda simetrik depigmente maküller görülür.
  - ➢ **Üniversal vitiligo:** Vücudun tamamına yakını tutulur.
  - ➢ **Lokalize (fokal) vitiligo:** Bir ya da birkaç makül vardır. Generalize formun öncülü kabul edilir.
- ✓ Generalize vitiligoya %20-30 oranında farklı otoimmün hastalıklar eşlik eder. En sık **tiroid hastalıkları** görülür.
- ✓ Daha çok güneş gören yerler, deri kıvrımları ve ağız çevresi tutulur.
- ✓ Travmayla lezyonlar ortaya çıkabilir **(Koebner fenomeni).** Güneş yanıkları, stres, gebelik, kontraseptifler, vitamin eksikleri alevlenmeye yol açabilir.
- ✓ Prognozu değişkendir. Lökotrisi (kıllarda beyazlama), Koebner pozitifliği ve mukozal tutulum olanlarda daha kötü

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 127

- ✓ Fototerapi (dar bant UV-B, PUVA)
- ✓ Topikal ya da sistemik steroidler
- ✓ Topikal kalsinörin inhibitörleri (takrolimus)
- ✓ Topikal D vitamini analogları (calcipotriol)
- ✓ Greft uygulaması ve melanosit transplantasyonu

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.I. Psöriazis
II. Vitiligo
III. Aktinik keratoz
IV. Mikozis fungoides
V. Melanom
Yukarıdaki dermatolojik hastalıkların hangilerinin tedavisinde fototerapi endikasyonu vardır?

A) I, II ve III
B) III, IV ve V
C) I, II ve IV
D) I, III, IV ve V
E) II, IV ve V

Doğru Cevap:C

Akantozis Nigrikans

- Tipik olarak **katlanma bölgelerinde** (aksilla, kasık, boyun gibi) görülen, deride kalınlaşma ve hiperpigmentasyon alanları ile karakterizedir. **Melanosit hiperplazisi yoktur.**
- En sık **obezite ve diyabet** ilişkilidir. Diyabette **IGFR-1** aktivasyonu nedenle oluşur. Bazı olgularda **TGF-alfa** nedenli oluşabilir.
- Olguların %80'inde benign tip izlenir, otozomal dominanttır; sıklıkla çocukluk çağı veya pubertede başlar.
- **Genetik: FGFR-3 mutasyonları** (ailesel formlarda)

Malign lezyonlara eşlik eden tipi:

- Orta - ileri yaşlarda başlar
- Adenokarsinomlar **(özellikle GİS adenokarsinomları)** ile beraber bulunur.

Fibroepitelyal Polip (Akrokordon, Skuamöz Papillom, Skin Tag)

- Genellikle sporadiktirler ancak nadiren **Birt-Hogg-Dube sendromu**na (fibroepitelyal polip ve perifoliküler mezenşim

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 116

Aktinik (Solar) Keratoz:

- **En sık premalign deri tümörüdür.**
- UV ışına uzun süre maruziyet etiyolojideki en önemli faktördür.
- Patolojide intersellüler köprüleşmeler görülür. Bu bazal hücreli kanser ile ayırımında önemlidir (Bazal hücreli kanserde intersellüler köprüleşmeler yok). Süperfisiyal dermis kalın, mavi-gri elastik lifler içerir **(elastosis).**
- Skuamöz hücreli kansere dönüşebilir (%5-10). Eğer hızlı büyür, ülserleşirse malignite düşünülmelidir.
- Tedavi: Cerrahi küretaj, topikal 5-FU, imiquimod, kriyoterapi

Lökoplaki:

- Sigara kullananlarda, erkeklerde daha sık görülen genelde ağız, dudak, vajen ve vulvada (müköz membranlarda) aşırı keratinizasyonla giden lezyonlardır.
- İnvazif skuamöz hücreli kansere dönüşür.
- Tedavi: Cerrahi

Bowen Hastalığı:

- **In situ skuamoz hücreli karsinomdur.**
- Hem güneş gören yerlerde hem de kapalı yerlerde, oval kalın hiperkeratotik yüzeyleri olan irregüler plaklardır.
- Bowen hastalığının %5 skuamöz hücreli kansere ilerleme potansiyeli vardır.

Queyrat eritroplazisi:

- Penis başının Bowen hastalığı olarak da bilinir. **In situ** karsinomdur.
- **HPV 8 ve 16** çoğu vakada görülmüştür.

Paget Hastalığı:

- 50 yaşın üstünde kadınlarda, meme başı ve areolada yerleşen, eritemli plaklar şeklinde görülen lezyonlardır.
- **İntraepitelyal (in-situ) adenokarsinomdur**.
- Meme başının Paget hastalığında çoğunlukla memede in-situ ya da invaziv bir **duktal adenokanser** vardır.
- Paget hastalığı, meme dışında vulva, perianal bölge, skrotum ve peniste görülebilir.
- Tedavi: Cerrahi

Eritroplaki (Eritroplazi):

- Eritroplaki, oral kavitedeki sabit bir kırmızı yama varlığında diğer nedenlerin dışlanmasıyla konan klinik bir tanıdır.
- Tüm oral prekanseröz lezyonların, en az görülen ama oral skuamöz hücreli karsinoma dönüş için en büyük potansiyele sahip türüdür.
- Tütün ve alkol kullanımı risk faktörüdür.

DERİNİN MALİGN LEZYONLARI

Deri kanserlerinin oluşmasında en sık etken güneş ışınlarıdır (UV maruziyet).

Skuamöz Hücreli Karsinom:

- Keratinize epidermisten köken alan malign bir epitelyal tümördür.
- Yaşlı insanlarda, güneşe maruz kalan yerlerde **2. en sık** görülen tümördür. **Güneş ışığı (en önemli risk faktörü)** ve immunsupresyon **(2. en önemli)**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.I. Psöriazis
II. Vitiligo
III. Aktinik keratoz
IV. Mikozis fungoides
V. Melanom
Yukarıdaki dermatolojik hastalıkların hangilerinin tedavisinde fototerapi endikasyonu vardır?

A) I, II ve III
B) III, IV ve V
C) I, II ve IV
D) I, III, IV ve V
E) II, IV ve V

Doğru Cevap:C

Malign Melanom:

En sık tutulan bölgeler:

- ✓ Genç erkekte sırtın üst tarafı en sık
- ✓ Genç kadınlarda alt ekstremite en sık
- ✓ Yaşlılarda en sık yüzde

Klinik görünüm

- ✓ **ABCDE kriterleri:**
  - ➢ A: Asimetri
  - ➢ B: İrregüler borders (düzensiz sınırlar)
  - ➢ C: Color variegation (renk değişikliği)
  - ➢ D: Diameter > 6 mm
  - ➢ E: Evolving over time (giderek değişim göstermek)
- ✓ Çizim: Çevre dokulardan belirgin olarak farklı

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 118

Cilt melanomu için risk faktörleri

- ✓ UV radyasyona maruz kalma
  - ➢ Güneşe kronik maruz kalma
  - ➢ Büllü güneş yanıkları
- ✓ **Fenotipik karakteristikler**
  - ➢ Açık tenli olmak
  - ➢ Mavi ve yeşil göz
  - ➢ Kızıl ve sarı saç rengi
  - ➢ Erişkinde 100'den fazla tipik nevüs
  - ➢ Çocukta 50'den fazla tipik nevüs
  - ➢ Atipik / displastik
  - ➢ Büyük (20 cm) konjenital nevüs
- ✓ **Daha önce melanom hikayesi**

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 118

- ✓ PUVA tedavisi
- ✓ Mikroftalmi gennde amplifikasyon

- Xeroderma pigmentozum otozomal resesif geçişli bir genodermatozdur. Hücrelerin DNA onarımında bozukluk vardır. Akut, subakut ve kronik tipleri vardır. Başlıca lezyonları eritem, vezikül, bül, pigmentasyon, atrofi, telenjiektaziler, verrüköz ve papillomatöz lezyonlardır. Alt göz kapağında ektropiyon görülebilir. Kanser gelişimi gözlenebilir. Püstül bulgusu değildir.

Malign Melanom Alt Tipleri

A. Süperfisyal yayılan melanom:

- ✓ **En sık tipidir (% 70).**
- ✓ İyi prognozludur.
- ✓ **Kadında en sık alt ekstremitede, erkekte sırtın üst tarafında en sık.**
- ✓ Sıklıkla daha önce olan bir nevüsle ilişkilidir.
- ✓ ABCD kriterlerine çok iyi uyar

B. Nodüler melanom:

- ✓ İkinci en sık tipidir (% 15-30).
- ✓ **En kötü prognozludur.**
- ✓ En sık gövdede yerleşir.
- ✓ Radyal büyüme paterni yoktur.
- ✓ Var olan nevüsten çok de novo ortaya çıkar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124. Otuz yaşındaki erkek hasta, 2 hafta önce gövdesinin ön yüzünde madeni para büyüklüğünde, pembe renkli tek bir döküntü olduğunu ve 2 gün önce döküntünün yayıldığını ifade ediyor. İlaç kullanım öyküsü olmayan hastanın dermatolojik muayenesinde, gövde ve üst ekstremite proksimallerine yerleşen çok sayıda, 0,5-1 cm çaplı, deri çizgilerine paralel yerleşen, oval, eritemli, yakalık tarzı skuamlı plaklar izleniyor. Lezyonlardan alınan kazıntı örneğinin potasyum hidroksit ile incelemesinde fungal elemana rastlanmıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pemfigus foliaseus
B) Liken planus
C) Pitriazis versikolor
D) Pitriazis rozea
E) Seboreik dermatit

Doğru Cevap: D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- ☑ Histopatolojik subepidermal bölgede lenfosit ve histiosit bandı (likenoid band) mevcuttur. (interface dermatit)
- ☑ Epidermisteki bazal hücrelerin harabiyetinden dolayı **testere dişi görünüm** mevcuttur.
- ☑ Arada ölü eozinofilik **Civatte hücreleri** yer alır.
- ☑ Prognozu alt tiplerine göre değişiklik gösterir.
- ☑ Hastalık çoğu zaman yıllar içinde geriler.
- ☑ **Oral mukoza tutulumunda** spontan gerileme daha azdır.
- ☑ Topikal steroidler ve retinoidler tedavi seçeneğidirler.

*** **Liken planusta Koebner (+)'tir.**
*** **Ağız içi lezyonların zemininden skuamoz hücreli karsinom gelişebilir.**

LİKEN SİMPLEKS KRONİKUS (NÖRODERMATİT)

- ☑ Kronik sürtünme/kaşıma ile boyun, saçlı deri, ekstremite, ürogenital bölgede iyi sınırlı likenifiye cilt plakları, ekskoriasyon ile cildin kalınlaşmasıdır.
- ☑ Sıklıkla atopisi, anksiyete bozuklukları, OKB ve duygusal stresi olan hastalarda görülür.

PARAPSÖRİAZİS

- ☑ Parapsoriasis, patofizyolojik olarak birbirinden farklı, ancak morfolojik olarak birbirine benzeyen bir grup farklı hastalığı tanımlar.
- ☑ Lezyonların psöriazise benzemesinden dolayı parapsöriazis olarak isimlendirilmişlerdir.
- ☑ Bu grupta mikozis fungoidese benzeyen nadir görülen öncü hastalıklar yer alır.
- ☑ Ancak her zaman T hücreli lenfomaya dönüşmezler.

En çok benimsenen sınıflama şu şekildedir:

1) Pitriyazis likenoides et varioliformis akuta
2) Pitriyazis likenoides kronika
3) **Büyük plak tipi parapsöriazis**
4) Küçük plak tipi parapsöriazis

Klinik Bilimler 124. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 100

PİTYRİASİS ROSEA

- ☑ 4 haftadan 10 haftaya kadar sürebilen yaygın papüloskuamöz kabarıklıklardır. Tüm olgular spontan remisyona girer.
- ☑ Genellikle ince yakalık tarzında, tek 2 – 4 cm ince oval plak olarak başlar **(herald madalyon plak).**
- ☑ **Yakalık tarzı skuam** oval şekilli lezyondur.
- ☑ Benzer görünümlü, ama daha küçük lezyonlar haftalarca veya birkaç gün görünür ve genellikle gövdede bölünme hatları boyunca dağılır **(Noel ağacı).**
- ☑ Genellikle asemptomatiktir, bazen kaşıntı ve hafif grip benzeri semptomlar ile ilişkili olabilir.
- ☑ **Koebner** pozitifliği görülebilir.
- ☑ Etyoloji:
  - ✓ İdiyopatik
  - ✓ HHV-6, HHV-7
- ☑ En sık gençler ve genç erişkinlerde gözlenir.
- ☑ Tedavide daha çok destekleyici yaklaşımlar ön plandadır. Ancak orta potent topikal kortikosteroidler kaşıntı için kullanılabilir.



Pitriazis Rosea



Pitriazis rosea, noel ağacı görünümü

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **pityriasis rosea** için önce ortaya çıkan herald (madalyon) plak, ardından gelişen daha küçük oval ve yakalık tarzı skuamlı lezyonların deri çizgileri boyunca dağılımı özellikle vurgulanmıştı. **Soru, notumuzda tarif ettiğimiz bu karakteristik klinik paterni neredeyse birebir sorguladı.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 125

125. Altmış üç yaşındaki erkek hasta 6 aydır olan ve giderek artan unutkanlık, hayal görme ve hareketlerde yavaşlama yakınmalarıyla getiriliyor. Öyküsünden görsel halüsinasyonlar nedeniyle ruh sağlığı ve hastalıkları hekimi tarafından antipsikotik verildiği ve yan etkiler dolayısıyla ilacın kesildiği öğreniliyor. Eşi geceleri uyku sırasında hastanın sürekli hareket ettiğini ve bağırdığını belirtiyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı düşünüldüğünde patolojide aşağıdakilerden hangisinin rol oynaması beklenir?

A) Prion
B) Amiloid
C) Fosforile tau
D) α-sinüklein
E) Total tau

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

HAREKET BOZUKLUKLARI

Bazal çekirdeklerin ana görevi, çeşitli devreler aracılığıyla, istemli hareketleri düzgün, kesintisiz ve amacına uygun olarak yapabilmek için, motor ve premotor kortikal alanların aktivitelerini kontrol etmek ve düzenlemektir. Bunu gerçekleştirmek için, istenmeyen, beklemediğimiz ve amacı aşmamıza neden olabilecek kas aktivitelerini inhibe eder.

- İşte, bazal çekirdek hastalıklarında abartılı ve kontrol edilemeyen hareketlerin (tremor, korea, hemiballismus, atetoz) görülme nedeni, sözkonusu olan gerekli kas inhibisyonlarının yapılamamasıdır. Bu hareketler istirahatte ortaya çıkar ve korteks devreye girdiğinde sonlanırlar.
- Bazal çekirdekler, özel, karmaşık motor amaçlara ulaşmak için, paralel ve çoklu hareketlerin ardarda gelmesine, hareketlerin yönünün ve şiddetinin düzenlenmesine yardım ederler. Yani hareketin kognitif sıralanmasının oluşturulması ve kodlanmasında görevlidirler. Hasarlarında hareket kısıtlılıkları (akinezi, bradikinezi, distoni) da ortaya çıkabilir.
- Hareketlerin tekrar edilerek motor öğrenmenin güçlendirilmesinde çok önemlidirler. Normal koşullarda, bu çekirdekler hareketi başlatmazlar. Bir hareket yapılırken, bu çekirdekler özellikle gövde ve proksimal ekstremite kaslarının genel ritmini belirlerler.

EPS bulguları:

- Korea
- Rijidite
- İstemsiz hareketler
- Bradikinezi
- Postural reflekslerin kaybı
- Tremor
- Asteriksis
- Kernikterus
- Sydenham koresi
- Hemiballismus

HİPOKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

- ☑ Bu hastalık grubunda hakim tablo hareketlerin azalması, yavaşlaması ve güçleşmesidir.
- ☑ Bu grubun prototipi Parkinson sendromudur.
- ☑ **Bradikinezi:** Hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesidir.
- ☑ **Maske yüz:** Mimik ifadesi yavaşlamasıdır.
- ☑ **Göz kırpmada azalma**
- ☑ **Postürel bozukluk:** Genellikle fleksiyon postürü şeklindedir.
- ☑ **Rijidite**: Agonist ve antagonist kasların eşzama şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışı i

Klinik Bilimler 125. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 021

Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan **alfa-sinüklein ve ubiquitin**

İdiopatik Parkinson Hastalığı

Substantia nigra'da pigmente nüklelusların kaybı v
adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin saptanması şeklindedir. Ortalama 50-60 yaşlarında görülür.

Önemli bulgular

- ✓ İstirahat tremoru (para sayar şekilde, tipiktir)
- ✓ Dişli çark rijiditesi
- ✓ Bradikinezi
- ✓ Maske yüz
- ✓ Postürel reflekslerin kaybı
- ✓ Göz kırpma oranında düşme
- ✓ Küçük adımlarla yürüme
- ✓ Hipovolemik ses
- ✓ Yürüme tutulması
- ✓ Arkaya doğru düşme
- ✓ Fleksiyon postürü
- ✓ Okülojirik kriz
- ✓ Medulla spinalis tutulumu ve derin tendon reflekslerinde artış **OLMAZ.** **TUS**



Parkinson hastalığı

Etiyoloji

- Genellikle idiopatiktir
- **Dardarin (LRRK2)** mutasyonu ile ilişkilidir

Patoloji

Tutulan bölgeler: Substansia nigra (en sık) ve locus ceruleus (2.en sık)

- **Makroskopi:** Substansia nigra ve beyin sapındaki diğer bolgelerde depigmente gorunum (pigmentli dopaminerjik noronlarda kayıba bağlı)
- **Mikroskopi:** Sağ kalan noronlarda Lewy cisimcikleri (hatalı katlanmış α-synuclein proteinleri) görülür.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda Lewy cisimcikli demansın görsel halüsinasyon ve parkinsonizm birlikteliğiyle karakterize olduğunu; ayrıca Lewy cisimciklerinin α-sinüklein içerdiğini vurgulamıştık. **Soru, bu iki bilgiyi basit bir klinik-patolojik yorumla birleştirerek çözülebiliyor.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 125

125. Altmış üç yaşındaki erkek hasta 6 aydır olan ve giderek artan unutkanlık, hayal görme ve hareketlerde yavaşlama yakınmalarıyla getiriliyor. Öyküsünden görsel halüsinasyonlar nedeniyle ruh sağlığı ve hastalıkları hekimi tarafından antipsikotik verildiği ve yan etkiler dolayısıyla ilacın kesildiği öğreniliyor. Eşi geceleri uyku sırasında hastanın sürekli hareket ettiğini ve bağırdığını belirtiyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı düşünüldüğünde patolojide aşağıdakilerden hangisinin rol oynaması beklenir?

A) Prion
B) Amiloid
C) Fosforile tau
D) α-sinüklein
E) Total tau

Doğru Cevap:D

20 Klinik Bilimler 125. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 020

Lewy Cisimcikli Demans

- Normal sosyal veya mesleki işleri etkileyecek ilerleyici kognitif bozukluk
- Dikkat ve uyanıklıkta ciddi değişikliklerle giden zihinsel dalgalanma
- Tekrarlayıcı **görsel halüsinasyonlar**
- Parkinson motor özellikleri kendiliğinden mevcuttur. (Demans parkinsonizmden önce veya beraber başlarsa Lewy cisimcikli demans olur.)

Frontotemporal Demans

- MRI ve BT'de **frontotemporal lober atrofi** vardır.
- Frontal lob atrofisine bağlı **kişilik değişiklikleri** klinikte ön plandadır.
- Başlangıçta davranış bozukluklarının kognitif bozukluklardan önde olması ile Alzheimer hastalığından farklıdır.
- **Asetil kolin normaldir. Antikolinesterazlar etkisizdir.**

Hareket Bozukluğuyla Birlikte Olan Demanslar

Parkinson hastalığı:

- ✓ Parkinsonu olan bir hastaya yıllar içinde demans tablosu eklenmesidir.

Huntington hastalığı:

- ✓ 40-50 yaşlarda başlar.
- ✓ Otozomal dominant, **trinükleotid tekrarlar** (CAG) vardır.
- ✓ Antispasyon gözlenmektedir
- ✓ Babadan kalıtıldıkça daha erken yaşta başlayan bir hastalıktır.
- ✓ **Başlangıç bulgusu koredir** (yazı yazma bozukluğu, ince motor hareketlerde bozulma).
- ✓ **Kore** ve **psikiyatrik** semptomlardan sonra **demans** gelişir.
- ✓ En tipik özellikleri **kaudat nükleus,** putamen ve globus pallidus'ta atrofidir.
- ✓ Geç dönemde afazi, apraksi, agnozi, global kognitif disfonksiyon görülür.
- ✓ **Tanı:** Mutasyon analizi

Wilson hastalığı:

- ✓ Genç hasta demans tablosunda ayırıcı tanıya girer.

Nöroakantositoz:

- ✓ Şekli bozulmuş kan hücreleri (akantositler) ve nörolojik anormallikler özellikle hareket bozukluğuyla giden bir hastalık grubudur. **Özellikle kore en sıktır.** Nöbet, demans eşlik edebilir.

Creutzfeldt-jakob Hastalığı

- Hızlı ilerleyen progressif demansla karakterize **prion hastalığıdır.**
- Serebral korteks, bazal gangliyon, serebellum, beyin sapı ve spinal kord tutulumu olur.
- İnsanda görülen diğer 3 prion hastalığı:
  - ✓ **Kuru** (demans)
  - ✓ **Gerstmann-Straussler sendromu** (demans)
  - ✓ **Fatal familial insomnia** (demans)
- Psikiyatrik semptomlar oluşabilir (anksiyete, öfori, depresyon, delüzyon).
- **En önemli klinik bulgu miyoklonustur. **TUS****
- Bunun dışında rijidite, bradikinezi, tremor, kore görülebilir.
- BOS'ta 14-3-3 proteini
- Ortalama 1 yıl içinde ölüm gerçekleşir.

SEKONDER DEMANSLAR

Vasküler Demans

- Multienfarkt demans olarak da bilinir.
- Multipl bilateral supratentorial enfarktlarla karakterizedir.
- Nöropatolojisinde kanama, enfarkt, nöron kaybı ve demans şeklindedir.
- Saptanabilen bir inmeyi izleyen 3 ay içinde ortaya çıkan demanstır.
- Tedaviden Alzheimer hastaları kadar **fayda görmezler.**

Normal Basınçlı Hidrosefali

- Yürüyüş bozukluğu, idrar inkontinans, unutkanlıkla beraber görülür. Tedaviden fayda görürler.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 125

125. Altmış üç yaşındaki erkek hasta 6 aydır olan ve giderek artan unutkanlık, hayal görme ve hareketlerde yavaşlama yakınmalarıyla getiriliyor. Öyküsünden görsel halüsinasyonlar nedeniyle ruh sağlığı ve hastalıkları hekimi tarafından antipsikotik verildiği ve yan etkiler dolayısıyla ilacın kesildiği öğreniliyor. Eşi geceleri uyku sırasında hastanın sürekli hareket ettiğini ve bağırdığını belirtiyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı düşünüldüğünde patolojide aşağıdakilerden hangisinin rol oynaması beklenir?

A) Prion
B) Amiloid
C) Fosforile tau
D) α-sinüklein
E) Total tau

Doğru Cevap:D

- **α-sinükleini** kodlayan **SCNA** geninde nokta mutasyonlar ve duplikasyonlar **OD kalıtılır**. Mitokondriyal hücresel olaylarda görev alan **DJ-1, Parkin ve PINK1 proteinlerini** kodlayan gen mutasyonlarında **OR PH formları** görülebilir. **LRRK2 enzimini** kodlayan gen mutasyonları **OD nedenidir,** bu mutasyon sporadik vakalarda da görülebilir. **GBA1 gen heterozigot mutasyonları** da Parkinsona sebep olabilir (homozigot mutasyonlar ise Gaucher hastalığına neden olur).

Klinik Bilimler 125. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 309

- Mikroskobik olarak tanısal **Lewy cisimleri** izlenir. Bu cisimler ilk olarak **medulla oblangatada** meydana gelir ve zamanla kortekse uzanır.
- Lewy cisimleri **α-synuclein'den** oluşur.
- Sıklıkla 6.dekadda izlenir.
- Artan yaşla beraber Parkinson hastalarının %10-15'inde **demans** gelişir. Demans motor semptomların başlangıcından 1 yıl içinde ortaya çıkarsa, **Lewy cisimli demans (LBD)** denir. Bu formuna **görsel halisünasyonlar** eşlik eder.
- Ölüm sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar veya travma (bozuk postür ve ilk harekete başlamadaki güçlüğe bağlı düşme) nedeniyledir.
- Motor semptomların şiddeti dopamin eksikliği ile doğru orantılıdır.

Mikrogliaların Aberan Aktivasyonu ile Oluşan Hastalıklar
- Parkinson hastalığı
- Frontotemporal demans

ATİPİK PARKİNSON SENDROMLARI

- **Parkinsonizme** eşlik eden **ek klinik bulguların** olması ve **L-DOPA tedavisine minimal yanıt** vermeleri ortak özellikleridir.
- Progresif supranükleer palsi ve kortikobazal dejenerasyon, frontotemporal dejenerasyon da gösterirler ve günümüzde **FTLD-tau'nun alt tipleri** olarak sınıflandırılmaktadır.
- **Progressif Supranükleer Palsi:** Progressif trunkal rijidite, sık düşmeler ve istemli göz hareketlerinde zorluk ile karakterize tauopatidir. Diğer semptomları arasında ense distonisi, pseudubulber palsi ve progresif demans görülür. Genellikle **5-7. dekat** arasında ve **erkeklerde** daha sık görülür. Hastalar klinik bulguların başlangıcından sonra genellikle 5-7 yıl içinde ölürler. Globus pallidus, subtalamik nükleus, substantia nigra, colliculi, periaquaduktal gri cevher ve serebellumun dentate nükleusunda yaygın nöronal kayıp vardır. Nöronlar ve glial hücrelerde **tau** birikimi görülür.
- **Kortikobazal Dejenerasyon:** Ekstrapiramidal rijidite, asimetrik motor bozukluklar (ekstremitelerin sarsılma hareketi) ve apraksi gibi yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları ile karakterize **ilerleyici bir taupatidir.** Özellikle motor, premotor ve anterior parietal loblarda kortikal atrofi izlenir. Etkilenen bölgelerde nöron kaybı, gliozis, **balonlaşmış nöronlar**, astrositlerde **(püsküllü astrositler)** ve oligodendrositlerde **(sarmal cisimler) tau immünreaktivitesi** izlenir. Astrositlerin çevresinde tau pozitif prosesler **(astrositik plak - spesifik)** görülür. Genel olarak kortikobazal dejenerasyon ile progresif supranükleer palsinin klinik ve patolojik özellikleri benzerdir; ancak tau içeren lezyonlar **progresif supranükleer palside** beyin sapı ve derin gri madde de daha fazla iken, **kortikobazal dejenerasyonda** ise serebral kortekstedir.
- **Multipl Sistem Atrofi:** Oligodendrositlerde sitoplazmik **α-synuclein** inklüzyonları ile karakterize öncelikle **beyaz cevheri** tutan **sporadik** bir hastalıktır. Diğer nörodejeneratif hastalıkların tersine **nöronlar değil, glial hücreler etkilenmektedir.**

  Hastalığa **nöronal dejenerasyon** eşlik eder ancak **inklüzyonlar görülmez.**

  Multiple sistem terimi 3 farklı sistemi etkilemesinden kaynaklanır:
  - **Sitriatonigral yol** etkilenir (parkinsonizm beirtileri)
  - **Olivopontocerebellar yol** etkilenir (ataksi gelişir)
  - **Otonom sinir sisteminin santral bölgeleri** etkilenir (ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon görülebilir)

HUNTINGTON HASTALIĞI

- **Striatal nöronların dejenerasyonu** sonucu oluşan OD bir hastalıktır. Poliglutamin trinükleotit tekrarı hastalıklarının prototipidir **(CAG tekrarı). Huntingtin proteini** birikir. Huntington hastalığının sporadik formu yoktur. Klinikte **kore** ve **demans** vardır.

Önce hastamızın Lewy cisimcikli demans olduğunu anlıyoruz sonrasında da biriken maddeyi kolayca işaretliyoruz. Görsel halüsinasyon lafı oldukça tipik...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 125

125. Altmış üç yaşındaki erkek hasta 6 aydır olan ve giderek artan unutkanlık, hayal görme ve hareketlerde yavaşlama yakınmalarıyla getiriliyor. Öyküsünden görsel halüsinasyonlar nedeniyle ruh sağlığı ve hastalıkları hekimi tarafından antipsikotik verildiği ve yan etkiler dolayısıyla ilacın kesildiği öğreniliyor. Eşi geceleri uyku sırasında hastanın sürekli hareket ettiğini ve bağırdığını belirtiyor. **Bu hasta için <u>en olası</u> tanı düşünüldüğünde patolojide aşağıdakilerden hangisinin rol oynaması beklenir?**

A) Prion
B) Amiloid
C) Fosforile tau
D) α-sinüklein
E) Total tau

Doğru Cevap: D

- **Mikroskobik değişiklikler:**
  - Alzheimer hastalığının major mikroskobik anormallikleri **nöritik (senil) plaklar** ve **nörofibriler tangle'lardır**.
  - **Nörofibriler tangle'lar en sık tau proteini** içerir. Sonra **MAP 2 proteini (mikrotübül assosiated protein)** ve **ubikuitin** içerir.
  - **Nörofibriler tangle sayısı ile demansın derecesi, nöritik plak sayısından daha iyi koreledir.** Demans ile korele edilmiş biyokimyasal belirteçler arasında **kolin asetiltransferaz kaybı, sinaptofizin immünreaktivitesi kaybı ve amiloid yükü** yer almaktadır.
  - BOS'ta fosforile tau artışı ve Aß azalması görülür.
  - Nörofibriler tangle'lar vücutta çözünemedikleri için nöron ölümünden sonra doku kesitlerinde 'hayalet' veya 'mezar taşı' tangle'lar olarak görünür.
  - **Tangle'lar Alzheimer hastalığı için spesifik değildir**, diğer hastalıklarda da bulunabilir.
  - **Senil plaklar amiloidden oluşur (amiloid beta protein-Özellikle Abeta 40 ve Abeta 42). Plazma β-amiloid düzeylerinin ölçümü tanı koymaya yardımcı olabilir.**
  - **Serebral amiloid anjiyopati** Alzheimer hastalığının genellikle değişmez bulgusudur bununla beraber Alzheimer hastalığı haricinde de bulunabilir. **Aβ40 birikiminin** damarlar çevresinde olmasıyla karakterizedir
  - **Ayrıca Hirano cisimleri** (**en sık hipokampal** piramidal hücrelerde izlenir) ve **granülovaküoler dejenerasyon** (en sık hipokampus ve olfaktör bulbus'da izlenir) görülebilir.
- **Klinik**
  - Progressif yakın hafıza ve kognitif fonksiyon kaybı ile karakterizedir. **Hipokampüste hafıza olduğu için bu hastalıkta ilk hafıza kaybı olur.**
  - Kognitif bozukluklar 5-15 yıl içinde sürekli artar, sonuçta tam bir dezoryantasyon ve konuşma ve diğer yüksek kortikal yeteneklerde kayıp izlenir.
  - Ölüm sıklıkla bronkopnömoni ya da diğer enfeksiyonlar nedeniyledir.
  - **Subdural hematom** gelişebilir.

FRONTOTEMPORAL LOBER DEJENERASYONLAR (FTLD)

- Frontotemporal lobar dejenerasyonlar **frontal ve/veya temporal lobların fokal dejenerasyonu** ile ilişkili heterojen hastalıklar grubudur.
- **Hafıza kaybından önce kişilik, davranış ve konuşma değişikliklerinin olması ile Alzheimer hastalığından ayrılırlar.**
- Erken başlangıçlı demansın sık sebeplerinden biridir ve 65 yaş altında oluşur.
- En sık 2 hastalık paterni; **FTLD-tau (tau içeren inklüzyonlar vardır) ve FTLD-TDP'dir. (TDP43 içeren inklüzyonlar vardır.) Kalıtsal veya sporadik** olabilirler.
- **FTLD-tau:** FTLD-tau'da Alzheimer hastalığına benzer şekilde sitoplazmik **tau içeren nörofibriler yumaklar** izlenir. Tau proteinini kodlayan **MAPT** mutasyonları veya sporadik olarak ortaya çıkabilir. Tau proteinleri fosforile oldukça agrege olma eğilimi artar. **Pick hastalığı,** yuvarlak, düzgün yüzeyli **Pick cisimlerinin (tau birikimi)** saptandığı **FTLD-tau örneğidir**. Pick hastalığında asimetrik **frontotemporal lob atrofisi belirgindir** ve gri maddenin kaybına bağlı **bıçak sırtı görünümü** oluşur.

Klinik Bilimler 125. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 308

PARKİNSON HASTALIĞI

- **Parkinsonizm triadı: Tremor (istirahatte, para sayar tarzda), rijidite ve bradikinezidir**.
- Ayrıca azalmış yüz ifadesi (maske yüz), kambur duruş, harekete geç başlama fakat durdurmakta zorlanma olabilir. **En sık** görülen **hipokinetik hareket bozukluğudur.**
- Epidemiyolojik kanıtlara göre pestisitler Parkinson hastalığı için risk faktörü iken, **kafein ve nikotin koruyucudur**.
- Akut parkinson sendromunda substantia nigra'daki nöronların yok eden, opioid türevi olan meperidinin yasadışı olarak sentezlenmiş formu olan MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) sorumludur. Bu toksin, yeni tedavileri test etmek için hayvan modellerinde Parkionson hastalığı oluşturmak için kullanılmaktadır.
- Genellikle **sporadik** olarak ortaya çıkar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126. Elli üç yaşındaki erkek hasta görme ve konuşma bozukluğu şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Nörolojik muayenesinde sağ homonim hemianopsisi olduğu, sorulara uygun olmayan cevaplar verdiği, garip kelimelerle kendisini ifade etmeye çalıştığı, hızlı ve anlaşılmaz konuştuğu gözlemleniyor. Cisimleri isimlendiremeyen ve söylenen kelimeleri tekrar edemeyen hastanın yazı yazabildiği buna karşın yazdıklarının anlaşılamadığı not ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> afazi türü ve bununla ilişkili anatomik lokalizasyon aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Broca – Frontal lob
B) Broca – Temporal lob
C) Wernicke – Frontal lob
D) Wernicke – Temporal lob
E) Global – Parietal lob

Doğru Cevap: D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Posterior Serebral Arter Oklüzyonu

- Baziller arterin terminal dallarıdır.
- Karşı taraf homonim hemianopsi (maküler görme korunur)
- Orta beyin seviyesinde tıkanıklar oküler anomalilere sebep olur.
- **CN III felci, internükleer oftalmopleji**, gözlerin aşağı dışa deviasyon görülür. **TUS**
- Oksipital lobu etkileyen tıkanıklıklarda hastada anomik afazi vardır. (nesneleri isimlendiremez)
- **Agrafisiz aleksi,** vizüel agnozi, görme alanının sol tarafında cisimleri tanıyamama
- Bilateral tıkanıklık, kortikal körlüğe yol açar.

Laküner Infarkt

- **Derin penetran arterlerin** oklüzyonu
- O arterin besleme alanında içi su dolu gölcük (-lakün) oluşur.
- **Kronik hipertansiyonun** damarlar üzerindeki etkisi etiyolojide rol oynar.
- En sık putamen olmak üzere talamus, nükleus caudatus, pons, internal kapsülde oluşabilir.

SEREBROVASKÜLER HASTALIKTA TEDAVİ

☑ **Beyin kan akımını artıranlar **TUS****
- Hiperkapni
- Hipertermi
- Hipoksi
- Hipertansiyon

☑ **Trombüslerde:**
- İlk 6 saatte ekstrakraniyal damarlarda by-pass faydalı olabilmektedir.
- İntrakraniyal kataterle trombüse streptokinaz ya da ürokinaz verilebilir. **TUS**
- **İlk 4,5 saatte** tansiyon normalse ve BT'de hemoraji bulgusu yoksa TPA (doku plazminojen aktivatörü) verilir.

Trombolitik tedavi kontrendikasyonları**TUS**

- **Serebral görüntülemede intrakraniyal kanama varlığı**
- **Serebral görüntülemede geniş infarkt alanı varlığı**
- **AVM ve anevrizma varlığı**
- **Kan basıncının 185/110 mmHg'dan fazla olması**
- **Hematolojik değişiklikler**
  - ✓ Trombosit sayısının 100.000'den az olması
  - ✓ Son 48 saat içinde aPTT yükselmesine sebep olan heparin uygulaması
  - ✓ Süregelen antikoagülan kullanımı (INR > 1.7 veya PT > 15 sn)
- **Kan şekerinin 50 mg/dL'den az olması**
- **Son 3 ayda geçirilmiş kafa travması**
- **İntrakraniyal kanama öyküsü**
- **Aktif kanama veya basının mümkün olmadığı alanda arteriyel ponksiyon**
- **Relatif kontraendikasyonlar**
  - ✓ Minör inme
  - ✓ Başlangıçta nöbet
  - ✓ Son 14 gün içinde geçirilmiş majör cerrahi veya travma
  - ✓ Son 21 gün içinde GİS ve genitoüriner kanama öyküsü
  - ✓ Son 3 ayda geçirilmiş miyokard enfarktüsü

*** Bu bilgiler branşlara göre textbook bazında farklılık göstermektedir.**

KONUŞMA VE YÜKSEK KORTİKAL FONKSİYONLAR

☑ **Afazi:** Santral konuşma bozukluğu
☑ **Disartri:** Periferik konuşma bozukluğu

Afaziler

- Beynin zedelenmesi ile ortaya çıkan dil fonksiyon bozukluğudur.
- Kural olarak konuşma fonksiyonunu **SOL HEMİSFER** üstlenir.
- Sadece sol elini kullananların % 40'ında sağ hemisfer dominant hemisferdir.

olik

Klinik Bilimler 126. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 012

- **Wernicke alanı** 22. alandır ve temporal lobun superior lateral posteriorundadır. Görme merkezlerine yakındır.
- **Arkuat fasikül** bu iki alanı birbirine bağlar.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda Wernicke afazisinin **akıcı ancak anlamsız konuşma, anlama ve tekrarlama bozukluğu** ile karakterize olduğu ve **Wernicke alanının temporal lobda** yer aldığı özellikle vurgulanmıştı. **Soru, bu klasik klinik bulguları ve anatomik lokalizasyonu doğrudan birlikte sorguladı.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126. Elli üç yaşındaki erkek hasta görme ve konuşma bozukluğu şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Nörolojik muayenesinde sağ homonim hemianopsisi olduğu, sorulara uygun olmayan cevaplar verdiği, garip kelimelerle kendisini ifade etmeye çalıştığı, hızlı ve anlaşılmaz konuştuğu gözlemleniyor. Cisimleri isimlendiremeyen ve söylenen kelimeleri tekrar edemeyen hastanın yazı yazabildiği buna karşın yazdıklarının anlaşılamadığı not ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> afazi türü ve bununla ilişkili anatomik lokalizasyon aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Broca – Frontal lob
B) Broca – Temporal lob
C) Wernicke – Frontal lob
D) Wernicke – Temporal lob
E) Global – Parietal lob

Doğru Cevap: D

Klasik afazi sendromları

Klinik Bilimler 126. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 013

Wernicke (sensoryal) afazi:

- ✓ Hastanın anlamasının ileri derecede bozulduğu afazi tipidir. **Akıcı ama saçma konuşma** vardır **TUS**. Verbal parafazi denilen durum görülür. Örneğin "kalemi ver" demek isterken ,"okul nerede" diyebilir.

İletim tipi (kondüksiyon) afazi:

- ✓ Wernicke ve Broca alanını bağlayan **arcuat fasikül** lezyonlarında oluşur.
  Konuşulanı anlama ve konuşma normaldir. Ancak **duyduğunu tekrar etme** ve **yüksek sesle okuma** tipik olarak **bozulmuştur.**

Anomik afazi:

- ✓ İsimlendirmenin bozulduğu afazi tipidir. Hastalar isimleri kullanamazlar. Daha çok parietotemporal bölge tümörlerinde ortaya çıkar. **TUS**

Global (total) afazi:

- ✓ Broka, Wernicke ve arkuat fasikülü içine alan lezyonlarda görülür. **Konuşma, anlama ve tekrarlama bozulmuştur.** Orta serebral arter tıkanıklıklarında görülür. Bu durumda **perisilvian bölge** **TUS** etkilenir. Daima sağ hemipleji eşlik eder.

Transkortikal afazi:

- ✓ Başlıca özelliği **yalnızca tekrarlama özelliğinin korunmuş olmasıdır.**

Subkortikal afazi:

- ✓ Talamik ve bazal gangliyon tutulumunda görülür. Klasik afazi sendromlarına uymayan **atipik afazi** tipidir.

Afaziler

Klinik Bilimler 126. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 013

Wernicke	Akıcı, ama anlamsız	Bozulmuş	Bozulmuş
İletim	Akıcı	Korunmuş	Bozulmuş
Transkortikal motor	Akıcı değil	İyi	Korunmuş
Transkortikal sensoryal	Akıcı	Bozulmuş (Wernicke gibi)	Korunmuş
Anomik (Amnestik)	İzole kelime bulma güçlüğü	Normal	Normal
Global	Akıcı değil	Bozulmuş	Yok

Aleksi-agrafi

- Bilinci açık olan kişinin yazıyı okuyamamasına **aleksi** denir.
- Agrafisiz alekside lezyon **vizüel kortekste** iken, agrafininde görüldüğü alekside lezyon **parietal lobdadır.**

Akalkuli

- Hesap yapabilme yeteneği bozuktur. Genellikle dominant parietal lob lezyonlarında görülür.

Agnozi

- Kişinin **duyusal bir bozukluk olmadan,** o duyu aracılığı ile öğrendiği bir şeyi **tanıyamamasına** agnozi denir.
- Hastalar gördüğünü, duyduğunu ve dokunduğunu değerlendiremeyebilir.

Vizüel agnozi:

- ✓ Hasta gördüğünü tanıyamaz ve değerlendiremez, oksipital lob lezyonlarında görülür.

İşitme agnozisi:

- ✓ Hasta duyduğunu değerlendiremez. Temporal lob lezyonlarında görülür.

Taktil agnozide:

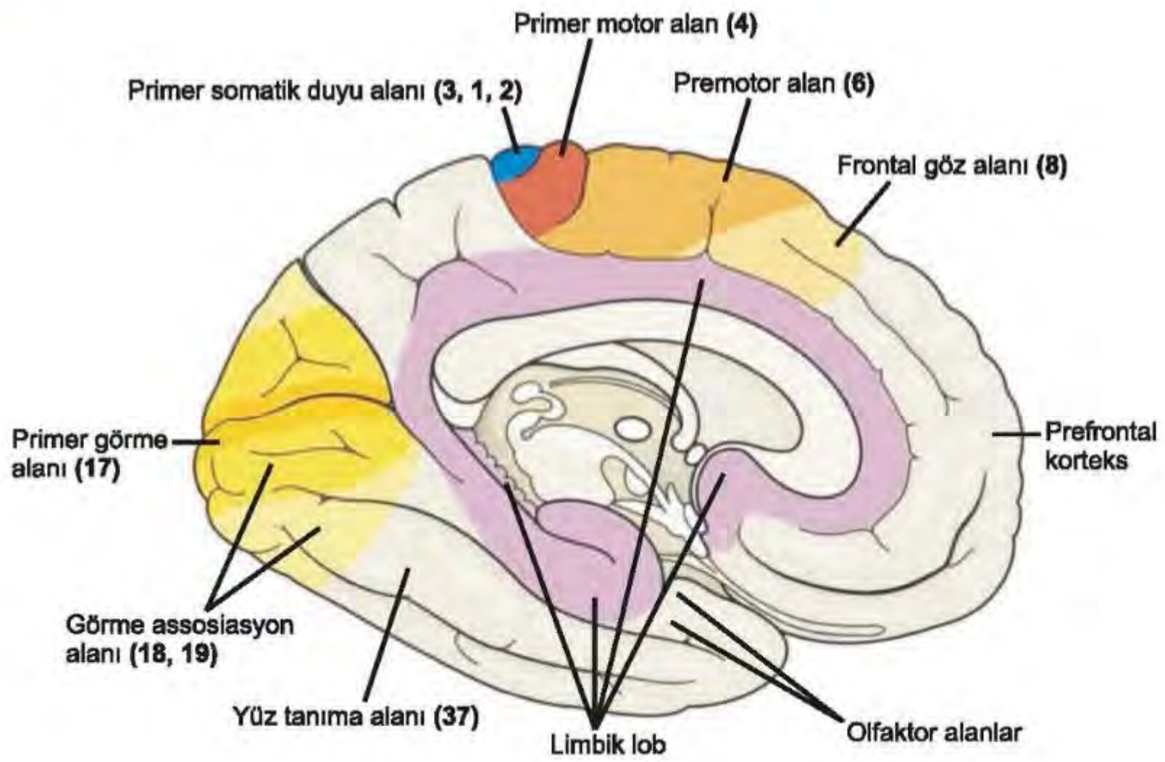
- ✓ Dokunma duyusunun parietal lob tarafından değerlendirilmesi bozulmuştur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126. Elli üç yaşındaki erkek hasta görme ve konuşma bozukluğu şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Nörolojik muayenesinde sağ homonim hemianopsisi olduğu, sorulara uygun olmayan cevaplar verdiği, garip kelimelerle kendisini ifade etmeye çalıştığı, hızlı ve anlaşılmaz konuştuğu gözlemleniyor. Cisimleri isimlendiremeyen ve söylenen kelimeleri tekrar edemeyen hastanın yazı yazabildiği buna karşın yazdıklarının anlaşılamadığı not ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> afazi türü ve bununla ilişkili anatomik lokalizasyon aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Broca – Frontal lob
B) Broca – Temporal lob
C) Wernicke – Frontal lob
D) Wernicke – Temporal lob
E) Global – Parietal lob

Doğru Cevap: D



Paryetal lobun kortikal alanları

- **Primer somatik duyu alanı (3, 1, 2);** sulcus centralis'in arkasındaki gyrus postcentralis'te lokalizedir. İnsan vücudunun buradaki yerleşimi motor homonkulus yerleşimi ile benzerdir ve **duyu homonkulus** olarak bilinir.
  - Gyrus postcentralis'in lezyonlarında proprioseptif (derin duyu) tamamen kaybolurken özellikle ağrı ve ısı duyuları kaba olarak algılanır. Bu duyuların kaybolmama nedeni thalamus'ta ham olarak daha iyi algılanabilmesidir.
- **Somatik duyu assosiasyon alanı (5 ve 7);** objelerin şekli, yapısı ve boyutunun dokunma ile ayırt edilmesini sağlar.
- **Gyrus angularis (39);** yazılı sözcüklerin ve sembollerin anlaşılması **(okuma)**. Vizüel uyarıların tanınmasında rolü vardır.
- **Gyrus supramarginalis (40);** taktil hafıza, lisan ve dili algılama ile ilgilidir. **Yazabilme** merkezi olarak da bilinir.

39. ve 40. sahalar Wernicke alanının bölümleri olarak kabul edilirler ve dominant hemisferde işlevseldirler.

- **Primer tat alanı (43);** Gyrus postcentralis'teki yüzün somatik duyu alanına komşudur. Lobus insularis'in (ya da insula'nın) ön bölümünün dorsali ile gyrus frontalis inferior'un pars opercularis'inde yer alır.

Oksipital lobun kortikal alanları

Klinik Bilimler 126. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 249

Temporal lobun kortikal alanları

- **Primer oditör alan (41, 42);** gyrus temporalis superior'daki gyri temporales transversi **(Heschl girusları).**
- **Oditör assosiasyon alanı (Wernicke alanı, 22);** gyrus temporalis superior'dadır.
  - Bu alan işitilen sözcüklerin anlaşılması ile ilgilidir. İşitilen ya da konuşulan dil, primer oditör kortekste algılanır ve buradan Wernicke alanına geçirilip, burada anlaşılır olur. Hasarlarında **Wernicke afazisi (duysal afazi)** olur. Kişi kendi sesi de dahil işittiklerinin anlamını algılayamaz, anlamsız kelimeler zincirleri şeklinde konuşur.
  - Wernicke alanı, **fasciculus arcuatus** denilen bir lif demetiyle Broca alanıyla bağlantılıdır.
- **Primer olfaktor alan;** temporal lobun ucundaki **piriform korteks**tir. Uncus'ta bulunur.
- **Sekonder (assosiasyon) olfaktor alan (28); entorinal korteks** olarak da bilinir.
- **Hafıza ile ilgili yapılar (hippocampus);** hasarında anterograd amnezi, vizüel agnozi ve prosopagnozi oluşabilir.
- **Gyrus fusiformis (BA37);** (gyrus occipitotemporalis lateralis) yüz tanıma ile ilgili beyin bölümüdür (prosopagnozi).

Kitabımızdaki bilgi belki sorunun tüm bileşenlerini içermiyor ancak kilidi açmak için zaten tek anahtar yeterli olabiliyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126. Elli üç yaşındaki erkek hasta görme ve konuşma bozukluğu şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Nörolojik muayenesinde sağ homonim hemianopsisi olduğu, sorulara uygun olmayan cevaplar verdiği, garip kelimelerle kendisini ifade etmeye çalıştığı, hızlı ve anlaşılmaz konuştuğu gözlemleniyor. Cisimleri isimlendiremeyen ve söylenen kelimeleri tekrar edemeyen hastanın yazı yazabildiği buna karşın yazdıklarının anlaşılamadığı not ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> afazi türü ve bununla ilişkili anatomik lokalizasyon aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Broca – Frontal lob
B) Broca – Temporal lob
C) Wernicke – Frontal lob
D) Wernicke – Temporal lob
E) Global – Parietal lob

Doğru Cevap: D

Wernicke alanının **temporal lob**da olduğu belirtilmiştir. Wernicke afazisi direk postta...

Somatik Duysal Alan II (SII)

- **Somatik duysal assosiasyon alanının unilateral çıkarılma**sı durumunda (**amorfosentez**)
  - ✓ Vücudun **karşı tarafı**ndaki **karmaşık nesne** ve **şekil**leri **tanıyamaz**.
  - ✓ **Karşı taraf**taki **vücut bölüm**lerinin **algı**sını **kaybeder**.
  - ✓ Vücudun **karşı tarafı**nı **motor** hareketler için kullanmayı **unutur**.
  - ✓ Nesneleri hissederken **nesne**nin **bir tarafı**nı **tanır** (**diğer tarafı**n var olduğunu unutur)

İki Nokta Diskriminasyonu

- Bir **duyu nöronu**nun **reseptif alan**ına giren **tüm uyaran**lar, **aynı akson** ile SSS'e iletilir ve **beyin** bu bölgedeki tüm uyaranları **tek bir nokta** olarak algılar.
- İki nokta ayrımının **en hassas** olduğu **dil ucu** (1 mm), sonra da **parmak ucu** (2 mm)'dur.
- İki nokta ayrımı, **dokunma** ve **propriyosepsiyon**un merkezi yolağı olan **dorsal kolon-mediyal lemniskal** sistemin entegrasyonunu değerlendirmek için kullanılır.
- **İki nokta diskriminasyon**unun **hasassiyet**ini **artıran** faktörler;
  - ✓ Duyu nöronu **reseptif alan**ının **küçüklüğü** ve **lateral inhibisyon**dur.
  - ✓ **Birim alan**daki **reseptor fazlalığı**

BEYİNDE BAZI ÖZGÜL ALANLARIN İŞLEVLERİ

Korpus Kallozum

- **Her iki hemisfer**in **karşılıklı kortikal alan**ları arasında **iki yönlü bağlantı** kurmakta olup iki tarafın iş birliği içinde çalışması için gereklidir.
- **Korpus Kallozum hasarı**nda **dominant Wernicke** alanındaki bilgi, **entellektüel** işlev, **istemli motor** fonksiyon ve **somatik bilgi karşı hemisfer**e **aktarılamaz**
- **Korpus kallozum**un cerrahi olarak **kesildiği** (**Split Beyin**/Ayrık Beyin) **sağ eli**ni (**Wernicke** alanı solda) kullanan bir kişide durumunda,
  - ✓ **Gözleri kapalı** iken **sol el**ine bırakılan cismi **tanımlayamaz** (uyarı sağ hemikortekse geldikten sonra sola geçip wernickede tanımlanamaz).
  - ✓ **Sol görme alanı**nda gösterilen **sözcüğün** ifade ettiği cismi **sol eli** ile gösterebilir ya da Sağ görme alanından gösterilen kelimeleri okuyabilir (**görme yolu çaprazlanması kiazma optikum**da).
- **Komissura anterior** da **iki tarafı**n **duygusal cevap**larını **birleştirme**de önemli rol oynar.

Posterior Parietal Korteks

- Vücudun bütün parçalarının **motor kontrol**ünde, vücudun ve kısımlarının çevreye gore **uzaysal konum**unun algılanmasında görev alır.
- **Görsel** bilgiyi **posterior oksipital lob**dan, eşzamanlı **somatosensör** bilgiyi **anterior parietal** korteksten alıp bu bilgilerle görsel, işitsel ve bedensel ortamın koordinatlarını ayarlar.
- Bu alanın **hasar**ında duysal mekanizmaların normal işleyişi ve **nesne**lerin **doğru algılanma**sı bozulur (**agnozi**). **Sağ posterior parietal korteks**i hasarlanan "**Neglect**" **sendrom**lu hastada;
  - ✓ Gördüğü resmin sol tarafını (kendine göre **sol tarafını**) **ihmal** eder.
  - ✓ **Vücud**unun **sol taraf**ını kullanmaktan ve yıkamaktan kaçınır.

Konum ve Oryantasyon Nöronları (Place and Grid Cells, GPS nöronu)

- Üç boyutlu **uzay**daki **lokalizasyon**umuzu ve bir yerden diğerine giderken **yol**u **nasıl bul**duğumuzu belirleyen hücrelerdir.
- **Konum** nöronları **hipokampus**, **oryantasyon** nöronları **medial entorhinal korteks**te bulunur.

Ayna Nöronları (Mirror Cells)

- Diğer insanların **hareket**lerini **anlama** ve **taklit** yoluyla **yeni beceri öğrenme**de görevlidir.

Klinik Bilimler 126. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 244

Wernicke Alanı (Broadmann Alan 22)

- **Temporal lob arka-üst** bölümünde **işitme korteksi**nde yer almakta olup genel **yorum** alanı, **entellektüel** alandır (**dil-sözcük kavrama** alanı).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126. Elli üç yaşındaki erkek hasta görme ve konuşma bozukluğu şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Nörolojik muayenesinde sağ homonim hemianopsisi olduğu, sorulara uygun olmayan cevaplar verdiği, garip kelimelerle kendisini ifade etmeye çalıştığı, hızlı ve anlaşılmaz konuştuğu gözlemleniyor. Cisimleri isimlendiremeyen ve söylenen kelimeleri tekrar edemeyen hastanın yazı yazabildiği buna karşın yazdıklarının anlaşılamadığı not ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> afazi türü ve bununla ilişkili anatomik lokalizasyon aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Broca – Frontal lob
B) Broca – Temporal lob
C) Wernicke – Frontal lob
D) Wernicke – Temporal lob
E) Global – Parietal lob

Doğru Cevap: D

Wernicke afazisi özellikleri verilmiştir.

Klinik Bilimler 126. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 245

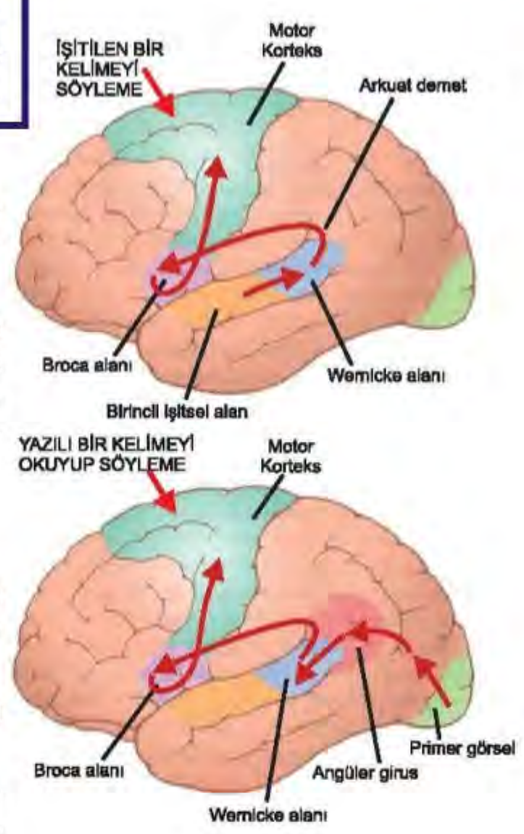
- **Hasar**ında **işitme bozulmaz**, değişik sözcükleri tanıyabilir. Düşünceyi tanımlamak için **sözcük**leri **anlamlı** bir **düzene** ve **sıraya sokamaz**. Yazıları okuyabilse de **anlam**ını **kavrayamaz**.

Broca Alanı (Broadmann Alan 44-45)

- **Silvian fissür**ün **üst**ünde **primer motor korteks**in **önü**nde yerleşmekte olup **konuşma** ve **sözcük oluşturma** merkezidir (**motor konuşma alanı**).
- **Hasar**ında kişinin **ses çıkarma**sı **önlenmez**. Kişi **söylemek istedik**lerine **karar verebilir** ancak vokal sistemler söylemek istedikleri sözcükler yerine yalnızca bazı **uyumsuz sözcük**ler veya evet-hayır gibi kelimer dışındaki kelimeleri söyleyemez (**motor afazi**).

İşitilen ve Görülen Sözcüklerin İfade Edilmesi

- **Primer işitme alanı**nda sözcükler algılanıp **Wernicke alanı**nda **yorum**lanır ve belirtecek düşünce ile **söylenecek sözcük**ler **Wernicke alanı**nda **oluşturur**.
- **Wernicke** alanıyla **Broca** alanı arasında bağlantıyı **Arcuat Fasikül** sağlar.
- **Broca alanı**nda **sözcük oluşturma**yı denetleyen motor program etkinleşir ve sinyaller **motor korteks**e gönderilir. **Motor kortex** konuşma kaslarını yönetir.



Okuma ile Algılanan Görsel Sözcüklerin İfade Edilmesi

- **Primer görme alanı**nda sözcükler algılanıp **Wernicke alanı**nda **yorum**lanır ve belirtecek düşünce ile **söylenecek sözcük**ler **Wernicke alanı**nda **oluşturur**.
- **Wernicke** alanıyla **Broca** alanı arasında bağlantıyı **Arcuat Fasikül** sağlar.
- **Broca alanı**nda **sözcük oluşturma**yı denetleyen motor program etkinleşir ve sinyaller **motor korteks**e gönderilir. **Motor kortex** konuşma kaslarını yönetir.

Önemli Kortikal Alan

- **Basit, tek eklem**le ilgili hareket: **Primer motor** alan **(Girus presentralis,4)**
- **Kompleks hareket**lerin yapılması: **Premotor** alan **(6, alt** kısmı**)**
- Kompleks hareket **bilateral plan** ve denge: **Suplementer motor** alan **(6,üst** kısmı**)**
- **Primer somatik duyu** alanı: **Girus postsentralis (3, 1, 2)**
- **Sekonder somatik** duyu alanı: **Alan 5, 7**
- Konuşma, **sözcük oluşturma** merkezi: **Broca** alanı **(44, 45)**
- Genel **yorum** alanı, entellektüel alan: **Wernicke** alanı **(22)**
- Vücut kısımlarının çevreye göre **uzaysal konum**u: **Posterior Paryetal** korteks
- **İki hemisfer**i birbirine **bağlayan: Korpus Kallozum, komissura anterior**
- Uzaydaki konumumuzu algılayan **GPS** hücreleri: **Yer ve Oryantasyon nöronları**
- Taklitle öğrenmede görevli: **Ayna nöronları**

BELLEK TİPLERİ

Habituasyon	Sensitizasyon	Asosiyatif Bellek	LTP	Örtük Bellek
Tekrarlanan ilişkisiz uyaranlar sonucu **tepkisizlik** oluşumu	**Güçlü ağrılı** ve **zararlı uyaranlar** sonucu **artmış** tepki durumu	Daha önceki **önemsiz** bir olay ile **önemli** bir olay **ilişkilendirildikten** sonra buna **yanıt** vermeyi öğrenmek	**Hippokampal** hücre alanını uyaran afferent yolun kısa süreli, yüksek frekanslı aktivasyonu sonucu, **sinaptik yanıtta artışa** uzun süreli güçlenme	**Bilinç dışı bellek** olup, daha **önceki deneyimler** ile ilişkilendirilen görevlerde nörotransmitter salınımının artışıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127. Yirmi iki yaşındaki kadın hasta ellerinde kızarıklık şikâyetiyle deri ve zührevi hastalıkları kliniğine başvuruyor. Uygulanan tedavilerin sonuç vermemesi üzerine ruh sağlığı ve hastalıkları konsültasyonu isteniyor. Öyküsünden hastanın 2 yıldır ellerini herhangi bir yere dokunduğunda yoğun kaygı hissettiği ve rahatsız olduğu, 15-20 dakika sürecek şekilde ellerini yıkadığı ve bu durum sebebiyle en az 2-3 saatini bu işe ayırdığı için diğer işlerini yetiştiremediği öğreniliyor.
Bu hastanın tedavisi için aşağıdakilerden hangisinin verilmesi en uygundur?

A) Klozapin
B) Alprazolam
C) Sertralin
D) Bupropion
E) Buspiron

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Agorafobi

- **Yardım almanın ya da kaçmanın zor olabileceği** yerlerde bulunma korkusudur.
- Toplu taşıma araçları, tiyatro, sinema, mağazalar, açık alanlar gibi kalabalık yerlerden ya da dışarıda yalnız kalmaktan kaçınma davranışı vardır.
- Genellikle **panik bozukluğu** ile birlikte görülür.
- Bu durumda hasta ortamda panik atağı yaşamaktan korkar.

Özgül Fobi

- **En sık** görülen anksiyete bozukluğudur.
- Bir nesne (köpek) veya durumdan (yükseklik) mantık dışı korku ve kaçınma ile karakterizedir.
- Anksiyete korkulan şeyle karşılaşınca olur.
- Genetik geçişin en belirgin olduğu fobi kan enjeksiyon fobisidir.
- Özgül fobilerde ilaç tedavisi etkisizdir. En etkili tedavi **sistemik desensitizasyondur.**

Sosyal Anksiyete Bozukluğu (Sosyal Fobi)

- **Sosyal durumlardan** mantık dışı korku ve kaçınma ile karakterizedir.
- Psikoterapi ile birlikte antidepresan ilaç tedavisi uygulanabilir.
- **Propranolol** sosyal performanslardan önce kullanılabilir.
- Şiddetli vakalarda **MAO inhibitörleri** etkili bulunmuştur.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

- **Her zaman** kötü bir şey olacak korkusu vardır.

Akrofobi: Yükseklik korkusu
Ailurofobi: Kedi korkusu
Klostrofobi: Kapalı alan korkusu
Kinofobi: Köpek korkusu
Hidrofobi: Su korkusu
Pyrofobi: Ateş korkusu
Ksenofobi: Yabancı korkusu
Zoofobi: Hayvan korkusu

Klinik Bilimler 127. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 076

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK VE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

☑ DSM 5'te yeni tanımlanmış bir hastalık grubudur:
- Obsesif kompulsif bozukluk (OKB)
- Vücut dismorfik bozukluğu
- Saç yolma bozukluğu (trikotillomani)
- Deri yolma bozukluğu
- Biriktiricilik bozukluğu

Obsesif Kompulsif Bozukluk

- Hastanın saçma, anlamsız olduğunu bilmesine rağmen önleyemediği dürtü ve düşünceler:
  - ✓ **Obsesyon**
- Bu dürtü ve düşünceleri azaltmak için yapılan zihinsel veya bedensel hareketler:
  - ✓ **Kompulsiyon** ile karakterizedir
- **En sık** bulaşma-el yıkama OKB'si görülür.
- Diğer obsesyon ve kompulsiyon örnekleri:
  - ✓ Kuşku ve kontrol etme
  - ✓ Simetri

Klinik Bilimler 127. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 076

- İlk ilaç seçeneği **seçici serotonin geri alım inhibitörleridir.** (Fluoksetin, Fluvoksamin, Sertralin, Paroksetin, Sitalopram, Essitalopram
- En etkili ilaç **klomipramindir.**
- Depresyona göre daha **yüksek dozlarda** ve daha **uzun süre** ilaç kullanmak gerekir.
- Serotonin antagonizması gösteren bazı atipik antipsikotikler obsesyonlarda artışa yol açabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **OKB'**nin en sık bulaşma obsesyonu ve el yıkama kompulsiyonu şeklinde görüldüğünü, **ilk ilaç seçeneğinin ise SSRI'lar** olduğunu özellikle vurgulamıştık. **Soru hem tipik klinik tabloyu hem de notumuzda doğrudan verilen tedavi bilgisini sorguladı; sertralin doğru seçenek olarak doğrudan bulunabiliyor.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127. Yirmi iki yaşındaki kadın hasta ellerinde kızarıklık şikâyetiyle deri ve zührevi hastalıkları kliniğine başvuruyor. Uygulanan tedavilerin sonuç vermemesi üzerine ruh sağlığı ve hastalıkları konsültasyonu isteniyor. Öyküsünden hastanın 2 yıldır ellerini herhangi bir yere dokunduğunda yoğun kaygı hissettiği ve rahatsız olduğu, 15-20 dakika sürecek şekilde ellerini yıkadığı ve bu durum sebebiyle en az 2-3 saatini bu işe ayırdığı için diğer işlerini yetiştiremediği öğreniliyor.
Bu hastanın tedavisi için aşağıdakilerden hangisinin verilmesi <u>en uygundur</u>?

A) Klozapin
B) Alprazolam
C) Sertralin
D) Bupropion
E) Buspiron

Doğru Cevap: C

Klinik Bilimler 127. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 251

SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

- Serotoninin geri alımını bloke ederek sinaptik kavşaklarda **serotonin biriktirirler.**

SSRI'ların Etkileri ve Endikasyonları

- **Antidepresan** etkileri vardır.
- **Obsesif kompülsif hastalıkta** ilk tercihtirler.
- **Panik bozukluklarının** tedavisinde kullanılırlar.
- **Anksiyete tedavisinde** en sık kullanılan ilaçlardır.
- **Bulimia nervosa** tedavisinde oldukça etkilidirler.
- **Premenstrüel disforik bozuklukta** kullanılırlar.
- **Perimenopozal vazomotor semptomları** azaltmak için kullanılırlar.
- **İştahı baskılamak** için kullanılabilirler.
- **Posttravmatik stres bozukluğunda** da onaylıdırlar (Sertralin ve Paroksetin).

- SSRI'lar; **nöropatik** orjinli **kronik ağrı** tedavisinde **etkisizdirler**.

SSRI'ların Yan Etkileri

- **Kardiyotoksik, antimuskarinik, antihistaminerjik ve alfa blokaj etkileri azdır / yoktur.**
- **Gastrointestinal sistem** semptomları **(en sık bulantı-kusma)** ortaya çıkarırlar.
- **Seksüel disfonksiyon** (libido azalması, erektil disfonksiyon, anorgazmi, anejakülasyon) oluştururlar.
- **Mikrozomal enzim inhibisyonu** yaparlar (özellikle **CYP2D6**).
- Kullanımında ilk 12 haftada kilo kaybı, daha sonra kilo alımı görülebilir.
- Özellikle **gençlerde** intihar riskini artırabilir.
- Uykusuzluk ve **düz affekt** oluşumu görülebilir.

SSRI Grubu İlaçlar

Fluoksetin

- **En uzun** etkili olandır. Aktif metaboliti vardır.
- Aniden kesilmesi diğer antidepresanların tersine **daha az yoksunluk** sendromu oluşturur.
- **CYP 2D6'yı inhibe ederek tamoksifenin etkinliğini azaltır** (paroksetin gibi).

Paroksetin

- Serotonin geri alımını **en güçlü** bloke eden antidepresan ilaçtır.
- Aktif metabolit oluşturmadığı için **kısa etkilidir.**
- Konjenital **kardiyak malformasyonlara** neden olabildiği bildirilmiştir.
- **Kesilmesi çok şiddetli yoksunluk** oluşturur. Kilo aldırma riski yüksektir.

Sitalopram

- Serotonin geri alımı **en selektif** olan antidepresan ilaçtır. **Uzun QT** sendromuna neden olabilir.
- Premenstrüel disfori tedavisinde de kullanılır. SSRI'lar arasında **en az ilaç etkileşimine girendir.**

Sertralin

- Belirgin presistemik eliminasyona uğrar.

Fluvoksamin

- Biyoyararlanımı yüksektir. **Sadece obsesif kompülsif bozuklukta** kullanılır.

Aktif metabolit oluşturmayan SSRI'lar

- Bu nedenle etki süreleri kısadır.
  - Paroksetin
  - Sitalopram
  - Fluvoksamin

Burada halk arasında "takıntı hastalığı" olarak bilinen OKB anlatılmaktadır. Bu çok basit bir genel kültür bilgisidir, bunu bilmemiz lazım :)))
Tek referansta hem ilaç hem de endikasyon görülüyor, buyursunlar...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 128

128. Kırk yedi yaşındaki kadın hasta erişkinlik döneminden beri olan garip davranışlar gösterme, aile ilişkilerinde sorun yaşama ve yalnız kalma eğilimi nedenleriyle ailesi tarafından getiriliyor. Öyküsünden hastanın yalnız yaşadığı ve bekar olduğu, yakın arkadaşının olmadığı ve son yıllarda falcılıkla uğraştığı öğreniliyor. İlk bakıda hastanın kıyafet seçimi, aksesuarları ve saç stilinin girdiği ortamlarda insanların dikkatini çekecek tipte olduğu gözleniyor. Hasta kendisinde bir sorun olmadığını, altıncı hissi sayesinde insanların geleceklerini görebildiğini, telepati yoluyla olumsuz olayları bedeninde hissettiğini ve zamanının önemli bir çoğunluğunu bu işlerle geçirdiğini belirtiyor. Madde kullanım öyküsü olmayan hasta, hastalığı olmadığı yönünde kuvvetli bir inanç taşıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sınırda kişilik bozukluğu
B) Şizoid kişilik bozukluğu
C) Sosyal kaygı bozukluğu
D) Şizotipal kişilik bozukluğu
E) Kaçıngan kişilik bozukluğu

Doğru Cevap: D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

KİŞİLİK BOZUKLUKLARI

Kişilik bozuklukluklarında eşlik eden temel inanışlar ve önde gelen davranışlar		
Kişilik bozukluğu	Temel inanış	Önde gelen davranışlar
Bağımlı	Çaresizim	Bağlanma
Çekingen	İncinebilirim	Kaçınma
Pasif-agresif	Üzerime çıkılabilir	Direnç
Paranoid	İnsanlar olası düşmanlardır	Dikkatli olma
Narsisistik	Ben özelim	Önemini abartma
Histrionik	Etkilemeliyim	Rol yapma
Obsesif-kompulsif	Hata yapmamalıyım	Mükemmelcilik
Anti- sosyal	Kandırılabilecek insanlar vardır	Saldırı
Şizoid	Benim bir dünyam olmalı	Toplumdan uzaklaşma

A Kümesi Kişilik Bozuklukları

- Garip, sıradışı özellikleri belirgin olan kişilik bozukluklarıdır.

Paranoid kişilik bozukluğu

- ✓ Başkalarının kötü niyetli olduğunu düşünür.
- ✓ Kuşkucudur ve başkalarına güvenmez.
- ✓ Bir düşünceye aşırı bağlanır.

Şizoid kişilik bozukluğu

Klinik Bilimler 128. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 083

Şizotipal kişilik bozukluğu

- ✓ Kendilerine özgü alışılmamış, acayip, sıra dışılık vardır.
- ✓ Büyüsel düşünceler vardır.
- ✓ Bu kişiler "bir garip" olarak tanımlanır.
- ✓ Batıl inançlar ve duyu ötesi algıları vardır.

B KÜMESİ KİŞİLİK BOZUKLUKLARI

- Dramatik, coşkusal özelliklerin görüldüğü kişilik bozukluklarıdır.

Antisosyal kişilik bozukluğu

- ✓ Başkalarının haklarını hiçe sayar
- ✓ Dürüst olmayan davranışlarda bulunur, yalan söyler
- ✓ Şiddet içeren davranışlarda bulunur.

Borderline (sınırda) kişilik bozukluğu

- ✓ **Nevrozlarla psikozlar arasında sınırdadır.**
- ✓ **Göklere çıkarma ile yerin dibine sokma arasında gidip gelen tutarsız ilişki örüntüsü tipiktir.**
- ✓ Her zaman bunalım içindedir
- ✓ Mikropsikotik davranışlar, dissosiyatif belirtiler vardır.
- ✓ Kendine zarar verici davranış, intihar girişimi görülür.
- ✓ Başkaları ile ilişkileri çok çalkantılıdır.
- ✓ Kullanılan en belirgin savunma düzeneği **bölme**dir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda şizotipal kişilik bozukluğunun en ayırt ettirici özellikleri olan **sıra dışı davranışlar, büyüsel düşünceler, batıl inanışlar ve duyu ötesi algılar** özellikle vurgulanmıştı. Soruda verilen altıncı his, telepati ve falcılık ifadeleri bu bilgilerin doğrudan klinik karşılığı niteliğinde olduğundan **soru notumuzla rahatlıkla çözülebiliyor.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Bel ağrısı ile başvuran bir hastada aşağıdaki bölgelerden hangisinde parestezi olması L4 radikülopatiyi düşündürür?

A) Ayak mediali
B) Ayak laterali
C) Ayak dorsali
D) Uyluk ve baldır posterolaterali
E) İnguinal

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bilimler 129. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 060

LOMBER DİSK HERNİASYONU

- ☑ Vertikal kolon 33 vertebradan oluşmuştur. C2 ve S1 vertebralar arasında 23 adet disk bulunur.
- ☑ Disk hernisi; annulus fibrozisin yırtılması ve nucleus pulposus'un dışarıya doğru çıkmasıdır.
- ☑ Genellikle orta yaşlarda (40-50 yaş) görülür.
- ☑ **En sık L5-S1** ve daha sonra L4-L5'te görülür.
- ☑ Anterior ve posterior longitudinal ligamentler, diske sıkıca yapışarak destek sağlarlar.
- ☑ Anterior, longitudinal ligament çok güçlüdür.
- ☑ Posterior longitudinal ligament ise, ortada biraz güçlüdür, yanlarda daha zayıftır.
- ☑ Bu nedenle **en sık herniasyon posterolateral** yönde olur.



Dermatomlar

Disk hernileri genel özellikleri

	Seviye		
	L3-L4	L4-L5	L5-S1
Sıklığı (%)	%5	%40	%40-45
Bası	L4	L5	S1
Refleks kaybı	**Patella**	Medial hamstring	**Aşil**
Etkilenen kas	Kuadriceps femoris	Tibialis anterior	Gastrokinemius
Motor güç azlığı	Diz ekstansiyonunda	**Düşük ayak, 1. parmak dorsofleksiyonunda azalma**	**Plantar fleksiyonda**
Ağrı yayılımı	Uyluk ön yüzü	Bacak yan yüzü	Bacak arkası

Semptomlar

1. **Bel ve bacak ağrısı:**
   - İlk semptom, lokalize bel ağrısıdır. 2-3 hafta sürer.
   - Çok uzun süre herhangi bir pozisyonda kalmak, öksürmek, hapşırmak, defekasyon ve ıkınmakla ağrı şiddetlenir.
   - Diz ve kalçayı fleksiyona getirmekle ağrı azalır.
   - **L5-S1 (N.ischiadicus):** Belden kalçaya ve uyluk arkasına vuran ağrı olur.
   - **L2-L4 (N. femoralis):** Belden kalçaya, buradan inguinal bölgeye ve uyluk anteromedialine yayılan ağrı olur.
2. **Motor ve refleks değişiklikleri:**
3. **Duyu değişiklikleri ve uyuşukluk:**
   - **L3**: Diz kapağı üzerinde, medialde yuvarlak bir alan
   - **L4**: Diz kapağı altı, medialde
   - **L5:** Diz kapağı altı, lateralde, ayak dorsali
   - **S1**: Ayak altı ve laterali
   - **S2**: Bacak arkası
4. **Nörojenik kladikasyon:**
   - Sıklıkla 5. dekaddan sonra başlar.
   - Yürüme ile unilateral veya bilateral, kalça, uyluk veya bacakta ağrı, karıncalanma ve uyuşmanın artması, bazen kuvvet kaybı, oturma, çömelme veya yatma ile semptomların hafiflemesi görülür.
5. **Mesane belirtileri:**
   - **Azalmış mesane duyusu en erken** bulgudur.
   - Miksiyon sonrası rezidüyü içeren "irritatif" belirtiler.
   - Radikülopatide, daha az sıklıkla enürezis ve damlama inkontinansı tarif edilir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda lomber radikülopatilerde dermatom dağılımlarını **hem metin hem de görsel olarak** özellikle göstermiştik. **L4'ün medial alt ekstremite/medial ayak hattındaki duyu alanı**, L5'in ayak dorsali ve S1'in lateral ayak dağılımından ayrılarak verilmişti; **soru bu temel dermatom bilgisini doğrudan sorguladı.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Bel ağrısı ile başvuran bir hastada aşağıdaki bölgelerden hangisinde parestezi olması L4 radikülopatiyi düşündürür?

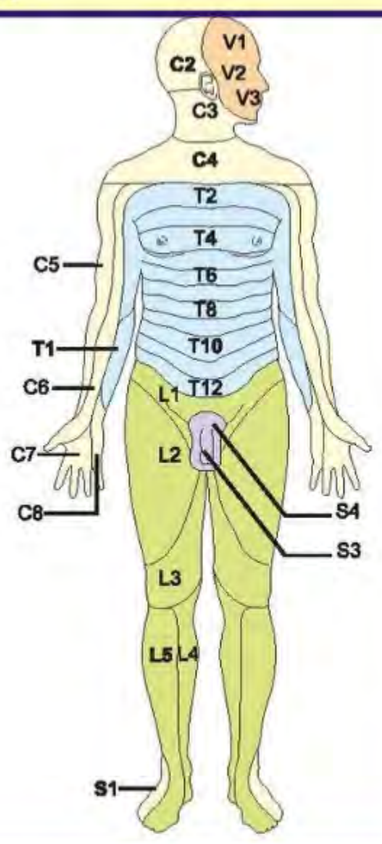
A) Ayak mediali
B) Ayak laterali
C) Ayak dorsali
D) Uyluk ve baldır posterolaterali
E) İnguinal

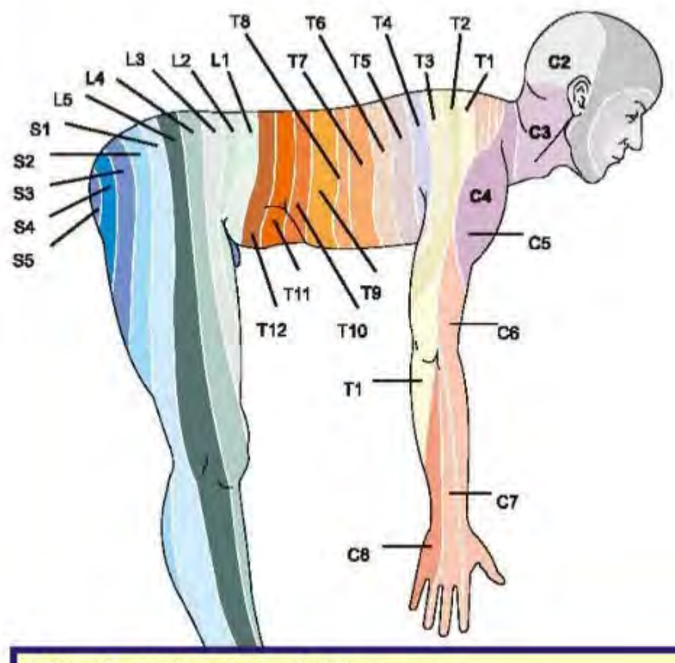
Doğru Cevap:A

DERMATOMLAR

Klinik Bilimler 129. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 121

Bir s…**atom** denir. Spinal sinir sayısı 31 çift olmasına rağmen 30 çift derm…**ğı için, dermatom alanı da yoktur**.





Klinik Bilimler 129. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 121

Önemli tendon refleksleri ve seviyeleri

Refleks	Spinal segment seviyesi
Tendon refleksleri	
Biceps	C_{5-6}
Brachioradialis	C_{5-6}
Triceps	C_{7-8}
Patella	L_{3-4}
Achilles	S_{1-2}
Yüzeyel refleksler	
Üst abdominal	$T_{7-8-9-10}$
Alt abdominal	$T_{10-11-12}$
Cremaster	L_{1-2}
Plantar	S_{1-2}
Anal	S_{4-5}

Bazı vücut bölümlerinin dermatom alanları

Spinal Sinir	Dermatom Alanı
C_1	Dermatom alanı yoktur
C_4	Omuz bölgesi ve boyun
C_6	El başparmağı
C_7	İşaret ve orta parmak
C_8	Yüzük ve küçük parmak
T_1	Kol ve önkol iç yüzü
T_4	Erkeklerde ve puberte öncesi kızlarda meme uçları
T_7	Processus xiphoideus'un üstü
T_{10}	Umbilikal bölge
L_1	İnguinal ligamentin üstü, dış genital organların proksimal bölümleri ve suprapubik bölge
L_4	Dizin, bacağın ve ayağın medial kenarı
L_5	L_4 ile S_1 arası ayak bölümü
S_1	Ayağın ve ayak küçük parmağının lateral kenarı
S_3	Dış genital organların distal bölümleri
S_4	Perianal bölge
S_5 -Co_1	Anüs

Kitabımızdaki gerek **şekil** gerekse **tablo**, soruyu **kolaylıkla çözdürüyor.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Bel ağrısı ile başvuran bir hastada aşağıdaki bölgelerden hangisinde parestezi olması L4 radikülopatiyi düşündürür?

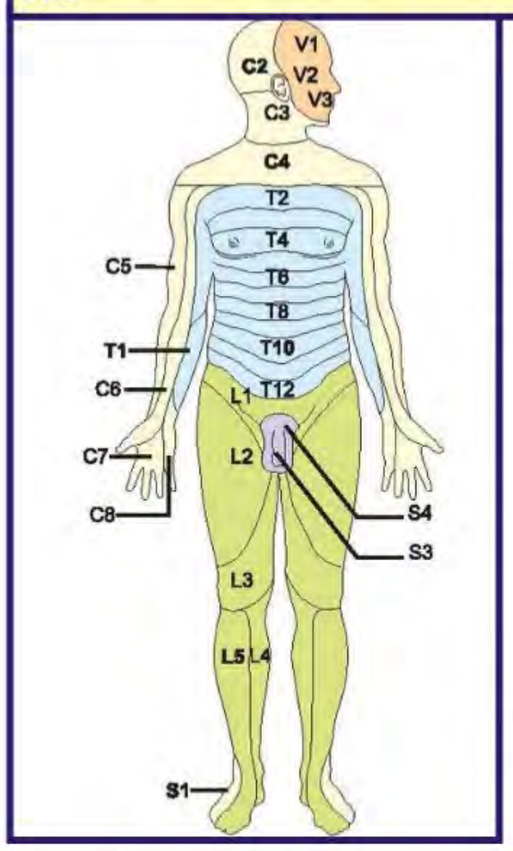
A) Ayak mediali
B) Ayak laterali
C) Ayak dorsali
D) Uyluk ve baldır posterolaterali
E) İnguinal

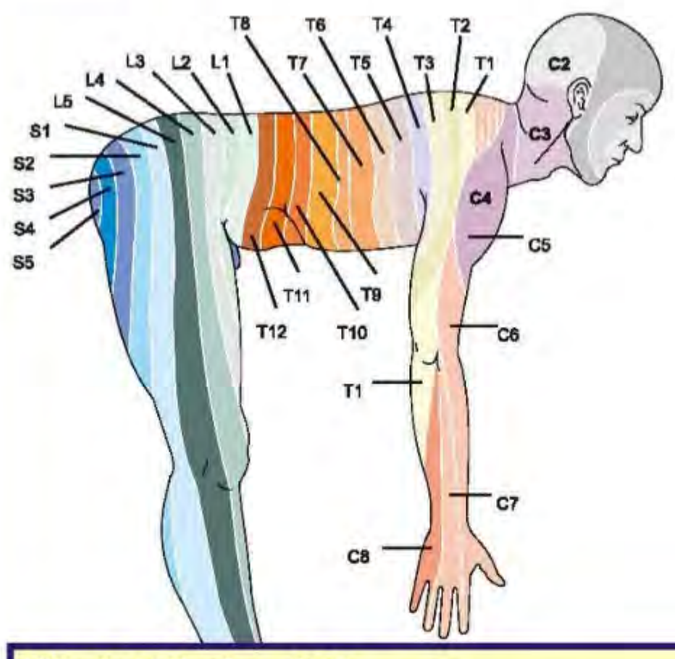
Doğru Cevap:A

DERMATOMLAR

Klinik Bilimler 129. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 226

Bir ... **natom** denir. Spinal sinir sayısı 31 çift olmasına rağmen 30 çift der... **ığı için, dermatom alanı da yoktur.**





Klinik Bilimler 129. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 226

Önemli tendon refleksleri ve seviyeleri

Refleks	Spinal segment seviyesi
Tendon refleksleri	
Biceps	C_{5-6}
Brachioradialis	C_{5-6}
Triceps	C_{7-8}
Patella	L_{3-4}
Achilles	S_{1-2}
Yüzeyel refleksler	
Üst abdominal	$T_{7-8-9-10}$
Alt abdominal	$T_{10-11-12}$
Cremaster	L_{1-2}
Plantar	S_{1-2}
Anal	S_{4-5}

Bazı vücut bölümlerinin dermatom alanları

Spinal Sinir	Dermatom Alanı
C_1	Dermatom alanı yoktur
C_4	Omuz bölgesi ve boyun
C_6	El başparmağı
C_7	İşaret ve orta parmak
C_8	Yüzük ve küçük parmak
T_1	Kol ve önkol iç yüzü
T_4	Erkeklerde ve puberte öncesi kızlarda meme uçları
T_7	Processus xiphoideus'un üstü
T_{10}	Umbilikal bölge
L_1	İnguinal ligamentin üstü, dış genital organların proksimal bölümleri ve suprapubik bölge
L_4	Ayağın ve ayak başparmağının medial kenarı
L_5	L_4 ile S_1 arası ayak bölümü
S_1	Ayağın ve ayak küçük parmağının lateral kenarı
S_3	Dış genital organların distal bölümleri
S_4	Perianal bölge
S_5 -Co_1	Anüs

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza *Referans*

KÜÇÜK STAJLAR



Şampiyonların Notu

Sonbahar 2026	K. Stajlar'da ➤ 21/23 soruya	200 soruda ➤ 48 soruya
	115 ve 156 - Küçük Stajlar sorusu olarak değerlendirildi.	
	131 ve 135 - Dahiliye, 134 - Pediatri sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	K. Stajlar'da ➤ 19/23 soruya	200 soruda ➤ 45 soruya
Sonbahar 2025	K. Stajlar'da ➤ 16/22 soruya	200 soruda ➤ 34 soruya
	132 - 135 nolu sorular Dahiliye, 159 nolu soru Küçük Stajlar sorusu olarak değerlendirildi.	

referans olmuştur.



SpeeTUS Kamp Notu

Sonbahar 2026	K. Stajlar'da ➤ 20/23 soruya	200 soruda ➤ 42 soruya
	115 ve 156 - Küçük Stajlar sorusu olarak değerlendirildi.	
	131 ve 135 - Dahiliye, 134 - Pediatri sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	K. Stajlar'da ➤ 16/23 soruya	200 soruda ➤ 37 soruya
Sonbahar 2025	K. Stajlar'da ➤ 15/22 soruya	200 soruda ➤ 38 soruya
	132 - 135 nolu sorular Dahiliye, 159 nolu soru Küçük Stajlar sorusu olarak değerlendirildi.	

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 130

130. Yıl ortası nüfusu 2.000.000 olan bir ildeki bebek ölümleri için bir çalışma yapılıyor. Bu çalışmada aynı yıl içindeki canlı doğum sayısı 2.000 ve ölüm sayısı 1.000 bulunuyor. Ölümlerin %60'ının anne ölümü olduğu belirleniyor. Doğumdan sonraki 365 gün içinde ölen bebek sayısı 80 saptanıyor. Bu bebeklerden ilk 7 gün içinde ölenlerin sayısının 20, 8-28 günlük iken ölenlerin sayısının ise 20 olduğu saptanıyor.
Bu çalışma için neonatal bebek ölüm hızı binde kaçtır?

A) 2
B) 4
C) 10
D) 20
E) 40

Doğru Cevap: D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

"X" hastalığı nedeniyle toplam ölenlerin sayısı

Klinik Bilimler 130. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 140

Bebek Ölüm Hızları

- Bebek ölümü diyebilmek için bebek öncelikle canlı doğmalıdır. Hiçbir canlılık belirtisi yoksa bu ölü doğumdur ve bunlar pay ve paydada yer almaz.
- **Bir toplumdaki sağlık, özellikle çocuk sağlığı düzeyinin en önemli göstergesi, bebek ölüm hızıdır.**

Toplam bebek ölüm hızı: (Bir yılda ölen bebek (0-365 günlük) sayısı / Bir yılda meydana gelen canlı doğum sayısı) x1000

Erken yenidoğan (neonatal) bebek ölüm hızı: (Bir yılda 0-7 günlük iken ölen bebek sayısı / Bir yılda meydana gelen canlı doğum sayısı) x1000

Geç yenidoğan (neonatal) bebek ölüm hızı: (Bir yılda 8-28 günlük iken ölen bebek sayısı / Bir yılda meydana gelen canlı doğum sayısı) x1000

Yenidoğan sonrası (postneonatal) ölüm hızı: (Bir yılda 29-365 günlük iken bebek ölüm sayısı / Bir yılda meydana gelen canlı doğum sayısı) x1000

Perinatal Ölüm Hızı

- Ana sağlığı düzeyini en iyi gösteren 2. ölçüttür. **Doğum öncesi ve doğum sırasında sağlık hizmetlerinin yeterli olup olmadığını** gösterir. Şöyle hesap edilir.

Perinatal ölüm hızı: (0-7 gün ölen bebek sayısı + ölü doğum sayısı) / (Canlı doğum sayısı + ölü doğum sayısı) x1000

Ana Ölüm Hızı

- Bir toplumda ana sağlığı düzeyini **en iyi** yansıtan ölçüttür. Lohusalık dönemi doğumdan sonraki ilk 6 haftadır. Şöyle hesaplanır:

Ana ölüm hızı: (Bir yılda gebelik doğum ve lohusalık döneminde meydana gelen kadın ölüm sayısı) / (Bir yıldaki canlı doğum sayısı) x1000

DOĞURGANLIK (FERTİLİTE) DÜZEYİNİ BELİRLEYEN ÖLÇÜTLER

Kaba Doğum Hızı

- Bir toplumun doğurganlık düzeyini belirten çok duyarlı olmayan bir ölçüttür. Çünkü paydada doğurganlığa katkısı olmayan yaş ve cinsler de yer almaktadır. Şöyle hesaplanır:

Kaba doğum hızı: (Bir yılda canlı doğum sayısı / Aynı toplumun yıl ortası nüfusu) x1000

Yaşa-Özel Doğum Hızları

- Kadınlarda doğurganlık döneminde (15-49 yaşlar) belirli yaşlardaki doğurganlık düzeyini belirten en duyarlı fertilite ölçütüdür. Örneğin 20-24 yaş grubu için şöyle bulunur.

20-24 yaşa özel doğum hızı: (Bir yılda 20-24 yaşlarındaki annelerin yaptığı canlı doğum sayısı / 20-24 yaşlarındaki kadın sayısı) x1000

Toplam Doğurganlık Hızı

- Yaşa-özel doğum hızlarının (katsayı kullanılmadan) toplamın 5 ile çarpımıyla elde edilir. Bunun anlamı şudur; Belli bir yılda halen doğurganlık çağında olan kadınların doğurganlık düzeyleri aynen devam ederse, doğurganlık dönemlerini tamamladıklarında her kadın ortalama toplam doğurganlık hızı olarak elde edilen sayı kadar çocuk sahibi olacaktır.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **erken ve geç neonatal dönemlerin sınırlarını** ve ölüm hızı formüllerini açıkça vermiştik. **Soruda 0–7 ve 8–28 günlük ölümler birleştirilip canlı doğum sayısına oranlandığında,** notumuzdaki bilgilerle basit bir hesaplama sonucu **neonatal ölüm hızı 20‰** olarak bulunuyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131. Otuz iki yaşındaki kadın hasta karın ağrısı şikâyetiyle acil servise başvuruyor. Öyküsünden hastada kistik fibrozis, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, otoimmün bir hastalığının olduğu ve östrojen kullandığı öğreniliyor. Laboratuvar tetkiklerinde kanda amilaz düzeyinin normal olduğu saptanıyor. İlave tetkik ve görüntülemeler sonucu hastada akut pankreatit olduğu teyit ediliyor.
Bu hastada gelişen akut pankreatite rağmen amilaz düzeyinin normal olmasının <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Östrojen kullanımı
B) Hipertrigliseridemi
C) Hiperkalsemi
D) Kistik fibrozis
E) Otoimmün hastalık

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

☑ **Sınıflama**

- **Akut pankreatitin şiddete göre sınıflandırılması**
  - ✓ **Hafif:** Organ yetmezliği, lokal ve sistemik komplikasyon yoktur.
  - ✓ **Orta:** Geçici organ yetmezliği (48 saatten kısa) ve/veya kalıcı organ yetmezliği olmadan lokal veya sistemik komplikasyon gelişir.
  - ✓ **Şiddetli:** 48 saattten uzun süreli tek veya multiorgan yetmezliği vardır.
- **Akut pankreatitin morfolojiye göre sınıflandırılması**
  - ✓ **İnterstisiyel (ödematöz) pankreatit**
    - ➢ Pankreas ve çevre dokularda akut inflamasyon vardır, ancak nekroz yoktur.
    - ➢ Genelde hafif veya hafif-orta şiddette klinik pankreatit vardır.
    - ➢ İlk 4 hafta içerisinde **peripankreatik sıvı koleksiyonu** olabilir. Daha sonra **psödokist** görülebilir.
  - ✓ **Nekrotizan pankreatit**
    - ➢ Pankreatik veya peri-pankreatik **nekroz** vardır.
    - ➢ Genelde orta veya şiddetli klinik seyir olup, komplikasyon sıktır.
    - ➢ Nekroz başvurudan **en erken 72 saat sonra** çekilen kontrastlı BT ile gösterilir.
    - ➢ Pankreas veya peripankreatik dokuda **nekrotik sıvı koleksiyonu** erken dönemde görülebilir. Geç dönemde (4 haftadan sonra) etrafı iyi sınırlı **duvarlı nekroz (walled-off necrosis)** alanı oluşur.

Akut pankreatitte morfolojik sınıflama ve özellikleri		
Morfoloji/Özellikler	İnterstisiyel (ödematöz)	Nekrotizan
Klinik	Hafif, hafif-orta	Orta-şiddetli, şiddetli
Komplikasyon	Nadir	Sık
Erken dönem (< 4 hf)	Peripankreatik sıvı	Akut nekrotik koleksiyon
Geç dönem (> 4 hf)	Psödokist	Duvarlı nekroz
Prognoz	İyi	Kötü

☑ **Laboratuvar**

- Lökositoz, hemokonsantrasyon, **hipokalsemi** (yağ nekrozu ve hipoalbuminemiye bağlı), hiperglisemi görülebilir. Sedimentasyon ve CRP artabilir.
- Eğer pankreatit safra taşına bağlı ise; ALP, GGT, ALT ve bilirubin yüksekliği; alkole bağlı ise AST yüksekliği diğer laboratuvar bulgularıdır.
- **Amilaz** ve **lipaz** tanıda **en değerli** laboratuar testleridir.
- **Direkt grafide aşağıda belirtilen bulgular saptanabilir:**
  - ✓ Sentinel lup (lokalize ince bağırsak obstrüksiyonu)
  - ✓ Cut-off işareti (lokalize inen kolon obstrüksiyonu)
  - ✓ Sabun köpüğü görünümü (gaz üreten bakteri varlığında)
  - ✓ Plevral sıvı (genellikle solda)
  - ✓ Pulmoner ödem
  - ✓ Altta yatan kronik pankreatite bağlı kalsifikasyonlar

☑ **Tanı:**

- **Serum amilaz düzeyi** en sık kullanılan testtir.

Klinik Bilimler 131. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 472

- **Hipertrigliseridemiye** bağlı akut pankreatitte, **kronik pankreatit** üzerine akut atakta ve akut pankreatitin **geç döneminde** amilaz **normal** bulunabilir.
- **Pankreatik amilaz,** total amilaz düzeyine göre pankreas için daha sensitif ve spesifik bir test olarak kullanılabilir.
- Uzun süreli amilaz yüksekliği **psödokist gelişimini düşündürür**

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru sınavda alışılan sıralama doğrultusunda **Küçük Stajlar** bloğu içinde gelmesine rağmen, Konu ve ders bütünlüğü açısından **Dahiliye** sorusu olarak değerlendirilmiştir.Ve Tüm Tus Soruları kitabında **Dahiliye** soruları arasına yerleştirilmiştir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131. Otuz iki yaşındaki kadın hasta karın ağrısı şikâyetiyle acil servise başvuruyor. Öyküsünden hastada kistik fibrozis, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, otoimmün bir hastalığının olduğu ve östrojen kullandığı öğreniliyor. Laboratuvar tetkiklerinde kanda amilaz düzeyinin normal olduğu saptanıyor. İlave tetkik ve görüntülemeler sonucu hastada akut pankreatit olduğu teyit ediliyor.
Bu hastada gelişen akut pankreatite rağmen amilaz düzeyinin normal olmasının <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Östrojen kullanımı
B) Hipertrigliseridemi
C) Hiperkalsemi
D) Kistik fibrozis
E) Otoimmün hastalık

Doğru Cevap: B

Cullen Belirtisi

- ✓ Retroperitona kanamaya bağlı **periumblikal bölgede ekimoz** gelişmesidir.

Grey Turner belirtisi

- ✓ Retroperitona kanamaya bağlı, **belde ekimoz gelişmesidir**. Cullen ve Grey-Turner hemorajik pankreatit lehinedir ve %1 hastada görülür.

LABORATUVAR BULGULARI

Enzimler (amilaz, lipaz)

Klinik Bilimler 131. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 327

- ✓ **Amilaz yüksekliği ile pankreatitin şiddeti arasında bir ilişki yoktur.** Hatta pankreatitin hafif bir formu yüksek amilaz düzeyleriyle birliktedir.
- ✓ Hiperlipidemiye bağlı akut pankreatitte lipidler ve amilaz arasında interferans nedeniyle serum amilaz seviyesi genelde normaldir. **Bir haftadan fazla devam eden amilaz yüksekliği** devam eden inflamasyonu ya da psödokist, apse veya pankreatik asit gibi bir komplikasyon geliştiğini düşündürür.
- ✓ Pankreatik **lipaz, tripsin ve elastaz düzeyleri de yüksek bulunabilir.**
- ✓ **Pankreatik ekzokrin enzimlerden tanı için en yüksek özgüllük (spesifisite) lipaz için saptanmıştır.**

RADYOLOJİ

Direkt Grafi

- ✓ Akut pankreatit tanısında yararı yoktur. Ülser perforasyonu gibi akut pankreatit ile karışacak durumları ekarte etmekte faydalıdır.
- ✓ Direkt karın grafisinde sol üst karında adinamik ileusa ikincil gelişen bir ince bağırsak ansı saptanabilir nöbetçi ans, bekçi ans (**sentinel loop**).
- ✓ İnflame pankreasa komşu kolonda spazm, kolon gazında kesintiye yol açabilir (**colon cut off sign**).

BT

- ✓ **Akut pankreatit tanısını koyabilmek için en güvenilir ve öncelikli görüntüleme yöntemidir.** BT endikasyonları; tanıda belirsizlik, klinik prediktörlere dayanan hastalık şiddetinin doğrulanması, konzervatif tedaviye yanıt alınamaması veya klinik durumun kötüleşmesidir.
- ✓ Akut pankreatit tanısı konup, 2-3 günde düzelmeyen tüm hastalara komplikasyon araştırmak için mutlaka çekilir.
- ✓ **BT'de pankreas normal, ödemli olabilir**; flegmon, peripankreatik sıvı koleksiyonu, nekroz, apse ve inflamasyonun yayılımı görüntülenebilir.
- ✓ **Nekroz varlığı şiddetli pankreatiti gösterir.**
- ✓ Kontrastlı yapılırsa pankreasın perfüzyon ve nekrozunu daha iyi belirler.
- ✓ **Nekroz, sıvı koleksiyonu, psödokist tanısında da altın standart tomografidir.**
- ✓ **Hava kabarcığı görülmesi enfeksiyon varlığını destekler** (enfekte pankreatik nekroz, pankreatik apse gibi).

USG

- ✓ Akut pankreatit tanısı konduktan sonra, pankreatitin etiyolojisini anlamak için yapılır. **Biliyer pankreatit tanısı koymada yardımcıdır**. Safra taşlarını ve safra yollarında dilatasyonu gösterir.
- ✓ Ödemli pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonunu ve asiti, psödokistleri, Wirsung'da dilatasyonu gösterebilir. Pankreatik koleksiyonlardan örnek alınabilir.

MRCP

- ✓ **Akut pankreatitin** akut durumunda endike olmasa da, **açıklanamayan veya tekrarlayan pankreatitli hastaların değerlendirilmesinde** önemli bir role sahiptir çünkü **safra ve pankreas kanalı anatomisinin tam invaziv olmayan bir şekilde görüntülenmesini sağlar.**
- ✓ Görüntülenmesi zor pankreas kanalları için, görüntüleme öncesinde **IV sekretin uygulaması,** pankreas sekresyonu salgılanmasını uyararak pankreas kanalında geçici bir gerilmeye neden olabilir.

HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ

- Hastalığın hafif veya şiddetli olduğunun bilinmesi tedavi planını belirlemesi açısından önemlidir.
- Hastalığın şiddetinin belirlenmesi için genelde kullanılan parametreler; klinik bulgular, erken prognostik bulgular, serum belirleyicileri ve BT'dir.

Bizim notlarımızın **tek bir amacı** var… Konuların **püf noktalarını** size sunmak ve size **maksimum soruyu** yaptırmak…**Buyrun bir örnek daha…**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

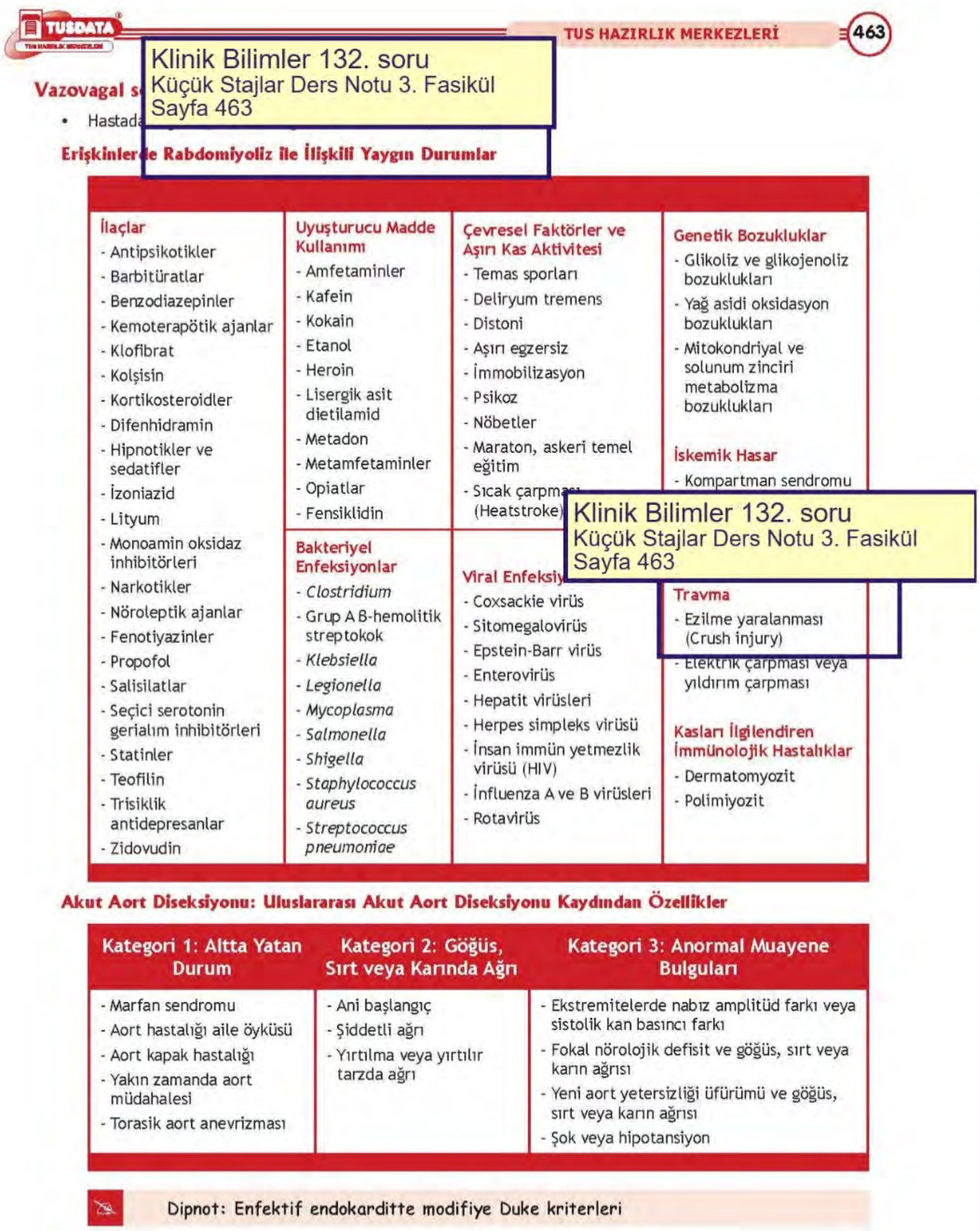
132. Akut böbrek hasarına ilerleyen rabdomiyoliz olgularında aşağıdaki laboratuvar parametrelerinden hangisinin değerinde artış görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Bikarbonat
B) Ürik asit
C) Fosfat
D) Potasyum
E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)



Akut Aort Diseksiyonu: Uluslararası Akut Aort Diseksiyonu Kaydından Özellikler

Kategori 1: Altta Yatan Durum	Kategori 2: Göğüs, Sırt veya Karında Ağrı	Kategori 3: Anormal Muayene Bulguları
- Marfan sendromu - Aort hastalığı aile öyküsü - Aort kapak hastalığı - Yakın zamanda aort müdahalesi - Torasik aort anevrizması	- Ani başlangıç - Şiddetli ağrı - Yırtılma veya yırtılır tarzda ağrı	- Ekstremitelerde nabız amplitüd farkı veya sistolik kan basıncı farkı - Fokal nörolojik defisit ve göğüs, sırt veya karın ağrısı - Yeni aort yetersizliği üfürümü ve göğüs, sırt veya karın ağrısı - Şok veya hipotansiyon

Dipnot: Enfektif endokarditte modifiye Duke kriterleri

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **rabdomiyoliz/crush** sendromunda kas hücrelerinden **potasyum, fosfat, ürik asit ve kreatin kinazın** dolaşıma geçerek arttığını aynı cümlede özellikle vurgulamıştık. Soru, notumuzda birlikte saydığımız bu dört parametrenin doğrudan elenmesiyle çözülebiliyor; **ayrıca belirtilen metabolik asidoz bilgisi bikarbonatın artmayacağını destekliyor.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

132.Akut böbrek hasarına ilerleyen rabdomiyoliz olgularında aşağıdaki laboratuvar parametrelerinden hangisinin değerinde artış görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Bikarbonat
B) Ürik asit
C) Fosfat
D) Potasyum
E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:A

ABCD² Skoru – TİA Sonrası İnme Risk Tahmin Aracı

Puan Aralığı: 0–8, **Yorum:** Skor ne kadar yüksekse, sonraki inme riski o kadar fazladır. **Skor 0–3:** Düşük riskli kabul edilir

Kriter	Puan
Yaş > 60	1
Tansiyon > 140 sistolik veya > 90 diyastolik	1
TİA Özellikleri	
- Tek taraflı güçsüzlük	2
- Güçsüzlük olmaksızın dizartri	1
TİA Süresi	
- 10-59 dakika	1
- ≥ 60 dakika	2
Diyabet	1

OMUZ ÇIKIKLARI

İnferior Çıkıklar (Luxatio Erecta)

İnferior omuz çıkığı, genellikle ciddi yumuşak doku hasarı veya kırıkla birliktedir. Yaralanma mekanizması hiperabdüksiyon olup, humerus boynunun akromiona karşı kaldıraç etkisi oluşturmasıyla başlar. Kuvvet devam ettikçe, kapsülün alt kısmı yırtılır ve humerus başı aşağıya doğru dışarı çıkar.

Klinik Bulgular:

- Hasta, kolunu tamamen abdüksiyonda, dirseği fleksiyonda tutar.
- El başın üzerinde ya da arkasındadır.
- Humerus başı, göğüs duvarının yan tarafında palpabl olabilir.

Redüksiyon, humerus doğrultusunda yukarı ve dışa doğru bir traksiyon uygulanmasını içerir . Yardımcı kişiye karşı traksiyon uygulatın. Redüksiyon genellikle bir "klik" sesiyle anlaşılır. Kol daha sonra hastanın yanına getirilir ve omuz immobilizatörü ile tespit edilir.

Posterior Omuz Çıkığı

Arka omuz çıkığı, humerus başının subakromiyal, subglenoid veya subspinöz pozisyonlarda bulunmasıyla oluşabilir; ancak en sık görülen durum, humerus başının glenoidin posteriorunda ve akromionun inferiorunda yer aldığı durumdur

Fizik muayenede, etkilenen tarafta omzun arka kısmında belirginlik, ön tarafta ise normal omuz konturunun düzleşmesi dikkati çeker. Bu bulgular sağlam tarafla karşılaştırıldığında daha belirgin olur. Hasta, etkilenen kolunda eksternal rotasyon ya da abdüksiyon yapamaz.

Tanıda, skapular Y grafisi karakteristiktir. Redüksiyon hastanın sırtüstü (supin) pozisyonda olmasıyla yapılır. Humerusun uzun ekseni boyunca, adduksiyonda bulunan kola traksiyon uygulanır.

Aynı anda bir yardımcı kişi, humerus başını nazikçe anteriora doğru iterek glenoid fossaya yönlendirir.

Dipnot: Hıçkırık tedavisinde: Klorpromazin

CRUSH SENDROMU

Klinik Bilimler 132. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 464

salınmasına neden olur. Kalsiyum iyonu miyositlerden salınan en yıkıcı bileşenlerden biridir, çünkü kalsiyum proteolitik enzimleri uyarır ve serbest oksijen radikalleri salınır. Bu daha fazla miyosit yıkımına neden olur ve **potasyum, fosfat, miyoglobin, kreatin kinaz ve ürik asit** kan dolaşımına sızar. Serum haptoglobini miyoglobinin bir kısmını bağlar, ancak bağlama kapasitesi hızla aşılır ve **miyoglobin** doğrudan **böbrek hasarına** neden olur.

- Miyositlerde ve sistemik kapiller endotelde membran hasarı vasküler hacim kaybına ve hipovolemiye neden olur. **Hiperkalemi ve hipokalsemi** aritmilere ve kalp durmasına neden olabilir. Hipovolemi ve şokun neden olduğu metabolik asidoz aritmojeniteyi şiddetlendirir. **Böbrek yetmezliği** crush sendromunun en ciddi komplikasyonudur.

Klinik Bulgular

- Kompartman sendromu genellikle beş "P" ile kendini gösterir: **ağrı, parestezi, pasif gerilme, basınç ve nabızsızlık**. Ağrı en yaygın ve tutarlı semptomdur; yaygın ve yoğun olarak tanımlanır; hareket, dokunma veya basınçla şiddetlenir ve fizik muayene bulgularıyla orantısızdır.
- Crush sendromu, kas toksini salınımı ve hipovolemi belirtilerinden kaynaklanır. Hipovolemik şok oluşabilir, hiperkalemik, hipokalsemik veya asidemik kardiyotoksisite ile şiddetlenebilir. Tromboplastin salınımı yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olabilir; bu durum özellikle doku hasarı, açık yaralar veya ameliyat ihtiyacı karşısında kritik önem taşır. Böbrek yetmezliği hızlı bir şekilde ortaya çıkabilir ve gecikmiş ölümün birincil nedenidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

132.Akut böbrek hasarına ilerleyen rabdomiyoliz olgularında aşağıdaki laboratuvar parametrelerinden hangisinin değerinde artış görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Bikarbonat
B) Ürik asit
C) Fosfat
D) Potasyum
E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:A

KLİNİK BULGULAR VE KOMPLİKASYONLAR

- ☑ En erken ve en sık olarak **serum kreatinin değerinde yükselme** olması ile tanınır.
- ☑ **İdrar miktarında azalma (oligüri–anüri)**

Anüriye neden olabilen durumlar	
• Bilateral komplet idrar yolu tıkanıklığı • Miyelomda akut silendir nefropatisi • Renal kortikal nekroz	• Şiddetli akut tübüler nekroz • NSAİD, ACE inh.ve/veya ARB'ler ile kombine tedavi • Hipovolemik, kardiyojenik veya septik şok

Genellikle nonoligürik ABH yapan durumlar

- Aminoglikozid nefrotoksisitesi
- Kontrast nefropatisi

Klinik Bilimler 132. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 103

- ☑ **Hipervolemi:** Genelde oligürik–anürik ABH'de gelişir; hipertansiyon, juguler venöz distansiyon, akciğer ödemi görülür.
- ☑ **Metabolik asidoz:** Üremik toksinler atılamaz (yüksek anyon açıklı metabolik asidoz)
- ☑ **Elektrolit bozuklukları**
  - Hiperkalemi, hipermagnezemi, hiperfosfatemi
  - Hipokalsemi, hiponatremi (dilüsyonel, hipervolemik)
- ☑ **Hiperürisemi**
- ☑ **Üremik semptomlar:** Üremik akciğer, perikardit, ensefalopati, persistan kusma ve kanama diyatezi
- ☑ **Anemi:** İnflamasyon artışı, üremi, dilüsyon ve EPO azalmasına bağlıdır.
- ☑ **Malnütrisyon** (hiperkatabolizma ve oral alımda azalma)
- ☑ **Enfeksiyonlar:** İmmün sistemin baskılanmasına bağlı bakteriyel enfeksiyonlara sık rastlanılır. ABH'de **en önemli ölüm** nedeni **enfeksiyonlar**dır.

Böbrek hastalığı - Mortalite

- Akut böbrek hasarında en sık ölüm nedeni **enfeksiyonlardır.**
- Kronik böbrek hastalığında en sık ölüm nedeni **kardiyak patolojilerdir.**

TEDAVİ

- ☑ Amaç öncelikle **geri dönüşü mümkün olan faktörlerin** (prerenal ve postrenal ABH nedenleri) **tespit edilip düzeltilmesi** ve **destek tedavisi**dir.
- ☑ **Santral venöz basınç kateteri (CVP):** Oligo-anürik hastalarda sıvı kısıtlaması ya da sıvı replasmanı **en objektif** olarak santral venöz basınca göre değerlendirilir
- ☑ **Hipervolemi - Hipertansiyon:** Sıvı ve tuz kısıtlanır, gerekirse diüretik olarak **loop diüretikleri** tercih edilir (tiyazidler GFR< 30 mL/dak etkisizdir).
  - **Metolazon:** Tiyazid benzeri diüretiktir, farklı olarak proksimal tübüle de etkilidir, GFR<30'da etki gösterir.
- ☑ **Hiponatremi:** Hipervolemiye bağlı dilüsyonel hiponatremi olduğu için **su kısıtlaması** yapılır.
- ☑ **Hiperkalemi:** Sıvı ve elektrolit dengesi ve bozuklukları bölümünde bahsedilmiştir.
- ☑ **Hiperfosfatemi:** Fosforlu besinler kısıtlanır, oral fosfor bağlayıcılar kullanılabilir.
- ☑ **Metabolik asidoz:** pH < 7.2 ise serum bikarbonat düzeyi >15 mg/dl olacak şekilde bikarbonat replasmanı yapılabilir.
- ☑ **ABH'de diyaliz endikasyonları**
  - Medikal tedaviye dirençli **potasyum yüksekliği > 6.5 mEq/L**
  - Medikal tedaviye dirençli **hipervolemi** (kalp yetmezliği, HT, akciğer ödemi vb.)
  - Medikal tedaviye dirençli **metabolik asidoz**
  - **Üremik komplikasyonlar:** Üremik akciğer, perikardit, ensefalopati, persistan kusma ve kanama diyatezi
    * Pediatri ders notunda bu endikasyonlara ek olarak **"Ca/P imbalansı ve beraberinde diğer tedaviler ile kontrol edilemeyen hipokalsemik tetani"** da yer almaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

132. Akut böbrek hasarına ilerleyen rabdomiyoliz olgularında aşağıdaki laboratuvar parametrelerinden hangisinin değerinde artış görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Bikarbonat
B) Ürik asit
C) Fosfat
D) Potasyum
E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap: A

Rabdomyoliz senaryosunda asidoz olduğu ve bunun için bikarbonat verildiğini yazmışız. Eğer bu hastada bikarbonat yükselmiş olsaydı bikarbonat vermemiz çok saçma olmaz mıydı? Demek ki azalan maddeyi yerine koymaya çalışıyoruz :)

ELEKTRİK YANIKLARI

- **Elektrik yanıklarının derideki belirtisi kısıtlı gibi görünse de derin doku hasarı fazla olabilir.** Elektrik yanıklarında deri hasarı buzdağının görünen kısmıdır.

Klinik Bilimler 132. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 087

- Elektrik yanıklarında, **kardiyak aritmi** riski ve **kompartman sendromu** ile birlikte eşzamanlı **rabdomiyoliz riski** mevcuttur. Tüm hastalara **bazal EKG** önerilir. Normal EKG ve düşük voltajlı yaralanmalarda hastaneye yatış gerekmeyebilir. Çünkü **kompartman sendromu** ve **rabdomiyoliz** sıklıkla **yüksek voltajlı** yaralanmalarda görülür. Elektrik akımı öncelikle daha iletken olan kas, damar ve sinir boyunca ilerler. **Damardan zengin** dokularda hasar daha fazla görülür. **Kas, akımın aktığı ana dokudur** ve bu nedenle en fazla hasarı alır. Kasların çoğu kemiklere çok yakındır; bu nedenle, en çok yaralanmanın olduğu yer burasıdır. Elektrik yanıklarında kastan açığa çıkan **miyoglobine** bağlı böbrek yetmezliği riski yüksektir. Bunu önlemek için verilecek sıvı miktarı arttırılmalıdır. **İdrar akımı saatlik 100-150 mL** üzerinde tutulmalıdır. Bu amaçla, iv sıvı, **mannitol** (yetişkinler için her 6 saatte bir 25 g), ve idrarı allkali hale getirmek için iv sodyum bikarbonat (% 5 sürekli infüzyon) kullanılır.
- Elektriğin çoğunu ileten **kan damarları** başlangıçta patent olarak kalır, ancak hücreler ölürken veya kendilerini onardığında ilerleyici **tromboza** ilerleyebilirler, böylece günler sonra **iskemiden daha fazla doku kaybına** neden olabilirler.
- Yüksek gerilim elektrik yanıklarında **kardiyopulmoner arrest** veya **aritmiler** gelişebilir. **Kardiyak arrest** gelişen hastalar **en az 48 saat** süre ile monitörize edilmelidir.
- Sinir sistemi elektriğe özellikle hassastır. Kalıcı nörolojik semptomlar, **posttravmatik stres hastalığı** olarak isimlendirilen, kronik ağrı sendromlarına neden olabilir. **Kortikal ensefalopati, hemipleji, afazi** ve **beyin sapı disfonksiyon hasarı** gibi merkezi sinir sistemi etkileri, yaralanmadan **9 ay sonrasına** kadar bildirillir. Diğerleri; **vakuolizasyon** ve **reaktif gliosis** ile **demiyelinizasyon** ile karakterize gecikmiş periferik sinir lezyonlarıdır.

Klinik Bilimler 132. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 087

- Elektrik yanıklı hastalarda 2 durumda **erken cerrahi tedavi** endikasyonu vardır. Birincisi; sıvı tedavisine cevap vermeyen **asidoz** veya **myoglobinüri** durumunda acil **debridman** ve/veya **ampütasyon** gerekebilir. Diğeri de; **kompartman sendromu**nu önlemek için **eskarotomi** ve **fasyatomi** gerekebilir.
- **Kompartman sendromu bulguları;** ağrı, solukluk, nabız yokluğu, ısı farklılığı (proksimal sıcak, distal soğuk; poikilotermi), parestezi, paralizi...
- **Acil dekompresyon** veya **debridman** gerekmezse cerrahi tedavi 3 ve 5. günler arasında, bakteriyel kontaminasyon gelişmeden ve nekroz sınırları belirginleştikten sonra yapılabilir.
- Abdominal kompartman basıncı mesaneye yerleştirilen Foley kateter ile takip edilir. Basınç > 30 mmHg ise tam **abdominal eskaratomi** yapılır. Eskarotomiye rağmen basınç yüksek ise **dekompresyon laparotomisi** yapılmalıdır.

DONMAYA BAĞLI YANIK

- **Donuk yanıklarında tedavinin** ana prensipleri; hızlıca ısıtma, yakın takip, elevasyon / atel, günlük hidroterapi, ve **gerektiğinde ardışık olarak "sınırlı" debridman (nekroz olsa bile)** olarak sayılabilir.
- Isıtma stabil ve sıcak ortamda **ılık battaniyele**re sararak veya **40-42 derece sıcaklıkta suyla dolu küvet**e hastayı alarak yapılır. Donuk yanıklı ekstremitelerin **hareket etmesi hasarı artırabilir.** Bu nedenle atel veya ekstremitelerin sarılıp sarmalanması faydalı olur. Isıtmak için **ovma, masaj** vb. hareketler çok **zararlı**dır

YANIK HASTASINDA PROGNOZ

- Geniş veri tabanı değerlendiren çalışmalarda mortaliteyi etkileyen faktörler şu şekilde verilmiştir:

1. Yaş, 2. Genişlik (vücut yüzey alanı), 3. İnhalasyon hasarı, **4.** Eşlik eden travma varlığı, **5.** Pnömoni

Bazı çalışmalarda **yaş**ın mortaliteyi belirlemede daha önemli olduğu vurgulanmaktadır.
Mortalite ile ilişkili diğer faktörler; siyahlar, kadın cinsiyet ve özel yanık merkezlerinde tedavi olmamaktır.

YANIK HASTASINDA RESÜSİTASYON

- Yanık hastasının sıvı tedavisinde çeşitli formüller kullanılır.
- En sık kullanılan formül **Parkland** veya Baxter formülüdür.
- **Parkland formülü**ne göre ilk 24 saatte gereken sıvı miktarı:
  - ✓ **Verilecek Sıvı = 4** x **Vücut ağırlığı** x **Yanık yüzdesi** (çocukta: 6 x yanık yüzdesi x vücut ağırlığı)
  - ✓ Bu formülle hesaplanan miktarın **yarısı ilk sekiz saatte, ikinci yarısı sonraki on altı saatte** verilir
  - ✓ İlk 24 saatte kullanılacak sıvı genellikle **Ringer laktattır.**

Resüsitasyon formülleri

Formül	Kristaloid
Parkland	4 mL / kg / % yanık yüzdesi
Brooke	2 mL / kg / % yanık yüzdesi
Galveston (pediatrik)	5000 mL / m^2 yanık + 1500 cc / m^2 toplam yüzey alanı

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133. Solid malignitesi olan bir hastanın Tc-99m MDP kemik sintigrafisinde iskelet sisteminde artmış aktivite tutulum alanları saptanıyor.
Bu duruma aşağıdaki hücrelerden hangisinin aktivitesindeki artışın neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Osteoklast
B) Osteoblast
C) Fibroblast
D) Lenfosit
E) Miyeloblast

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bilimler 133. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 317

KEMİK SİNTİGRAFİSİ

I. Tc-99m metilen difosfonat (Tc-99m-MDP)
II. Tc-99m hidroksimetilen difosfonat (Tc-99m-HMDP)
III. Tc-99m hidroksietilen difosfonat (Tc-99m-HDP)

- **Tc-99m HMPAO** ise kemik sintigrafisinde değil, **lökosit işaretleme sintigrafilerinde ve serebral perfüzyon** değerlendirmelerinde kullanılır.
- Özellikle çeşitli **enfeksiyonlarda lökosit işaretleme tekniği** kullanılabilir. **Akut osteomiyelit** gibi durumlarda lökosit işaretleme tekniği başarılı olabilmektedir. Lökosit işaretleme tekniğinde özellikle **Tc 99m HMPAO** kullanılır.
- **Kemik sintigrafisi** akut osteomiyeliti kronik osteomiyelitten ayırmada **yetersiz kalmaktadır**. Çünkü **enflamasyon varlığı** enfeksiyon için **spesifik değildir.**
- Akut osteomiyeliti kronik osteomiyelitten ayırmak için aşağıdaki teknikler uygulanabilir.

AKUT OSTEOMİYELİT- KRONİK OSTEOMİYELİT AYIRIMI

- Tc 99m HIG (İnsan poliklonal antikor)
- Tc 99m HMPAO
- Ln 111 işaretli lökosit
- 99mTc işaretli peptit ve lipozomlar
- Monoklonal antikor işaretli lökosit
- Ga67 sintigrafisi

Kemik Mineral Dansitesi Ölçümü

- Kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın direkt grafiye yansıyabilmesi için kemik mineral içeriğinin %25-30 oranında azalması gerekir.
- Erken tanısı için single photon absorpsiometri (SPA), dual photon absorpsiometri (DPA), single enerji X-ışını absorpsiometri (SXA), dual enerji X-ışını absorbsiometri (DEXA) ve kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT) gibi yöntemler kullanılır.
- **Kantitatif bilgisayarlı tomografi** ile trabeküler kemik ile kortikal kemiği ayrı ayrı değerlendirmek mümkündür. Kemik mineral dansitesini gösteren **en duyarlı** yöntemdir; ancak X ışını maruziyeti fazladır.
- **DEXA (Dual foton X ray absorsiyometri) en sık** kullanılan kemik yoğunluk ölçüm metodudur.
- Elde edilen sonucun genç erişkin döneme ait ortalama kemik mineral yoğunluğuna göre gösterdiği standart sapmaya **T-skoru** denilir.
- Olgunun kendi içinde bulunduğu yaş grubuna göre gösterdiği standart sapma **Z- skoru** tarzında yorumlanır. Pratikte daha çok T skoru kullanılır:
  - ✓ T skoru > -1 : Normal
  - ✓ -2,5 < T skoru < -1: Osteopeni
  - ✓ T skoru <-2,5: Osteoporoz
  - ✓ T Skoru <-2,5 ve eşik eden kırık olması: İleri derecede osteoporoz

Manyetik Renozans Görüntüleme

- Eklem aralıklarının, eklem çevresindeki yumuşak dokuların, kemik iliği ve kasların gösterilmesinde **en iyi** yöntemdir.
- Kemik tümörlerinin kemik iliği ve çevre yumuşak doku içerisindeki yayılımını **BT'den daha iyi** gösterir.
- Tendon, bağ yapıları, menisküs, bursa gibi yapıların değerlendirilmesinde **en iyi** tetkiktir.

Özel İsimler ve Hastalık Eşleştirmesi

- Whirlpool sign (Girdap işareti) – Midgut volvulus
- Kahve çekirdeği görünümü – Sigmoid volvulus
- Kuş gagası işareti – Akalazya
- İp işareti – Crohn hastalığı
- Kurşun boru görünümü – Ülseratif kolit

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **Tc-99m MDP'nin kemik sintigrafisinde kullanıldığını** ve **osteoblastik metastaz yapan malignitelerde belirgin sintigrafik tutulum geliştiğini** özellikle belirtmiştik. Bu iki bilgi birlikte değerlendirildiğinde, **artmış tutulumun osteoblastik aktivite artışını yansıttığı basit bir yorumla çıkarılabiliyor.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133. Solid malignitesi olan bir hastanın Tc-99m MDP kemik sintigrafisinde iskelet sisteminde artmış aktivite tutulum alanları saptanıyor.
Bu duruma aşağıdaki hücrelerden hangisinin aktivitesindeki artışın neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Osteoklast
B) Osteoblast
C) Fibroblast
D) Lenfosit
E) Miyeloblast

Doğru Cevap: B

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

- **Radyonüklid ajan kullanılarak serebral kan akımı ve oksijen metabolizmasının** ölçümü, glukoz ve yağ asidi metabolizası, amino asit transportu, nörotransmitter sentezinin değerlendirilmesi ve nöroreseptör yoğunluğunun ölçümü yapılabilir.
- En sık kullanılan radyonuklid ajan **18-florodeoksi glukoz (FDG)**'dur. FDG özellikle hücre metabolizmasını kullanarak etki gösteren **glukoz analoğu** bir moleküldür. Metabolizmayı kullandığı için **hipoksi değerlendirmesinde** faydalıdır.
- Bazı kanserler için spesifik kullanılan ajanlar mevcuttur:
- **Ga68 işaretli somatostatin reseptör görüntülemesi** öncelikle yüksek somatostatin reseptör içeren tümörlerde kullanılmaktadır. Bu yüzden kullanım alanlarının başında **nöroendokrin tümörler (NET)** gelir**. Ga-68 DOTATATE** ile **nöroendokrin tümörler** için ve **Ga-68 PSMA** ile **prostat kanseri** için PET tetkiki yapılabilir.

Yüksek düzeyde somatostatin reseptörü ihtiva eden tümörler:	Düşük düzeyde somatostatin reseptörü ihtiva eden NET dışı tümörler:
• Gastroenteropankreatik tümörler (GEP-NET): Karsinoidler, gastrinoma, insülinoma, gluikagonoma, VIPoma gibi • Sempato-adrenal sistem tümörleri: Feokromasitoma, paraganglioma, nöroblastoma, ganglionöroma • Medüller tiroid karsinomu • Pitüiter adenoma • Merkel hücreli karsinom • Küçük hücreli akciğer kanseri	• Meme karsinomu • Lenfoma • Prostat karsinomu • Küçük hücreli dışı akciğer kanseri • Sarkoma • Renal hücreli karsinom • Diferansiye tiroid kanserleri • Astrositoma • Menenjioma • Melanoma

- PET görüntülemenin önemli kullanım alanları:
- Beyin tümörlerinin varlığı ve yaygınlığını saptamada
- Nüks tümör – radyasyon nekrozu ayrımında
- Fokal epilepsi odağını tespit etmede
- Alzheimer hastalığı, parkinson ve Huntington gibi demans sebeplerinin ayırıcı tanısında
- PET, metabolizma üzerinden çalışan bir modalitedir. **Anatomik açıdan** iyi bilgi vermez. Bunun için BT ile kombine edilmelidir. **PET-BT bir hibrit görüntüleme yöntemi** olup, metabolik aktivitenin arttığı anatomik bölgeyi gösterdiği için primeri bilinmeyen metastatik tümörlerde, tümör evrelendirmesinde ve tedaviye olan cevabı değerlendirmede kullanılabilir.

FDG-PET ENDİKASYONLARI

- **Tümör görüntüleme (evreleme, tedavi yanıtı)**
- **Biyopsi yerinin belirlenmesi**
- **Malign/benign ayırımı**

Klinik Bilimler 133. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 322

Dipnot: Kemik metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılan sintigrafi incelemelerinde aksiyel iskelette osteoblastik metastaz yapan malignitelere bağlı olarak meydana gelen, aksiyel iskelette simetrik ve diffüz tutulum ile birlikte böbreklerin görüntülenememesi bulgusu superscan görünümü olarak tanımlanmaktadır.

Superscan görünümü prostat kanseri, meme kanseri ve renal hücreli kanserde görülebilir. Multipl miyelom litik metastazlara yol açtığından superscan görünümü beklenen bulgular arasında yer almaz.

Ayrıca metabolik kemik hastalıklarında (renal osteodistrofi, osteomalazi) superscan görünümü izlenebilmektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133. Solid malignitesi olan bir hastanın Tc-99m MDP kemik sintigrafisinde iskelet sisteminde artmış aktivite tutulum alanları saptanıyor.
Bu duruma aşağıdaki hücrelerden hangisinin aktivitesindeki artışın neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Osteoklast
B) Osteoblast
C) Fibroblast
D) Lenfosit
E) Miyeloblast

Doğru Cevap:B

Osteoblastik bir hastalıkta sintigrafide tutulum olduğunu belirtiyoruz.

Klinik Bilimler 133. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 333

	Multiple miyelom	Paget hastalığı
Hakimiyet	Osteoklast	Osteoblast
Kalsiyum	Yüksek	Normal
ALP	Normal	Yüksek
Sintigrafi	Tutulum yok	Tutulum var

☑ **Laboratuvar:**

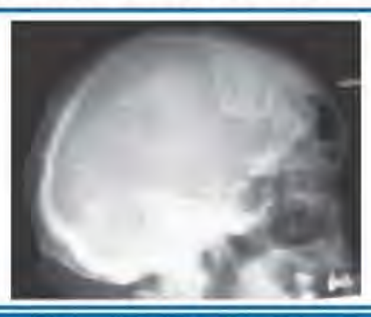
- **Alkalen fosfataz yüksekliği** en önemli bulgudur.
- Parathormon, kalsiyum ve fosfor genelde **normaldir**.
- Kemik yapım belirteci olarak **P1NP artışı** görülebilir. Bir kemik yapım belirteci olan **osteokalsin ise yükselmez!!!**
- Yıkım göstergesi olarak da serum veya idrarda **C-telopeptid, N-telopeptid** yüksek beklenir.
- Aktif iskelet lezyonlarını göstermede **Tec99 sintigrafisi** düz grafiden daha duyarlıdır.

☑ **Radyografi:**

- Uzun kemiklerde genleşme, büyüme, kortikal kalınlaşma, trabeküler kabalaşma, litik ve sklerotik değişiklikler görülür.
- Erken dönemde kafa kemiklerinde **osteoporosis circumscripta** beklenir.
- Geç dönemde kafatasında **atılmış pamuk manzarası** görülür.
- Trabeküler işaretlerin belirginleşmesi, kafa kaidesinin düzleşmesi (platibazia) diğer bulgulardır.



Osteoporozis circumscripta



Atılmış pamuk manzarası

☑ **Tedavi:**

- **Semptomatik** hastalara ve **komplikasyon riski yüksek asemptomatik** hastalara tedavi önerilir.
- **Bifosfonatlar** ana farmakolojik tedavi seçeneğidir ve **ilk tercih zoledronik asittir.**
- Hafif vakalarda ve renal sorunları olanlarda **oral bifosfonatlar** verilebilir.

Kafa grafilerinde özel görünümler	İlişkili durumlar
Atılmış pamuk	Kemiğin Paget hastalığı
Ekilmiş tuz-biber	Hiperparatiroidi
Zımba deliği	Erişkin: **Multiple miyelom** Çocuk: **Lang. hc'li histiyositoz**

DİABETES MELLİTUS

GENEL BİLGİLER VE ETİYOLOJİ

Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırması

1) **Tip-1 DM:** Genellikle immün aracılı β hücre yıkımı sonucu **mutlak insülin eksikliği** gelişir.
2) **Tip-2 DM:** İnsülin direnci sonucu **kısmi insülin eksikliği** görülür.
3) **Spesifik diyabet tipleri**
   a) **Beta hücre gelişimi veya fonksiyonunda genetik defekte yol açan mutasyonlar**
      1. Hepatosit nükleer faktör 4 alfa (MODY1)
      2. **Glukokinaz (MODY-2, ikinci en sık görülen tip)**
      3. **HNF-1alfa (MODY-3, en sık görülen tip)**
      4. İnsülin promoter faktör-1 (MODY-4)
      5. HNF-1beta (MODY-5)
      6. Neuro D1 (MODY-6)

   b) **İnsülin etkinliğinde genetik mutasyon olması**
      1. Tip-A insülin rezistansı
      2. Leprechaunizm
      3. Rabson Mendenhall sendromu
      4. Lipodistrofi sendromu

   c) **Ekzokrin pankreas hastalıkları:** Hemokromatozis, kronik pankreatit, kistik fibrozis vb.
   d) **Endokrinopatiler:** Akromegali, Cushing send., Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidizm, Somatostatinoma, Aldosteronoma
   e) **İlaç ya da kimyasal ajana bağlı:** Glukokortikoid, epinefrin, beta adrenerjik agonist, tiyazid, kalsinörin ve mTOR inhibitörleri, asparajinaz, nikotinik asit, diazoksid
4) **Gestasyonel DM**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 134

134. Suprakardiyak total anormal pulmoner venöz dönüşe sahip hastaların akciğer radyografisinde aşağıdaki bulgulardan hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Yumurta kalp
B) Tahta pabuç kalp
C) Kardan adam (snowman) kalp
D) Kutu şeklinde kalp
E) Çadır kalp

Doğru Cevap: C

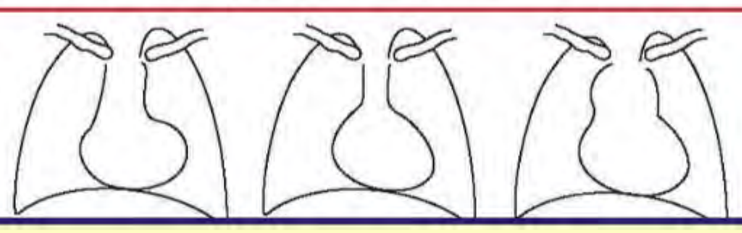
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Yumurta kalp "egg shaped"

- Artmış pulmoner kan akımı ile beraber **büyük arterlerin transpozisyonunda** görülür.

A: Tahta pabuç/Sabo pabucu/Hollanda ayakkabısı
B: Yumurta kalp/Yatık yumurta görünümü
C: Kardan adam manzarası



Klinik Bilimler 134. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 200

Kardan adam manzarası "snowman"

- Artmış pulmoner arter kan akımı ile beraber **suprakardiyak tipte TAPVR** ile görülür. Sol vertikal ven, inominate ven ve dilate superior vena kava kardan adam görünümünü yaparlar. Genellikle 4 aydan sonra görülür.



A. Preoperatif kardan adam görüntüsü (sol süperior vena kavaya açılan pulmoner venler)
B. Postoperatif görünüm

Kutu görüntüsü "box like"

- **Ebstein anomalisinde** görülür.



Kutu görüntüsü "box-like"

Kostal çentiklenme

- Aort koarktasyonunun spesifik bulgusudur, genellikle 4-8. kaburgalar arasında yer alır.



Kostal çentiklenme

PULMONER KONUS ÇÖKÜKLÜĞÜ

- Pulmoner arterin gelişmemiş olduğu veya hipoplazik olduğu durumlar.
  - **Fallot tetralojisi**
  - **Pulmoner atrezi**
  - **Triküspid atrezisi**
  - **Supravalvüler ve subvalvüler pulmoner darlıkta görülür.**

PULMONER KONUS KABARIKLIĞI

- **Soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalığı**, vaskularite artmış
- **Pulmoner hipertansiyon** (budanmış ağaç manzarası), perifere doğru vaskülaritede azalma
- **Pulmoner valvüler darlık** (poststenotik dilatasyon) vaskularite azalmış
- **İdiyopatik pulmoner arter dilatasyonu**, vaskularite normal

YENİDOĞANIN NORMAL KARDİYAK FİZİK İNCELEME BULGULARI

- Kalp hızı yenidoğanlarda genellikle büyük çocuklardan ve erişkinlerden daha yüksektir (100-180/dk).
- Değişken derecelerde akrosiyanoz bulunur.
- Sağ ventrikül göreceli olarak hiperaktiftir, en kuvvetli vuru noktası apeks değil sternumun sol alt kenarıdır.
- Yaşamın ilk günlerinde S2 tek duyulabilir.
- Bazen yaşamın ilk saatlerinde ejeksiyon kliği (pulmoner hipertansiyonu gösteren) duyulur.

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru sınavda alışılan sıralama doğrultusunda **Küçük Stajlar** bloğu içinde gelmesine rağmen, Konu ve ders bütünlüğü açısından **Pediatri** sorusu olarak değerlendirilmiştir.Ve Tüm Tus Soruları kitabında **Pediatri** soruları arasına yerleştirilmiştir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135. Yirmi bir yaşındaki erkek hasta karaciğer enzimlerindeki yükseklik nedeniyle tetkik ediliyor. Otoimmün hepatitle ilişkili belirti ve bulgular saptanan hasta için uluslararası otoimmün hepatit grubunun basitleştirilmiş skorlama sisteminin kullanılması planlanıyor.
Bu hastaya tanı konulmasında aşağıdaki bulgulardan hangisinin kullanılması <u>en az olasıdır</u>?

A) IgG düzeyi
B) Karaciğerdeki histopatolojik bulgular
C) Viral hepatite spesifik seroloji test sonuçları
D) Otoantikor pozitifliği
E) Eşlik eden otoimmün hastalık

Doğru Cevap: E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

	Wilson hastalığı	Hemokromatozis
Özellikli ekstrahepatik tutulum	Nöropsikiyatrik, göz, eritrosit, proksimal tübül	Cilt, kalp, endokrin organlar, gonadlar, eklemler
Temel patoloji	Karaciğer	İnce bağırsak
Tarama testi	Seruloplazmin	Transferrin satürasyonu ve ferritin
Primer tedavi	Çinko ve trientin	Flebotomi
Karaciğer nakli	Küratif	Küratif olmayabilir
HCC riski	Düşük	Çok yüksek

Alfa-1 Anti-Tripsin (AAT) Eksikliği

☑ **Patofizyoloji**
- ✓ AAT karaciğerde sentezlenir ve proteolitik enzimlerin (serin proteaz, nötrofil elastaz) inhibitörüdür.
- ✓ Bu hastalarda, AAT sentezlenir ancak **hatalı katlandığı** için KC'den dışarı çıkamaz, birikir ve KC hasarı gelişir.
- ✓ Bu nedenle genellikle çocukluk çağında karaciğer bulguları gelişir (neonatal kolestaz, siroz vb)
- ✓ AAT eksikliğinde akciğerlerde **panasiner amfizem, bronşektazi** gelişir.

☑ **Tanı**
- ✓ Serum AAT düzeyi düşüktür
- ✓ Karaciğer biyopsisinde hepatositlerde **PAS pozitif, eozinofilik** inklüzyon cisimcikleri görülmesi tipiktir.

☑ **Tedavi**
- ✓ Enzim replasmanı yapılabilir (AC bulguları için).
- ✓ Karaciğer nakli **küratiftir.**

İMMÜNOLOJİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Otoimmün Hepatit

☑ **Genel bilgiler**
- **Genç kadınlarda** sık görülür.
- **Ekstrahepatik bulgularla** seyreden akut/kronik karaciğer inflamasyonuna yol açar.
- Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir.
- Bazı ilaçlar ANA pozitifliği ve otoimmün hepatit fenotipi ile seyreden bir tabloya yol açabilir. Bunlar; **nitrofurantoin, minosiklin, hidralazin ve alfa-metildopa**'dır.

☑ **Klinik**

Klinik Bilimler 135. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 416

☑ **Laboratuvar ve Tanı**
- Sıklıkla hafif-orta ALT ve AST yüksekliği ve poliklonal hipergamaglobulinemi **(IgG yüksekliği)** görülür.
- **Tip 1 (en sık) ve Tip 2** olmak üzere iki ana gruba ayrılır:
  - ✓ **Antinükleer antikor (ANA)** ve **anti-düz kas antikoru** (**ASMA**) pozitifliği tip 1 otoimmün hepatit ile ilişkilidir.
  - ✓ **Anti-LKM1 (liver kidney mikrozomal antikor)** ise tip 2'de görülür. **Anti-LC1 (liver cytosol)** de görülebilir.

Liver-Kidney mikrozomal (LKM) antikorlar
- **Anti LKM-1** → OİH 2, HCV (bazen)
- **Anti LKM-2** → İlaç ilişkili hepatit
- **Anti LKM-3** → HDV

Anti SLA (soluble liver antijen) antikor bazı kaynaklarda tip 1, bazı kaynaklarda tip 3 otoimmün hepatite eşlik etmektedir. **Ciddi hastalık** ve **replasplarla** ilişkilidir.

- Biyopside **lenfosit ve plazma hücre artışı** ile seyreden interface hepatit vardır.
- Viral hepatit ve diğer nedenlerin ekarte edildiği vakalarda **klinik bulgular, otoantikor pozitifliği, IgG yüksekliği ve biyopsi bulguları** birleştirilerek tanı konulur.

☑ **Tedavi**
- Birinci tercih **kortikosteroid** tedavisidir.
- Dirençli ve nüks eden vakaların tedavisinde **azatioprin** eklenir.

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru sınavda alışılan sıralama doğrultusunda **Küçük Stajlar** bloğu içinde gelmesine rağmen, Konu ve ders bütünlüğü açısından **Dahiliye** sorusu olarak değerlendirilmiştir. Ve Tüm Tus Soruları kitabında **Dahiliye** soruları arasına yerleştirilmiştir.

Referans kutucuk çerçevesindeki en alt satırda 4 kriteri de görmekteyiz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135. Yirmi bir yaşındaki erkek hasta karaciğer enzimlerindeki yükseklik nedeniyle tetkik ediliyor. Otoimmün hepatitle ilişkili belirti ve bulgular saptanan hasta için uluslararası otoimmün hepatit grubunun basitleştirilmiş skorlama sisteminin kullanılması planlanıyor.
Bu hastaya tanı konulmasında aşağıdaki bulgulardan hangisinin kullanılması <u>en az olasıdır</u>?

A) IgG düzeyi
B) Karaciğerdeki histopatolojik bulgular
C) Viral hepatite spesifik seroloji test sonuçları
D) Otoantikor pozitifliği
E) Eşlik eden otoimmün hastalık

Doğru Cevap:E

4 tanı kriterini de tek tek inci gibi işlemişiz. Derslerimizde de gelecek diyorduk; klinikte turnayı gözünden vurduk :)

Viral Hepatitlerde Morfolojik Bulgular

Akut ve Kronik Viral Hepatitin Morfolojik Görünümü	
Akut Hepatit	**Kronik Hepatit**
• Ağırlıklı olarak lenfositlerden oluşan, değişken oranda plazma hücresi ve eozinofillerle karışmış portal ve **lobüler (daha sık) infiltrat** • Nekroz ve apoptoz • Balonsu dejenerasyon • Kolestaz • Çok şiddetli akut viral hepatitte confluent nekroz, panasiner nekroz veya köprüleşme nekrozu • Yaygın spotty nekroz **(lobüler hepatit)**	• **Portal alanda çok fazla mononükleer (lenfoplazmositik) infiltrasyon, daha az oranda lobüler inflamasyon** • **İnterface hepatit** • Apoptoz • **Buzlu cam hücresi** (HBsAg'nin endoplazmik retikulumda birikmesi ve ödeme neden olmasıdır. Kronik hepatit B'yi gösterir). Kumlu nükleus ise HBcAg'nin hepatosit nükleusunda görülmesidir. • Yaygın spotty nekroz (lobüler hepatit) • Köprüleşme nekrozu • **Duktular reaksiyon erken evrelerde azken geç evrelerde çoktur.** • Başlangıçta portal veya periportal **fibrozis**, sonrasında portoportal köprüleşme fibrozisi ve sonunda **siroz**

- **Hepatit C**'de diğerlerinden farklı olarak **yağlanma (özellikle genotip 3)** olabilir. Yağlanma normalde viral hepatitte beklenen bir bulgu değildir. **HCV'de safra kanal hasarına bağlı safra kanal epitelinde aşırı proliferasyon** nedeniyle portal alan içinde kanal yapısı seçilemeyebilir **(primer biliyer siroz ile karışır)**. **Portal bölgedeki lenfoid agregatlar veya lenfoid foliküller** özellikle kronik HCV hepatitinde sık izlenir.
- **Hepatit A'da mononükleer infiltratın yanında plazma hücreleri zengindir.**
- Akut ve kronik viral hepatitte inflamatuvar hücrelerin **çoğunu T hücreleri** oluşturur; morfolojik bulgular **otoimmün hepatit, ilaçlara bağlı karaciğer hasarı** ve **Wilson hastalığı** gibi diğer hepatit tablolarıyla örtüşme gösterebilir.

- 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.

Bakteriyal, Paraziter ve Helminitik Enfeksiyonlar

- Bakteriyel enfeksiyonlara örnek olarak; **S. auerus, Treponema pallidum, Salmonella typhii** ve **Bartonella henselae** verilebilir.
- **Asendan enfeksiyonlar** parsiyel ya da total safra yolu tıkanıklığında görülür ve sıklıkla burada kolonize olan bağırsak florasından kaynaklanır.
- Karaciğer abseleri **ateş, sağ üst kadran ağrısı** ve **hassas hepatomegali** ile ilişkilidir.
- Entamoeba histolytica portal dolaşım yoluyla karaciğere gelir ve **amebik karaciğer absesine** neden olabilir. Amebik abseler sıklıkla sağ lobda yerleşir ve pyojenik absenin aksine nötrofiller içeremez.
- **…atik kist hidatiğe** neden olurlar. Kist **duvarında karakteristik** …lojik tespite yardımcı olur.

Klinik Bilimler 135. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 228

OTOİMMÜN HEPATİTLER

- Otoimmün hepatit, **genetik yatkınlık, otoantikor** varlığı ve **immünsüpresif tedaviye yanıt** ile ilişkili, kronik ve progresif bir hepatittir. **Kadınlarda** belirgin baskınlık gösterir (yaklaşık %78).
- HLA DR3, DR4, DRB1 ile ilişkilidir. Viral enfeksiyonlar, ilaçlar/toksinler, aşılama tetikleyebilir. İnfiltrat temel olarak **CD4 T helper** hücreleri ve arada CD8'lerden oluşur.
- Minosiklin, nitrafurantoin ve alfa-metil dopa otoantikor oluşmasına ve otoimmün hepatit benzeri tabloya neden olabilir.
- Dolaşan antikorlara göre tiplenir;
  - **Tip 1: ANA, SMA**, anti-aktin (AAA), anti-soluble liver ag/liver pankreas ag (SLA/LP, AMA). Orta yaş kadında görülür.
  - **Tip 2: Anti-liver-kidney mikrozomal (ALKM-1)**, anti-liver sitozol (ACL-1). Çocuk ve gençlerde görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135. Yirmi bir yaşındaki erkek hasta karaciğer enzimlerindeki yükseklik nedeniyle tetkik ediliyor. Otoimmün hepatitle ilişkili belirti ve bulgular saptanan hasta için uluslararası otoimmün hepatit grubunun basitleştirilmiş skorlama sisteminin kullanılması planlanıyor.
Bu hastaya tanı konulmasında aşağıdaki bulgulardan hangisinin kullanılması <u>en az olasıdır</u>?

A) IgG düzeyi
B) Karaciğerdeki histopatolojik bulgular
C) Viral hepatite spesifik seroloji test sonuçları
D) Otoantikor pozitifliği
E) Eşlik eden otoimmün hastalık

Doğru Cevap:E

Klinik Bilimler 135. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 229

- **Tanısı 4 kriterin kombinasyonu ile konulur; otoantikorlar, artmış serum Ig G,** diğer **etyolojilerin** dışlanması **(viral hepatit, ilaçlar) ve tipik biyopsi bulguları:**
  - **İnterface bölgede** ve hepatik **parankim içinde** yaygın **inflamasyon** ve **hepatoselüler hasar** otoimmün hepatit için karakteristiktir. Kümeler halinde **çok sayıda plazma hücresinin** bulunması tipiktir.
  - Emperiopolezis (hepatosit sitoplazmasında lenfosit ve plazma hücresi bulunması)
  - Hepatosit gruplarının nekrozu **(konfluent nekroz)** perivenüler alanları, tüm asinusu **(panasinar nekroz)** tutabilir veya vasküler yapılar arasında köprüleşme **(bridging nekroz)** oluşturabilir.
  - Buna eşlik eden rejeneratif değişiklikler, dilate bir kanalikül etrafında hepatositlerin dairesel dizilimi şeklinde görülen **hepatosit rozetleri** olarak ortaya çıkabilir.
  - Olguların çoğunda ilk başvuruda bir miktar **fibrozis mevcuttur** ve **bu hastalık ilerledikçe artar**. Bazı vakalarda, sınırlı inflamatuvar aktivite ile siroz (yani "yanmış/burnt out siroz") başlangıçta saptanabilir; bu durum subklinik hastalığın son evresini temsil eder.
- **Siroz erken** dönemlerde gelişebilir (viral hepatitte geç gelişir).
- **Otoantikor titreleri, hastalık şiddeti veya prognoz ile iyi korelasyon göstermez** ve olguların küçük bir bölümünde hiç saptanmayabilir (yani **seronegatif otoimmün hepatit**). Ayrıca otoantikorlar, **steatohepatit** ve **kronik viral hepatitler (örneğin HBV ve HCV enfeksiyonları) gibi diğer hastalıklarda da bulunabilir**.

İlaç - Toksin Kaynaklı Karaciğer Hasarı

Hasar Paterni	Morfolojik Bulgular	İlişkili Ajan Örnekleri
Kolestatik	İnflamasyon olmaksızın hafif (bland) hepatoselüler kolestaz	Oral kontraseptifler, anabolik steroidler, antibiyotikler, ART
Kolestaz ile birlikte hepatit	Lobüler nekroinflamatuvar aktivite ile kolestaz; safra duktus destrüksiyonu görülebilir	Antibiyotikler, fenotiyazinler, statinler
Akut hepatit: inflamasyon baskın patern	Lenfositik inflamasyon; değişen oranda plazma hücreleri ve eozinofiller eşlik edebilir. Tek hücre nekrozu veya konfluent nekroz bulunabilir	Antimikrobiyaller (antibiyotikler, izoniazid), antikonvülzanlar, metildopa, fenitoin gibi SSS ilaçları, PD-1 / PD-L1 inhibitörleri gibi immünoterapötikler
Akut hepatit: nekroz baskın patern	Seyrek inflamasyon ile birlikte konfluent nekroz	Asetaminofen (parasetamol), halotan
Kronik hepatit	Değişken fibrozis ile birlikte portal yerleşimli lenfositik veya lenfoplazmasitik inflamasyon	Nitrofurantoin, NSAİİ'ler
Steatotik karaciğer hastalığı	Büyük ve küçük yağ damlacıkları	Etanol, kortikosteroidler, metotreksat, total parenteral nutrisyon
	Mikroveziküler steatoz (yaygın küçük yağ damlacıkları)	Valproat, tetrasiklin, aspirin (Reye sendromu), ART (zidovudin)
	Mallory hiyalini ile steatohepatit	Etanol, amiodaron, irinotekan
Fibrozis ve siroz	Periportal ve perisellüler fibrozis	Alkol, metotreksat, enalapril, vitamin A ve diğer retinoidler
Granülomlar	Kazeifikasyon göstermeyen epiteloid granülomlar	Sülfonamidler, amiodaron, izoniazid
	Fibrin halkalı granülomlar	Allopurinol
Vasküler lezyonlar	Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (veno-oklüzif hastalık): santral venlerin obliterasyonu	Yüksek doz kemoterapi (azatiyopürin, oksaliplatin), bitkisel çaylar
	Budd-Chiari sendromu	Oral kontraseptifler
	Peliosis hepatis: endotelle döşeli olmayan, kanla dolu boşluklar	Anabolik steroidler, tamoksifen
Neoplazmlar	Hepatoselüler adenom	Oral kontraseptifler, anabolik steroidler
	Hepatoselüler karsinom	Alkol, Thorotrast
	Kolanjiyokarsinom	Thorotrast
	Anjiyosarkom	Thorotrast, vinil klorür

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza *Referans*

PEDİATRİ



Şampiyonların Notu

Sonbahar 2026	Pediatri'de ➤ 18/24 soruya	200 soruda ➤ 36 soruya
	134 - Pediatri sorusu olarak değerlendirildi.	
	156 - Küçük Stajlar sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	Pediatri'de ➤ 21/25 soruya	200 soruda ➤ 50 soruya
Sonbahar 2025	Pediatri'de ➤ 20/24 soruya	200 soruda ➤ 59 soruya
	159 nolu soru Küçük Stajlar sorusu olarak değerlendirildi.	

referans olmuştur.



SpeeTUS Kamp Notu

Sonbahar 2026	Pediatri'de ➤ 17/24 soruya	200 soruda ➤ 30 soruya
	134 - Pediatri sorusu olarak değerlendirildi.	
	156 - Küçük Stajlar sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	Pediatri'de ➤ 16/25 soruya	200 soruda ➤ 37 soruya
Sonbahar 2025	Pediatri'de ➤ 15/24 soruya	200 soruda ➤ 33 soruya

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.Aşağıdaki metabolik hastalıkların hangisinde anne sütü ile beslenme kesin kontrendikedir?

A) Glutarik asidemi tip 1
B) Galaktozemi
C) Tirozinemi tip 2
D) İzovalerik asidemi
E) Homosistinüri

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Anne sütünde makrofajlar, polimorf nüveli lökositler, T ve B lenfositleri bol miktardadır.**
- **Oligosakkaritler (Bifidus çoğalma faktörü) anne sütünde var, inek sütünde yoktur.** E. coli ve deriden gelen diğer bakterilerin epitel dokuya bağlanmasını ve dokuya girişini de önler.
- **Laktoperoksidaz, alfa-2 makroglobulin, glikoproteinler, lipidler, karbonhidratlar, gangliosidler** ve **ribonükleaz** da antienfektif özellik gösterir.
- **Anne sütündeki başlıca immünmodülatörler:** T hücrelerini aktive ede interlökin1- beta, IgA, B hücrelerine dönüşümünü sağlayan transforming growth faktör beta, alfa- tokoferol ve prolaktindir.
- **Alfa tokoferol, beta karoten, askorbik asit** inflamasyonu azaltır.
- **Anti-stafilokokal faktör**

Anne sütünde bulunan bazı faydalı moleküller	
Sekretuar IgA	Spesifik antijen hedefli antienfektif etki
Laktoferrin	İmmünomodülasyon, Demir şelasyonu, Antimikrobiyal etki, Antiadezif, intestinal büyüme için trofik etki
K-Kazein	Antiadhezif etki, bakteriyel flora oluşumu
Oligosakkaritler	Bakteriyel tutunmanın önlenmesi
Sitokinler	Antiinflamatuar etki, epiteliyal bariyer fonksiyonu
Büyüme faktörleri • Epidermal büyüme faktörü • Transforming büyüme faktörü (TGF) • Sinir büyüme faktörü	Yüzey gerilimi sağlanması, intestinal onarım Epiteliyel hücre büyümesini destekler, lenfosit fonksiyonlarını baskılar Nöron gelişimini destekler
Enzimler • Platelet aktivasyon faktörü-asetilhidroksilaz • Glutatyon peroksidaz	Platelet aktivasyon faktörü bloke eder (NEK'I önler) Lipid oksidasyonunu önler

Klinik Bilimler 136. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 089

ANNE SÜTÜNÜN KONTRENDİKE OLDUĞU DURUMLAR

Anne sütünün kontrendike olduğu bebeğe ait sorunlar; galaktozemi, akçaağaç kokulu idrar hastalığı (MSUD) ve fenilketonüridir. Kesin kontraendike olan ve ömür boyunca anne sütünü hiç alamayacak olan tek hastalık Galaktozemidir.

Anne sütünde saptanan enfeksiyöz ajanlar ve emzirme			
Enfeksiyon ajanı	**Anne sütünde saptanır mı?**	**Anne sütü yenidoğanda hastalığa neden olur mu?**	**Maternal enfeksiyon emzirme için kontrendikasyon mudur?**
Bakteri			
Mastit/Staph. aureus	Evet	Hayır	Meme absesi olmadığı müddetçe hayır.
M. tuberculosis - Aktif hastalık - PPD pozitif, AC normal	 Evet Hayır	 Hayır Hayır	 Evet, damlacık yoluyla bulaş veya mastit nedeniyle Hayır
Grup B streptokok	Evet	Evet	Hayır (anne ve bebek uygun antibiyotik tedavisi alıyorsa)
L. monocytogenes	Evet	Evet	Hayır (anne ve bebek uygun antibiyotik tedavisi alıyorsa)
Sifiliz	Hayır	Hayır	Hayır (aktif hastalık varsa, anne ve bebeği tedavi et)
Virus			
Human Herpesvirus-6	Hayır	Hayır	Hayır
HIV	Evet	Evet	Evet (Gelişmemiş ülkeler hariç)
CMV - Term bebek - Preterm bebek	 Evet Evet	 Evet Evet	 Hayır Bebeğin durumuna göre
Hepatit B	Evet	Hayır	Hayır (bebek doğumda aşılanır ve Ig yapılır ise)
Hepatit C ve E	Evet	Hayır	Hayır
HTLV-1 ve 2	Evet	Evet	Evet (Gelişmemiş ülkeler hariç)
Herpes Simpleks	Evet	?	Hayır (meme dokusunda vezikül varsa)
Rubella	Evet	Evet/nadir	Hayır
Rubella aşısı	Evet	Hayır	Hayır
Varisella Zoster	Evet	Hayır	Hayır (bebeğe profilaksi veya Ig ver, lezyonları kapat, bebek lezyonlarla temas etmesin)
Epstein-Barr	Evet	Hayır	Hayır
Parazit			
Toxoplasma gondii	Evet	Evet (1 vaka)	Hayır

Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda özellikle vurguladığımız bir bilgi sınavda neredeyse birebir sorulmuş. '**Ömür boyu anne sütünü kesinlikle alamayacak tek metabolik hastalık galaktozemidir**' ifadesi, doğru cevabı herhangi bir ek yoruma gerek kalmadan doğrudan veriyor

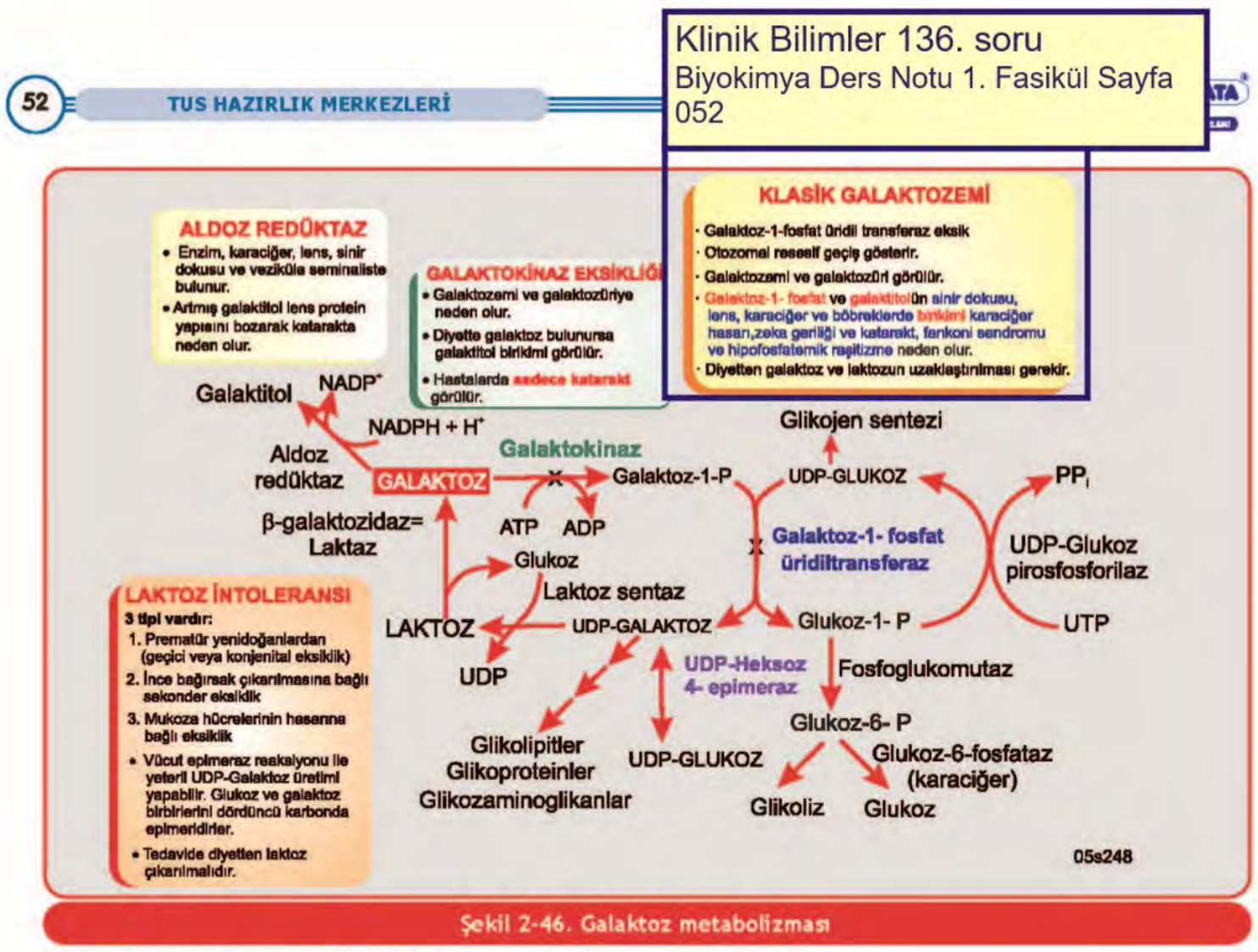
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.Aşağıdaki metabolik hastalıkların hangisinde anne sütü ile beslenme kesin kontrendikedir?

A) Glutarik asidemi tip 1
B) Galaktozemi
C) Tirozinemi tip 2
D) İzovalerik asidemi
E) Homosistinüri

Doğru Cevap:B

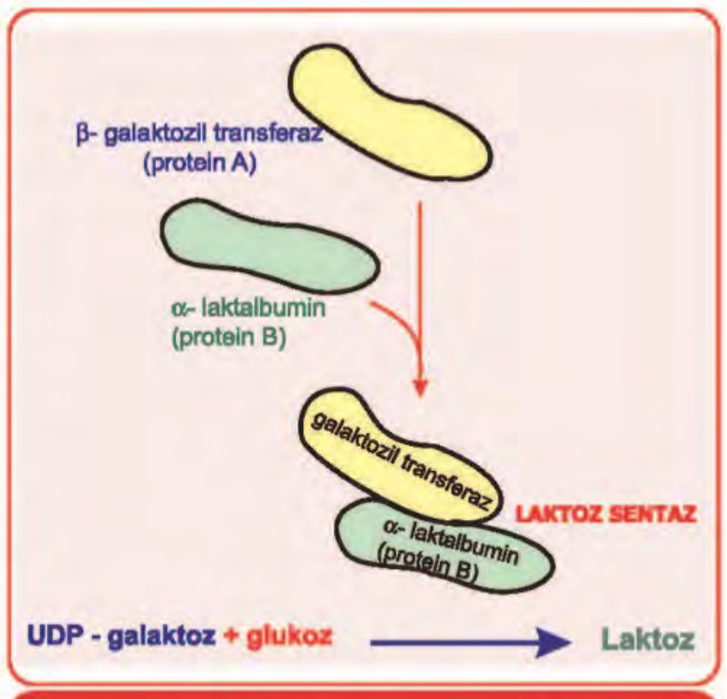
Sütün içinde bulunan galaktozdan kaçınmak galaktozemi tedavisinin ana prensibidir.



Şekil 2-46. Galaktoz metabolizması

LAKTOZ METABOLİZMASI

- Laktoz, **β-galaktozun β1→4 bağı ile glukoza** bağlanması ile oluşan bir disakkarittir.
- Süt şekeri olarak bilinen laktoz, memelilerin çoğunun meme bezlerinde yapılabilir.
- Dolayısıyla **süt** ve **süt ürünleri laktozun** başlıca besinsel **kaynağıdır.**
- **Laktoz intoleransının** başlıca üç tipi vardır:
  - ✓ Prematür yenidoğanlarda geçici veya kalıcı eksikliği
  - ✓ İnce bağırsakların rezeksiyonuna bağlı sekonder eksikliği
  - ✓ Mukoza hücrelerinin hasarına bağlı eksikliği
- Bağırsak hücrelerindeki enzim eksikliğine bağlı olarak diyetsel galaktoz alımı bozulur, ancak vücut **UDP-heksoz 4-epimeraz** enziminin düzenlediği bir reaksiyon ile **UDP-glukoz**dan yeterli miktarda **UDP-galaktoz sentezleyebilir**. Laktoz, galaktozu UDP-galaktozdan glukoza aktaran **laktoz sentaz** tarafından sentezlenir.
- Bu enzim, **protein A** ve **B** olmak üzere iki komponentten oluşur (Şekil 2-47).



Şekil 2-47. Laktoz sentezi

- **Protein A** bir **β-galaktozil transferazdır** ve birçok yerde bulunur. Süt veren meme bezi dışındaki dokularda bu enzim UDP-galaktozu, N-asetil-D- glikozamine aktarılır ve N-bağlı glikoproteinlerin önemli bir yapısı olan **N-asetil laktozamin** sentezler. Buna karşın protein B sadece süt veren meme bezinde bulunur.
- Gebelikten önce ve gebelik süresince meme bezlerinde N-asetil laktozamin sentezlenir.
- **Gebelik boyunca** steroit yapısında olan **progesteronun etkisi** ile **protein B sentezi baskılanır**.
- **Doğumla birlikte progesteron** düzeyinde anlamlı bir **düşüş görülmesi** ve peptit yapısında olan **prolaktin salgılanması** ile **α-laktalbümin (protein B) sentezi uyarılır**.
- Düzenleyici olan **α-laktalbümin**, protein A ile kompleks oluşturur ve N-asetil laktozamin yerine **laktoz sentezi** gerçekleşir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137. On üç aylık erkek hasta sık enfeksiyon geçirme nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden yakınmalarının 6 aylıkken başladığı, 4 kez alt solunum yolu enfeksiyonu için parenteral antibiyotik tedavisi aldığı, anne ve babasının akraba olmadığı ve dayısında da benzer bulgular olduğu öğreniliyor. Tam kan sayımı normal, total IgG 100 mg/dL (N: 345-1.236), IgM 15 mg/dL (N: 43-207), IgA 0,3 mg/dL (N: 14-159) olan hastanın aşılara antikor yanıtının olmadığı belirleniyor. Akım sitometri analizinde $CD19^+$ hücrelerin olmadığı, $CD4^+/CD3^+$, $CD8^+/CD3^+$ ve doğal öldürücü (NK) $16^+/56^+$ hücrelerin normal olduğu saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Selektif antikor eksikliği
B) X'e bağlı agamaglobulinemi
C) Chediak-Higashi sendromu
D) Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi
E) Wiskott-Aldrich sendromu

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İmmün yetmezlik tetkiklerinde bazı önemli ipuçları

- Normal mutlak lenfosit sayısı T hücre defekti olasılığını azaltır
- Normal mutlak nötrofil sayısı lökosit adehzyon defekti, konjenital veya edinsel nötropeni tanılarını dışlar
- Normal trombosit sayısı Wiskott-Aldrich tanısını dışlar
- Howell-Jolly cisimciği olması aspleniyi düşündürür
- Normal eritrosit sedimentasyon hızı sonucu kronik bakteriyel enfeksiyon veya mantar enfeksiyonu olasılığını azaltır

Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.

HUMORAL İMMÜN YETMEZLİK (B HÜCRESİ YETMEZLİKLERİ)

GENEL BİLGİLER

- B hücresi immün yetmezlikleri, immünoglobulinlerin azalmasından, tamamen yokluğuna kadar çeşitli derecelerde olabilir.
- Maternal IgG, gestasyonun 16. haftasından itibaren plasenta yolu ile geçer. Doğumda IgG düzeyi genellikle anneninkinden hafif yüksektir.
- **IgA, IgM, IgD ve IgE ise plasentadan geçemezler.** Bu immünoglobulinler, kordon kanında tespit edilemeyecek kadar düşüktür.
- İlk 4-5 ayda IgG düşer, IgM ve IgA yükselir.
- **CD19-20-21, B hücresine spesifik antijenlerdir.**
- B hücreleri, periferdeki lenfositlerin %10-20'sini teşkil ederler.

B hücre bozukluklarında ortak bulgular

- **Yaşamın 6. ayından sonra anneden geçen antikorların sağladığı pasif immünizasyonun etkisi sona erince semptomlar başlar.**
- **Kapsüllü bakterilerle, tekrarlayan alt ve üst solunum yolu infeksiyonları görülür.**
- Viral enfeksiyonlarla genellikle baş edebilirler. **Fakat canlı polio aşısına bağlı paralizi, Echovirüse bağlı fatal SSS enfeksiyonu olabilir** (Bruton agammaglobulinemisi için geçerlidir).
- İmmünoglobulinler düşüktür.
- İshal ve **Giardia infeksiyonları** sık görülür.
- **Otoimmün hastalık (Çölyak hastalığı) ve malignite riski artmıştır.**
- Büyüme geriliği belirgin değildir.
- Komplikasyon olmazsa yıllarca yaşarlar.

B hücre bozukluklarında tanı testleri

- İmmünoglobulin ölçümü
- **İzohemaglütininler:** Eritrositlerde A ve B grubu polisakkarid antijenlerine karşı oluşan antikorları gösterir. AB kan grubunda olanlarda ve 2 yaş altında bu antikorlar oluşmaz.
- **Tetanoz, difteri, H. influenzae ve pnömokoka karşı antikor titreleri**
- CD19 ve CD20 tayini

Klinik Bilimler 137. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 343

- **Diğer B hücre defektlerinde IVIG tedavisi uygulanır.**

X'E BAĞLI İNFANTİL AGAMMAGLOBÜLİNEMİ (BRUTON HASTALIĞI)

- **Bruton tirozin kinaz** geninde defekt vardır.
- Erkeklerde sık görülür. **İlk 6-9. ayda asemptomatiktir.** Anneden geçen antikorlar tükenince, 6-9. Aylarda, en sık solunum yolu infeksiyonları olmak üzere (tekrarlayan otitis media, bronşit, pnömoni) tekrarlayan ishaller, nadiren de menenjit, dermatit ve bazen de artrit görülür.
- **En sık infeksiyon etkenleri Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae'dır.**
- Tekrarlayan infeksiyonlara karşın çocukta **tonsillerin hipoplazik olması, lenfadenopatinin ve splenomegalinin olmaması ile tanıya yaklaşılır.**

İLGİLİ NOTLAR

Soruyu yaptıracak ve tanıyı koyduracak pozitif bulgulara bir bakalım:

Erkek olması ve dayısında olması: Notta X'e bağlı geçer, erkekte görülür demişiz zaten
Enfeksiyonların 6.aydan sonra başlaması: Notta net yazmışız
Solunum yolu enfeksiyonlarının sık olması: Yine notta yazmışız hem de etken bildirerek
Tüm antikorların ve CD19'un çok düşük olması: Çok net ifade etmişiz

Dolayısıyla bu ve bir sonraki sayfadaki bilgiler Tanıyı çok kolayca koyduruyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137. On üç aylık erkek hasta sık enfeksiyon geçirme nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden yakınmalarının 6 aylıkken başladığı, 4 kez alt solunum yolu enfeksiyonu için parenteral antibiyotik tedavisi aldığı, anne ve babasının akraba olmadığı ve dayısında da benzer bulgular olduğu öğreniliyor. Tam kan sayımı normal, total IgG 100 mg/dL (N: 345-1.236), IgM 15 mg/dL (N: 43-207), IgA 0,3 mg/dL (N: 14-159) olan hastanın aşılara antikor yanıtının olmadığı belirleniyor. Akım sitometri analizinde $CD19^+$ hücrelerin olmadığı, $CD4^+/CD3^+$, $CD8^+/CD3^+$ ve doğal öldürücü (NK) $16^+/56^+$ hücrelerin normal olduğu saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Selektif antikor eksikliği
B) X'e bağlı agamaglobulinemi
C) Chediak-Higashi sendromu
D) Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi
E) Wiskott-Aldrich sendromu

Doğru Cevap: B

Klinik Bilimler 137. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 344

Tanı

- Beş immünoglobulinin belirgin yokluğunun gösterilmesi ile tanıya gidilir. **IgG<100 mg/dL ve CD19 B hücreleri <%2.** Barsak biyopsisi veya lenf bezi biyopsisi tanıya yardımcıdır.
- **Periferik kanda B hücrelerinin azalmış olması, Common variable immün yetmezlikten ayırıcı tanıda en önemli bulgudur.**
- T hücreleri normal veya artmıştır, fonksiyonları normaldir. Viral infeksiyonlara yanıt normaldir. Ancak yine de **canlı viral aşılardan kaçınılmalıdır. Çünkü spesifik antijenlere karşı antikor oluşum yanıtı bozuktur.**

Su çiçeği, kızamık gibi viral infeksiyonlara normal yanıt verirler. Bununla birlikte bu vakalarda, **canlı polio aşısından sonra paralitik poliomiyelit, progresif ensefalit ve fatal seyreden echovirus enfeksiyonları** gelişebilmektedir.

Komplikasyonlar

- **Menenjit**
- **Bronşektazi**
- Kronik akciğer hastalıkları
- Ölümcül seyirli **Echovirus** ve **hepatit enfeksiyonları**
- Sinüzit
- **Büyüme hormonu eksikliği**

Tedavi

- Gamaglobulinlerin ömür boyu yapılması gerekir. Gamaglobulin preparatları genellikle IgG'den zengindir. Az oranda IgM içerirler.

COMMON VARIABLE İMMÜN YETMEZLİK (CVID) VEYA AKKİZ İMMÜN YETMEZLİK VEYA DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK

- Sporadik, OD veya OR kalıtımla geçebilir.
- **B hücrelerinin antikor yapan plazma hücrelerine ve hafıza B hücrelerine dönüşmesinde defekt vardır.**
- **Bulgular ileri yaşlarda ortaya çıkar.** İnfeksiyonlar Brutondan daha hafiftir.
- Selektif IgA eksikliği olanların 1. derece akrabalarında görülme sıklığı artmıştır.
- **Klinik ve laboratuvar olarak en çok Bruton ile karışır ama normal büyüklükte tonsil ve lenf nodları vardır.** %25 hastada **splenomegali** bulunur.
- **Echoviral meningoensefalit** çok nadirdir.
- **Otoimmün hastalıklar sıktır:**
  - Çölyak benzeri sendrom görülebilir
  - Barsaklarda folliküler lenfoid hiperplazi
  - Timoma
  - Alopesia areata
  - Pernisiyöz anemi
  - Hemolitik anemi
  - Gastrik atrofi-aklorhidri
  - Trombositopeni
- **Ayrıca;**
  - Lenfoid interstisyel pnömoni
  - Psödolenfoma
  - B hücreli lenfoma
  - Amiloidozis
  - Nonkazeifiye sarkoidozis benzeri granülomlar (akciğer, dalak, deri ve karaciğerde) görülebilir.
- Malignite ve otoimmün hastalık riski artar.
- **HIV infeksiyonu olanlarda,** CVID geçici veya kalıcı olarak düzelebilir.
- En sık rastlanan komplikasyon, **kronik akciğer** hastalığıdır.
- Ayrıca Anti IgA antikorları pozitif olabilir ve aynı selektif IgA eksikliğinde olduğu gibi, **kan transfüzyonu yapılanlarda veya gamaglobulin alanlarda anafilaksi** görülebilir.

Tanı

- **B hücreleri fenotipik olarak normal olmasına rağmen hipogamaglobülinemi vardır.**
- Serum Ig ve antikor eksiklikleri Bruton'a benzer (tüm Ig'lerin düzeyleri azalmıştır). IgA ve IgM ya hiç yoktur ya da çok azalmıştır.
- Dolaşan B hücre sayıları normaldir ama antijen uyarısı karşısında bu B hücreleri spesifik antikor üretmek için diferansiye olamaz.
- **İzohemaglütininler çok düşük düzeydedir (<1:10).**

Tedavi

- İVİG, antibiyotik

Soruyu yaptıracak ve tanıyı koyduracak pozitif bulgulara bir bakalım:

Erkek olması ve dayısında olması: Notta X'e bağlı geçer, erkekte görülür demişiz zaten
Enfeksiyonların 6.aydan sonra başlaması: Notta net yazmışız
Solunum yolu enfeksiyonlarının sık olması: Yine notta yazmışız hem de etken bildirerek
Tüm antikorların ve CD19'un çok düşük olması: Çok net ifade etmişiz

Dolayısıyla bu ve bir önceki sayfadaki bilgiler Tanıyı çok kolayca koyduruyor.

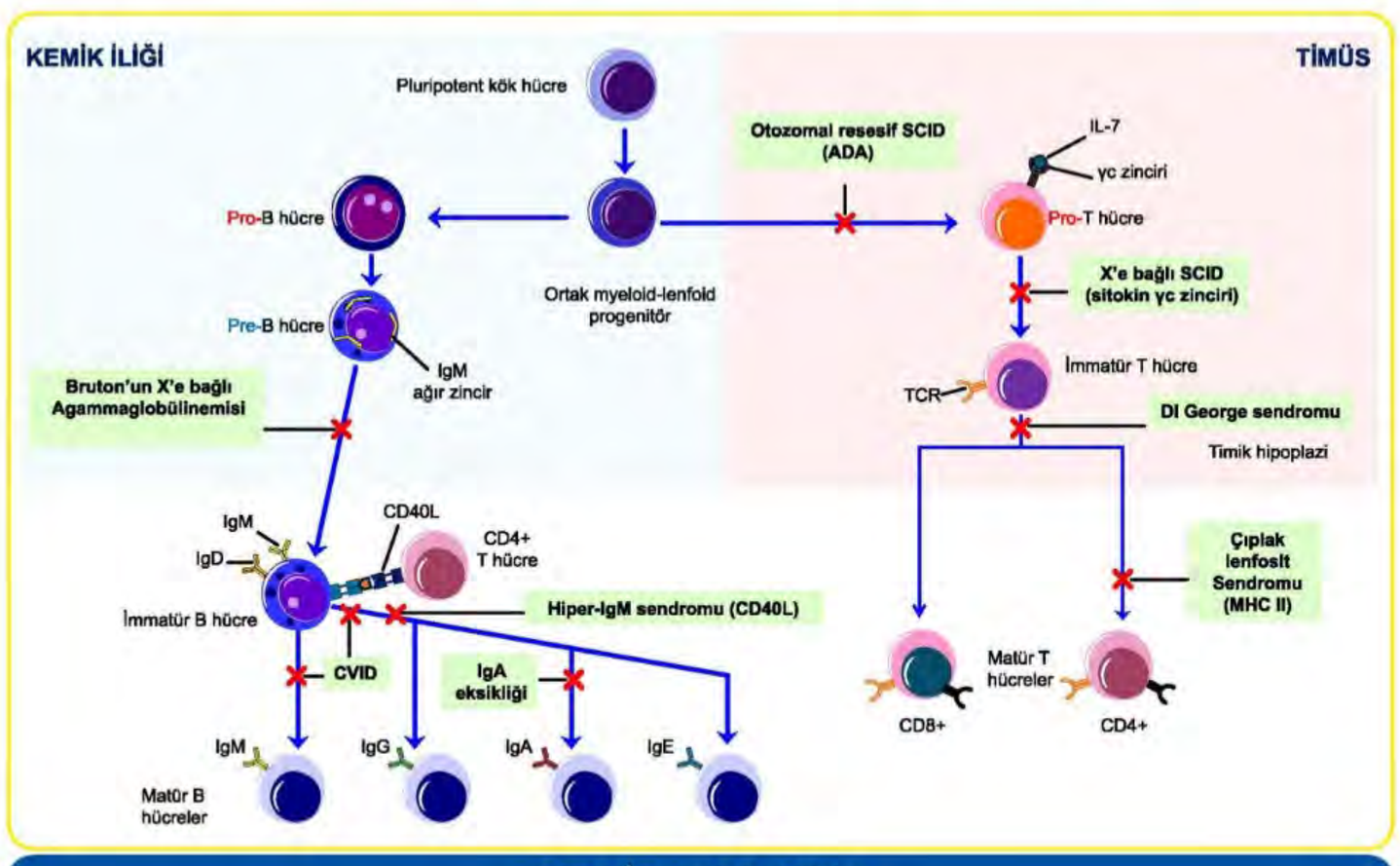
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137. On üç aylık erkek hasta sık enfeksiyon geçirme nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden yakınmalarının 6 aylıkken başladığı, 4 kez alt solunum yolu enfeksiyonu için parenteral antibiyotik tedavisi aldığı, anne ve babasının akraba olmadığı ve dayısında da benzer bulgular olduğu öğreniliyor. Tam kan sayımı normal, total IgG 100 mg/dL (N: 345-1.236), IgM 15 mg/dL (N: 43-207), IgA 0,3 mg/dL (N: 14-159) olan hastanın aşılara antikor yanıtının olmadığı belirleniyor. Akım sitometri analizinde $CD19^+$ hücrelerin olmadığı, $CD4^+/CD3^+$, $CD8^+/CD3^+$ ve doğal öldürücü (NK) $16^+/56^+$ hücrelerin normal olduğu saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Selektif antikor eksikliği
B) X'e bağlı agamaglobulinemi
C) Chediak-Higashi sendromu
D) Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi
E) Wiskott-Aldrich sendromu

Doğru Cevap:B

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SENDROMLARI



Primer İmmün Yetmezlikler

LENFOSİT MATÜRASYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Hastalığı

- **Otozomal resesif ve X'e bağlı** geçiş olabilir. Sıklıkla T hücre defekti ve buna sekonder gelişmiş hümoral defekt izlenir; sonuçta hastalar T ve B hücre fonksionlarında defekt ve lenfopeni ile karakterizedir. **Timus hipoplaziktir.** Lenf nodlarında **germinal merkezler ve parakortikal T hücre alanları boştur.**
- Candida, P.carinii, psödomonas, CMV ve varisella sık etkenlerdir. Etkilenen hastalar ilk 1 yıl içinde fırsatçı enfeksionlar nedeniyle ölür. Ayrıca **belirgin pamukçuk, diaper rash (pişik)** ve gelişme geriliği vardır. Bazı bebeklerde doğumdan hemen sonra **morbiliform rush** (kızamık benzeri) oluşur. Kemik iliği transplantasyonu ve gen tedavisi ile tedavi edilirler.
- **Vakaların %50-60'ı X'e bağlı geçer**. Bu hastalarda IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11 ve IL-15 reseptörlerinde yer alan **ortak γ zincirinde mutasyon** izlenir. Bunların içinde **en önemlisi IL-7** sinyalindeki defekttir. Çünkü bu sitokin immatür T ve B hücrelerin uyarılması ve yaşaması için gereklidir.
- **Otozomal resesif** formdaki ağır kombine immün yetmezlik hastalarının (**Swiss type**) %50'sinde, eritrositler ve

Erkek bebek, maternal antikor çekilmesi sonrası başlayan klinik, dayıda hastalık, Ig sınıflarının tamamının düşük olması. Buz gibi bir Bruton sorusu. Tabi notumuzda madde madde hepsi bulunmakta :)

Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 041

Bruton'un X'e Bağlı Agammaglobülinemisi

- **8-9 aylık** (ilk 6 ay maternal antikorlar korur) **erkek bebeklerde** (nadiren kız) tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ile başlayan; B hücre prekürsörlerinin yetersizliği ile karakterize bir hastalıktır.
- Temel defekt kemik iliğinde **pre-B lenfositlerden matür B hücresi oluşamamasıdır**.
- Bu dönüşümü sağlayan BTK geni **(Bruton tirozin kinaz)** eksiktir.
- Kemik iliğinde normal sayıda pre-B hücresi bulunur, fakat **lenf nodu ve dalakta germinal merkezler yoktur** ve plazma hücresi görülmez **(lenfoid hipoplazi).**
- Kemik iliğindeki pre-B hücrelerinin sitoplazma membranlarında immünglobülin bulunmaz, CD19 ise normal olarak bulunur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137. On üç aylık erkek hasta sık enfeksiyon geçirme nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden yakınmalarının 6 aylıkken başladığı, 4 kez alt solunum yolu enfeksiyonu için parenteral antibiyotik tedavisi aldığı, anne ve babasının akraba olmadığı ve dayısında da benzer bulgular olduğu öğreniliyor. Tam kan sayımı normal, total IgG 100 mg/dL (N: 345-1.236), IgM 15 mg/dL (N: 43-207), IgA 0,3 mg/dL (N: 14-159) olan hastanın aşılara antikor yanıtının olmadığı belirleniyor. Akım sitometri analizinde $CD19^+$ hücrelerin olmadığı, $CD4^+/CD3^+$, $CD8^+/CD3^+$ ve doğal öldürücü (NK) $16^+/56^+$ hücrelerin normal olduğu saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Selektif antikor eksikliği
B) X'e bağlı agamaglobulinemi
C) Chediak-Higashi sendromu
D) Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi
E) Wiskott-Aldrich sendromu

Doğru Cevap: B

42

Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 042

- **Serumda Ig (tüm sınıflar) yoktur; fakat hücresel (T hücreleri) immün fonksiyon normaldir,** bunun sonucunda pek çok viral ve fungal enfeksiyon önlenir.
- **Bakteriyel ajanlar** (Özellikle Streptokok, Stafilokok, H.İnfluenzae), enterovirüsler, giardia, mikoplazma (artrit gelişimine neden olur) enfeksiyonları sıktır.
- Canlı aşı kontraendikedir.
- **Otoimmün hastalık riski artmıştır.**

22q 11 Delesyon Sendromu

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

LENFOSİT AKTİVASYON VE FONKSİYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

- Hetorojen bir hastalıklar grubudur. Konjenital ya da akkiz, sporadik ya da familyal olabilir. Genel özelliği, tüm Ig sınıflarını etkileyen fakat bazen yalnızca IgG'de azalma ile giden **hipo- gammaglobülinemidir.** Bazı olgularda **BAFF ve ICOS mutasyonu** görülür.
- Pek çok olguda B hücre sayısı normal veya artmıştır; antijene cevap olarak prolifere olurlar fakat **plazma hücresine farklılaşma izlenmez (plazma hücresi yok)**.
- **Lenfoid folliküller hiperplaziktir.** Klinik bulgular Bruton ile benzerdir; ancak **20-30'lu yaşlarda** bulgular başlar. Otoimmün hastalık, mide kanseri ve lenfoid malignite riski artmıştır. Cinsiyet ayırımı yoktur.
- **IgA eksikliği ile birlikteliği sıktır.**

İzole IgA Yetersizliği

- **En sık görülen immün yetmezlik tablosudur**. Bazı hastalarda **BAFF reseptöründe mutasyon** saptanmıştır. Çoğu hasta **asemptomatiktir**.
- Serum ve sekretuvar Ig A'nın yokluğu ile karakterizedir. Tekrarlayan **sinopulmoner enfeksiyonlar ve Giardia enfeksiyonuna bağlı** diyare görülür.
- Yaygın değişken immün yetmezlik ve Ig G subgrup eksiklikleri ile birlikteliği sıktır.
- **Kan transfüzyonundan sonra anafilaksiye girerler.**
- **Respiratuvar alerji ve otoimmün hastalıklarla (SLE ve RA gibi)** birlikteliği sıktır.

Hiper IgM Sendromu (Switch tip)

- Hastalık **%70 oranında X'e bağlı geçer** ve **CD 40 ligandı (CD 154)** kodlayan gende mutasyon vardır. Geri kalan hastalarda ise hastalık **OR** geçer. Bu formda ya CD 40 ya da **aktivasyon-uyarılmış citidin deaminaz (AID) enzimi** defektiftir. Bu enzim **Ig değiştirme (swich)** ve **affinite matürasyonu** için gerekli DNA düzenleyici enzimdir.
- Sonuçta T lenfositler B lenfositlere **IgG, A, E yaptıramazlar**, IgM ve IgD yapımı ise artar. Kanda **B ve T lenfosit sayısı normaldir.** Opsonizan IgG antikorların yokluğu nedeniyle **tekrarlayan pürülan enfeksiyonlar** görülür.
- CD 154 makrofaj aktivasyonunda da gerekli olduğu için granülom oluşumu da bozulur.Özellikle **Pneumocystis jirovecii** enfeksiyonlarına eğilim artar.
- IgM antikorları otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni ve nötropeniye neden olabilir.

Hiper IgE (Job) Sendromunda **Th17** mutasyonu görülür bu yüzden **soğuk abseler** (ısı artışı ve kızarıklık yok) vardır. Kronik mukokutanöz kandidiyaza ve derinin bakteriyel enfeksiyonlarına yol açar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138. On yedi yaşındaki erkek hasta nöbet geçirme nedeniyle acil servise getiriliyor. Öyküsünden 2 ay önce depresyon tanısı alarak antidepresan ilaç kullanmaya başladığı öğreniliyor. Postiktal dönemde ve uykuya meyilli olan ergenin muayenesinde; taşikardi, dilate pupiller, miyoklonus, üriner retansiyon ve azalmış bağırsak sesleri saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sempatomimetik sendrom
B) Antikolinerjik sendrom
C) Opiat intoksikasyonu
D) Kolinerjik sendrom
E) Etanol intoksikasyonu

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bilimler 138. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 359

Bilinen zehirlenme sendromları

SENDROM	BULGULAR						Olası toksinler
	Mental Durum	Vital	Pupiller	Bağırsak sesleri	Cilt	Diğerler	
Kolinerjikler	Konfüzyon, koma, fasikülasyon	Bradikardi (taşikardi de görülebilir), kan basıncı ve vücut sıcaklığı tipik olarak normal	Miyozis	Hiperaktif	Diaforetik	Diyare, ürinayon, bronkore, bronkospazm, bulantı, lakrimasyon, salivasyon	Organofosfatlar sinir gazları, Alzheimer ilaçları
Antikolinerjikler	Ajitasyon, deliryum, mırıldanarak konuşma	Hipertansiyon, taşikardi, hipertermi	Dilate	Azalmış	Kuru		Antihistaminikler trisiklik antidepresanlar atropin, şeytanelması, fenotiazinler
Sempatomimetik	Ajitasyon, psikoz deliryum	Hipertansiyon, taşikardi, hipertermi	Dilate	Normal veya artmış	Diaforetik		Amfetamin, kokain, ekstazi, psödoefedrin, kafein, teofilin
Serotonin sendromu	Ajitasyon, konfüzyon, koma	Hipertermi, taşikardi, hipertansiyon veya hipotansiyon (otonomik instabilite)	Dilate	Artmış	Diaforetik	Nöromüsküler hipereksitabilite, klonus, hiperrefleksi (alt ekstremite > üst ekstremite)	Selektif serotonon reuptake inhibitörleri, lityum, monoamin oksidaz inhibitörleri, linezolid, tramadol, meperidin
Salisilatlar	Ajitasyon, konfüzyon, koma	Takipne, hiperpne, taşikardi, hipertermi	Normal	Normal	Diaforetik	Bulantı, kusma, tinnitus, kan gazında primer metabolik asidoz ve primer respiratuvar alkaloz	Aspirin, bizmut, subsalisilat (Pepto-Bismol), metilsalisilatlar
Çekilme	Letarji, konfüzyon, deliryum	Taşikardi, takipne, hipertermi	Dilate	Artmış	Diaforetik		Opioid, sedatif-hipnotik ve etanol çekilmesi (yoksunluğu)
Sedatif-hipnotikler	Somnolans, koma	Solunum depresyonu, kalp hızı normal veya azalmış, kan basıncı normal veya azalmış, vücut sıcaklığı normal veya azalmış	Miyozis	Normal	Normal		Barbitüratlar benzodiazepinler etanol
Opioidler	Deprese, koma	Vital: Solunum depresyonu (karakteristik özellik), bradikardi, hipotansiyon, hipotermi	Pinpoint	Normal veya azalmış	Normal		Metadon, subokson, morfin, oksikodon, eroin vs

Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.

İLGİLİ NOTLAR

Çok net, nokta atışı bir referans daha :)
Hem tüm semptomları yazmışız
Hem de soruda verildiği gibi antidepresanlara bağlı olabileceğini yazmışız
Daha ne olsun :)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138. On yedi yaşındaki erkek hasta nöbet geçirme nedeniyle acil servise getiriliyor. Öyküsünden 2 ay önce depresyon tanısı alarak antidepresan ilaç kullanmaya başladığı öğreniliyor. Postiktal dönemde ve uykuya meyilli olan ergenin muayenesinde; taşikardi, dilate pupiller, miyoklonus, üriner retansiyon ve azalmış bağırsak sesleri saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sempatomimetik sendrom
B) Antikolinerjik sendrom
C) Opiat intoksikasyonu
D) Kolinerjik sendrom
E) Etanol intoksikasyonu

Doğru Cevap:B

Özet bir tablodan nokta atışı referans.

Yaygın Toksidromlar

Klinik Bilimler 138. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 446

Antikolinerjik	**Atropin**, *Datura* türleri, antihistaminikler, antipsikotikler	Mental durum değişikliği, **midriyazis, kuru ve kızarık cilt**, idrar retansiyonu, barsak seslerinde azalma, hipertermi, kuru mukozalar, nöbetler, aritmiler, rabdomiyoliz
Kolinerjik	**Organofosfatlar** ve karbamat insektisitler, kimyasal savaş ajanları (sarin, VX)	**Salivasyon, lakrimasyon, diyaforez, kusma**, idrara çıkma, dışkılama, bronkore, fasikülasyonlar, güçsüzlük, bradikardi, nöbetler,
Ethanolik	Etanol	MSS depresyonu, ataksi, dizartri, etanol kokusu
Ekstrapiramidal	Risperidon, haloperidol, fenotiazinler	Distoni, tortikollis, kas rijiditesi, koreoatetoz, hiperrefleksi, nöbetler
Halüsinojenik	Fensiklidin, psilosibin, meskalin, **LSD**	Halüsinasyonlar, disfori, anksiyete, bulantı, sempatomimetik bulgular
Hipoglisemik	Sülfonilüreler, insülin	Mental durum değişikliği, diaforez, taşikardi, hipertansiyon, dizartri, davranış değişikliği, nöbetler
Opioid	Kodein, eroin, morfin	**Miyozis**, solunum depresyonu, MSS depresyonu, hipotermi, bradikardi
Salisilat	Aspirin, kış yeşili yağı (metil salisilat)	Mental durum değişikliği, **respiratuvar alkaloz, metabolik asidoz**, kulak çınlaması, taşipne, taşikardi, diaforez, bulantı, kusma
Sedatif/hipnotik	Benzodiazepinler, barbitüratlar	MSS depresyonu, ataksi, dizartri, bradikardi, solunum depresyonu
Serotonin	SSRI'lar, MAOI'lar, trisiklik antidepresanlar, amfetaminler	Mental durum değişikliği, hiperrefleksi ve hipertonisite, klonus, taşikardi, diaforez, Hipertansiyon, flushing, tremor
Sempatomimetik	**Amfetaminler, kokain**	Ajitasyon, taşikardi, hipertansiyon, hiperpreksi, diaforez, nöbetler, akut koroner sendrom

Gastrointestinal Dekontaminasyon Yöntemleri: Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

1. Orogastrik Lavaj

- **Endikasyonlar:**
  - Hayatı tehdit eden miktarda toksin alımı (<1 saat) varsa ve emildikten sonra etkili bir tedavi yoksa düşünülebilir
- **Kontrendikasyonlar:**
  - Korozif veya hidrokarbon alımı
  - Korunmasız hava yolu
  - Destekleyici tedavi veya antidot ile iyileşme bekleniyorsa
  - Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar (hipotansiyon, nöbet)

2. Aktif Kömür

- **Endikasyonlar:**
  - Toksik maddenin son 1 saat içinde alımı
  - Maddenin aktif kömür tarafından adsorbe edildiği biliniyorsa ve yararı riske ağır basıyorsa
- **Kontrendikasyonlar:**
  - Toksik olmayan madde alımı
  - Aktif kömür tarafından adsorbe edilmeyen maddeler
  - Korunmasız hava yolu
  - Korozif madde alımı
  - Üst GIS perforasyon ihtimali

3. Total Barsak Yıkama

- **Endikasyonlar (potansiyel):**
  - 60 mg/kg'dan fazla demir alımı + karın grafisinde opasite
  - Hayatı tehdit eden diltiazem veya verapamil alımı
  - Yavaş salınımlı potasyum alımı
  - Kurşun yutulması
  - Semptomatik arsenik trioksit yutulması
  - Yaşamı tehdit eden lityum yutulması

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138. On yedi yaşındaki erkek hasta nöbet geçirme nedeniyle acil servise getiriliyor. Öyküsünden 2 ay önce depresyon tanısı alarak antidepresan ilaç kullanmaya başladığı öğreniliyor. Postiktal dönemde ve uykuya meyilli olan ergenin muayenesinde; taşikardi, dilate pupiller, miyoklonus, üriner retansiyon ve azalmış bağırsak sesleri saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sempatomimetik sendrom
B) Antikolinerjik sendrom
C) Opiat intoksikasyonu
D) Kolinerjik sendrom
E) Etanol intoksikasyonu

Doğru Cevap:B

Aromatik aminler

- Bunlardan en bilineni anilin ve aminonaftalendir. Bunlar boya sanayinde kullanılır.
- Mesane kanseri riskini artırırlar. Ayrıca sakarin de bu gruptadır.

Nitroaromatik bileşikler

- Bu grupta nitrofuran, nitrobenzen, nitroimidazol ve nitrotiofen bulunur.
- Bu maddeler; dizel motorların gazında, fotokopilerin karbon siyahında, gaz yağı ve petrol ürünleri yakan sobalarda bulunmaktadır.
- Bunlardan endüstride kullanılan solventlerde bulunan benzenin lösemi ve lenfoma oluşturduğu gösterilmiştir.

Metal ve mineraller

- Berilyum, kadmiyum, kobalt, arsenik, nikel, kurşun, krom, alüminyum ve titan gibi metallerdir.
- Doğada bulunan ve sanayide kullanılan asbest; akciğer kanseri, plevra ve peritonda malign mezotelyoma oluşturur.

Tütün dumanı

- İçeriğinde bol miktarda polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve nitrozaminler bulunur.

1,3-Butadien

- Lastik sanayinde bol olarak kullanılır. Deneysel olarak kalpte hemanjiyosarkom oluşturduğu gösterilmiştir.

Bitkisel kanserojenler

- Aflatoksin, hepatoma oluşturmaktadır.

Klinik Bilimler 138. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 443

TOKSİK SENDROMLAR

Toksik sendromlar

İlaç grubu	İlaç	Bilinç durumu	Kalp atım sayısı	Kan basıncı	Solunum sayısı	Vücut ısısı	Pupil büyüklüğü	Diğer
Sempatomimetikler	Kokain Amfetamin	Ajitasyon	↑	↑		↑	↑	Tremor Terleme
Antikolinerjikler	Difenhidramin Atropin	Deliryum	↑	↑		↑	↑	İleus Flushing Sıcak kuru deri
Kolinerjikler	Organofosfat	Somnolans Koma			↑		↓	SLUDGE* Fasikülasyon
Opioidler	Eroin Oksikodon	Somnolans Koma	↓		↓		↓	
Hipnosedatifler	Benzodiazepin Barbitürat	Somnolans Koma		↓	↓			
Salisilat	Aspirin	Konfüzyon	↑		↑	↑		Terleme Kusma
Kalsiyum kanal blokörleri	Verapamil		↓	↓				

* SLUDGE: Salivasyon / Lakrimasyon / Ürinasyon / Defekasyon / Gastrik kramplar / Emezis

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

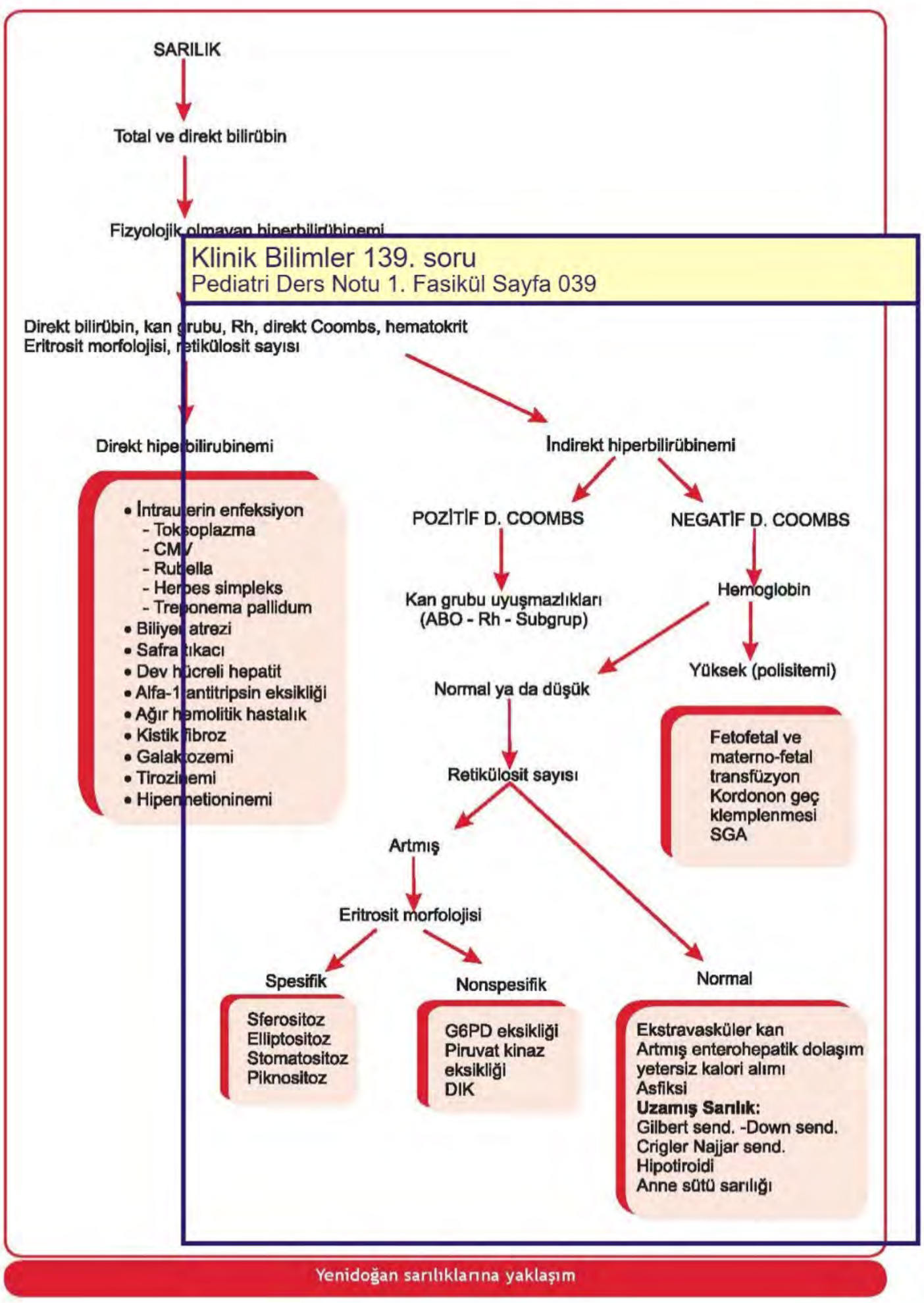
139. Otuz yedi haftalık ve 3.000 gram doğan, postnatal 4. gününde olan kız bebek sarılık nedeniyle getiriliyor. Fizik muayenesinde belirgin ikterik görünüm saptanan bebeğin %16 kilo kaybettiği ve gaitasının hâlen mekonyum şeklinde çıktığı tespit ediliyor. Annenin kan grubu A Rh (+), bebeğin kan grubu 0 Rh (-) saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde total bilirübin 22,5 mg/dL, direkt bilirübin 0,3 mg/dL ve venöz hematokriti %55 bulunuyor; direkt antikor testi negatif ve retikülositi normal olan bebeğin periferik yaymasında özellik saptanmıyor.
Aşağıdakilerden hangisi bu bebekteki indirekt hiperbilirübineminin <u>en olası</u> nedenidir?

A) Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
B) AB0 uyuşmazlığı
C) Artmış enterohepatik dolaşım
D) Maternal-fetal transfüzyon
E) Eritrosit membran defektleri

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)



İLGİLİ NOTLAR

Bu soru notumuzdaki bilginin **basit bir klinik yorumuyla** çözülebiliyor. Notumuzda **yetersiz beslenme, dehidratasyon, kilo kaybı ve gecikmiş bağırsak hareketlerinin** yenidoğanda **hiperbilirubinemi riskini artırdığı;** yetersiz beslenen bebekte bunun enterohepatik dolaşımın artmasıyla ilişkili olduğu özellikle belirtilmişti. Vakadaki **%16 kilo kaybı ve dördüncü günde hâlâ mekonyum çıkışı** bu mekanizmayı işaret ederek doğru cevaba götürüyor.

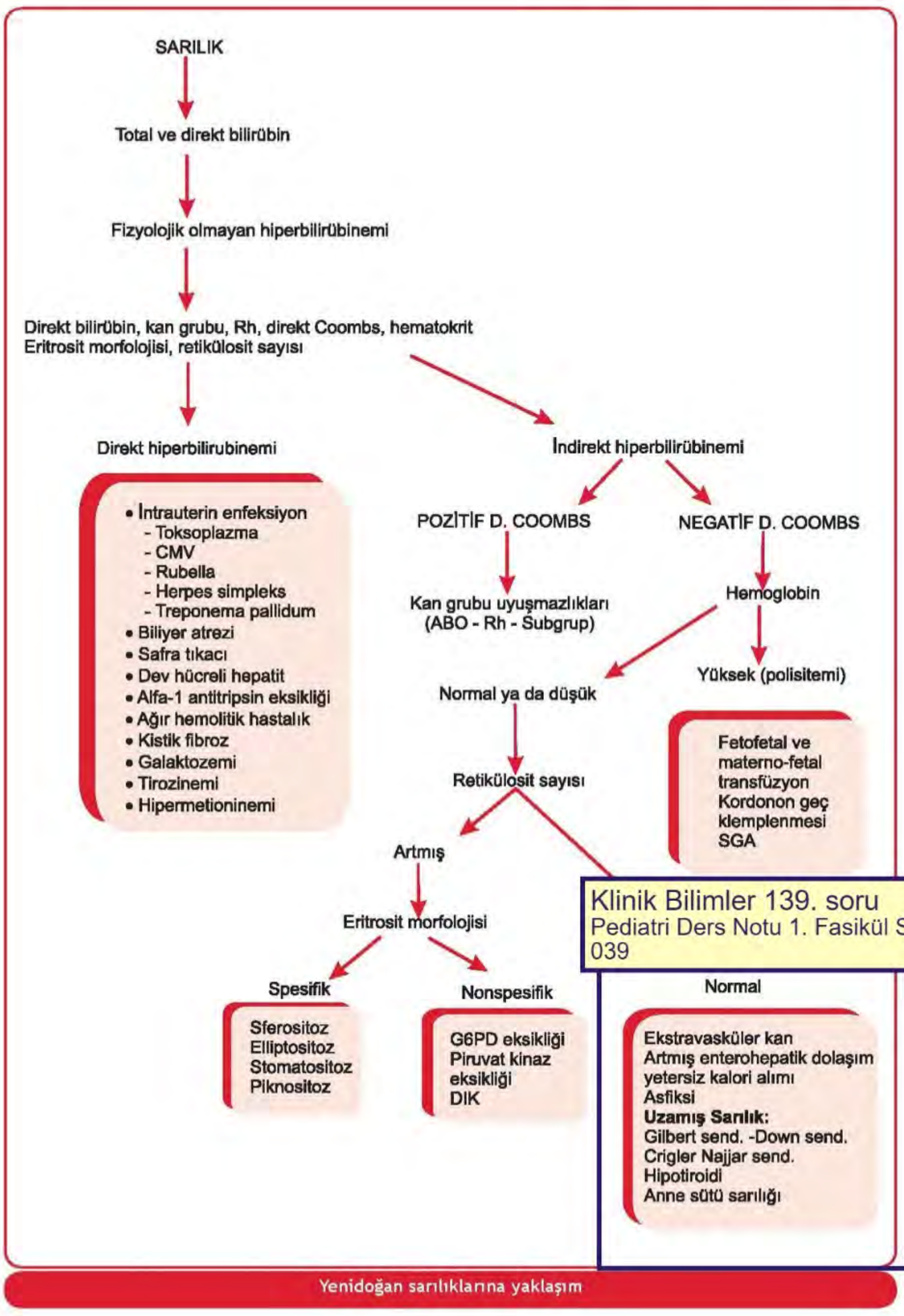
Notumuz şık eleme açısından da güçlü. **ABO uyuşmazlığı** zaten notumuza göre uygun değil. ABO hemolitik hastalığı tipik olarak **annenin O, bebeğin A veya B** olduğu durumda görülür. Burada tam tersine anne **A**, bebek **O** grubudur. Ayrıca hemolitik tabloda retikülositoz beklenirken bu bebekte **retikülosit normal**, periferik yayma normal ve DAT negatiftir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139. Otuz yedi haftalık ve 3.000 gram doğan, postnatal 4. gününde olan kız bebek sarılık nedeniyle getiriliyor. Fizik muayenesinde belirgin ikterik görünüm saptanan bebeğin %16 kilo kaybettiği ve gaitasının hâlen mekonyum şeklinde çıktığı tespit ediliyor. Annenin kan grubu A Rh (+), bebeğin kan grubu 0 Rh (-) saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde total bilirübin 22,5 mg/dL, direkt bilirübin 0,3 mg/dL ve venöz hematokriti %55 bulunuyor; direkt antikor testi negatif ve retikülositi normal olan bebeğin periferik yaymasında özellik saptanmıyor.
Aşağıdakilerden hangisi bu bebekteki indirekt hiperbilirübineminin <u>en olası</u> nedenidir?

A) Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
B) AB0 uyuşmazlığı
C) Artmış enterohepatik dolaşım
D) Maternal-fetal transfüzyon
E) Eritrosit membran defektleri

Doğru Cevap: C



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139. Otuz yedi haftalık ve 3.000 gram doğan, postnatal 4. gününde olan kız bebek sarılık nedeniyle getiriliyor. Fizik muayenesinde belirgin ikterik görünüm saptanan bebeğin %16 kilo kaybettiği ve gaitasının hâlen mekonyum şeklinde çıktığı tespit ediliyor. Annenin kan grubu A Rh (+), bebeğin kan grubu 0 Rh (-) saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde total bilirübin 22,5 mg/dL, direkt bilirübin 0,3 mg/dL ve venöz hematokriti %55 bulunuyor; direkt antikor testi negatif ve retikülositi normal olan bebeğin periferik yaymasında özellik saptanmıyor.
Aşağıdakilerden hangisi bu bebekteki indirekt hiperbilirübineminin <u>en olası</u> nedenidir?

A) Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
B) AB0 uyuşmazlığı
C) Artmış enterohepatik dolaşım
D) Maternal-fetal transfüzyon
E) Eritrosit membran defektleri

Doğru Cevap: C

BPD'den Korunma:

- En önemli faktör akciğer koruyucu ventilasyon (daha düşük basınç, hızlı ekstübasyon, volüm garanti mod kullanımı) stratejileri ve enfeksiyonların önlenmesidir.
- Kafein kullanımı
- Minimal-invaziv yöntemlerle surfaktan verilmesi (invaziv yöntemlere göre riski azaltır)

Tedavi:

- **Diüretikler**
- **Bronkodilatatörler**
- **Steroidler: Nörolojik yan etkileri** nedeniyle sadece ağır pulmoner hastalıkda kullanılmalıdırlar. Özellikle ilk 2 hafta kullanılması önerilmemektedir.
- **Yüksek kalori desteği:** Sıvı alımını azaltan ve kalori gereksinimini sağlayan özel bir diyet gerekir.
- **Palivizumab (Synagis):** Palivizumab, yüksek riskli çocukları, respiratuvar sinsityal virusun (RSV) neden olduğu hastalığın ciddi komplikasyonlarından korumak amacıyla uygulanan (Ayda 1 kez, 15 mg/kg'dan) RSV'ye karşı bir monoklonal antikordur.
- Palivizumab, RSV sezonunun başlangıcından, bitiş dönemine kadar ayda bir uygulanır. Başlangıç ayı ne olursa olsun, ilk dozun uygulandığı bebeklerde maksimum 5 doz olmak üzere tedavi tamamlanır.

Pavilizumab (anti-RSV) endikasyonları;

1. <29 hafta veya <1000 gr doğan bebekler ilk 1 yıl
2. 29-32 hafta doğan bebekler RSV sezonunda <3 ay ise (TND önerisidir Nelson'da yok)
3. 29-32 hafta doğan ve BPD'si olan bebekler ilk 1 yıl, eğer halen solunum desteği ihtiyaçları devam ediyorsa ilk 2 yıl
4. Hemodinamik anlamlı kalp hastalığı olan bebeklerde ilk 1 yıl (AAP), ilk 2 yıl (TND)
   - Siyanotik kalp hastalıkları
   - Asiyanotik ve kalp yetmezliği tedavisi alanlar
   - Pulmoner HT, Kardiyomiyopati, Kalp nakli bekleyenler
   - Operasyona rağmen rezidüel hastalığı kalanlar
5. İmmün yetmezliği olan bebeklerde ilk 2 yıl
6. Solunum yolunda sekresyona neden olan solunum yolunun konjenital anomalisi veya nöromuskuler hastalığı olan bebeklerde ilk 1 yıl

- Nirsevimab da bir diğer monoklonal RSV antikorudur. Riski yüksek bebeklere 8 aydan küçükken yapılması önerilir. Anne gebelikte RSV aşısı olduysa (doğumdan en az 2 hafta önce) yapılmasına gerek yoktur.

YENİDOĞANDA BİLİRUBİN METABOLİZMASI VE YENİDOĞAN SARILIKLARI

- Yenidoğanlarda eritrosit sayısı fazlalığı, eritrosit ömrünün kısa olması (termlerde 45-90 gün, pretermlerde 35-50 gün) nedeniyle daha çok bilirubin ortaya çıkar. Karaciğer enzimlerinin immatür olması nedeniyle de sarılık çok daha sık görülür.

Bilirubinin Metabolizması:

- Hemoglobinin parçalanması ile ortaya çıkan Hem, hemoksijenaz enzimi ile Biliverdine dönüşür. Bu reaksiyonda karbonmonoksit ortaya çıkar. Bu nedenle karbonmonoksit ölçümü biliburin üretimini saptamakta önemlidir.
- Biliverdin biliverdik redüktaz ile indirekt bilirubine dönüştürülür. Suda çözünmeyen bu bilirubin albumine bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde Y ve Z ligandları ile tutulan bilirubin hepatosit içine alınır. Hücre içine girince ligandine

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 032

- Safra ile bağırsağa atılan bilirubin bağırsakta bulunan beta glukuronidaz enzimi ile tekrar indirekt bilirubine dönüştürülür. Tekrar kana emilen indirekt bilirubin tekrar karaciğere taşınarak aynı işlemlerden geçer. Buna da enterohepatik resirkülasyon denir. Dışkı çıkarımını geciktiren tüm durumlar sarılık riskini arttırmaktadır.

- Bilirubinin meydana gelmesindeki ilk reaksiyon Hem'in **hem oksijenaz** enzimi tarafından biliverdine oksitlenmesidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139. Otuz yedi haftalık ve 3.000 gram doğan, postnatal 4. gününde olan kız bebek sarılık nedeniyle getiriliyor. Fizik muayenesinde belirgin ikterik görünüm saptanan bebeğin %16 kilo kaybettiği ve gaitasının hâlen mekonyum şeklinde çıktığı tespit ediliyor. Annenin kan grubu A Rh (+), bebeğin kan grubu 0 Rh (-) saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde total bilirübin 22,5 mg/dL, direkt bilirübin 0,3 mg/dL ve venöz hematokriti %55 bulunuyor; direkt antikor testi negatif ve retikülositi normal olan bebeğin periferik yaymasında özellik saptanmıyor.
Aşağıdakilerden hangisi bu bebekteki indirekt hiperbilirübineminin <u>en olası</u> nedenidir?

A) Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
B) AB0 uyuşmazlığı
C) Artmış enterohepatik dolaşım
D) Maternal-fetal transfüzyon
E) Eritrosit membran defektleri

Doğru Cevap: C

vakada verilen yenidoğanın sarılığı var ve anne bebek kan grupları verilmiş. ABO uygunsuzluğu olması için annenin O kan grubu olması gerekir.
bu nedenle ABO şıkkını işaretlememiz gerekiyor.

- **Bu durumun ortaya çıkması için fetüsten 0.05-0.1 mL kanın anneye geçmesi yeterlidir.** Bu kan geçişi de genellikle doğum sırasında olduğu için, ancak ikinci gebeliğindeki bebek bu antikorlardan etkilenir. Bunun dışında eğer Rh (-) bir kadına daha önceden yanlışlıkla Rh (+) kan verilmiş ise veya gebeliğin erken döneminde bir yaralanma/girişim nedeniyle fetal kan annenin kanına karışmış ise ilk gebelikte de görülebilir.
- **Eğer Rh ile birlikte ABO uyuşmazlığı da varsa** annenin dolaşımına geçen eritrositler doğal olarak annede bulunan anti-A ya da anti-B antikorları tarafından hızla parçalanacağı için Rh antikorları yapımına fırsat kalmaz ve bir sonraki gebelikte sarılık daha **hafif seyreder.**
- **Coombs testi;**
  - ✓ Eritrositlere karşı oluşan antikorları göstermeye yarar.
  - ✓ İndirekt Coombs testine annede, Direkt Coombs testine bebekte bakılır.
  - ✓ İndirekt Coombs tesi plazmada serbest dolaşan antikorları ölçerken, Direkt Coombs testi eritrositlere yapışmış antikorları göstermektedir.
  - ✓ Annede direkt Coombs testi pozitif olamaz, fakat bebekte hem direkt coombs hem de indirekt coombs testi pozitif olabilir. Direkt coombs testi daha değerli olduğu için öncelikle Direkt Coombs testine bakılır.

Antenatal ve Postnatal Profilaksi ve İzlem

- Kendisi Rh negatif ve eşi Rh pozitif olan tüm gebelere, 28-32. gestasyon haftasında ve bebek hala doğmamışsa, 40. haftada indirekt Coombs testi yapılır ve eğer negatif ise **Anti-D immunglobülin (Rhogam) yapılır.**
- Rhogam yapılma şartları; Anne Rh (-), Annede İDC (-), bebek Rh (+) ve Bebek DC (-) olmalıdır. Ayrıca bebekte sarılık olması hemoliz olması da annenin immünize olduğu gösterdiği için Rhogam yapılmaz.
- Rh uyuşmazlığı riski olan durumlarda, annenin duyarlandığını göstermede kullanılan temel test indirekt Coombs testidir. Ancak, annenin etkilendiğini göstermede kullanılan ve şu an tarihsel önemi olan bir diğer test ise, **Kleihauer-Betke testidir. Bu test, fetomaternal kanama olup olmadığı gösterir.** Asit ortamda anne kanına eozin boyası eklenir, parçalanmayan fetal eritrositler koyu boyanırken, anneye ait matür eritrositler parçalanır ve dolayısıyla boyanmaz. Artık bu test ağır akut anemi ile doğan bebeklerde fetüsten anneye kan geçip geçmediğini anlamak için kullanılmaktadır.
- Gerekli profilaksi yapılmamış gebelerde etkilenmiş fetusun izleminde, u**ltrasonografi** hidropsun tanınmasında yardımcıdır.
- Hidrops gelişimi ve hematokritin %30'un altında olması, intrauterin transfüzyon endikasyonlarıdır. O Rh negatif, ışınlanmış, taze ve hematokriti normal eritrosit süspansiyonlarına göre daha yüksek (%75-80) kan kullanılır.

Rh negatif bir kadına anti-D immünglobülinin verilmesi gereken durumlar

1. Rh (+) bebek doğumundan sonra, eğer anne Rh (-) ve indirekt Coombs testi negatif ise, doğumu izleyen 72 saat içinde standart doz 300 mcg (1 mL) verilir.
2. Antenatal kanamaya neden olan terapötik veya spontan düşüklerden, plasenta previa, plasenta dekolmanından sonra,
3. Yanlışlıkla Rh (+) kan transfüzyonu yapılan Rh (-) kadınlarda,
4. Yaşayan çocuk yoksa veya daha önce duyarlanmamış ve indirekt Coombs negatifse, gebeliğin 28-32. haftalarında ve 40. haftaya ulaşmış yenidoğanlarda doğumda

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 035

ABO UYGUNSUZLUĞUNA BAĞLI HEMOLİTİK HASTALIK

- **Yenidoğanlardaki hemolitik hastalıkların en sık nedenidir.** Annenin O, bebeğin ise A ya da B olduğu durumlar, ABO uyuşmazlığı olarak tanımlanmaktadır. Çünkü O kan grubu insanların kanındaki anti-A ve anti-B antikorları Ig G yapısındadır ve plesentayı geçer. A veya B kan grubu insanların kanındaki Anti-A veya Anti-B antikorları Ig M yapısındadır ve plesentayı geçemez.
- A1 antijeninin antikor yapımını uyarıcı etkisi daha kuvvetli olduğu için, bebeğin A grubu olduğu durumlar, B grubundan olanlara göre daha ağır seyreder.
- ABO uygunsuzluğu Rh-Rh'a göre daha hafif seyreder. Bunun nednei Rh antijeni eritrositlere özgü olduğu için anneden geçen tüm antikorlar bebeğin sadece eritrositlerine saldırırken A veya B antijenleri eritrositler dışında başka dokularda da bulunduğu için anneden geçen antikorlar eritrosit dışındaki dokulara da yapışır ve hemoliz daha hafif olur.
- ABO uygunsuzluğunda **Coombs testi pozitif** bulunabilir (%30-50). İndirekt Coombs pozitifliği direkt Coombs testine göre daha sıktır.
- Periferik yaymada **mikrosferositlerin** görülmesi tanıyı destekler.
- Nadiren kan değişimi gerektirecek kadar ağır hemoliz olur.

SUBGRUP UYGUNSUZLUĞUNA BAĞLI HEMOLİTİK HASTALIK

- A, B, O ve Rh (D antijeni) dışında insanlarda başka kan grupları da bulunmaktadır. Bu diğer gruplara subgrup denilmektedir.
- Eğer anne ile bebek arasında Rh (D) veya ABO uygunsuzluğu yokken, bebekte hemoliz/sarılık ortaya çıkıyorsa ve/veya Direkt Coombs testi pozitifliği saptanıyorsa akla subgrup uygunsuzluğu gelmelidir.
- Tanı için anne ve bebekten **subgrup analizi** çalışılmalıdır. Annede negatif bebekte pozitif olan subgruplarda uyumsuzluk olduğundan şüphelenilir.
- En sık görülen subgrup uygunsuzluğu **Kell uygunsuzluğudur.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 140

140. Antenatal takipsiz 34 yaşındaki annenin 39. gebelik haftasında 3.450 gram doğan erkek bebek solunum sıkıntısı nedeniyle serbest oksijen desteği altında yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılıyor. Fizik muayenesinde damağın arka kısmında yarık damak olduğu tespit ediliyor. Klinik olarak kötüleşen bebek entübe ediliyor ve mekanik ventilatöre bağlanıyor. Akciğer grafisinde timus görülmüyor. Postnatal 8. saatinde hipokalsemik nöbet gözlenen bebeğin aile öyküsünden 2 yıl önce doğan kardeşinin Fallot tetralojisi tanısı aldığı öğreniliyor.

Bu bebekte görülebilecek <u>en olası</u> konjenital kalp hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ebstein anomalisi
B) Kesintili aortik ark
C) Atriyal septal defekt
D) Triküspit atrezisi
E) Patent duktus arteriyozus

Doğru Cevap: B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

KROMOZOMAL ANOMALİLER VE KKH

Kromozom anomalilerinin konjenital kalp hastalıkları ile ilişkisi

	Prevelans (%)	Kardiyak patoloji
5p– (Cri du chat sendromu)	25	VSD, PDA, ASD
Trizomi 13 sendromu (Patau sendromu)	90	VSD, ASD, PDA, Ao Koa ve biküspit Ao
Trizomi 18 sendromu (Edward sendromu)	99	VSD, ASD, PDA, Ao Koa ve biküspit Ao
Trizomi 21 (Down sendromu)	50	Endokardiyal yastık defekti (En sık), VSD
Turner sendromu (XO)	35	Biküspit aorta ve aort KoA
Fragil X sendromu	15	Mitral kapak prolapsusu ve Aort kök dilatasyonu

AS, aort stenozu; ASD, atrial septal defekt; aort KoA, aort koarktasyonu; PDA, patent duktus arteriyozus; PS, pulmoner stenoz; VSD, ventrikular septal defekt.

Kardiyovasküler anomalilerle ilişkili önemli sendromlar

Sendrom	Özellik
Marfan sendromu	Fibrillin proteini defekti, Marfanoid vücut görüntüsü, araknodaktili, göğüs ve sırt deformitesi, lens subluksasyonu, **en sık kardiyak defekt MVP**, aort dilatasyonu(en sık ölüme sebep olan aort diseksiyonu) ve aort yetersizliği
Williams sendromu	7q11 mikrodelesyon, ELASTİN proteinini kodlayan gen bozukluğudur, cin-peri yüzü görüntüsü, hafif motor mental retardasyon, idyopatik hiperkalsemi, **supravalvüler aort** ve supravalvüler pulmoner stenozu
Noonan sendromu (Turner-like sendromu)	Turner sendromuna benzer, fakat kromozom anomalisi olmaksızın erkek fenotipte görülebilir. **Pulmoner darlık (displastik kapak)**, ASD, HCMP
Kartagener sendromu	Dynein protein defekti, primer silier diskinezi, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, dekstrokardi, situs inversus

Klinik Bilimler 140. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 192

Nörofibromatozis	**Pulmoner darlık**, aort koarktasyonu, cafe-au-lait lekeler, nörofibromlar, akustik nöroma
DiGeorge sendromu (CATCH 22 sekansı) (velokardiyofasial sendrom)	22q-11 delesyon anomalisi, **konotrunkal kardiyak anomaliler**, aortik ark anomalileri, timik aplazi, T hücreli yetersizlik, hipoparatiroidi, özel yüz görüntüsü
Alagille sendromu	**Periferik pulmoner stenoz**
Friedreich ataksisi	**Hipertrofik kardiyomiyopati**, geç başlangıçlı ataksi, iskelet deformitesi
Homosistinüri	Zeka geriliği, lens subluksasyonu, malar kızarıklık, osteoporoz, araknodaktili, göğüs deformitesi, aorta ve karotislerin medial nekrozu, arteriyel ve venöz tromboz
Glikojen depo hastalığı tip 2 Pompe hastalığı	Büyük dil, hipotoni, hepatosplenomegali, kardiyomegali, EKG'de kısa PR intervali, **hipertrofik KMP**
Karnitin eksikliği	Kalp yetersizliği, kardiyomyopati (dilate, daha nadir hipertrofik kardiyomiyopati)
Müsküler distrofi (Duchenne tipi)	Distrofin protein defekti, paytak yürüyüş, baldır kaslarında hipertrofisi, **dilate kardiyomiyopati**
Uzun QT sendromu Jerwell Lange Nielsen sendromu, Romano Ward sendromu	Doğuştan sağırlık (Romano Ward sendromunda yok), ventriküler aritimiler sonucunda senkop, ailede ani ölüm öyküsü, torsa de point ventriküler taşikardi
Kawasaki hastalığı	Koroner arter anevrizması, miyokard infarktüsü, miyokardit
Retinoik asit embriyopatisi	Konotrunkal anomaliler
Holt-Oram sendromu	ASD, VSD, 1. derece AV blok
Ellis-Van Creveld sendromu (kondroektodermal displazi)	Boy kısalığı, distal kısa ekstremiteler, kısa kostalarla birlikte olan dar toraks, polidaktili, tırnak hipoplazisi, neonatal diş, sık **(%50) geniş ASD, tek atriyum**
Goldenhar sendromu (occuloaurikulo vertebral yelpaze)	Fasiyal asimetri ve hipoplazi, aksesuar kulak dokusu, yarık damak ve dudak, hipoplastik vertebra, kardiyak patoloji VSD, Fallot tetralojisi

İLGİLİ NOTLAR

Hastanın tanısı DiGeorge
Nereden anladık?
Soruda verilen key word'ler:
-timik aplazi, hipokalsemi, disfmorfik bulgu, benzer aile öyküsü (genetik)
Tam net bir şekilde DiGeorge
Ve bakın ne yazmışız: konotrunkal kardiyak anomaliler, aortik ark anomalileri
Kim gibi? Kesintili aortik ark gibi.
Bu kadarı soruyu çok net yaptırsa da ek referans verdik
Hiçbir soru işareti kalmıyor
Onu da mutlaka inceleyin

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 140

140. Antenatal takipsiz 34 yaşındaki annenin 39. gebelik haftasında 3.450 gram doğan erkek bebek solunum sıkıntısı nedeniyle serbest oksijen desteği altında yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılıyor. Fizik muayenesinde damağın arka kısmında yarık damak olduğu tespit ediliyor. Klinik olarak kötüleşen bebek entübe ediliyor ve mekanik ventilatöre bağlanıyor. Akciğer grafisinde timus görülmüyor. Postnatal 8. saatinde hipokalsemik nöbet gözlenen bebeğin aile öyküsünden 2 yıl önce doğan kardeşinin Fallot tetralojisi tanısı aldığı öğreniliyor.

Bu bebekte görülebilecek <u>en olası</u> konjenital kalp hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ebstein anomalisi
B) Kesintili aortik ark
C) Atriyal septal defekt
D) Triküspit atrezisi
E) Patent duktus arteriyozus

Doğru Cevap: B

TELE

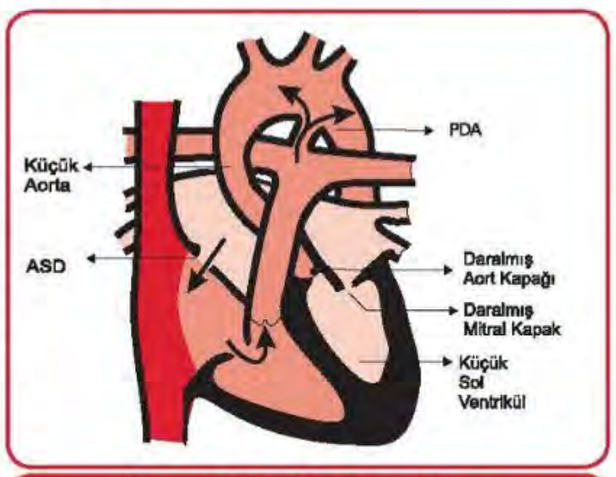
- İlk 1-2 günde kardiyomegali, fizyolojik pulmoner vasküler direncin azalması ile (2.haftadan sonra) **pulmoner vaskülaritede artma** görülür.
- Cerrahi müdahale yapılmaz ise **hızla pulmoner HT** ve **Eisenmenger sendromu** gelişir.

Tedavi

- **Cerrahidir.**
- **PGE1 infüzyonu ihtiyacı olmayan konjenital kalp hastalığıdır.**

HİPOPLASTİK SOL KALP SENDROMU

- **Kalbin sol tarafı total olarak iyi gelişmemiştir.**
- **Sağ taraf ise hipertrofik ve dilate olup, geniş duktus aracılığı ile hem sistemik hem de pulmoner dolaşım sağlanır.**
- **Sistemik dolaşım sadece pulmoner arterden aortaya duktus aracılığıyla geçen kan ile sağlanır.**
- Doğumu izleyen ilk günlerde (PDA kapanınca) dispne, hepatomegali, düşük kardiyak debi gibi konjestif kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkar.
- Duktus daralırsa periferik nabızlar zayıflar. **48. saatten itibaren siyanoz gelişir.**
- Üfürüm genellikle yoktur. **S2 tek ve serttir.**



Hipoplastik sol kalp sendromu

EKG

- Sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ atrial dilatasyon görülür.
- **V5 ve V6'da R dalgalarının amplitüdü azalmıştır.**

TELE

- Kardiyomegali vardır ve **akciğer vaskülaritesi artmıştır.**

Tedavi

- **PGE1** infüzyonu
- **Cerrahi düzeltme:** Norwood prosedürü

Duktus Arteriyozusun Açık Kalması İstenen Durumlar (PGE1 gerekli durumlar)	
Pulmoner dolaşımın sağlanması için	- Pulmoner atrezi - Triküspid atrezisi - Kritik pulmoner stenoz - Ağır Ebstein anomalisi - Ağır PS'li Fallot tetralojisi
Sistemik dolaşımın sağlanması için	- Hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS) - Kritik aort stenozu - İnfantil aort koarktasyonu - Aortik "interruption" (kesintili aortik ark)
	- Büyük arter transpozisyonu (d-BAT)
	eriyozus tip I'de PGE1 endikasyonu yoktur. Hatta bu hastalara PGE1 başlanması

Klinik Bilimler 140. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 218

Konotrunkal kalp anomalileri:

- Fallot tetrolojisi
- Büyük arter transpozisyonu
- Trunkus arteriozus
- Subarteryal ventriküler septal defekt
- Pulmoner atrezi
- Çift çıkışlı sağ ventrikül
- İnterrupted aortik ark

KKH'de AC Vaskülarite Bulguları			
AC grafisinde vaskülarite artmış		AC grafisinde vaskülarite azalmış	
Asiyanotik	Siyanotik	Asiyanotik	Siyanotik
• VSD • ASD • PDA • AVSD • Parsiyel PVDA	• d-TGA • TPVDA • Trunkus arteriyozus • Hipoplastik sol kalp sendromu	• PS	• TOF • Pulmoner atrezi • Triküspid atrezisi • Ebstein anomalisi

İşte bahsettiğimiz ek referans:

Bir önceki referansta ne demiştik?
Konotrunkal kalp anomalileri

Bakın bunlardan biri neymiş?
İnterrupted aortik ark:
Yani soruda verilen
Kesintili aortik ark
Çok net bir şekilde soru yapılıyor

Bu kadar zor bir soruya bile eksiksiz referans sağlayan TUSDATA kesinlikle içten bir alkışı hak ediyor :)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 141

141.Çocuklarda sıvıya dirençli şok tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisinin lusitropik etki göstermesi en olasıdır?

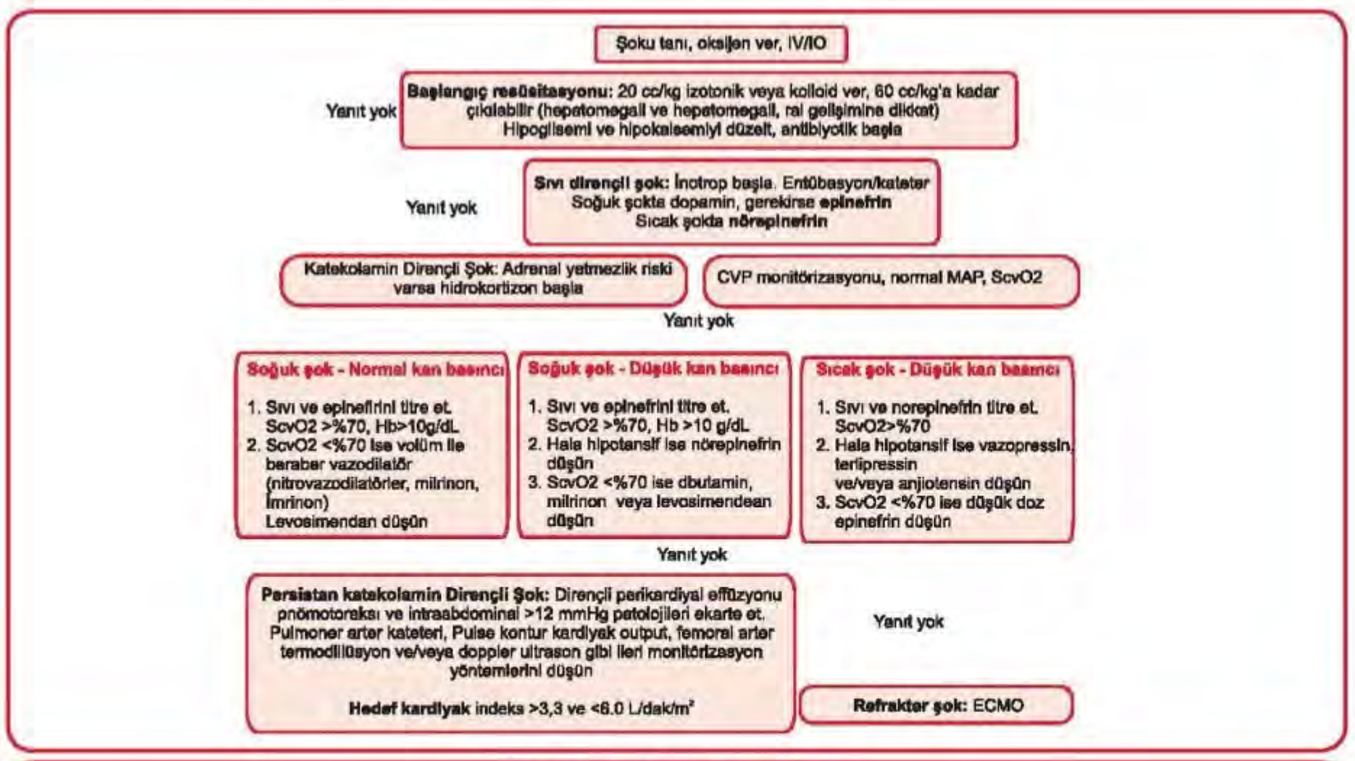
A) Epinefrin
B) Norepinefrin
C) Dopamin
D) Dobutamin
E) Milrinon

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Tedavi: Resüsitasyonun **ABCD** basamağı tüm hastalarda uygulanmalıdır. (**D** basamağı şokta **Dextroz** olup, hipoglisemi ayırıcı tanıda mutlaka hatırlanmalıdır)



Şoklu hastada değerlendirme

- Şokun başlangıç tedavisinde ilk yapılması gereken hastaya **20 mL/kg %0.9 NaCl** (serum fizyolojik) veya **Ringer laktatı** 5-10 dakika içinde hızlı olarak vermektir. 60 saniye içinde veya 3 denemede hastada damar yolu açılamaz ise hastaya **intraosseöz girişim** endikasyonu vardır.
- Hastanın klinik yanıtına göre (taşikardide gerileme, hipotansiyonda düzelme, kapiller geri dolum zamanında kısalma, idrar çıkışında artış veya bilincinde düzelme gibi) hastadaki sıvı bolusları 60-80 ml/kg'a kadar çıkılabilir.
- **Kardiyojenik şokta** sıvı bolusları daha düşük miktarlar ile yapılır (5-10 mL/kg). İnotrop olarak dopamin veya epinefrin başlanabiir. Kardiyak output düzeldiği halde sistemik vasküler rezistans (SVR) artışı nedeni ile perfüzyon bozukluğu ve asidoz devam ediyorsa tedaviye milrinon veya dobutamin veya nitroprussid eklenebilir. SVR'yi arttıran norepinefrin ve vazopressin gibi ilaçlar kullanılmamalıdır.
- Septik şokta ilk bir saat içerisinde kan kültürü alınarak geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır."

ÇOCUKLARDA YANIK YARALANMASINA YAKLAŞIM

- **Yanık yaralanmalarında** uygun triyaj ve tedavi için hasarın yaygınlığı ve derinliğinin değerlendirilmesi gerekir.
- **Birinci derece yanıklar** yalnız epidermisi etkiler ve şişme, eritem ve ağrı ile karakterizedir. Doku hasarı genellikle minimaldir ve bül oluşumu gözlenmez.
- **İkinci derece yanık,** tüm epidermisi etkiler ve çeşitli derecelerde dermal tabakayı içerir (vezikül ve bül oluşumu tipiktir). Yüzeyel bir ikinci derece yanık bu bölgede halen birçok canlı sinir ucu bulunduğundan **aşırı ağrılıdır.**
- **Tam kalınlıkta veya üçüncü derece yanıklar** tüm epidermisi ve dermisi yıkıma uğratır ve hasar gören alanda yeniden çoğalacak epitel hücresi bırakmaz. Yara epitelize olamaz ve yalnız kontraksiyon veya deri grefti ile iyileşebilir. **Ağrı hissinin olmaması** ve kapiller dolumun görülmeyişi sinir ve kapiller elemanların kaybı anlamına gelir.

Şokta kullanılan temel ilaçlar

- **Dopamin:** kontraksiyonları güçlendirir, düşük/orta dozda renal kan akımını arttırır, yüksek dozda vazokonstriksiyon
- **Epinefrin:** kontraksiyonları güçlendirir, kalp hızını arttırır
- **Norepinefrin:** güçlü vazokonstriktör

Klinik Bilimler 141. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 528

- **Milrinon:** kontraksiyonları güçlendirir, periferik vazodilatör, diyastolik fonksiyonu iyileştirir.
- **Diğer vazodilatörler;** nitroprussit, nitrogliserin ve prostaglandin E1

- Resüsitasyonda gereken sıvı hacmi, yanık yüzeyinin derinliği ve yaygınlığının özel vücut yüzeyi skalaları kullanılarak hesaplanır. **Erişkinlerde kullanılan 'dokuzlar kuralı', yalnız 14 yaşından büyük çocuklarda kullanılır.**
- %10'dan az yanık vücut yüzey alanı olan birinci ve ikinci derece yanıklarda tetanoz profilaksisi veya **profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez.** Büller intakt bırakılmalıdır ve basitrasin veya gümüş sülfodiyazin kremle kapatılmalıdır.
- **Buz uygulamasının** skar gelişimi üzerine etkisi yoktur.
- Derin görünen, üçüncü derecede, vücut yüzey alanının %10'dan fazla etkilendiği geniş yanıklarda veya 21 gün içinde iyileşme göstermeyen yaralarda **greftleme** yapmak gerekebilir.

İLGİLİ NOTLAR

Klasik bir bilgi terimsel ifadeyle sorulmuş.. Lusitropi kalbin gevşemesi.. Notumuzda da söylediğimiz gibi diyastolik fonksiyonları iyileştiren ilaç Milrinon !!!

Bu soruya hem pediatri hem de fizyoloji bilgileri kullanılarak referans verilmiştir. Bu referans; pediatri veya fizyoloji özelinde bir referans olarak kabul edilmeyecek, ders notlarımızın total başarısı içinde belirtilecektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 141

141.Çocuklarda sıvıya dirençli şok tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisinin lusitropik etki göstermesi en olasıdır?

A) Epinefrin
B) Norepinefrin
C) Dopamin
D) Dobutamin
E) Milrinon

Doğru Cevap:E

Faz 3 (Yavaş Repolarizasyon)

- L-tipi Ca^{+2} kanalı kapanır ancak **gecikmiş düzeltici** (delayed rectifier) ve **içe doğru** düzeltici (inward rectifier) kanaldan **K^+**un hücre dışına **çıkışı** devam eder.

Faz 4

- **İçe doğru düzeltici** (inward rectifier) kanaldan, **K^+ dışarı** çıkmaya devam eder.

Kalp Kasında Refrakter Periyod

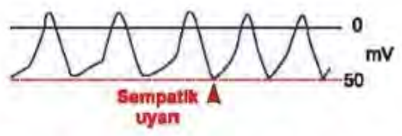
- Kalp kasının daha önce uyarılmış bir bölgesi yeni bir uyarı ile **tekrar uyarılamaz** (**Refrakter period**).
- Na kanalı dış kısmında aktivasyon (m), iç kısmında inaktivasyon kapısı (h) olup istirahat halinde m kapısı kapalı, h kapısı açıktır. **Faz 0**'ın **başı**nda **m kapısı açılır** ve **Na^+ içeri** girer. Faz 0 sonunda **h kapısı kapanır**. **h** kapısı **Faz 3**'ün **orta**sına **kadar kapalı kalır**. Bu durum **refrakter dönemi** oluşturur. Böylece kalp kası **tetanize olmaz**. Ventrikül tetanize olsaydı gevşeme gecikir ve ventrikül kan ile dolamazdı.
- **Faz 3 orta**sında **h açılır**, **m kapanır** ve rölatif refrakter periyod başlar. Kardiomyosit yeni bir uyarana yanıt vermeye başlar. Bir hücrede **refrakter peryod** ne kadar **kısa** ise hücre o kadar **sık uyarılabilir**.
- Kalpte **refrakter periyod**un **en uzun** olduğu yer, **Purkinje** lifleri, sonra da **ventrikül kası**dır.
- Ventrikül kasında refrakter period 250 ms kadar olup, AP'nin süresi kadardır.
- Ek olarak 50 ms **rölatif refrakter** periyod olup bu sürede kası **uyarma normalden** daha **zor**dur. Bu durumda **prematür kasılma** oluşabilir.
- Atriyum kası refraktör periodu 150 ms olup ventrikülden daha kısadır.
- Kalp kasında aksiyon potansiyelinin süresi, kasılmanın süresini belirler. Bu süre, atriyum kasında 200 ms ve ventrikül kasındaki 300 ms kadardır.

Kalpte Otonom Etki

- **Kronotropi: Kalp hızı** üzerine olan etki olup primer olarak **SA nod** üzerine olan etkidir.
- ner olarak **AV nod** üzerine olan etkidir.
- ki olup **intraselüler Ca^{+2} miktarıyla** ilişkilidir.
- rine olan etkidir.
- **Lusitropi: Kalbin gevşemesi**
- **Sempatik** deşarj **pozitif kronotropik, dromotropik, inotropik, lusitropik, batmotropik** etkilidir.
- **Parasempatik** deşarj **negatif kronotropik, dromotropik, inotropik, lusitropik, batmotropik** etkilidir.

Klinik Bilimler 141. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 149

Sempatik Uyarı (Adrenalin)



- **If Na** kanalından **Na^+ akımı**nı **artırıp pacemeker potansiyel**ini hızlandırıp **taşikardi** oluşturur.
- Potasyum kanal geçirgenliğini azaltarak hücreleri hipopolarize eder ve daha sık uyarı çıkmasına neden olur.
- **Katekolamin**ler **Beta-1 adrenerjik** reseptörler üzerinden etki edip intraselüler hücre içi cAMP düzeyini ve hücreye Ca girişini artırıp (+) inotrop etki oluşturur. Bu etki **nonspesifik beta blokör propranolol** ile engellenir.
- Glukagon intraselüler cAMPyi artırıp, tiroksin, teofilin, kafein cAMP yıkımını inhibe edip bu etkileri oluşturur.
- Sempatik deşarj koroner kan akımını artırır. Ancak **kalp hızı** ve **kasılma gücü**nü artırdığı için O_2 ihtiyacını artırır ve **rölatif kan akımı yetmezliği** ortaya çıkar. (Sempatik sistem **indirekt etki**)

Parasempatik Uyarı (Vagal Uyarı, Ach Salınımı)



- SA nod hücrelerinin **K^+ iletkenliğ**ini artırıp membranı hiperpolarize eder. Böylece **If Na^+** kanalı ve **T tipi Ca^{+2} kanalı**nın açılması yavaşlar, **prepotansiyel**in **eğim**ini **azalır**. Sonuç **bradikardi**dir.
- **Atriyum kası**nda **M2** reseptörü uyararak **Ach hücreye Ca^{+2}** girişini **azaltıp** (-), K+'un hücre dışına çıkışını artırarak (hiperpolarizasyon) **kasılma gücü**nü ve **uyarılabilir**liği **azaltır**. Atropin parasempatik blokördür.
- **Ventrikül**lerin **parasempatik** innervasyonu **yok** denecek kadar azdır. Ancak SA Nod yavaşlayıp, atrium kasılma gücü de azalınca, ventrikül pompalama gücü dolaylı olarak %50 kadar azalır.
- Ca^{+2} kanal blokörü (**Verapamil**, Diltiazem) AP'nin amplitüd ve süresini kısaltıp **kasılma gücü**nü **azaltır**.
- **Kuvvetli vagal** uyarı SA noddan uyarı çıkış hızı ve AV noddan uyarının geçiş hızı azaltılarak kalp 5-20 sn durabilir. Bu durumda **atriyum SA nod ritmi** ile **ventrikül** ise **Purkinje ritmi** ile (15-40 atım/dk) çalışmaya başlar (**AV tam blok** ya da **ventriküler escape**)

Lusitropi kavram olarak kalbin **gevşemesi** yani **diastolü** olup, diyastolü güçlendiren ilaç sorgulanmaktadır.

Bu soruya hem pediatri hem de fizyoloji bilgileri kullanılarak referans verilmiştir. Bu referans; pediatri veya fizyoloji özelinde bir referans olarak kabul edilmeyecek, ders notlarımızın total başarısı içinde belirtilecektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142. Altı yaşındaki erkek hasta ani başlayan kalça ağrısına bağlı yürümede güçlük çekme şikâyetiyle getiriliyor. Travma ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın 1 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Boy ve vücut ağırlığının 50 persentilde olduğu hesaplanıyor. Fizik muayenesinde güç kaybı saptanmayan hastanın kalça hareketlerinin kısıtlı olduğu ve antaljik yürüdüğü tespit ediliyor. Diğer muayene bulguları normal olan hastanın tam kan sayımı parametreleri ve akut faz reaktanları normal sınırlarda saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Septik artrit
B) Toksik sinovit
C) Akut romatizmal ateş
D) Guillain-Barré sendromu
E) Femur başı epifiz kayması

Doğru Cevap: B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

JIA'da Komplikasyonlar:

- **Makrofaj aktivasyon sendromu (hemofagositoz):** Bağ dokusu hastalıkları arasında, **çocuklarda bu duruma en çok yol açan hastalık sistemik JİA'dır. SLE** ve **Kawasaki'ye** sekonder de gelişebilmektedir. Pandemiyle hayatımıza giren bir diğer sebep ise **MIS-C'dir**;

Tedavi:

- Yüksek doz metilprednizolon, siklosporin veya anakinra

Makrofaj aktivasyon sendromu (hemofagositoz)

Laboratuvar kriterleri	Klinik kriterler	Histopatalojik kriterler	Sistemik juvenil idiyopatik artritte MAS tanı kriterleri:
1. Sitopeni 2. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk 3. Hipofibrinojenemi 4. Sedimentasyon düşüklüğü 5. Hipertrigliseridemi 6. Hiperferritinemi 7. Hiponatremi 8. Hipoalbüminemi 9. Artmış sCD25 ve sCD163	1. Düşmeyen persistan (>38°C) ateş 2. Hepato/splenomegali 3. Lenfadenopati 4. Hemorajiler 5. Nörolojik bulgular (baş ağrısı, koma, letarji, nöbet gibi)	1. Kİ aspiratında hemofagositozun görülmesi 2. Kİ'de artmış CD163 boyanması	• Serum ferritin >684 ng/mL ve • Aşağıdakilerden 2 tanesi: • Trombositopeni (≤181 × 10⁹/L) • Karaciğer enzim yüksekliği (AST >48 U/L) • Hipertrigliseridemi (>156 mg/dL) • Hipofibrinojenemi (≤360 mg/dL)

Nelson Textbook of Pediatrics. 22. edition, page 1478, table 196.6 kaynağından faydalanılmıştır.

- **Ortopedik komplikasyonlar:** Skolyoz, kırıklar ve eklem deformiteleri, bacak boyunda kısalma
- **Osteopeni** (IL-6 ve TNF-alfa artışına bağlı)

JIA'da Ayırıcı Tanı:

Spondiloartropatilerin karekteristik özellikleri

Bulgu	Jüvenil Ankilozan Spondilit	İnflamatuar Bağırsak Hastalığı	Jüvenil Psöriatik Artrit	Reaktif Artrit
Entesit	+++	+	+	++
Aksiyal artrit	+++	++	++	+
Periferik artrit	+++	+++	+++	+++
HLA-B27	+++	++	+	+++
ANA	–	–	++	–
RF	–	–	–	–
Müköz membran	–	+	–	+
Cilt	–	+	+++	+
Göz	+	+	+	+
GİS tutulumu	–	++++	–	+++

Nelson Textbook of Pediatrics. 22. edition, page 1483, table 197.1 kaynağından faydalanılmıştır.

Seronegatif Spondiloartropatiler

- Juvenil ankilozan spondilit
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Psöryatik artrit
- Reaktif artrit (üretrit, iridosiklit ve

Klinik Bilimler 142. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 504

Reaktif Artritler

- ARA
- Reaktif artrit (Shigella, Salmonella, Yersinia, Chlamydia veya meningok gibi ajanlarla oluşan genitoüriner veya gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına sekonder artritler.
- Serum hastalığı
- Kalçanın toksik sinoviti
- Postimmünizasyon

İLGİLİ NOTLAR

Toksik sinovitin klasik vaka özellikleri notumuzda ayrıntılı biçimde anlatılmamış olmakla birlikte notumuzda **toksik sinovitin reaktif artrit nedenleri arasında yer aldığı** ve dolayısıyla **enfeksiyon öyküsü sonrası gelişen eklem ağrısı ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiği** özellikle belirtilmiş.
Ek olarak notlarımızda diğer **4 şıkkın bu hasta için neden en olası tanı olamayacağını** gösteren bilgiler mevcut olup, diğer şıklar ekarte edilerek doğru cevaba ulaşılabilir.

Bu soruya hem pediatri hem de küçük stajlar bilgileri kullanılarak referans verilmiştir. Bu referans; pediatri veya küçük stajlar özelinde bir referans olarak kabul edilmeyecek, ders notlarımızın total başarısı içinde belirtilecektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142. Altı yaşındaki erkek hasta ani başlayan kalça ağrısına bağlı yürümede güçlük çekme şikâyetiyle getiriliyor. Travma ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın 1 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Boy ve vücut ağırlığının 50 persentilde olduğu hesaplanıyor. Fizik muayenesinde güç kaybı saptanmayan hastanın kalça hareketlerinin kısıtlı olduğu ve antaljik yürüdüğü tespit ediliyor. Diğer muayene bulguları normal olan hastanın tam kan sayımı parametreleri ve akut faz reaktanları normal sınırlarda saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Septik artrit
B) Toksik sinovit
C) Akut romatizmal ateş
D) Guillain-Barré sendromu
E) Femur başı epifiz kayması

Doğru Cevap:B

Guillain-Barré, notumuzda enfeksiyon sonrası gelişebileceği belirtilse de temel bulgular **alt ekstremitelerden başlayan güçsüzlük ve simetrik refleks kaybıdır**. Vakada özellikle **güç kaybı olmadığı** söylenerek bu seçenek dışlanabilir

Bu soruya hem pediatri hem de dahiliye bilgileri kullanılarak referans verilmiştir. Bu referans; pediatri veya dahiliye özelinde bir referans olarak kabul edilmeyecek, ders notlarımızın total başarısı içinde belirtilecektir.

Tanı

- Miyastenia Gravis'de elektromiyografi **(EMG)**, kas biyopsisinden daha özgün tanı koydurucudur. **Tekrarlayıcı sinir uyarımına azalan yanıt** görülür. Motor sinir ileti hızı normal kalır.
- Miyastenia gravis için klinik bir test, kısa etkili bir kolinesteraz inhibitörünün genellikle de IV **edrofonyum kloridin** verilmesidir. Edrofonyum klor verilince pitozis ve oftalmopleji, birkaç saniye içinde düzelir ve diğer kaslarda yorulma azalır. Edrofonyumun <2 yaş bebeklerde kullanılması önerilmez. 2 yaşından küçük hastalarda test prostigmin metilsülfat (neostigmin) ile intramusküler uygulama ile yapılır. Prostigminin ventriküler fibrilasyon yapıcı etkisi nedeniyle IV yapılması önerilmez.
- Plazmada anti-Ach antikorları bakılabilir ancak her zaman gösterilmez. Myastenia graviste serum kreatin kinaz (CK) düzeyleri normaldir. Kalp tutulumu yoktur, EKG bulguları normaldir.

Tedavi

- **Pridostigmin** ve **neostigmin**
- Kortikosteroid
- **İntravenöz immünoglobulin (IVIG)**
- Plazmaferez ve timektomiden bazı hastalar yarar görmüştür.
- Timektomi en çok serumda yüksek titre anti-Ach reseptör antikorları bulunanlarda ve semptomların süresi <2 yıl olanlarda etkilidir. Konjenital veya ailesel miyastenia gravis olanlarda etkisizdir.
- **Timektomi endikasyonları:**
  - İlaca yanıt vermeyen vakalarda ve ilacın yan etkilerinin atropin ile kontrol altına alınamadığı durumlarda,
  - Hasta günlük aktivitelerini yapamayacak kadar güçsüz ise,
  - Hasta bulber ya da respiratuvar belirtiler gösteriyorsa, steroid tedavisi veya timektomi yapılır.
- Tedavi edilmediğinde miyastenia gravis genellikle ilerleyicidir ve solunum kası tutulumu ve aspirasyon riski sebebiyle yaşamı tehdit edebilir. Miyastenia gravisi olan çocuklar süksinilkolin ve pankuronyum gibi nöromusküler bloke edici ilaçları tolere edemezler ve tek bir doz sonrasında haftalar boyunca paralize olabilirler. Ayrıca bazı antibiyotikler miyasteniyi artırabilir (gentamisin ve diğer aminoglikozidler).

PERİFERİK NÖROPATİLER

- **Çocukluk çağında sık görülen periferik nöropatiler** Guillain-Barré sendromu ve herediter motor duyusal nöropatidir.

Klinik Bilimler 142. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 164

GUILLAIN-BARRE SENDROMU

- Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, solunum yolu infeksiyonu (Mycoplasma pneumoniae), gastrointestinal infeksiyonları (özellikle **Campylobacter jejuni** ve nadiren H.pylori), EBV, CMV, H.influenzae infeksiyonlarını, Lyme hastalığını veya meningokok serotip C, kuduz, influenza ve oral polio aşılaması takiben ortaya çıkan, esas olarak motor nöronları, bunun yanında duyusal ve otonom sinirleri tutan, alt ekstremitelerden başlayan güçsüzlük ve simetrik refleks kaybı ile karakterize bir nöropatidir.
- Genellikle aksonal tipinden sorumlu tutulan antikorlar; **Anti-GD1a ve Anti-GM1'dir.**

Klinik bulgular

- **Güçsüzlük genellikle alt ekstremitelerde başlar ve progresif olarak gövde, üst ekstremiteler ve son olarak bulber kasları tutacak şekilde ilerler.** Bu ilerleme şekline, "Landry asendan paralizisi" adı verilir.
- Simetrik derin tendon refleksi (DTR) kaybı, duyu kaybı, güçsüzlük vardır. Otonomik sinir disfonksiyonu sonucu hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, aritmi, idrar retansiyonu, terleme olur.
- Proksimal ve distal kaslar görece **simetrik** olarak tutulur ancak hastaların nadiren asimetri bulunur.
- Etkilenen çocuklar irritabıldır. Güçsüzlük ilerleyerek yürümeyi istememe veya yürüyememeye, daha sonra flask tetraplejiye ilerleyebilir. Bazı vakalarda paresteziler oluşur.
- **Bulber tutulum**, vakaların yaklaşık yarısında görülür ve en son tutulan kısımdır. Papil ödem bazı vakalarda görülse de görme bozukluğu klinik olarak belirgin değildir. Solunum yetmezliği gelişebilir. Disfaji ve yüzde güçsüzlük, solunum yetmezliğinin öncül belirtileri olabilir. Fasiyal sinirler tutulabilir.

Guillian-Barré sendromu ile poliomiyelit arasındaki önemli farklar

	Poliomiyelit	Guillain-Barré
Viral etken	Polioviruslar	Spesifik bir etken izole edilememiştir
Ateş	Belirgindir	Hafif veya yok
Meningeal bulgular	(+)	Genellikle negatif
Paralizi	Asimetriktir, desendan yayılır	Simetriktir, asendan yayılır
Duyu kusuru	(-)	(+)
BOS	Pleostoz (20-500 hücre) ve protein yüksekliği	Albüminositolojik disosiyasyon
EMG	Sinir iletimi normal	Sinir iletim hızlarında azalma
Kas atrofisi	Belirgin	Hafif
Prognoz	Kötü	İyi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142. Altı yaşındaki erkek hasta ani başlayan kalça ağrısına bağlı yürümede güçlük çekme şikâyetiyle getiriliyor. Travma ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın 1 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Boy ve vücut ağırlığının 50 persentilde olduğu hesaplanıyor. Fizik muayenesinde güç kaybı saptanmayan hastanın kalça hareketlerinin kısıtlı olduğu ve antaljik yürüdüğü tespit ediliyor. Diğer muayene bulguları normal olan hastanın tam kan sayımı parametreleri ve akut faz reaktanları normal sınırlarda saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Septik artrit
B) Toksik sinovit
C) Akut romatizmal ateş
D) Guillain-Barré sendromu
E) Femur başı epifiz kayması

Doğru Cevap:B

Deri altı nodülleri

- Sıklıkla kronik kardite eşlik eder. Eklemlerin **ekstensör** yüzünden derinin hemen altında 0,5-1 cm çapında sert, **ağrısız**, kola yca hareket edebilen nodüllerdir. Daha çok el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, oksipit kemiği ve vertebralar üzerinde palpe edilir. Hemen kaybolabilir ya da haftalarca sürebilir.

Eritema marginatum

- Gövde de bazen kollarda, etrafı koyu pembe, ortası beyaz harita çizgilerini andıran, kaşıntısız, çabuk şekil değiştirip, çabuk kaybolan deri döküntüleridir. Yüzde gelişmez.

Laboratuvar bulguları

- **Sedimantasyon hızı artmıştır.** 60-120 mm/saate çıkabilir. Sedimentasyon hem hastalığın tanısında bir minör kriter hem de tedavinin başarısını takipte kullanılır.
- **CRP pozitiftir. Lökositoz** vardır.
- EKG'de **PR mesafesi uzamıştır** (>0,20 sn). **En sık saptanan EKG bulgusudur.**
- Streptokok enfeksiyonunun geçirildiğini destekleyen **antistreptolizin O (ASO)** titresi artmıştır. ASO titresi streptokoksik enfeksiyondan 1 hafta sonra artmaya başlar, 3-5 hafta sonra en yüksek düzeye çıkar. 6-12 ayda infeksiyon öncesi seviyeye döner.

Klinik Bilimler 142. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 222

Tanı ve Tanı Kriterleri (Revize Edilmiş Jones Kriterleri - 2015**)**

Majör bulgular	
Düşük riskli topluluklar*	**Yüksek riskli topluluklar**
• Kardit (klinik ve/veya subklinik**) • Artrit (sadece poliartrit) • Kore • Eritema marginatum • Deri altı nodülleri	• Kardit (klinik ve/veya subklinik**) • Artrit (monoartrit veya poliartrit veya poliartralji***) • Kore • Eritema marginatum • Deri altı nodülleri
Minör bulgular	
Düşük riskli topluluklar	**Yüksek riskli topluluklar**
• Poliartralji • Ateş (≥38,5°C) • Sedimentasyon ≥60mm/sa ve/veya CRP ≥3mg/dL • EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit majör bulgu değilse)	• Monoartralji • Ateş (≥38°C) • Sedimentasyon ≥30mm/sa ve/veya CRP ≥3mg/dL • EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit majör bulgu değilse)

* Düşük riskli topluluklarda okul çağı çocuklarında ARA sıklığı ≤2/100 000, tüm yaşlarda romatizmal kalp hastalığı ≤1/1000
** Subklinik kardit ekokardiyografide tanı alan valvülit
*** Poliartralji yüksek risklilerde diğer nedenler dışlanırsa majör bulgu kabul edilir. Eklem bulguları aynı hastada ya majör ya da minör bulgu kabul edilir.

Destekleyici Bulgular

- Yakında geçirilmiş kızıl infeksiyonu
- Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üremesi
- ASO ve diğer streptokok antikor titrelerinin artması

* **Modifiye 2015 Jones kriterlerine göre:**

1- İlk atak ARA tanısı: İki majör veya bir majör, iki minör

2- Tekrarlayan atak ARA tanısı: İki majör veya bir majör, iki minör veya **üç minör (yüksek riskli toplumlarda) ve bunların yanı sıra streptokok enfeksiyonunun varlığını gösteren bir bulgu ile ARA tanısı konulur.**

* **Kore ve kronik karditte destek bulgusu aranmaz.**

Tedavi

Tedavide üç ana ilke vardır.

Notumuzda ARA'nın GABHS farenjitinden sonra geliştiği ve Jones kriterlerinde artrite ek olarak **ateş/CRP-ESR yüksekliği gibi inflamatuvar bulguların** değerlendirildiği anlatılıyor. Bu vakadaki **tamamen normal akut faz yanıtı** ARA'yı elememize yardımcı oluyor.

Bu soruya hem pediatri hem de dahiliye bilgileri kullanılarak referans verilmiştir. Bu referans; pediatri veya dahiliye özelinde bir referans olarak kabul edilmeyecek, ders notlarımızın total başarısı içinde belirtilecektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142. Altı yaşındaki erkek hasta ani başlayan kalça ağrısına bağlı yürümede güçlük çekme şikâyetiyle getiriliyor. Travma ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın 1 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Boy ve vücut ağırlığının 50 persentilde olduğu hesaplanıyor. Fizik muayenesinde güç kaybı saptanmayan hastanın kalça hareketlerinin kısıtlı olduğu ve antaljik yürüdüğü tespit ediliyor. Diğer muayene bulguları normal olan hastanın tam kan sayımı parametreleri ve akut faz reaktanları normal sınırlarda saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Septik artrit
B) Toksik sinovit
C) Akut romatizmal ateş
D) Guillain-Barré sendromu
E) Femur başı epifiz kayması

Doğru Cevap:B

Piriformis Sendromu

- **Siyatik sinirin piriformis** kası tarafından sıkıştırılması ile oluşan bir klinik tablodur.
- Hastalarda sıklıkla **gluteal bölgeden uyluk arka yüzüne doğru yayılan ağrı** mevcuttur.
- Fizik muayenede **Freiberg** testi (supin pozisyonda iken ekstansiyondaki uyluğun pasif iç rotasyonu ile ağrı) **Pace** bulgusu (uyluğun dirençli abduksiyon ve dış rotasyonu ile ağrı), fleksiyon-adduksiyon-internal rotasyonda ağrı (**FAİR**), **Beatty** manevrası (yan yatar pozisyondaki hastanın fleksiyondaki dizini birkaç santim masadan yukarıda tutmasıyla ortaya çıkan derin gluteal ağrı) tanıda kullanılan özel testlerdir

Koksigodini

- Hastalar **kuyruk sokumundaki ağrı** ve hassasiyetten yakınırlar. **Koksiks üzerine basmakla hassasiyet bulunur.**



Koksa Vara

- Koksa vara, femoral bas-boyun açıklığı ile saft arasındaki açının 120

Klinik Bilimler 142. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 413

Femur Başı Epifiz Kayması



- Ergenlik döneminde **en sık** görülen kalça sorunu
- Etiyolojisi tam olarak ortaya konamamış olmakla birlikte adolesan çağda hızlı büyüme sırasında zayıflayan büyüme kıkırdağını etkileyen faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bunların başında **obezite** nedeniyle aşırı yük binmesi, genetik faktörler, somatotrop hormon ile seksüel hormonlar arasındaki dengesizlik, hipotiroidizm, akut ve kronik travmalar gelmektedir. Akut kayması olan bir adolesan her türlü hareket ile alevlenen ciddi kalça ağrısı ve topallama ile gelir.
- **E>K, Sol>sağ**. Bilateral olabilir.
- Genellikle kasıkta, kalçada, uyluğun iç kısmında veya dizde ağrı ve kalça hareketlerinde, özellikle **internal rotasyonda** kısıtlılık içerir. Kalçada **abduksiyon** ve **iç rotasyon** hareketleri kısıtlıdır, bacak genelde dış rotasyondadır. Kalça fleksiyona getirildiğinde, yer değiştirmiş femur boynu ile asetabulum kenarı arasındaki anormal temas nedeniyle bacak genellikle kurbağa bacağı pozisyonunda dış rotasyona girer.
- **Drehmann bulgusu:** Kalça fleksiyona getirildiğinde eksternal rotasyona döner.
- **KLEİN** çizgisi kullanılır. Femur boynunun üst kenarı boyunca çizilen bir hattır ve normalde bu hat epifiz tarafından kesilir. Erken kaymalarda ise epifiz bu çizgiyle aynı hizadadır ya da bu çizginin altında kalır
- Anteroposterior grafide, karşı kalçayla karşılaştırıldığında metafizin anteriora translasyonu ve epifize göre dış rotasyona girmesiyle **metafizde çift yoğunluk** görülebilir; bu bulgu **metafizyal solma (blanch) işareti** olarak adlandırılır.
- **Akut SCFE**, semptomların başlamasından sonraki ilk 3 hafta içinde ortaya çıkar. **Kronik SCFE** ise daha sinsi bir başlangıç gösterir ve semptomlar 3 haftadan uzun süredir devam ediyordur. Evrelemede Southwick açısı.

Kuadriseps Ezilmeleri ve Miyozitis Ossifikans

- Ciddi bir kuadriseps ezilmesini takiben intramusküler hematom kalsifik değişime uğrayarak miyozitis ossifikansa sebep olabilir.
- Kuadriseps, miyozitis ossifikansın **en sık** oluştuğu bölgelerden biridir.

Patellar Tendinopati

- Patellar tendinopati (aynı zamanda "atlayıcı diz" olarak da bilinir) olan hastalar, zıplarken veya merdivenlerden inerken ön diz ağrısından şikayet edebilirler.
- Patellar tendon üzerinde lokal hassasiyet.

Kondromalazi Patella

- Sıklıkla 15-18 yaşlarda kızlarda görülür. Retropatellar ağrı vardır.
- Patella bir yana itildikten sonra yapılan derin palpasyonda duyarlılık bulunabilir. Krepitasyon saptanabilir.
- En sık nedenleri travma, aşırı kullanım ve instabilitedir.

Femur başı epifiz kaymasının *ergenlik* döneminde en sık görülen kalça sorunlarından biri olduğu ve özellikle adolesan dönemdeki hızlı büyüme sırasında ortaya çıktığını belirttik. Ayrıca **obezite,** hormonal bozukluklar ve travma başlıca predispozan faktörler arasında yazdık. Sorudaki hastanın 6 **yaşında olması, boy ve vücut ağırlığının 50. persentilde bulunması** ve travma öyküsünün olmaması FBEK için tipik klinik profille uyumlu değildir. Bu nedenle femur başı epifiz kayması bu olguda öncelikli tanı olarak düşünülemez.

Bu soruya hem pediatri hem de dahiliye bilgileri kullanılarak referans verilmiştir. Bu referans; pediatri veya dahiliye özelinde bir referans olarak kabul edilmeyecek, ders notlarımızın total başarısı içinde belirtilecektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142. Altı yaşındaki erkek hasta ani başlayan kalça ağrısına bağlı yürümede güçlük çekme şikâyetiyle getiriliyor. Travma ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın 1 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Boy ve vücut ağırlığının 50 persentilde olduğu hesaplanıyor. Fizik muayenesinde güç kaybı saptanmayan hastanın kalça hareketlerinin kısıtlı olduğu ve antaljik yürüdüğü tespit ediliyor. Diğer muayene bulguları normal olan hastanın tam kan sayımı parametreleri ve akut faz reaktanları normal sınırlarda saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Septik artrit
B) Toksik sinovit
C) Akut romatizmal ateş
D) Guillain-Barré sendromu
E) Femur başı epifiz kayması

Doğru Cevap:B

- ✓ Kronik osteomiyelitin patolojik özelliği; nekrotik kemik alanında, yeni kemik oluşumu ve özellikle lenfosit, histiyosit ve plazma hücrelerinden oluşan mononükleer hücre inflitrasyonu şeklindedir.
- ✓ Zamanla yumuşak dokuyu perfore ederek cilt yüzeyine açılır ve sinüs traktı oluşturabilir.
- ✓ Uzun kemiklerin kronik osteomiyeliti, açık ve parçalı kırıklar, yetersiz tedavi edilen kırıklar ve internal fiksatör cihazlarına bağlı olarak oluşabilir.
- ✓ Ateş ve ağrı gibi sistemik semptomlar sıklıkla bulunmaz.
- ✓ Altın standart biyopsi ile yapılan histolojik ve kültür ile yapılan mikrobiyolojik inceleme ile elde edilir.
- ✓ C reaktif protein ve sedimentasyonda artış görülebilir. Vakaların ancak %35'inde lökositoz saptanmıştır. **Kronik osteomiyelitin varlığını veya yokluğunu tam olarak gösterebilen bir teknik mevcut değildir**. Direkt grafiler ilk istenmesi gereken tetkik olmalıdır.
- ✓ Bilgisiyarlı tomografi kortikal kemik hakkında çok iyi sonuç verirken yumuşak dokuda etkinliği azalır. Manyetik rezonans görüntüleme yumuşak dokuda daha iyi sonuçlar verir.
- ✓ Tedavide her hastaya göre değişmekle beraber cerrahi debridman ve sonrasında antibiyotik tedavisi önerilir. Klasik olarak 6 haftalık antibiyotik tedavisi önerilir.
- ✓ **Garré'nin sklerozan osteomiyeliti;** abse ve sekestrasyon olmadan kemiğin kalın ve genişlemiş olarak göründüğü kronik osteomiyelit şeklidir:
  - ➢ Çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülür.
  - ➢ Ana şikayet, geçici, ancak uzun süren ve orta şiddette ağrıdır. Şişlik ve hassasiyet saptanabilir.
  - ➢ Radyolojik olarak kemikte genişleme ve sklerozda artış görülür.
  - ➢ Garre'nin sklerozan osteomiyeliti en sık **çene** kemiğinde izlenir.
  - ➢ Ayırıcı tanıda osteoid osteoma ve Paget hastalığı düşünülmelidir.

Klinik

- Kemikte ve komşu eklemde ağrı, ateş, halsizlik ve hareket kısıtlılığı gözlenebilir.
- Yetişkinlerde osteomiyelit genellikle subakut veya kronik tabloda olup, belirsiz semptomlarla seyreder.
- **Osteomiyelitte görülebilen komplikasyonlar:**
  - ✓ Septik artrit (en sık kalça ekleminde)
  - ✓ Enfekte kemikte sarkom (osteosarkom ve malign fibroz histiositom gelişebilir)
  - ✓ Sinüs traktında yassı epitel hücreli karsinom
  - ✓ Sepsis, bakteriyemi
  - ✓ Reaktif amiloidoz
  - ✓ Büyümede kısalık, deformite, patolojik fraktür
  - ✓ Endokardit



Sinus traktı ve yumuşak doku şişliği

Tanı

Laboratuvar:
- ✓ Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) genellikle artmıştır.

Mikrobiyoloji:
- ✓ **S.aureus**, özellikle akut hematojen osteomiyelitte en çok izole edilen mikroorganizmadır.
- ✓ Orak hücreli anemili hastalarda Salmonella osteomiyelitinde artış görülür; ancak en sık etken yine S.aureus'tur.
- ✓ İntravenöz ilaç kullananlarda en sık etken **Pseudomonas aeruginosa**'dır.
- ✓ 2-4 haftalık başka sağlık problemi olmayan bebeklerde grup B streptokoklar en sık izole edilen organizmalardır.

Tedavi
- Nekrotik dokuların temizlenmesi
- Ölü boşlukların doldurulması

Klinik Bilimler 142. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 239

AKUT SEPTİK ARTRİT (PİYOJENİK ARTRİT)

- ☑ Eklem mesafesinin enfeksiyonudur.
- ☑ En sık **4 yaş civarındaki çocuk**larda görülür.
- ☑ Genellikle monoartrit şeklinde görülür.
- ☑ Tek eklem akut artriti ile gelen hastada akılda tutulması gereken tanı septik artrittir

Akut septik artritte ateş, halsizlik, eklemde ağrı, şişlik, ısı artışı ve hareket kısıtlılığının görüldüğünü belirttik. Olguda kalça ağrısı ve hareket kısıtlılığı bulunmakla birlikte hastada **ateş, şişlik, kızarıklık, ısı artışı yoktur,** diğer muayene bulguları normaldir ve **tam kan sayımı ile akut faz reaktanları normal sınırlardadır.** Bu bulgular aktif septik artrit tablosunu desteklememektedir. **Bu nedenle septik artrit olası tanılar arasında daha geri plandadır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142. Altı yaşındaki erkek hasta ani başlayan kalça ağrısına bağlı yürümede güçlük çekme şikâyetiyle getiriliyor. Travma ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın 1 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Boy ve vücut ağırlığının 50 persentilde olduğu hesaplanıyor. Fizik muayenesinde güç kaybı saptanmayan hastanın kalça hareketlerinin kısıtlı olduğu ve antaljik yürüdüğü tespit ediliyor. Diğer muayene bulguları normal olan hastanın tam kan sayımı parametreleri ve akut faz reaktanları normal sınırlarda saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Septik artrit
B) Toksik sinovit
C) Akut romatizmal ateş
D) Guillain-Barré sendromu
E) Femur başı epifiz kayması

Doğru Cevap: B

Klinik Bilimler 142. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 240

- ☑ En sık tutulan eklem: Diz
- ☑ Erişkinlerde diyabet, romatoid artrit, steroid gibi immünsüpresif ilaç kullanımı ve alkolizm durumlarında görülebilir.
- ☑ En sık etken **S. aureus**'tur.
- ☑ **Protezi** olanlarda en sık etken **S. epidermidis**'tir. **TUS**
- ☑ Aktif cinsel hayatı olan genç erişkinde en sık etken: N. Gonorrhoeae
- ☑ **Klinik:** Ateş, halsizlik, eklemde ağrı, şişlik, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı görülür.
- ☑ **Tanı:** Eklem aspirasyonunda PMNL (>50.000) görülür, total protein yükselmiştir ve glukoz azalmıştır.
- ☑ **Radyoloji:**
  - Eklem aralığında genişleme
  - Çevre yumuşak dokuda genişleme
  - Kapsül bölgesinde bombeleşme
  - Eklem trabekülasyon harabiyeti
  - Çevre kemiklerde osteoporoz


Septik Artrit

Tedavi: Drenaj + Antibiyotik + Eklemi sabit pozisyonda dinlendirmek

GONOKOK ARTRİTİ

- ☑ Genelde akut gonorreal üretriti takiben gelişir.
- ☑ Poliartiküler artrit en sık diz, el bileği ve ayak bileklerini tutar.
- ☑ Poliartrit şeklinde başlar, monoartrit olur.

KEMİK VE EKLEM TÜBERKÜLOZU

- ☑ En sık akciğer tüberkülozuna sekonder gelişir.
- ☑ En sık etken **Mycobacterium tuberculosis**'tir.
- ☑ Kan yoluyla gelen basiller, **en sık vertebra** metafiz ve epifizlerine yerleşir.
- ☑ Komşu ekleme yayılırsa sinovyumda granülasyon dolumu **(pannus)** oluşur, alttaki eklem kıkırdağında ve subkondral kemikte harabiyete yol açar.
- ☑ Eklem ve kemikte abseye neden olur; başlangıçta ısı artışı, kızarıklık gibi inflamasyon bulguları göstermediğinden **soğuk abse** adını alır.

Mall De Pott (Vertebra TBC) **TUS**

- En sık **torakal ve üst lomber** vertebralarda görülür.
- Önce vertebra korpuslarına yerleşir, korpus harabiyeti yapar. Daha sonra komşu vertebralara yayılır.
- Lokalize kifoza neden olabilir **(GIBBUS)**.
- Genelde yer çekiminin etkisiyle ön-aşağı doğru yayılım gösterir.


Gibbus Deformitesi

- Lomber bölgede abse, psoas kası boyunca aşağı doğru ilerleyerek inguinal bölgeye yayılabilir.

✓ **Radyoloji:**
  - ➢ Eklem aralığı daralır.
  - ➢ Subkondral kemik harabiyeti
  - ➢ Soğuk abse
  - ➢ Lokalize kifoz (Gibbus)

✓ **Tedavi:** Anti-tbc ilaçlar, drenaj, cerrahi

Spina Ventoza (TBC Daktilit):

- En sık **falankslarda** görülen tbc olup, parmaklarda şişlik oluşturur.
- Radyolojik olarak falanksta ekspansiyon, periost reaksiyonu ve kemikte kist görünümü vardır.
- Tedavide anti-tbc tedavi ve immobilizasyon uygulanır.


4. parmak proksimal falanksta spina ventosa lezyonu

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 143

143. Nefrotik sendrom tanısı ile 2 mg/kg/gün prednizolon başlanan ve tedavinin 6. haftasında olan 8 aylık kız bebek, suçiçeği geçirmekte olan bir çocuk ile temastan 6 saat sonra getiriliyor.
Bu hasta için aşağıdaki yaklaşımlardan hangisi <u>en uygundur</u>?

A) Temastan sonraki 24 saat içinde asiklovir başlanması
B) Temastan sonraki 72 saat içinde suçiçeği aşısı yapılması
C) Temastan sonraki 10 gün içinde immünoglobulin verilmesi
D) Temastan sonraki 24 saat içinde gansiklovir başlanması
E) Prenatal dönemde anneden geçen antikorlara bağlı olarak korunacağından ilave bir korunma yöntemi önerilmemesi

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Korunma

Klinik Bilimler 143. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 301

- 96 saat içinde varisella zoster immünglobülini **(VZIG)** veya 96 saat içinde **standart immünglobülin** yapılırsa pasif koruma sağlanır. (VZIG 10 güne kadar etkilidir, VZIG bulunamıyorsa intravenöz immünoglobulin verilebilir)
- VZIG temas sonrası korumada 1 yaş altı ve immun yetmezliklerde ilk tercihtir.

Neonatal varisella profilaksisi

- Doğumdan önceki 5 gün ile doğum sonrası 2 gün arasında annesi su çiçeği geçiren bebekler normal doğar ama kısa sürede çok ağır dissemine varisella geçirir. Bu nedenle bu bebeklere doğar doğmaz **VZIG** verilmelidir.
- Perinatal geçen varisella hayatı tehdit edebilen şiddette olabileceği için lezyon oluşan bebeklere **asiklovir verilmelidir.**
- Toplumdan kazanılmış varisella tanısı alan YD'lere (özellikle ağır ve komplikasyonlu vakalara) **asiklovir** verilmelidir.
- <28 hafta veya < 1000 gr'dan küçük, hastanede yatan prematüreler varisella ile temas ederse annenin immünizasyon durumuna bakılmaksızın **VZIG** verilmelidir.
- ≥28 hafta –varisella ile temas varsa ve anne immünize değilse **VZIG** verilmelidir.
- Herpes zoster ile yakın temasta bulunan yüksek riskli hastalara **VZIG** verilmelidir.

RUBELLA (KIZAMIKÇIK)

- Rubella virüsunun neden olduğu bu infeksiyon **"3 gün kızamığı"** veya **"Alman kızamığı"** olarak da adlandırılır.
- Rubella, bir RNA virüsudur. Hastalık damlacık yoluyla veya transplasental yolla taşınır.
- Akut hastalık sırasında, döküntüden 1 hafta önce ile, 2 hafta sonrası arasındaki sürede nazofarengeal sekresyonlar, kan, gayta ve idrarda virüs bulunur. Konjenital rubella infeksiyonu olan çocuklar ise, aylarca virüs yayarlar.
- Aktif rubella infeksiyonu kalıcı bağışıklık sağlar. **Anneden geçen antikorlar, postnatal ilk 6 aylık dönemde bebekte pasif bağışıklanmayı sağlar.**

Klinik

- Hastalığın inkübasyon periyodu 12-23 gündür. Bulaştırıcılık döküntüden 5 gün öncesi ile 6 gün sonrası arasındadır.
- Kızamıkçıkta, hafif kataral semptomlarla karakterize ve genellikle fark edilmeyen bir prodromal dönem vardır. **Çocuklarda bu prodromal dönem genellikle görülmez.**

Kızamıkçığın karakteristik semptom ve bulguları şunlardır:

- **Lenfadenopati,** döküntüden 24 saat önce ortaya çıkar ve günlerce devam eder. Genellikle postaurikuler, posterior servikal ve suboksipital lenfadenopati belirgindir. Bazen bu lenfadenopatilerden bir tanesi büyük olur **(Theodor fenomeni).**
- **Özellikle yumuşak damakta gözlenen Forscheimer lekeleri (peteşiyal).**
- **Döküntü,** makülopapüler ve birleşmeye eğilimlidir. Yüzden başlar ve 24 saat içerisinde hızla gövde ve ekstremitelere yayılır. **Döküntü kaşıntı yapmaz ve dantel gibidir.** 2. gün döküntü toplu iğne başı şeklinde ve daha ayrıktır, kızıla benzer. 3. gün ise hafif deskuamasyon bırakarak kaybolur.
- **Poliartrit**
- **Hafif ateş**

Laboratuvar

- Lökopeni, nötropeni, trombositopeni görülebilir
- **Döküntüden 4 gün sonra Rubella IgM pozitifleşir.**

Komplikasyonlar

- Artralji-artrit, Ensefalit, **Progresif Rubella Panensefaliti (PRP):** Kızamıktaki SSPE benzeri bir tabloya neden olur. Trombositopeni, **Orşit,** Miyokardit, Guillain-Barre sendromu, periferal nöropati (nadir)

NOT: Bronkopnömoni yapmaz.

İLGİLİ NOTLAR

Varisella ile temastan sonra sekonder profilaksi için **1 yaş altı ve immün yetmezlikte** (soruda verilen hasta gibi) **ilk tercihin VZIG veya immünoglobulin** olduğunu, bunun **ilk 10 güne kadar kullanılabildiğini** çok nett bir şekilde yazmışız.
Çok net soruyu yaptırıyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 143

143. Nefrotik sendrom tanısı ile 2 mg/kg/gün prednizolon başlanan ve tedavinin 6. haftasında olan 8 aylık kız bebek, suçiçeği geçirmekte olan bir çocuk ile temastan 6 saat sonra getiriliyor.
Bu hasta için aşağıdaki yaklaşımlardan hangisi <u>en uygundur</u>?

A) Temastan sonraki 24 saat içinde asiklovir başlanması
B) Temastan sonraki 72 saat içinde suçiçeği aşısı yapılması
C) Temastan sonraki 10 gün içinde immünoglobulin verilmesi
D) Temastan sonraki 24 saat içinde gansiklovir başlanması
E) Prenatal dönemde anneden geçen antikorlara bağlı olarak korunacağından ilave bir korunma yöntemi önerilmemesi

Doğru Cevap: C

- Tüm gebelere influenza sezonunda influenza aşısı uygulanmalıdır. Ayrıca 6 aylıktan küçük çocuklarla yakın temasta olan bireylerin de koza stratejisi gereği influenza aşısı olmaları önerilir.

İmmün yetmezlikli çocukların aşılanması

- Böyle sorunu olan çocuklarda tüm inaktive ve toksoid aşılar rahatlıkla yapılabilir.
- Konjenital immün yetmezliği olan çocuklarla aynı evde yaşayan sağlıklı çocuklara da **oral polio** aşısı, bulaşma riski nedeni ile yapılmamalıdır.
- **Ağır antikor eksikliklerinde** (Bruton veya yaygın değişken immün yetmezlikte) OPA, BCG, Sarı humma, nazal influenza kontrendikedir. Rotavirüs aşısı için yeterli veri yoktur.
- **Hafif antikor eksikliklerinde** (selektif IgA eksikliği ve IgG subgrup eksikliklerinde): OPA,BCG, Sarı humma kontrendikedir.

HİV (+) Hastalarda Aşılama

Önerilenler	Kontrendike Olanlar
• DTaB • Hepatit B • Hib • IPV • **MMR ve Varisella** (asemptomatik HIV (+) hastalarda önerilir. Ciddi immünsuprese ve ağır semptomatik ise kontrendike) • Pnömokok, meningokok • Hepatit A • İnaktif İnfluenza • Rotavirüs (Hasta özelinde karar verilir.)	• BCG (Hasta özelinde karar verilir.) • Sarı humma • OPV (Hasta özelinde karar verilir.) • Canlı İnfluenza • MMR ve Varisella (orta-ağır semptomatik HİV (+))

- **T hücre yetmezliklerinde** tüm canlı aşılar kontrendikedir (Kısmi yetmezliklerde CD 3 +T lenfosit sayısı 500 /mm 3 CD 8 +T lenfosit sayısı 200/mm 3 ve normal mitojen T hücre yanıtı varsa KKK ve suçiçeği aşıları yapılabilir).
- **Fagosit defektlerinde ve doğal immün sistem bozukluklarında** (IFN-gamma/alfa, IL-12/12R, STAT1 eksiklikleri) tüm canlı aşılar kontrendikedir (MenACWY aşısı primer dozların tamamlanmasını takiben 7 yaşa kadar 3 yıl arayla, 7 yaş ve sonrası 5 yıl arayla rapel doz uygulaması önerilmelidir.).
- **Kronik granülomatöz hastalık** da bir fagosit defekti olmasına rağmen sadece BCG gibi canlı bakteri aşıları kontrendikedir.
- **Naturel killer (Doğal ödürücü) hücre defektlerinde** tüm canlı aşılar kontrendikedir.
- **Asplenik hastalarda** canlı influenza aşısı kontrendikedir.
- **Kompleman eksikliklerinde canlı virüs aşıları dahil tüm aşılar yapılabilir** (MenACWY aşısı primer dozların tamamlanmasını takiben 7 yaşa kadar 3 yıl arayla, 7 yaş ve sonrası 5 yıl arayla rapel doz uygulaması önerilmelidir. MenB aşısı Persitan Kompleman Komponent Eksikliği durumunda primer dozların tamamlanmasını takiben ilk rapel doz 1 yıl sonra ve devamında her 2 3 yılda bir rapel doz uygulaması önerilmelidir. Ekulizumab alan hastalarda meningokok enfeksiyonu riski çok yüksek olduğu için aşıya ek olarak antimikrobiyal profilaksi uygulanmalıdır.).

Aşıların En Erken Yapılma Yaşları

Hepatit B	Doğumda
DaBT-İPA-Hib	6 haftalıkken
13 valanlı konjuge pnömokok	6 haftalıkken
20 valanlı konjuge pnömokok	6 haftalıkken
Rotavirüs	6 haftalıkken
Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak	6 aylıkken
Suçiçeği	6 aylıkken
İnaktif influenza	6 aylıkken
Hepatit A	6 aylıkken
23 valanlı polisakkarit pnömokok	2 yaşında
Nazal influenza	2 yaşında
HPV	9 yaşında
Meningokok aşıları	
Nimenrix (MenACWY-TT)	6 haftalıkken
Menveo (MenACWY-CRM	8 haftalıkken
Menactra (MenACWY-D)	9 aylıkken
MenQuadfi (MenACWY-TT)	1 yaşında
Bexsero (MenB)	8 haftalıkken

- HİV pozitif hastalarda ağır immünsüpresyon (<1 yas: CD4+<%15 ve 750, 1-5 yas: CD4+<%15 ve 500, ≥6 yas:

Hastanın yaşı dolayısıyla zaten Ig/VZIG endikasyonu olsa **soru ek olarak immunsupresyon durumu ile endikasyonu daha da net hale getirmiş.**

Hastanın immünsüpresif olup olmadığıyla ilgili şüpheye düşen arkadaşlarımız için immunsupresyona yol açan steroid doz ve süre sınırlarını açıkça yazmışız.
2 hafta ve 2 mg/kg.
Daha ne olsun :)

Klinik Bilimler 143. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 319

Kortikosteroid tedavisi alan çocukların aşılanması

- Eğer prednizon düşük doz (<2 mg/kg/gün veya >10 kg olan çocuklarda <20 mg/ gün) ise, **steroid tedavisi alınırken de canlı aşılar yapılabilir**.
- Çocuklar >2 mg/kg/gün veya > 20 mg/gün (>10 kg olan çocuklar) prednizon alıyorlar ise ve 14 günden fazla bu tedaviyi alıyorsa, **steroid kesildikten 1 ay sonra canlı aşılar yapılabilir**.
- Bu dozu 14 günden az aldıysa **steroid tedavisi biter bitmez canlı aşı yapılabilir**.
- **İmmünsüpresif dozda steroid tedavisi başlamadan en az 2 hafta önce inaktif aşılar, en az 4 hafta önce de canlı aşılar yapılmış olmalıdır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Aşağıdakilerden hangisinin tüberküloz tedavisinde kortikosteroid kullanımı için endikasyon oluşturması en az olasıdır?

A) Tüberküloz menenjit
B) Tüberküloz plevral efüzyon
C) Tüberküloz perikardiyal efüzyon
D) Endobronşiyal tüberküloz
E) Tüberküloz servikal lenfadenit

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Dirençli olguların tedavisi:**
Günümüzde yüz yüze olduğumuz en önemli sorunlardan birisi, kromozomal türden anti-tbc ilaç direnci gösteren bakteri sayısının gitgide artmasıdır.
  - **Tekli INH direnci:** *Mycobacterium tuberculosis* makrofaj fagositozundan korunmak için **KatG** genince kodlanan **katalaz/peroksidaz** enzimini kullanır. İzoniazid (izonikotinik asit hidrazit, INH), tüberküloz basiline direkt toksik etkili değildir. **INH, bakterinin KatG genince kodlanan enzim tarafından toksik reaktif metabolitlere dönüştürülür.** Bu metabolitler enol açil taşıyıcı protein redüktaz (InhA) enzimini baskılar ve KasA kompleksini etkileyerek mikolik asit sentezini inhibe eder. Bakterinin **INH'a geliştirdiği direnç** kromozomal bir dirençtir. Çoğunlukla KatG enziminin 315. pozisyonda serin yerine treoninin geçtiği bir mutasyona bağlıdır. Bu olgularda **dokuz ay süreyle rifampisin + pirazinamid + etambutol** tedavisi kullanılır.
  - **Çoklu ilaç direnci (MDR):** Hem INH'a hem de rifampisine direnç anlamına gelir. İlaç seçimi, **duyarlılık testlerinin sonucuna göre** düzenlenir. Bu olgularda; moksifloksasin, siprofloksasin veya levofloksasin gibi **kinolonlar**; amikasin, kapreomisin veya kanamisin gibi **aminoglikozitler** ve sikloserin gibi **peptidoglikan sentez inhibitörü** ilaçlardan oluşan 4-6'lı kombinasyonlar, 18 ay süreyle kullanılır. Bu durumda intermittent tedavi kullanılmamalıdır.
  - **Geniş kapsamlı ilaç direnci (XDR):** İkincil ilaçların da hatalı olarak kullanılması sonucunda, **MDR + bir florokinolona direnç + bir aminoglikozite** (amikasin, kanamisin ya da kapreomisinden birine) direnç gelişmesine **geniş kapsamlı direnç (XDR)** denir. Fatalite riski fazladır. MDR ve XDR tbc olgularında kullanılmak üzere onaylanmış yeni nesil bir anti-tbc ilaç olan **bedakuilin**, bakteriyel ATP sentaz enzimini inhibe ederek mitokondriyal ATP sentezini engeller. Bakterisidal etkilidir. MDR tbc olgularında, bakterinin duyarlı olduğu bilinen en az üç anti-tbc ilaç ile birlikte 24 hafta kullanılır. Ciddi ritim bozukluklarına (QT uzaması, aritmiler) neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu endikasyonda kullanılmak üzere geliştirilen diğer yeni bir ilaç da, mikolik asit sentez inhibitörü olan **delamaniddir**. Bu ilaçla ilgili ilk veriler de olumludur.

- **Latent tbc enfeksiyonluların tedavisi:**
  - Prensip olarak **bütün LTE'li çocuklara**, aktif tüberküloza ilerleme olasılığına karşılık **dokuz ay süreyle INH** tedavisi önerilmektedir. Bu süre **erişkinler için altı aydır**.
  - ...naçla kullanılabilir. Bu tedavi protokolleri için **rifapentin** kullanışlı bir
  - ...6 ay süreyle **rifampisin** ile yapılır.
  - ...k testi sonuçlarına göre planlanmalıdır.

Klinik Bilimler 144. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 499

- **Steroid tedavisi:**
Aşağıdaki durumlarda tedaviye steroid eklenir:
  - Siyanotik miliyer tbc
  - Plevral ve perikardiyal effüzyon varlığı
  - Hava yoluna lenf bezi basısı
  - Tüberküloz menenjit
  - Endobronşiyal tbc varlığı

TÜBERKÜLOZDAN KORUNMA:

Aşı ile Korunma:
- *Mycobacterium bovis*'in pasajlanmasıyla **BCG (Bacille de Calmette-Guérin)** aşısı üretilmiştir. Aşı ile bu avirülan canlı basiller verilerek organizmanın *Mycobacterium tuberculosis* ile tanışması sağlanır.
- Bu aşının yapıldığı bir bireyde; **4-6, bazen de 10 hafta** sonra PPD testi pozitifleşir. BCG aşısı olmuşlarda PPD testi (+)'liği 3-7 (ortalama 4) yıl sürer.
- Primer amaç, miliyer tüberkülozun önlenmesidir. Çocuklardaki etkinliği %60-80'dir. Enfeksiyonu değil, **hastalığı önler**.

İlaç ile Korunma:
Tedavi altına alınan akciğer tbc olgularının, başlangıçtan itibaren iki hafta daha basilifer oldukları, yakınlarının profilaksisi açısından unutulmamalıdır.
- **Basilifer tbc hastaları ile yakın temas halinde** olan, PPD negatif, özellikle beş yaşın altındaki çocuklara önce **üç ay INH** profilaksisi uygulanır. Akciğerin radyolojisi ve PPD/IGRA testleri yapılır. Radyolojik bulgu yoksa, PPD/IGRA testleri halen negatif ise INH kesilir ve BCG uygulanır. Kontrolde **PPD/IGRA testi pozitifleşmişse** de **INH profilaksisi dokuz aya tamamlanır**. Bu profilaksi çeşidine **pencere profilaksisi** adı verilir.
- Gastrektomi planlananlara, PPD oynaması olanlara, HIV enfeksiyonlulara ve akciğerinde kuşkulu lezyonu olanlara **dokuz ay INH** profilaksisi uygulanmalıdır.
- **Tüberkülozlu anneden yenidoğanlar** da INH profilaksisine alınır. Tüberküloz hastası olduğu bilinen anneye hastane bakımı gerekmedikçe, sorumlu bakteride INH direnci söz konusu olmadıkça veya annenin tedaviye uyum problemi yoksa **yenidoğan anneden ayırılmamalıdır.** Yenidoğan INH ile **pencere profilaksisine** alınmalı ve annede balgamda basil negatifleştikten üç ay sonraya kadar sürdürülmelidir. Bu sürenin sonunda infantta PPD negatif bulunmuş ise profilaksi sonlandırılır. Bu süre içerisinde PPD pozitifleşmişse (≥ 5 mm) de INH profilaksisi 9-12 aya tamamlanmalıdır (Tablo-18).

Tablo-18: Tüberkülozda tedavi ve korunma stratejileri

	Temaslı	LTE	Hastalık
PPD	(-)	(+)	(+)
Fizik muayene	Normal	Normal	Patolojik
Göğüs filmi	Normal	Normal	Patolojik
Tedavi/Profilaksi	Evet	Evet	Evet
İlaç	Tek (INH)	Tek (INH)	Kombine (4'lü)

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru sınavda alışılan sıralama doğrultusunda **Pediatri** bloğu içinde gelmesine rağmen, Konu ve ders bütünlüğü açısından **Dahiliye (enfeksiyon hastalıkları)** sorusu olarak değerlendirilmiştir. Ve Tüm Tus Soruları kitabında **Dahiliye(enfeksiyon hastalıkları)** soruları arasına yerleştirilmiştir.

Daha ne denilebilir ki? Öncüllerin tümünü de **tam isabet** vurmuşuz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 145

145.Aşağıdakilerden hangisi çocukluk çağında atopik dermatit tanısında kullanılan majör özelliklerden biri değildir?

A) Kaşıntı
B) Ailede atopik hastalık öyküsü
C) Dermografizm
D) Kronik veya tekrarlayıcı özellikte dermatit
E) İnfant ve çocuklarda fasiyal ve ekstansör bölge tutulumu

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- IL-22 eksprese eden T lenfositlerin artması AD'nin şiddetini artırmaktadır.
- **Hastaların %50'sinde (özellikle ağır vakalarda) Flaggrin geninde (cilt bariyer fonksiyonlarından sorumlu protein) mutasyon tespit edilmiştir.**

Klinik Bulgular

- Esas belirtiler **ağır kaşıntı**, kronik ve tekrarlayıcı seyir, deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımları, ailede atopik hastalık öyküsüdür.
- **Hastalık ilk 2-3 ayda başlar. Önce eriten yamalar şeklinde, yanaklarda başlar.** Yü ense, bilekler, kollar, karın ve ekstremitelerin e oluşur. Deri kuruluğu çok sıktır.
- **3-5 yaşlarda iyileşme başlar ve >5 yaş tamamen hafifler.** Lezyonlar antekübital bölgede, popliteal fossa, el bilekleri, kulak arkalarında devam eder.
- **İnfantta esas olarak ekstansör yüzler tutulurken, 5-6 yaşından sonra lezyonlar esas olarak fleksör yüzlerde görülür.**
- Yaş ilerledikçe ciltte kuruma ve kalınlaşma olur ve ciltte **"atopik dermatit maskesi"** denilen beyaz bir görünüm vardır.
- Orta ve şiddetli atopik dermatitli çocukların **%40'ında gıda alerjisi vardır. En sık yumurta beyazı** olmak üzere, inek sütü, soya ve fıstığa alerji olabilir.

Atopik dermatitte en az tutulan bölgeler

Klinik Bilimler 145. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 333

Atopik dermatit tanı kriterleri

MAJÖR	MİNÖR
- **Kaşıntı** - **Tipik yerleşim** • Yüz ve ekstansör bölgelerde egzama (infant-çocuk) • Fleksural egzama (adölesan) - **Kronik ve tekrarlayıcı dermatit** - **Çocuk ve ailesinde atopik hastalık öyküsü**	- Deride kuruluk (kserozis) - Deri infeksiyonu - El-ayakta nonspesifik dermatit - Anterior subkapsüler katarakt, keratokonus - İktiyoz, avuç içi çizgi artışı, keratozis pilaris - Deride pozitif erken aşırı duyarlılık testi - Erken başlangıç - Denie-M organ gözaltı çizgileri - Yüzde eritem ve solukluk - Meme başı egzaması - Çevresel ve emosyonel faktör varlığı - Beyaz dermografizm - Serum IgE artışı

Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.

Laboratuvar

- IL-3, 4, 5 gibi interlökinleri salgılayan allerjen spesifik TH2 lenfosit sayıları artmıştır. Eozinofili olabilir. Bu hastaların B hücreleri çok sayıda IgE salgılar.

Tanı

- Tanı kriterlerinden, 3 major bulgu yanında 3 minör bulgu olmalıdır.

Atopik Dermatitin Ayırıcı Tanısı

Kronik dermatozlar	Konjenital hastalıklar	İmmün yetmezlikler	Metabolik hastalıklar
• Seboreik dermatit • Kontakt dermatit • Nümüler dermatit • Psöriazis • İktiozis • Liken simpleks kronikus • Asteatotik egzama	• Netherton sendromu • Ailevi keratozis plaris • İktiyozis vulgaris	• Wiiskott-Aldrich sendromu • Ağır kombine İmmün yetmezlik • Hiper IgE sendromu • İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, Xlinked (IPEX) sendromu	• Çinko eksikliği • Pridoksin eksikliği • Fenilketonüri • Multipl karboksilaz eksikliği • Biotin eksikliği • Pellegra • Kwashiorkor
Enfeksiyonlar	**Otoimmün hastalıklar**	**Malign hastalıklar**	**Proliferatif hastalıklar**
• HIV dermatit • Uyuz • Dermatofitozis • İnsekt bite • Onchocerciasis • İmpetigo	• Dermatitis herpetiformis • Pemphigus foliaceus • Graft-versus-host hastalığı • Dermatomyositis	• Kutanöz T hücreli lenfoma (Mikozis fungoides)	• Letterer-Siwe hastalığı (langerhans hücreli histiyositoz)

İLGİLİ NOTLAR

Çok net, nokta atışı bir referans :)
Hem doğru cevapların tamamının hem de yanlış cevabın
Nerede olduğunu
Kimin major kimin minor olduğunu
Net bir şekilde görüyoru z :)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 145

145.Aşağıdakilerden hangisi çocukluk çağında atopik dermatit tanısında kullanılan majör özelliklerden biri değildir?

A) Kaşıntı
B) Ailede atopik hastalık öyküsü
C) Dermografizm
D) Kronik veya tekrarlayıcı özellikte dermatit
E) İnfant ve çocuklarda fasiyal ve ekstansör bölge tutulumu

Doğru Cevap:C

Nokta atışı referans budur.

Klinik Bilimler 145. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 125

Majör kriterler
- Kaşıntı - Ailede atopi öyküsü - Tipik morfoloji ve dağılım • İnfantlarda yüz, ekstensör bölgede likenifikasyon • Erişkinlerde fleksural bölgede likenifikasyon - Kronik yineleyen dermatit

Minör kriterler	
- Kserozis	- Infraorbital Dennie Margan çizgisi
- Kutanöz enfeksiyonlara duyarlılık	- Periorbital koyulaşma
- El ve ayakların nonspesifik dermartiti	- **Keratokonus**
- **Iktiyozis vulgaris**	- **Anterior subkapsüler katarakt**
- Palmar hiperlinearite	- **Yineleyen konjunktivit**
- Keratozis pilaris	- Fasiyal eritem ve solgunluk
- **Serum IgE düzeyinde yükselme**	- Perifolliküler tutulum
- Piteiasis alba	- Besin hipersensivitesi
- Meme başı ekzeması	- Beyaz dermografizm
- Erken başlangıç yaşı	- Lipit çözücü ve yün intoleransı
- Keilitis	- Çevresel veya emosyonel faktörlerin hastalığın gidişinin etkilenmesi
- Deri testlerinde pozitif erken tip alerji yanıtı	

Patogenez

Deri Yapı ve Fonksiyon Bozuklukları	Deri İnflamasyonu
• Stratum korneum hidrasyonu ↓ • Su kaybı ↑ • Lamellar organizasyonda bozulma • Filagrinler ↓ • Deri pH'ı ↑ • S. aureus kolonizasyonu ↑↑	• **Atopik egzema:** IgE aracılı (%70-80) • **Non-atopik egzema:** IgE aracılı değil (%20-30) • Akut AD: – Th2 lenfositler – IL-4, IL-13 sitokinleri ↑ • Kronik AD: – Th1 lenfositler – IL-4, IL-13 sitokinleri ↓ – IL-12, IL-5, GM-CSF ↑ – Eozinofil ve makrofaj infiltrasyonu

Tedavi

Lokal Tedavi	Sistemik Tedavi
• Allerjene maruziyeti **azaltmak** (deri testi ile tespit edilir) • **1. basamak:** Nemlendiriciler (deri ıslakken uygulanır) • Topikal steroidler • **Topikal immünmodülatörler:** - **Kalsinörin inhibitörleri** kullanılır. - Pimekrolimus→Hafif-Orta şiddetli AD - Takrolimus→Orta-**Ağır** şiddetli AD • **Fosfodiesteraz inhibitörleri:** Topikal PDE-4 inhibitörü • **Diğerleri:** Fototerapi, katran	• **Antihistaminikler**, sistemik steroidler • **Kalsinörin inhibitörleri:** Siklosporin • **Antimetabolitler:** Mikofenolat mofetil, metotreksat, azatioprin • **Anti IL-4 reseptör α-subunit antikoru:** Dupilumab

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146.İki yaşındaki erkek hastanın periferik kan yaymasında eritrositlerde akantosit morfolojisinin baskın olduğu tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Abetalipoproteinemi
B) Karaciğer hastalığı
C) Vitamin E eksikliği
D) Hipotiroidizm
E) Hipoparatiroidizm

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Perferik yayma bulgularına göre spesifik eritrosit morfolojileri ve anemi

Target hücreleri (Hedef hücreler)
- **Talasemi**
- Hemoglobinopati (Hemoglobin C, Orak Hücreli anemi)
- Karaciğer hastalığı
- Postsplenektomi
- Ağır demir eksikliği anemisi
- Abetalipoproteinemi

Sferositler
- **Herediter sferositoz**
- **ABO uyuşmazlığı**
- **Otoimmün hemolitik anemi**
- Hipersplenizm
- Posttransfüzyon

Klinik Bilimler 146. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 418

Akantositler
- **Abetalipoproteinemi**
- **Karaciğer hastalığı**
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Postsplenektomi
- Vitamin E eksikliği
- Hipotiroidi
- Malabsorpsiyon

Şistositler
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Ağır hemolitik anemi
- Mikroanjiopatik hemolitik anemi
- **Hemolitik üremik sendrom**
- Prostetik kalp kapağı, anormal kalp kapağı
- Aort koarktasyonu
- Kollagen doku hastalığı
- Kasabach-Merrit sendromu
- Purpura fulminans
- **Renal ven trombozu**
- Yanıklar
- Trombotik trombositopenik purpura
- Üremi
- Akut tübüler nekroz
- Glomerülonefrit
- Malign hipertansiyon
- Sistemik amiloidoz
- Karaciğer sirozu
- Dissemine karsinomatozis

Pappenheimer cisimcikleri
- Sideroblastik anemi

Cabot halkası
- Diseritropoez (Megaloblastik anemi)

Eliptositler
- Herediter eliptositoz
- Demir eksikliği
- Talasemi majör
- Ağır bakteriyel enfeksiyonlar
- Megaloblastik anemi
- Malarya

Stomotositler
- Herediter stomatozis
- Talasemi
- Akut alkolizm
- Karaciğer hastalığı
- Malignensi

Çekirdekli eritrositler
- Yenidoğan (ilk 3-4 gün)
- Kemik iliği stimülasyonu
  - Hipoksi
  - Akut kanama
  - Ağır hemolitik anemi
- Konjenital enfeksiyonlar
- Postsplenektomi
- Lökoeritroblastik reaksiyon
- Megaloblastik anemi
- Diseritropoetik anemiler

Blister hücreleri
- G6PD eksikliği
- Pulmoner emboli, orak hücreli anemi

Bazofilik noktalanma
- Hemolitik anemi
- **Kurşun zehirlenmesi**

Howell-Jolly cisimleri
- **Postsplenektomi**
- Yenidoğan
- **Megaloblastik anemi**
- **Diseritropoetik anemi**
- Nadiren herediter sferositoz

Ekinositler
- **Pirüvat Kinaz Eksikliği**
- Üremi
- Dehidratasyon
- Karaciğer hastalıkları

Heinz Cisimcikleri
- **G6PD Eksikliği**
- Hb H hastalığı (alfa talasemi varyantı)
- Soğuk tip otoimmün hemolitik anemi
- Hb Köln

Anemilerin Sınıflandırılması

Tanımlamalar:

- **MCV:** Ortalama korpusküler eritrosit volümü:
  - MCV yüksek; makrositer
  - MCV normal; normositer
  - MCV düşük; mikrositer
- **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği (N:%11,5 - 14,5) **anizositoz**u gösterir.
- **KROMİ:** Eritrositlerin boyanması
  - **Normokromi:** Normal (ortasındaki solukluğun tüm çapa oranı 1/3)
  - **Hipokromi:** Normalden daha az boyanma
  - **Hiperkromi:** Normalden fazla boyanma
- **MCH:** Ortalama korpüsküler hemoglobin : 27-31 pg
- **MCHC:** Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu : %32-36

İLGİLİ NOTLAR

Daha ne denilebilir ki? Öncüllerin tümünü de **tam isabet** vurmuşuz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147. On iki yaşındaki erkek hastada kemoterapi aldığı dönemde oligüri ve kilo artışı saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum sodyum düzeyi 128 mEq/L, serum osmolalitesi düşük, idrar dansitesi 1.030 ve idrar osmolalitesi yüksek olarak saptanıyor.
Aşağıdakilerden hangisinin bu hastadaki klinik tabloya neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Vinkristin
B) Vinblastin
C) L-asparaginaz
D) Siklofosfamid
E) İfosfamid

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

ANTİTÜMÖR ANTİBİYOTİKLER

☑ **Antrasiklinler:** Daunor**ubisin**, doksor**ubisin** (adriamisin), epi**rubisin**, ida**rubisin**

- **Doksorubisin (Adriamisin)**
  - ✓ **Topoizomeraz II** enzim inhibisyonu ile DNA hasarı oluşturur.
  - ✓ **Kardiyotoksiktir** (kardiyomiyopati, kalp yetmezliği).
    - ➢ **Deksrazoksan** demir şelatörüdür ve kardiyotoksisiteye yönelik antidot olarak kullanılabilir.

☑ **Antrasiklik olmayan antibiyotikler:** Bleo**misin**, mito**misin**, mitra**misin** (malign hiperkalsemi tedavisi), aktino**misin**

- **Bleomisin**
  - ✓ Akciğer toksisitesi (**akciğer fibrozisi**) en önemli yan etkisidir.
  - ✓ Belirgin miyelosüpresyon **yapmaz.**

Pulmoner Fibrozise Neden Olan Bazı Antineoplastik Ajanlar	Kemik İliği Süpresyonunu Az Yapan Antineoplastik Ajanlar
• Busulfan • Bleomisin	• Vinkristin • Sisplatin • Bleomisin

Klinik Bilimler 147. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 069

ANTİMİKROTÜBÜL AJANLAR

Vinka Alkaloidleri

- **Vinkristin, Vinblastin, Vinorelbin**
- Tübülin **polimerizasyonunu** engelleyerek **antimikrotübül etki** gösterirler.
- **Yan etkileri: Periferik nöropati** ve **uygunsuz ADH sendromu**
  - ➢ Gastrointestinal sistemde **ileus, konstipasyon** gelişebilir. **Düşük ayak** gelişirse hastada ilaç kesilme endikasyonudur.

Taksanlar

- **Paklitaksel, Albumine bağlı paklitaksel (Nab-paklitaksel), Dosetaksel**
- Tübülin **depolimerizasyonunu** engelleyerek **antimikrotübül etki** gösterirler (mikrotübülleri stabilize ederler).
  - ➢ **Dosetaksel: Sıvı retansiyonu** ve hipersensitivite reaksiyonu riski nedeniyle **steroid premedikasyonu** uygulanmalıdır.
  - ➢ **Kabazitaksel:** Metastatik prostat kanserinde kullanılmaktadır.

Mikrotübül inhibitörlerinin ortak yan etkisi **nöropatidir.** Çünkü bu ilaçlar nöronlardaki mikrotübül yapısını da olumsuz etkileyerek periferik sinir hasarına ve buna bağlı nöropati gelişimine yol açabilir.

TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİ

☑ **Topoizomeraz 1 inhibitörleri:** Topotekan, irinotekan

- **İrinotekan**
  - ➢ **Akut kolinerjik sendroma** neden olur (diyare, abdominal kramp, hipersalivasyon, bradikardi, hipotansiyon görülür. Tedavisinde atropin uygulanır).
  - ➢ **UDP Glukroniltransferaz enzim aktivitesinde** (UGT1A1 polimorfizmi) azalma varlığında toksisitesinde artış görülür. Bu sebeple **Gilbert hastalığı ve Crigler- Najjar sendromu** olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Enzim eksikliğinde toksisitesi artan antineoplastikler

- Dihidropirimidin dehidrogenaz → 5-FU
- UDP glukronil transferaz → İrinotekan

☑ **Topoizomeraz 2 inhibitörleri:** Etoposid, teniposid, antrasiklinler (doksorubisin, idarubisin, epirubisin, daunorubisin)

- **Etoposid: Kemik iliği üzerine toksik etkileri** kullanımını kısıtlayan en önemli etkendir. (11q23 mutasyonlu akut lösemiye neden olabilir)

Akut lösemi yapabilen antineoplastikler

- Siklofosfamid (alkilleyici)
- Etopozid (topoizomeraz 2 inhibitörü)

İLGİLİ NOTLAR

Notlarımız **uygunsuz ADH salınımına** neden olabilecek kemoterapötikler arasında **ifosfamid, siklofosfamid ve vinkristin'i saydığı ve** grup olarak **vinka alkaloidlerinin** uygunsuz ADH sendromuna yol açtığını belirttiği için yine **vinkristin ve vinblastini** ekarte edebiliriz. **Geriye doğru cevap olan L-asparajinaz kalır.**

.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147. On iki yaşındaki erkek hastada kemoterapi aldığı dönemde oligüri ve kilo artışı saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum sodyum düzeyi 128 mEq/L, serum osmolalitesi düşük, idrar dansitesi 1.030 ve idrar osmolalitesi yüksek olarak saptanıyor.
Aşağıdakilerden hangisinin bu hastadaki klinik tabloya neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Vinkristin
B) Vinblastin
C) L-asparaginaz
D) Siklofosfamid
E) İfosfamid

Doğru Cevap: C

HİPONATREMİ

- ☑ Plazma sodyum değerinin **135 mEq/L'nin altında** olmasıdır. **En sık** görülen elektrolit bozukluğudur.
- ☑ Temel sebep **su tutulumu** ya da **sodyum kaybı**dır.
  - Bazen hiperglisemi gibi ozmolaritenin yüksek olduğu durumlarda hücre içinden, hücre dışına suyun çıkışıyla **dilüsyonel hiponatremi** gelişir (hiperozmolar hiponatremi)
  - Bu durumda serum sodyumunda **düzeltme** yapılmalıdır (glukozdaki her 100 mg/dL artış için ölçülen sodyum değerine **1.6 mEq/L ekleme** yapılır).

- **Gerçek hiponatremi** varlığında serum ozmolaritesinin düşmesi beklenir **(hipoozmolar – hipotonik hiponatremi)**.
- Ancak bazen serum ozmolaritesi düşmeden de **(izoozmolar veya hiperozmolar) hiponatremi** görülebilir.
- İşte bu nedenle hiponatremide **ilk** yapılması gereken tetkik **serum ozmolaritesinin hesaplanması**dır.

Hiponatremilerin Ozmolariteye Göre Sınıflandırılması

Ozmolarite	Durumlar
Yüksek (>290) (Hiperozmolar - Hipertonik)	☑ Hiperglisemi, mannitol kullanımı
Normal (280-290)* (İzoozmolar - İzotonik)	☑ Hiperlipidemi, paraproteinemi (Multiple miyelom vb)
Düşük (<280) (Hipoozmolar - Hipotonik)	☑ Bunlar ise **volüm durumuna** göre aşağıdaki sınıflandırılmıştır.

*: Bu durum aslında bir laboratuvar hatasıdır. Gerçekte sodyum ve serum ozmolaritesi **normaldir** (Psödohiponatremi).

Hipoozmolar Hiponatremilerin Volüm Durumuna Göre Sınıflandırılması

Hipovolemik	Övolemik	Hipervolemik
• **Ekstra-renal sodyum kaybı (İdrar Na < 20 mEq/L)** ✓ Kusma, ishal, aşırı terleme, yanık vb ✓ Peritonit, pankreatit, ileus vb üçüncü boşluğa sıvı kaybı • **Renal sodyum kaybı (İdrar Na > 20 mEq/L)** ✓ Diüretik kullanımı ✓ Mineralokortikoid eksikliği ✓ Tuz kaybettiren nefropatiler ✓ Serebral tuz kaybı sendromu	• **İdrar osm > 100 mOsm/L (İdrar sodyum > 20 mEq/L)** ✓ Uygunsuz ADH sendromu ✓ Hipotiroidizm ✓ Glukokortikoid eksikliği • **İdrar osm < 100 mOsm/L (İdrar sodyum değişken)** ✓ Primer polidipsi ✓ Aşırı bira alımı ✓ Cay test diyeti	• **İdrar Na < 20 mEq/L** ✓ Kalp yetmezliği ✓ Siroz ✓ Nefrotik sendrom • **İdrar Na > 20 mEq/L** ✓ Akut böbrek hasarı ✓ Kronik böbrek hastalığı

Klinik Bilimler 147. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 087

☑ **Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu (SIADH)**

- Övolemik hiponatreminin **en sık** nedenidir.
- **Etiyoloji**
  - ✓ Paraneoplastik olarak **akciğerin küçük hücreli kanseri (en sık)** ve birçok malign hastalık
  - ✓ Tüberküloz veya pnömoni gibi **pulmoner hastalıklar**
  - ✓ Beyin tümörü ya da menenjit gibi **SSS patolojileri**
  - ✓ Postoperatif ağrı, şiddetli bulantı
  - ✓ İlaçlar: **Kemoterapi** (ifosfamid, siklofosfamid, vinkristin), **antidepresanlar** (SSRI, trisiklik antidepresan) vb.
- Övolemik hiponatreminin diğer nedenleri:
  - ✓ Sekonder adrenal yetmezlikte temel mekanizma **ADH salgısında artma**dır.
  - ✓ Hipotiroidizmde temel mekanizma kalp debisinde azalma sonucunda **ADH salgısında artma**dır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147. On iki yaşındaki erkek hastada kemoterapi aldığı dönemde oligüri ve kilo artışı saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum sodyum düzeyi 128 mEq/L, serum osmolalitesi düşük, idrar dansitesi 1.030 ve idrar osmolalitesi yüksek olarak saptanıyor.
Aşağıdakilerden hangisinin bu hastadaki klinik tabloya neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Vinkristin
B) Vinblastin
C) L-asparaginaz
D) Siklofosfamid
E) İfosfamid

Doğru Cevap: C

Notumuz yanlış olan 2 seçeneği eletiyor...

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN DİRENÇ MEKANİZMALARI

- Tümör supresör geninde (p53) fonksiyon kaybı
- **MDR1 (multidrug rezistans 1 geni)** ekspresyon artışı sonucunda **p-glikoprotein** aktivitesinde artış ve sonucunda oluşan artmış ilaç **eflüksü**
- DNA tamir enzimlerinde artış
- Glutatyon konjugasyon aktivitesinde artış
- Hücreye girişte baskılanma

ALKİLLEYİCİLER

- **Ön ilaçlardır.** Etki gösterebilmek için önce **karbonyum** iyonu oluşumuna neden olurlar.
- Karbonyum iyonları yüksek oranda reaktiftir ve hücredeki elektron donörü olan amin, hidroksil veya sülfidril grupları ile kovalent bağ kullanarak reaksiyona girerler.
- **DNA'**da zincirler arası ya da zincir içi **çapraz köprüler** oluştururlar.
- Özellikle DNA baz çiftlerinden **N-7 pozisyonundaki guanini** alkillerler ve **DNA hasarı** oluşturur.
- **Hücre içine geçişlerinin azalmasıyla etkilerine direnç gelişir.**
- Radyomimetik ilaçlardır.

Alkilleyicilerin Sınıflandırılması

Nitrojen hardal kökenli alkilleyiciler	Nitrozoüre grubu alkilleyiciler	Diğer alkilleyiciler (alkilleyici benzeri etki gösteren ilaçlar)
• Siklofosfamid / İfosfamid • Klorambusil • Meklerotamin • Estramustin / Bendamustin • Melfalan	• Karmustin • Lomustin • Semustin • Streptozosin	• Busulfan • Prokarbazin / Dakarbazin • Temozolimid • Altretamin • Sisplatin / Karboplatin / Oksaliplatin

Alkilleyicilerin genel yan etkileri	
• Kemik iliği depresyonu • Trombositopeni	• Alopesi • İntestinal mukoza toksisitesi

Klinik Bilimler 147. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 387

Siklofosfamid (Oral / İntravenöz)

- Ön ilaçtır. Sitokrom p450 enzimleri ile aktif metabolitlere dönüşür.
- Fosforamid mustard ve akrolein, sitotoksik etkilerinden sorumlu metabolitleridir.
- **Miyelosüpresif etkileri kısa sürer,** ilaç kesilince hızla sonlanır.
- Akut-kronik lenfositik lösemi, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, multipl myeloma meme-over kanseri, nöroblastoma, Wilms tümörü, yumuşak doku sarkoması Wegener granülomatozisi, romatoid artrit ve nefrotik sendrom tedavilerinde kullanılır.
- **Hemorajik sistit** oluşumuna neden olur.
- Akroleinin etkisi MESNA (merkaptoetansülfonat sodyum tarafından nötralize edilerek azaltılır.
- Ayrıca mesane kanseri ve **uygunsuz ADH'a neden olabilir.**
- **İfosfamid'**in nörolojik yan etkileri belirgindir.
- Sekonder kanser gelişimi nadirdir.

Busulfan

- Kronik myelositik lösemi ve polisitemi vera tedavilerinde oral olarak kullanılır.
- Deri pigmentasyonu, adrenal yetmezlik, hepatik venooklüziv hastalık ve **pulmoner fibrozis** oluşturur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147. On iki yaşındaki erkek hastada kemoterapi aldığı dönemde oligüri ve kilo artışı saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum sodyum düzeyi 128 mEq/L, serum osmolalitesi düşük, idrar dansitesi 1.030 ve idrar osmolalitesi yüksek olarak saptanıyor.
Aşağıdakilerden hangisinin bu hastadaki klinik tabloya neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Vinkristin
B) Vinblastin
C) L-asparaginaz
D) Siklofosfamid
E) İfosfamid

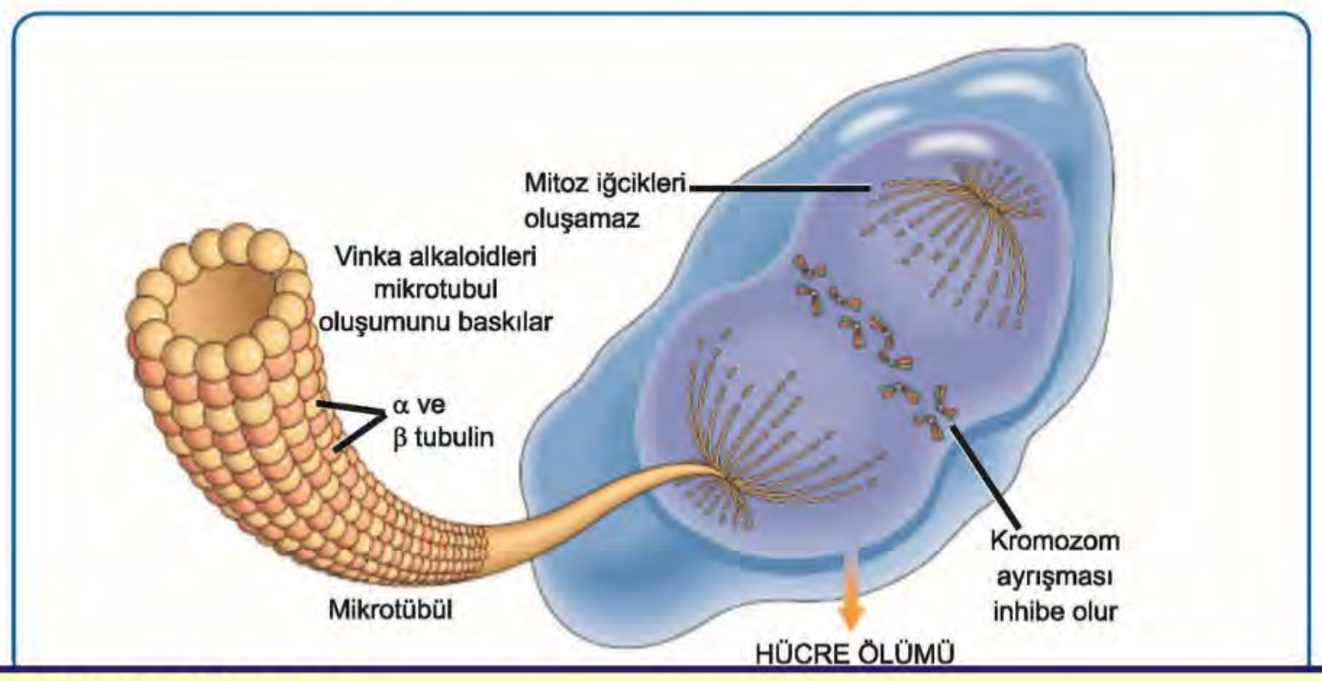
Doğru Cevap: C

Notumuz yine yanlış olan 2 seçeneği eletiyor...

BİTKİSEL KÖKENLİ ANTİNEOPLASTİKLER

Vinka Alkaloidleri (Vinkristin / Vinblastin / Vindesin / Vinorelbin)

- Bölünen hücrelerde **metafaz (M)** aşamasında, **mikrotübüler protein beta tubuline bağlanarak alfa tübülinle birlikte, mikrotübüllere polimerize olmasını engellerler.**
- Metafazda disfonksiyonel yapı oluşturarak kromozomal ayrışma ve hücre proliferasyonunu engellerler.



Klinik Bilimler 147. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 394

Vinkristin

- **Çocukluk çağı tümörleri** (Ewing's sarkomu, Wilms, rabdomyosarkom, nöroblastom), akut lenfositik lösemi, Hodkign lenfoma ve multipl myeloma tedavilerinde kullanılır.

Yan Etkiler

- **Nörotoksisite, paralitik ileus, kraniyal sinir felci**, epilepsi, ataksi, otonom ve periferik nöropati, **vokal kord paralizisi,** kas güçsüzlüğü ve sfinkter problemleri görülebilir.
- **Uygunsuz ADH** salıverilmesi (Vinblastin > Vinkristin).
- **Kemik iliği depresyonu ve bulantı kusmayı çok az oluştururlar.**

Vinblastin

- Vinkristinden daha az nörotoksiktir.
- Daha fazla **kemik iliği depresyonu**, uygunsuz ADH salıverilmesi ve lökopeni oluşturur.

Vinorelbin

- Semisentetik vinka alkaloididir.
- Meme ve akciğer kanserinde kullanılır.
- **Kemik iliği depresyonu** ve **uygunsuz ADH salıverilmesine** neden olur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Aşağıdakilerden hangisinde aort anevrizması görülmesi en az olasıdır?

A) Marfan sendromu
B) Ehlers-Danlos sendromu
C) Loeys-Dietz sendromu
D) Klinefelter sendromu
E) Shprintzen-Goldberg sendromu

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Tromboanjitis Obliterans (Buerger Hastalığı)

- Sıklıkla **tibial ve radial arterleri** segmental tutar.
- **Hastalık komşu ven ve siniri de (istirahatte bile ağrı) tutabilir. <35 yaş, sigara içeren erkeklerde** görülmesi tipiktir. Zaman içinde ekstremitelerde vasküler yetersizliğe ve gangrene neden olur.
- Olgularda damar lümeninde **tromboz** ve duvarda akut ve kronik inflamasyon tipiktir. Trombüs takiben organize ve rekanalize olur.
- Trombüste çevresinde **granülom** izlenen **nötrofilik mikroabseler** görülür. Son aşamada fibröz doku gelişimi izlenir.
- Raynaud fenomeni veya yüzeyel nodüler flebit (venöz inflamasyon) gelişimi görülür. **Klaudikasyo** görülür. Hastalığın erken döneminde sigara bırakılırsa dramatik düzelme izlenir. Lakin klinik oturduktan sonra sigara bırakılsa bile lezyonlar gerilemez.

Behçet Hastalığı

- **Tekrarlayan oral aftlar,** daha büyük **genital aftlar** ve göz tutulumu (**en sık üveit** veya hipopiyon) ile karakterize sistemik bir vaskülittir.
- **Her boy damarı tutabilme** özelliği vardır.
- Başlama **yaşı genelde 30** civarıdır ve **erkeklerde daha sık** ve **şiddetli tutulum** görülür.
- Deri tutulumu **akneiform lezyonlar** ve **eritema nodosum** benzeridir.
- Patogenezinde **Th17** rol oynar. **HLA-B51** ile ilişkisi vardır.
- Mikroskobisinde **nötrofiller,** T lenfosit ve makrofajlar bulunan infiltrat ile **lökositoklazi** görülür.

ANEVRİZMA VE DİSEKSİYONLAR

- Doğuştan veya sonradan oluşan, arter ve venlerin **lokalize anormal dilatasyonlarıdır.** Sıklıkla arterlerde, özellikle de aortada izlenir. Temel neden damar duvarındaki zayıflamadır.
- Arter ya da damarın tüm katmanları anevrizma duvarında izleniyorsa **gerçek anevrizma,** damar duvarındaki defektten dışarı sızan hematomla oluşan anevrizma görüntüsüne ise **yalancı anevrizma** denilir.

Klinik Bilimler 148. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 151

Anevrizmaların oluşma mekanizmaları:

1- Damar duvarındaki bağ dokunun kalitesinin azalması:

a. **Marfan sendromunda** fibrillin eksikliğinden dolayı TGF beta sinyalizasyonu bozulur ve damar duvarı elastikleşir ve anevrizma oluşur.
b. **Loeys-Dietz sendromunda** TGF-β reseptörleri, TGF-β yolağında intrasellüler sinyal molekülü (SMAD3) ve hatta TGF-β3'ün kendisinde mutasyonlardan kaynaklanabilir. Bu Elastin, tip 1 ve 3 kollajende anomalilere neden olur. Bu iki hastalıkta anevrizmanın sebebi **aşırı TGF-beta sinyalleridir.**
c. **Ehler-Danlos** sendromunda vasküler formlarında tip 3 kollajen bozuktur.
d. **Vitamin C eksikliğinde** kollajen sentezi bozulur.

2- Kollajen yapım-yıkım arasındaki dengenin lokal inflamasyon ve proteolitik enzimlerle bozulması: **Ateroskleroz ve vaskülitlerde** makrofajların MMP üretmesi (Th2 kaynaklı IL-4 ve IL-13 bunu indükler) sonucu elastik doku yıkımı görülür.

3- Vasküler duvardaki düz kas hücrelerinin kaybı, ECM sentezinin azalması, uygunsuz glikozaminoglikan sentez artışı:

Hipertansiyonda vazo vazorumlar tıkanır. Damar duvarı iskemik kalır ve düz kas hücre sayısı azalır. ECM sentezlenemez. Buna **medial kistik nekroz** denir. Bu histoloji marfan sendromu ve skorbütte de görülebilir.

4- Lokal enfeksiyonlar: **Mycotik anevrizma, sifiliz**

5- Travma: Travmatik anevrizma veya arteriovenöz anevrizma

- Aort anevrizmasının en önemli 2 nedeni ateroskleroz ve hipertansiyondur. Ateroskleroz, daha çok abdominal aort anevrizmasında, hipertansiyon ise çıkan aort anevrizmasında etyolojide rol oynar.

İLGİLİ NOTLAR

Anevrizma gelişiminde Marfan, Ehlers-Danlos ve Loeys-Dietz sendromlarının risk faktörü olduğu notlarımızda yer alsa da Shprintzen-Goldberg sendromu'nu ekarte edemediğimiz için referans veremiyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Aşağıdakilerden hangisinde aort anevrizması görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Marfan sendromu
B) Ehlers-Danlos sendromu
C) Loeys-Dietz sendromu
D) Klinefelter sendromu
E) Shprintzen-Goldberg sendromu

Doğru Cevap:D

Etiyolojik Sınıflama

- Klinik Bilimler 148. soru
  Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül
  Sayfa 329
- Konnektif Doku Hastalıkları
  - ✓ Marfan, Ehlers-Danlos, kistik medial nekroz
- İnfeksiyöz anevrizmalar
  - ✓ Bakteri, mantar, sfiliz enfeksiyonları
- İnflamatuar anevrizmalar
  - ✓ Behçet, Takayasu, Kawasaki, PAN, SLE, periarteriyel
- Diseksiyon ile birlikte olan anevrizmalar (**en sık aorta da olurlar**)
- Travmatik anevrizmalar

Anatomik Sınıflama

Aortik anevrizmalar

- ✓ Torasik aort anevrizmaları
  - ➢ Asendan aort anevrizmaları
  - ➢ Aortik ark anevrizmaları
  - ➢ Desenden aort anevrizmaları
- ✓ Torako-abdominal aorta anevrizmaları
- ✓ **Abdominal aorta anevrizmaları (AAA) (en sık infrarenal)**
- ✓ Aorta-iliak anevrizmalar

İliak anevrizmalar

- ✓ Ana iliak arter anevrizmaları (en sık gözükür ve sıklıkla infrarenal AAA ile birliktedir)
- ✓ İnternal iliak arter anevrizmaları (2nci en sık gözüken ve sıklıkla internal iliak arter anevrizması ile birliktedir)
- ✓ Eksternal iliak arter anevrizması (nadir)

Periferik arter anevrizmaları

- ✓ **Popliteal arter anevrizmaları (en sık görülen periferik arter anevrizmasıdır ve sıklıkla bilateraldir)**
- ✓ Femoral arter anevrizmaları (çoğunlukla psödoanevrizma şeklindedir, gerçek anevrizmaları nadirdir ve genellikle bilateraldir)

Visseral arter anevrizmaları

- ✓ **Splenik arter anevrizmaları en sık görülen visseral arter anevrizmasıdır** ve intraabdominal anevrizmalar içinde abdominal aort anevrizmalarından sonra en sık görülen gruptur. Kadınlarda daha sık görülür ve genellikle portal hipertansiyonla birliktedir.

Anevrizma Komplikasyonları

- Rüptür
- Tromboz
- Distal emboli
- Bası
- Fistülizasyon
- AV fistül

ABDOMİNAL AORT ANEVRİZMALARI (AAA)

- Anevrizma genellikle damar çapı normalin iki katına çıktığında fark edilir.
- Anevrizma yırtılarak ölüme yol açabilir, tanı konduğunda onarılmalıdır. Abdominal aort anevrizmaları birçok faktöre bağlı olarak gelişebilir.
- Yaş, sigara içimi, hipertansiyon ve aile hikayesi anevrizma oluşumu için predispozan faktörlerdir. Anevrizmalar erkekte 4 kat daha fazla sıklıkla oluşur.
- **Abdominal aort anevrizmaları** sıklıkla renal arterden daha **aşağı düzeyde** görülürler ve genellikle fizik inceleme sırasında ya da başka bir nedenle yapılan batın tomografisi, ultrason veya düz karın grafileri ile saptanırlar.
- **Düz karın grafileri:** Hastaların %60'ında anteroposteriyor veya lateral karın filmlerinde abdominal aortada kalsifikasyon görülür.
- **Ultrason ve BT görüntülemesi** aortadaki genişlemeyi gösterir ve anevrizmanın çapının değerlendirilmesinde en doğru sonuç veren incelemedir.

Şıklarda yer alan **Marfan ve Ehler Danlos'un** risk faktörü olduğunu yazdık.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Aşağıdakilerden hangisinde aort anevrizması görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

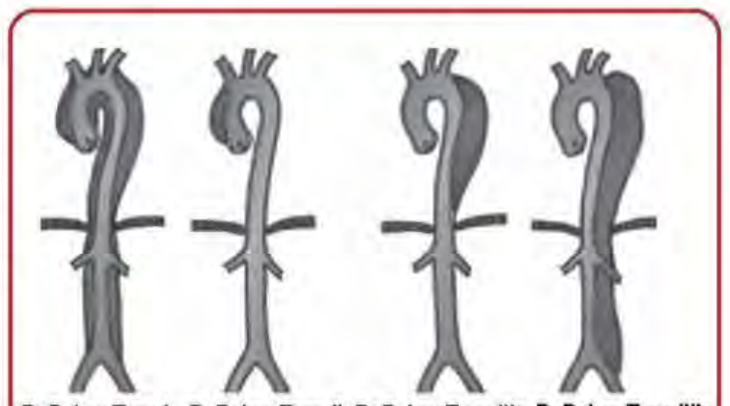
A) Marfan sendromu
B) Ehlers-Danlos sendromu
C) Loeys-Dietz sendromu
D) Klinefelter sendromu
E) Shprintzen-Goldberg sendromu

Doğru Cevap:D

By-pass cerrahisinde yapılan heparinizasyonun uygun olarak sağlandığını değerlendirmek amacıyla kullanılan en uygun tetkik aktive pıhtılaşma zamanı tayinidir.
Koroner arter bypass girişimlerinden sonra görülen GİS komplikasyonları GİS kanamaları, akut kolesistit, barsak iskemisi, pankreatit, kolit, paralitik ileus,hiperbilirubinemi, karaciğer disfonksiyonudur.

Aort Diseksiyonu

- Aort diseksiyonu tipik olarak aort duvarının intimal katmanındaki bir defekte bağlı adventisya ve media katmanları arasında oluşan yalancı bir kanaldan kan akımını olarak tariflenir.
- Aort bu yalancı kanaldan dolayı gerçek lümen ve yalancı lümen diye ikiye ayrılır.
- Yaş, hipertansiyon, Marfan sendromu, hamilelik, kokain kullanımı, ağırlık kaldırma sporu gibi durumlar risk oluştururlar.
- Aort diseksiyonunda iki sınıflama kullanılır. DeBakey ve Stanford sınıflaması.
- **DeBakey sınıflaması**
  - ✓ Tip I (hem çıkan aort hem torakoabdominal aort etkilenir)
  - ✓ Tip II (sadece çıkan aort)
  - ✓ Tip IIIa (sadece inen aort)
  - ✓ Tip IIIb (hem inen hem abdominal aort)
- **Stanford sınıflaması**
  - ✓ Tip A (çıkan aortun tutulduğu her durum)
  - ✓ Tip B (çıkan aortun tutulmadığı durumlar)



DeBakey ve Stanford Sınıflamaları

- Tip A diseksiyon % 60 oranında gözükür.
- Akut aortik diseksiyonda en sık başvuru semptomu ağrıdır (sırt, abdomen ya da göğüste) ve çoğunlukla ani başlangıçlıdır.
- Tip A diseksiyonlarda ağrı çoğunlukla ön tarafta tanımlanırken, Tip B diseksiyonlarda sıklıkla sırttadır.
- Ağrının antihipertansif tedavi ile kontrolü erken dönemde ana hedeftir.
- Diğer klinik bulgular; hipertansiyon, senkop/nörolojik semptomlar ve periferik vasküler komplikasyonlardır. Aort yetmezlik üfürümü duyulur. Darlık üfürümü olmaz.
- Akut disseksiyonda aort rüptürü yanında pek çok organı etkileyen iskemik komplikasyonlar gözlenebilir.
- Direk akciğer grafisi, ekokardiyografi, BT/BT anjiografi, MRG tanıda yardımcı tetkiklerdir.
- **Bilgisayarlı tomografi** tanı için ana radyolojik yöntemdir.
- **Akut gelişimli proksimal diseksiyonlarda acil cerrahi yapılır.**
- Akut Tip B diseksiyonun optimal tedavisi zamanında tanı, kan basıncı kontrolü, malperfüzyon sendromunun erken tanısını içerir.
  - ✓ Tip B diseksiyonlarda rüptür nadirdir ve komplikasyon spesifik açık cerrahi ya da endovasküler girişimler (TEVAR) ile malperfüzyon sendromunun tedavisi için yapılır.
  - ✓ Komplike olmamış Tip B diseksiyonlarda açık cerrahi önerilmez.
  - ✓ Malperfüzyon sendromunun tedavisinde aortik fenestrasyon ya da dal spesifik stentleme yapılır.
- Kronik proksimal diseksiyonlarda; tıbbi takip yapılmalı. Aort çapı > 5cm, aort yetmezliği varsa ve rüptür durumlarında cerrahi yapılır.

Klinik Bilimler 148. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 333

Loeys-Dietz sendromu

- Kardiovasküler, kraniofasiyal ve iskelet sisteminin tutulduğu nadir bir otozomal dominant hastalıktır. Esas etiyoloji, transforming growth faktör beta-reseptör tip 1 ve 2 genlerindeki mutasyonlardır.
- Vasküler bulgular (serebral, torasik ve abdominal arter anevrizmaları ve/veya diseksiyonları)
- İskelet bulguları (pektus ekskavatum veya pektus karinatum, skolyoz, eklem gevşekliği, araknodaktili, talipes ekinovarus, servikal malformasyon)
- Kraniyofasiyal özellikler (geniş aralıklı gözler, şaşılık, bifid uvula / yarık damak ve herhangi bir sütür içerebilen kraniyosinostoz)
- Kutanöz bulgular (kadifemsi ve yarı saydam cilt, kolay morarma ve distrofik yara izleri)

Diğer bir şık Loeys Dietz sendromunu da detaylarıyla yazdık. Notumuz ile rahatlıkla iki şık kalana kadar eleme Shprintzen-Goldberg sendromu notumuzda yer almadığı için referans veremiyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

149.I. Kalp tamponadı
II. Ağır aort kapak yetersizliği
III. Geniş patent duktus arteriyozus

Yukarıdakilerin hangilerinde geniş nabız basıncı beklenir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) II ve III
E) I ve IIII

Doğru Cevap:D

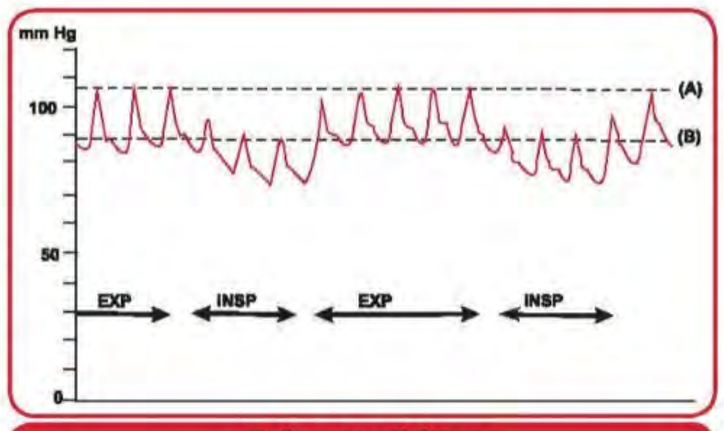
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Pulsus paradoksus: İnspiryumda sistolik basınçtaki azalmanın 10 mmHg'dan fazla olmasıdır** (restriktif kardiyomiyopati, konstriktif perikardit, perikardiyal efüzyon, pulmoner amfizem, pulmoner emboli, akut astım atağı).

  Pulsus paradoksus iki ayrı mekanizma ile meydana gelir:

  1. **Mekanizma:** İnspiryumda artmış sağ kalp leşmesi r ve sol



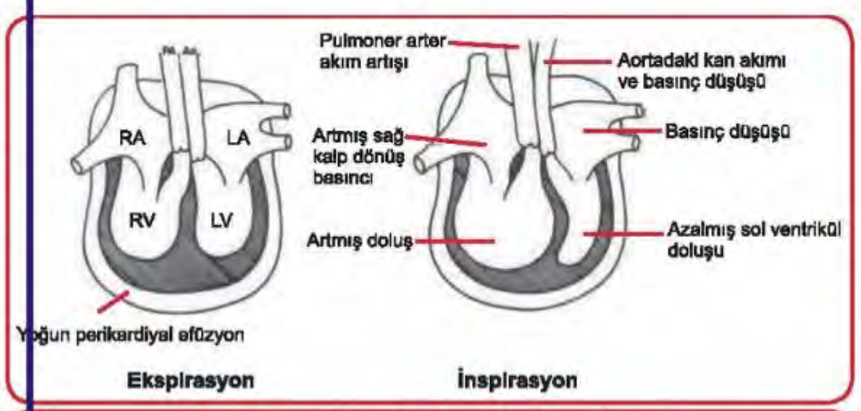
Pulsus paradoksus

e kanın asıdır.

Klinik Bilimler 149. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 194

Nabız basıncının arttığı ve azaldığı durumlar (Nabız basıncı = sistol - diyastol)

Nabız basıncının arttığı durumlar	Nabız basıncının azaldığı durumlar
- PDA - Aort yetersizliği - Hiperdinamik kalp yetmezliği (Anemi ve diğerleri) - Komplet dal bloğu	- Perikard tamponatı - Aort stenozu - Konjestif kalp yetersizliği - Dilate kardiyomiyopati



Pulsus paradoksus gelişimi mekanizması

OSKÜLTASYON

Birinci kalp sesi (S1)

- **Mitral** ve **triküspit** kapağın **kapanma** sesidir.

S1'in şiddetine etki eden durumlar	
Şiddetinin arttığı durumlar	Şiddetinin azaldığı durumlar
- Mitral darlık - Triküspit darlığı	- Mitral yetmezlik - Triküspit yetmezliği

İkinci kalp sesi (S2)

- **Aort** ve **pulmoner** kapağın **kapanma** sesidir.

S2'nin şiddetine etki eden durumlar	
Şiddetinin arttığı durumlar	Şiddetinin azaldığı durumlar
- Sistemik hipertansiyon - Pulmoner hipertansiyon	- Aort darlığı - Pulmoner darlık

S2'nin tek duyulduğu durumlar		
Tek kapak var	A2 duyulmuyor	P2 duyulmuyor
Aort atrezisi	Ağır aort darlığı	Ağır pulmoner darlık
Pulmoner atrezi	Aort koarktasyonu	Büyük arter transpozisyonu
Trunkus arteriyozus	Hipoplastik sol kalp	Triküspit atrezisi

İLGİLİ NOTLAR

Hem doğru hem yanlış öncüllerin tamamını görebildiğimiz **çok net bir referans** daha :)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

149.I. Kalp tamponadı
II. Ağır aort kapak yetersizliği
III. Geniş patent duktus arteriyozus

Yukarıdakilerin hangilerinde geniş nabız basıncı beklenir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) II ve III
E) I ve IIII

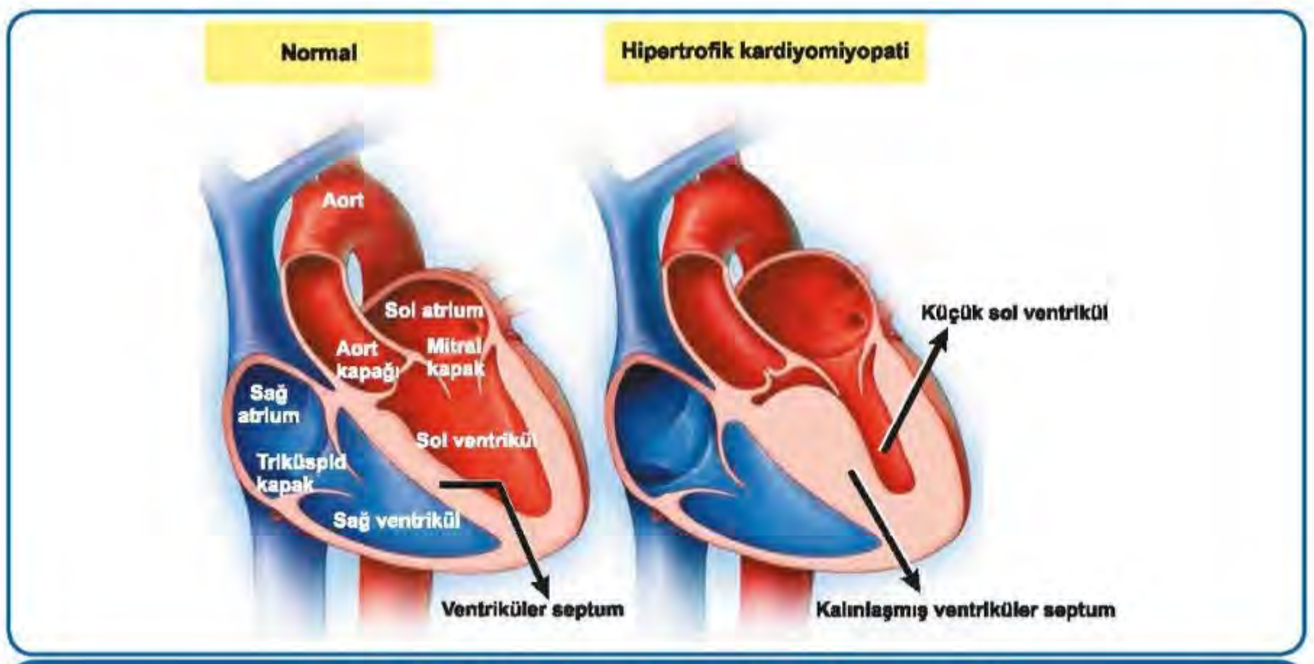
Doğru Cevap:D

Notumuzda 'nabız basıncının arttığı ve azaldığı durumlar' başlığı altında **aort yetersizliği ve PDA geniş nabız basıncı nedenleri** arasında, **perikard tamponadı ise dar nabız basıncı nedenleri** arasında doğrudan verilmişti. Soru, notumuzdaki bu bilgiyi neredeyse birebir sorguluyor.

☑ **Üfürümler ve Kalp Seslerini Etkileyen Faktörler:**

- **Solunumun etkisi:** Pulmoner ejeksiyon kliği hariç sağ taraflı üfürümlerin şiddeti inspiryumda artar.Sağ kalp üfürümleri **inspiryumda** artar, sol kalp üfürümleri ise **ekspiryumda** artar.
  - ✓ İnspiryumda toraks içi negatif basınç artar. Vena kava süperior ve inferiordan sağ kalbe gelen volüm artar. Volüm artışı olduğu için üfürümler şiddetlenir. Ekspiryumda akciğerler küçülür. İçerisindeki rezidü kan sol atriyuma gelir. Kalbin sol tarafına gelen volüm arttığı için üfürümler şiddetlenir.

    Sağ tarafta inspirasyonda şiddeti azalan tek durum **pulmoner ejeksiyon kliğidir**
- **Pozisyon: Mitral darlığı üfürümü** sol yana yatınca (lateral dekübitis), **aort yetmezliği** üfürümü oturunca daha şiddetli duyulur.
- **Venöz dönüş değişiklikleri:**
  - ✓ **Venöz dönüşü azaltan durumlarda** (Valsalva manevrası ve ayakta durma)
    - Hipertrofik kardiyomiyopati ve MVP üfürümü artar. Diğer üfürümler azalır.
    - Valsalva manevrası; Çoğu üfürümün uzunluğu ve şiddeti azalır. Sadece iki hastalıkta genellikle şiddetli duyulur. HOCM da daha şiddetli, MVP de ise daha uzun ve daha şiddetli duyulur.
  - ✓ **Venöz dönüşü artıran durumlarda** (Çömelme, bacak kaldırma)
    - **Hipertrofik kardiyomiyopati** ve MVP üfürümleri azalırken, diğer üfürümler şiddetlenir.
- **Farmakolojik ajanlar:**
  Amil nitrit uygulaması: Hipotansiyona yol açarak **aort darlığı (hipertrofik KMP dahil) üfürümünü şiddetlendirir** (stroke volum artış sebebiyle), mitral yetmezliği, aort yetmezliği ve VSD üfürümünü azaltır.
- **İzometrik egzersiz (yumruk sıkma-handgrip manevrası):**
  Tansiyonu yükselterek, mitral yetmezliği, aort yetmezliği ve VSD üfürümlerini şiddetlendirir. Hipertrofik KMP üfürümü şiddeti azalır.



Hipertrofik kardiyomiyopati venöz dönüş ile ters orantılı

NABIZ TİPLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Klinik Bilimler 149. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 165

☑ **Nabız Basıncında Artış:** Sistol – diyastol arasındaki basınç farkı **> 60 mmHg**'dir. En sık nedeni **aort yetmezliği**dir. Diğer nedenleri; patent duktus arteriyosus (PDA) ve hiperdinamik durumlardır (ateş, anemi, beriberi, kemiğin Paget hastalığı ve arteriyovenöz şant).

☑ **Nabız Basıncında Daralma:** Sistol – diyastol basınç farkı **< 25 mmHg**'dır. Nedenleri; **kardiyak tamponad, aort darlığı** ve **hipotiroidi**dir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150. On yedi yaşındaki hasta üç aydır haftada en az iki kez olan, yemek sonrası başlayan midede şişkinlik, erken doyma, az yeme ve epigastrik bölgeyi tariflediği yerde ağrı şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden karın ağrısının olduğu, ağrının dışkılama ile geçmediği, aşırı geğirmeden yakındığı ve postprandiyal bulantısı olduğu öğreniliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Fonksiyonel kusma
B) Fonksiyonel dispepsi
C) Aerofaji
D) Pediatrik irritabl bağırsak sendromu
E) Abdominal migren

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Özofagus yassı hücreli kanseri risk faktörleri	
• İleri yaş (> 50) • Alkol ve sigara • Sıcak içecekler ve kostik yanıklar • Human papilloma virüsü • Selenyum, çinko, VitA'dan yoksun beslenme	• Erkek cinsiyet • Kronik akalazya • Mediastene radyoterapi • Plummer-Vinson sendromu • Tylozis (palmar keratoz)

Özofagus adenokanseri risk faktörleri	
• Erkek cinsiyeti • Kronik reflü • Sigara	• Obezite • Barret özofagus • Safra reflüsü

☑ **Klinik**

- **İlerleyici disfaji** (en sık semptom) ve kilo kaybı ile gelen **yaşlı** bir hastada akla ilk özofagus kanseri gelmelidir.
- Baryumlu grafi tanıda yararlıdır, ama yüksek şüphe varsa **direkt endoskopi** yapılır.
- Kesin tanı **biyopsi** ile konulur.
- Tümörün **lokal yayılımı (T evresi)** ve **bölgesel lenf nodları (N evresi)** için en değerli yöntem **endoskopik ultrasonografi**dir.
- BT ve PET/BT uzak metastazları saptamak için kullanılır.
- Özofagusun **serozası olmadığı için** tümörleri erken metastaz yapma eğilimindedir ve vakaların çoğu tanı esnasında metastatiktir.

☑ **Tedavi**

- Mukozaya/submukozaya sınırlı vakalarda, **endoskopik rezeksiyon** yapılabilir
- Tümörün özofagusa sınırlı olduğu vakalarda **cerrahi tedavi** yapılır.
- Uzak metastaz olan tümörlerde tedavi kemoterapi ve palyatif tedavidir.

MİDE VE DUODENUM HASTALIKLARI

DİSPEPSİ

☑ **Genel bilgiler**

- Karında rahatsızlık hissi, hazımsızlık, şişkinlik, ağrı, erk
- Dispepsinin gösterilebilir organik bir nedeni varsa **organik**
- Dispepsinin yaklaşık **%70'i fonksiyonel dispepsi**dir.
- Organik dispepsilerin en sık nedeni **peptik ülser** ve **GÖRH**'tür.

☑ **Fonksiyonel dispepsi tanısı**

- Fonksiyonel dispepsi bir **dışlama tanısıdır**, yani diğer organik ve sistemik nedenler ekarte edilerek konur.
- Bunun için de hasta klinik olarak değerlendirilir ve gerekirse; endoskopi, abdominal ultrasonografi ve diğer ileri testler yapılabilir.
- Klinik olarak veya bu testler sonucunda başka bir neden gösterilemeyen hastalar aşağıdaki kriterlere de uyuyorsa fonksiyonel dispepsi olarak kabul edilir.

☑ **Dispepsiye yaklaşım**

- İkaz edici bulgu **yok** <u>ve</u> hasta **< 45-55 yaş** ise **ampirik tedavi** verilebilir:
  - ✓ H. pylori için "test et tedavi et"
  - ✓ Asit süpresyonu
  - ✓ Prokinetik tedavi
- İkaz edici bulgu **varsa** <u>veya</u> hasta **> 45-55 yaş** ise **endoskopi** yapılmalıdır.

Klinik Bilimler 150. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 437

Fonksiyonel dispepsi tanı kriterleri (ROMA IV kriterleri)
Postprandial semptomlar (haftada en az 3 gün) • Postprandial şişkinlik • Erken doyma **Epigastrik** semptomlar (haftada en az 1 gün) • Epigastrik ağrı • Epigastrik yanma
** Tanı için **en az 1 kriter** gereklidir* ** Semptomlar **en az 6 aydır** olmalıdır* ** Tanı kriterleri **en az 3 aydır** karşılanmış olmalıdır* ** Semptomları açıklayacak organik patolojiler **dışlanmalıdır***

Dispepside ikaz edici/alarm bulgular (Bunlar, organik dispepsi olasılığını düşündürür)	
• Açıklanamayan kilo kaybı • Disfaji, odinofaji • Sarılık • Kanama, anemi • Dirençli kusma	• Abdominal kitle • Organomegali • Lenfadenopati • Malabsorbsiyon bulguları • Ailede malignite öyküsü

İLGİLİ NOTLAR

Notumuz hastalığın **tanı kriterlerini tablo olarak vermişiz**. Soru da tanı kriterleri almış **vaka yaparak bize sormuş**. Net bir şekilde vakayı çözdüren bir referans olmuş.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151. On dört yaşındaki kız hasta sarılık şikâyetiyle getiriliyor. Laboratuvar tetkiklerinde direkt bilirübin, GGT ve transaminaz ile yaşa göre IgG düzeyi yüksek, antinükleer antikor pozitif saptanıyor. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide intrahepatik safra yollarında dilatasyon tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tip 1 otoimmün hepatit
B) Otoimmün sklerozan kolanjit
C) Tip 2 otoimmün hepatit
D) Familyal intrahepatik kolestaz
E) Biliyer atrezi

Doğru Cevap: B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Prognoz;

- Prognoz nedene göre değişmektedir. Asetominofen yüksek doz alımına bağlı gelişen fulminan hepatitte sağkalım %90 iken nedeni bilinmeyen veya Wilson hastalığının akut başlangıçlı karaciğer yetmezliğinde %40'a düşmektedir.
- Hasta yaşarsa 2. haftadan sonra iyileşme başlar ve karaciğer rejenere olarak iyileşir ve uzun dönemde prognoz çok iyidir.
- Hipofosfatemi gelişmesi karaciğer rejenerasyonunu gösterebilir ve erken dönemde fosfor değerlerinin düşmesi iyi prognozu gösterir. Hiperfosfatemi ise spontan iyileşmenin başarısız olduğunu gösterir.

Kötü prognoz;

- Mitokondriyal hastalıklar
- Hemofagositik sendromlar
- Herpes simpleks infeksiyonu
- İdiyosenkratik ilaç reaksiyonu
- Evre 4 hepatik ensefalopati
- Sepsis, ağır kanama, böbrek yetmezliği
- Beyin sapı herniasyonu **(mortalitenin en sık nedeni)**
- Karaciğer nekrozu ve multi-organ yetmezliği
- <1 yaş
- INR>4, PT> 90 saniye
- Düşük faktör V düzeyleri
- Transplantasyondan önce diyaliz ihtiyacı
- Amonyak >200 µmol/L (ölüm riski 5 kat artar)
- Aplastik anemi gelişmesi (hastaların %10'nunda gelişir ve çoğu zaman fatal)

Çocukluk Çağı Akut Karaciğer Yetmezliğinde Hepatik Ensefalopati Evrelemesi	
Evre 0	Normal
Evre 1	**İnfant ve çocuklarda** teskin edilmez ağlama, olduğundan farklı davranışlar, refleksler normal veya hiperrefleksi, nörolojik değerlendirme zor **Adölesanlarda** ruh hali değişiklikleri, unutkanlık, kafa karışıklığı, normal refleksler, tremor, apraksi, el yazısında bozulma Her iki yaş grubunda da EEG normal veya diffüz yavaşlama, theta ritmi, trifazik dalgalanma
Evre 2	**İnfant ve çocuklarda evre 1'e ek olarak EEG anormaldir.** **Adölesanlarda** uyku hali, uygunsuz davranış, inhibisyonda azalma, hiperrefleksi, dizartri, ataksi Her iki yaş grubunda da EEG anormal, diffüz yavaşlama, trifazik dalgalanma
Evre 3	**İnfant ve çocuklarda** uyku hali, stupor, saldırganlık, hiperrefleksi **Adölesanlarda** stupor, basit komutları yerine getirir, Hiperrefleksi, Babinski pozitifliği, rijidite Her iki yaş grubunda da EEG anormal, diffüz yavaşlama, trifazik dalgalanma
Evre 4	Her iki yaş grubu da komada, ağrılı uyarılara yanıt verir (IVa) veya yanıt vermez (IVb), deserebre veya dekortike, EEG anormal, çok yavaş, delta aktivitesi

KRONİK HEPATİTLER

Karaciğerdeki inflamasyonun 3-6 aydan uzun sürmesidir. Adolesanlarda kronik hepatitin en sık rastlanan formudur. Nedenleri:

Klinik Bilimler 151. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 141

- Otoimmün hepatit

Klinik Bilimler 151. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 141

- ✓ Overlap sendromlar birlikte olan sklerozan kolanjit ve otoantikorlar
- ✓ SLE
- ✓ Çölyak hastalığı

Kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili metabolik bozukluklar

- ✓ Wilson hastalığı
- ✓ Alfa-1-antitripsin eksikliği
- ✓ Nonalkolik Steatohepatit
- ✓ Tirozinemi
- ✓ Niemann-Pick hastalığı tip 2
- ✓ Glikojen depo hastalığı tip IV
- ✓ Kistik fibrozis
- ✓ Galaktozemi
- ✓ Safra asidi biyosentez anormallikleri

İnflamatuvar bağırsak hastalığı

KRONİK HEPATİT TANISI

Klinik Bilimler 151. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 141

DR3 antijeni taşırlar. **En çok adölesan kızlarda görülür (5-16 yaş).** Akut giden vakalarda sarılığın 4 haftadan uzun sürmesi, kronik aktif hepatitten şüphelendirir.

- Asemptomatiklerde ALT-AST 100-300 IU/L iken >1000 olanlar semptomatiktir. Bilirubin normal veya 2-10 arasındadır, GGT ve ALP normal veya hafif yüksektir. Hipoalbuminemi, hipergamaglobulinemi görülür. **Kesin tanı daima biyopsi ile konur.**

İLGİLİ NOTLAR

Otoimmun sklerozan kolanjit, özellikle çocuk ve ergenlerde görülen **otoimmun hepatit ve primer sklerozan kolanjit bulgularının beraber izlendiği** nadir bir hastalıktır. Notumuzda ayrı bir hastalık olarak yer almasa da **otoimmun hepatit başlığı altında, otoimmun hepatitin sklerozan kolanjit ile overlap sendromu** oluşturabileceği özellikle belirtilmiştir.
Ayrıca **otoimmun hepatit'in adölesan kızlarda görüldüğü ve hipergamaglobulinemi** eşlik ettiği belirtilmiş, **ANA yüksekliğinin de özellikle tip 1 otoimmun hepatit** de görüldüğü eklenmiştir.
Ancak **otoimmun hepatitte** kolestaz enzimleri olan **GGT ve alkalen fosfatazın normal/hafif yüksek** olduğu belirtilmiş olup, **vakada bize verilen yüksek GGT bulgusu** ile birlikte görüntülemede **safra yollarında dilatasyon** hastanın otoimmun hepatitinin sklerozan kolanjitle overlap olduğunu düşündürtmelidir.
Not: Bu soruya hem pediatri hem de dahiliye bilgileri kullanılarak referans verilmiştir. Bu referans; pediatri veya dahiliye özelinde bir referans olarak kabul edilmeyecek, ders notlarımızın total başarısı içinde belirtilecektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151. On dört yaşındaki kız hasta sarılık şikâyetiyle getiriliyor. Laboratuvar tetkiklerinde direkt bilirübin, GGT ve transaminaz ile yaşa göre IgG düzeyi yüksek, antinükleer antikor pozitif saptanıyor. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide intrahepatik safra yollarında dilatasyon tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tip 1 otoimmün hepatit
B) Otoimmün sklerozan kolanjit
C) Tip 2 otoimmün hepatit
D) Familyal intrahepatik kolestaz
E) Biliyer atrezi

Doğru Cevap: B

- Eğer hipersplenizm ve portal hipertansiyon gelişmişse normokromik normositik anemi, lökopeni, trombositopeni ortaya çıkar.
- Otoimmun kronik aktif hepatit hastalarında tedavide **kortikosteroid (Prednison)** başlanır eğer tedaviye cevap alınamazsa **azothioprin veya 6- merkaptopurin** eklenir
- Prognoz genel olarak iyidir, remisyon >%75'tir. Transaminazlar ve bilirubin 1-3 ayda normale dönerken, albumin ve

Klinik Bilimler 151. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 142

	Tip I	Tip II
Karakteristik antikorlar	- Antinükleer antikor (ANA), - Düz kas antikoru (SMA) - Antiaktin anikor - Anti-Solubl karaciğer antijeni - Anti-karaciğer-pankreas antijeni - Atipik perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor	- Karaciğer-böbrek mikrozomal antikor-tip 1 ve 3 (LKM) - Anti-karaciğer sitozol tip1
Cinsiyet	Vakaların ~%75'i kız	Vakaların ~%95'i kız
Yaş	Her yaş (10-20 yaş daha sık)	Daha çok çocukluk ve genç erişkinlik (2-14 yaş daha sık)
Otoimmün hastalık	Sık	Sık (APECED yanlızca tip-2'de eşlik eder)
Tedaviye yanıt	İyi	Kötü
Klinik	Değişken	Genellikle kötü
Tedavi sonrası relaps	Nadir	Sık
Uzun süreli tedavi-takip ihtiyacı	Değişken	~%100

	Otoimmün Kronik Aktif Hepatit, (HBsAg) (-)	Kronik Aktif Hepatit (HbsAg) (+)
Yaş	5-16 yaş	17 yaş üstü
Cins	K/E: 4/1	K/E: 1/2
Otoimmün hastalık	Oldukça sık	Çok nadir
ANA	+ (%60-80)	Nadir
SMA	+ (yüksek titre)	+ (düşük titre)
Direkt Coombs	+ (%70)	-
LE hücresi	+ (%40)	-
Steroid tedavisine yanıt	Çok iyi (%75 remisyon)	Çok kez etkisiz

SİROZ

- Karaciğer parankiminin kaybı, normal lobül yapısının, fibröz dokunun çevrelediği rejenere nodüller ve fibrozis nedeniyle karaciğer çatısının bozulması ile karakterize hastalıktır. **Çocuklarda sirozun en sık görülen iki formu, postnekrotik siroz ve biliyer sirozdur.**

Biliyer siroz	Postnekrotik siroz
• **Primer bozukluk safra yollarındadır** ve kolestazın hakimdir. • **Safra yolları** etrafında yoğun fibrozis vardır. • **Hepatik parankim** ve hepatik venler sağlamdır. • Primer biliyer sirozda, **anti-mitokondrial antikorlar** pozitiftir.	• Karaciğer hücrelerinde zedelenme-nekroz sonucu gelişir. • Küçük çocuklarda sıklıkla neonatal hepatit veya tirozinemi, galaktozemi, fruktoz intoleransı, glikojen depo hastalığı Tip-1, Gaucher hastalığı, Niemann-Pick, Wilson hastalığı, kistik fibrozis gibi **metabolik hastalıklar-bozukluklar** nedeniyle oluşur. • Daha büyük çocuklarda ise, **akut viral hepatit (HBV)** sonrası sık görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151. On dört yaşındaki kız hasta sarılık şikâyetiyle getiriliyor. Laboratuvar tetkiklerinde direkt bilirübin, GGT ve transaminaz ile yaşa göre IgG düzeyi yüksek, antinükleer antikor pozitif saptanıyor. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide intrahepatik safra yollarında dilatasyon tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tip 1 otoimmün hepatit
B) Otoimmün sklerozan kolanjit
C) Tip 2 otoimmün hepatit
D) Familyal intrahepatik kolestaz
E) Biliyer atrezi

Doğru Cevap:B

Klinik Bilimler 151. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 397

IgG4 İLİŞKİLİ HASTALIK

- IgG4 ilişkili hastalık, **kitlemsi lezyonlar** oluşturmaya eğilimli **fibroinflamatuvar** bir hastalıktır.
- Hemen her organ sistemini tutabilir. Ancak **beyin parankimi, kemik iliği, eklemler ve barsak mukozasını** tutması beklenmez.
- Hastalık en sık **orta yaş ve yaşlı erkeklerde** görülür.

Patoloji

- **Bu hastalığın tuttuğu tüm organlardaki temel patolojik özellikler;**
  - ✓ Yüksek oranda IgG4 (+) plazma hücresi içeren lenfoplazmositik infiltrasyon
  - ✓ "**Storiform**" adı verilen (sepet örgüsü benzeri) karakteristik fibrozis
  - ✓ Kan damarlarını hedef alma eğilimi (özellikle **venlerde obliteratif flebit**)
  - ✓ Tutulan bezin (lakrimal, tükürük ve pankreas) kanallarının etrafını çevrelemeye meyilli inflamasyon
  - ✓ Hafif-orta derecede **doku eozinofilisi**

Klinik bulgular

- IgG4 sistemik hastalığının **iki sık görülen karakteristiği**;
  - ✓ **Allerjik hastalık:** Hastaların pek çoğunda atopi, egzema, astım, sinüzit ve eozinofili mevcuttur
  - ✓ **Maligniteyi taklit eden kitlemsi lezyonlar:** Hastalar yanlışlıkla malignite tanısı alabilirler

IgG4 ilişkili hastalık tutulumları	
Orbita ve periorbital dokular	Göz kapağı ve periorbital ödem, orbital psödotümör, dakriyoadenit, dakriyosistit
Kulak, burun ve sinüsler	Allerjik fenomenler (bronşiyal astım, allerjik rinit, sinüzit), nazal obstrüksiyon, rinore, anosmi ve bazen kemik destrüksiyonu
Tükrük bezleri	Submandibular/parotis büyüme
Meninksler	Baş ağrısı, radikülopati, kraniyel sinir felci, dural kalınlaşma
Hipotalamus ve pitüiter bez	Pitüiter yetmezlik, santral diabetes insipidus, pitüiter stalkta kitle görünümü
Tiroid bezi	Riedel tiroiditi
Lenf nodları	Yaygın/lokal lenfadenopati
Akciğerler	Öksürük, hemoptizi, dispne, plevral efüzyon, inflamatuvar psödotümör, lokalize/diffüz interstisyel pnömoni, santral havayolu hastalığı, plevrit
Aorta	Aort diseksiyonu, periaortit, inflamatuvar abdominal aort anevrizması
Retroperiton	Bel ağrısı, alt karın bölgesinde ağrı, hidronefroz

Klinik Bilimler 151. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 397

Safra yolları ve karaciğer	Obstrüktif sarılık, karın ağrısı, steatore, kilo kaybı, yeni başlayan diabetes mellitus, primer sklerozan kolanjiti taklit eden bulgular

Serolojik bulgular

- Hastaların çoğunluğunda serum IgG4 düzeyi yüksektir.
- Serum IgG4 düzeyi, hastalık aktivitesi ve tedavi gereksinimi ile iyi **korelasyon göstermez**.

Tedavi

- **Glukokortikoidler** birinci sıra tedavi seçeneğidirler.
- Sık nüks eden ya da steroide dirençli hastalarda **ritüksimab** ikinci sıra tedavi seçeneğidir.

GEBELİK - EMZİRME VE ROMATOLOJİ

Gebelik ve Emzirmede Kullanılabilen Romatolojik Ajanlar	Gebelik ve Emzirmede <u>KULLANILMAYAN</u> Romatolojik Ajanlar
• Hidroksiklorokin • Sulfasalazin • IVIG • Standart heparin, DMAH • NSAİİ • Prednizon, prednizolon • Azatioprin, 6-merkaptopürin • Siklosporin, takrolimus • Anti TNF ilaçlar • Kolşisin	• Metotreksat • Leflunamid • Siklofosfamid • Mikofenolat mofetil • Varfarin

Pediatri referansı ile incelendiğinde bu hastalığın bir IGG4 ilişkili hastalık olduğu, PSK benzeri bir tabloya yol açtığı gibi anahtar kelimelerle dahiliye branşı olarak katkı veriyoruz.

Not: Bu soruya hem pediatri hem de dahiliye bilgileri kullanılarak referans verilmiştir. Bu referans; pediatri veya dahiliye özelinde bir referans olarak kabul edilmeyecek, ders notlarımızın total başarısı içinde belirtilecektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151. On dört yaşındaki kız hasta sarılık şikâyetiyle getiriliyor. Laboratuvar tetkiklerinde direkt bilirübin, GGT ve transaminaz ile yaşa göre IgG düzeyi yüksek, antinükleer antikor pozitif saptanıyor. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide intrahepatik safra yollarında dilatasyon tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tip 1 otoimmün hepatit
B) Otoimmün sklerozan kolanjit
C) Tip 2 otoimmün hepatit
D) Familyal intrahepatik kolestaz
E) Biliyer atrezi

Doğru Cevap: B

IgG4 ilişkili hastalıkların bir arada olabileceği, safra kanal tulumu, ANA pozitifliği gibi diğer ipuçları da burada yer almaktadırç

☑ **Klinik**

- En sık semptom **ağrı**dır. Epigastrik bölgede ve künt vasıfta olup sırta yayılır. Hastalık ilerledikçe ağrı azalır.
- Daha sonra **ekzokrin yetmezlik** gelişir
  - ✓ Malabsorbsiyon (ADEK, B12 vitamin vb eksiklikleri)
  - ✓ Kilo kaybı
- Geç dönemde ise **DM** ortaya çıkar, glukagon da eksik olduğu için hastalar **hipoglisemiye yatkın**dır.
- Pankreas başındaki fibrozise bağlı; **koledokta darlık, kolestaz bulguları ve sarılık** görülebilir.
- Kronik pankreatit, **pankreas kanseri** için risk faktörüdür.

☑ **Tanı**

- **Fekal elastaz düzeyi** düşüklüğü şiddetli pankreas yetmezliği tanısında yardımcıdır.
- Yağ emilimi için pankreas enzimleri gerektiğinden bu enzimlerin eksikliğinde yağda eriyen **ADEK** vitaminlerinin eksikliği görülebilir. Ayrıca **vitB12** düzeyi de azalmıştır.
- Tanıda **en sensitif** test **sekretin** ile uyarılmış pankreas ekzojen salgısının analizidir.
- Kronik pankreatit düşünülen bir hastaya yaklaşımda **yüksek rezolüsyolu BT** öncelikle önerilir. Alternatifi **MR/MRCP**'dir. Daha sonra yaklaşımda **endoskopik ultrasonografi**, yine tanı konulamayan vakalarda **sekretin uyarı testi** önerilir.
- Her ne kadar ERCP'nin sadece tanı amacıyla kullanılması önerilmese de sekretin uyarı testine rağmen tanı konulamayan vakalarda son basamakta **ERCP** yer alır.
- Görüntüleme yöntemlerinde; **pankreas kalsifikasyonu**, **konturlarda düzensizlik**, **parankimal heterojenite** ve **atrofi**, pankreas kanalında **düzensizlik** veya **dilatasyon** tanı için önemli bulgulardır.

☑ **Komplikasyonları**

Kronik pankreatitin komplikasyonları	
• Kronik karın ağrısı • Narkotik bağımlılığı • Diyabet veya glukoz tolerans bozukluğu • Gastroparezi • Malabsorbsiyon/sindirim bozukluğu	• Sarılık • Biliyer striktür, biliyer siroz • Psödokist • Metabolik kemik hastalığı • Pankreas kanseri

☑ **Tedavi**

- Oral pankreatik enzim ekstreleri, PPI veya H2RA (enzimlerin düşük mide PH'sı ile yıkılmasını önlemek için), ağrı kesiciler, oktreotid kullanılabilir.
- Orta zincirli yağ asitlerini içeren diyet önerilir.
- Refrakter vakalarda endoskopik (stent) ya da cerrahi dekompresyon yapılabilir.

Otoimmün Pankreatit

- Epidemiyolojik, klinik, laboratuar ve histolojik özelliklerine göre 2 grupta incelenir. tip 1 otoimmün pankreatit **daha sıktır.**
- **Tip 1 otoimmün pankreatit**
  - ✓ Erkek/kadın oranı **2/1**'dir.
  - ✓ Ortalama başvuru yaşı **60-70**'tir.
  - ✓ En sık başvuru şekli **ağrısız sarılıktır**, akut pankreatit daha az görülür.

Klinik Bilimler 151. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 475

- ✓ **Yıkanma sarılığı** veya **pankreas başında kitle** (pankreas kanserini taklit eder) görülebilir.
- ✓ Pankreas kanalı **diffüz ve irregüler daralmıştır**. Kanal, kitlemsi lezyonu **penetre eder**, belirgin dilatasyon beklenmez (pankreas kanserinde ise kanal, kitlenin içinde geçemez ve proksimalde belirgin dilatasyon görülür)
- ✓ Pankreatik kalsifikasyon **nadirdir**.
- ✓ Pankreas biyopsisinde **lenfoplazmositik infiltrasyon (IgG4)** ve **storiform (kademeli) fibrozis** görülür.
- ✓ Serum gamaglobülinleri, özellikle **IgG4** artmıştır.
- ✓ Diğer **otoimmün hastalıklarla** birliktelik gösterebilir (Sjögren sendromu, primer sklerozan kolanjit, ülseratif kolit, romatoid artrit vb)
- ✓ **ANA, RF** vb diğer otoantikorlar da görülebilir.
- ✓ **Diğer organ sistemlerinde** (**biliyer darlıklar**, sialoadenit, organlarda psödotümörler ve retroperitoneal fibrozis) tutulum sıktır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 152

152. Tekrarlayan üriner sistem taş hastalığı nedeniyle takip edilen 15 yaşındaki erkek hastanın düşürdüğü taşın sistin taşı olduğu tespit ediliyor.
Bu hastanın tanısı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Otozomal resesif geçiş görülür.
B) İdrar sistin düzeyi artmıştır.
C) İdrar mikroskopisinde tipik olarak üçgen şekilli kristaller görülür.
D) İdrarın alkali edilmesi tedavide önemli yer tutar.
E) Diyetteki tuzu azaltmak ve tiopronin tedavi seçeneklerindendir.

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Tedavi:

- **Yüksek doz B6 vitamini** (200-1000 mg/gün) vitamine yanıtlı olgularda **hızlı düzelme sağlar.**
- B6 yanıtı iyi olmayan hastalara önce **folat** replasmanı, ardından da **metiyonin kısıtlı-sisteinden zengin diyet ve betain tedavisi** önerilmektedir.
- Heterozigot taşıyıcılar asemptomatiktir. Ancak bu kişilerde tromboemboli ve koroner hastalık sıklığı normal popülasyona göre daha fazladır.

Homosistinüri ve Marfan sendromunda ayırıcı tanı

Belirtiler	Homosistinüri	Marfan Sendromu
Göz	Lens dislokasyonu (genellikle **aşağı doğru**), glokom, retina ayrılması, miyopi, katarakt	Lens dislokasyonu (genellikle **yukarı doğru**), mikrofaki, glokom, retina ayrılması
İskelet	Araknodaktili, hipermobilite, pektus ekskavatum, düz tabanlık, dolikostenomeli, osteoporoz, genu valgum, diş bozuklukları	Araknodaktili, hipermobilite, pektus ekskavatum, düz tabanlık
Merkezi sinir sistemi	**Zeka genellikle geri**, konvulsiyonlar, EEG bozuklukları, spastisite, fokal nörolojik bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar	**Zeka geriliği nadir**
Kardiyovasküler sistem	Arteriyel ve venöz **trombuslar**, yüz kızarması, livedoretikularis	**Dissekan anevrizma**, mitral kapak prolapsusu, aort dilatasyonu, ASD
İdrarda homosistin	Var	Yok

Homosistinüri Tip-II:

- **Metil kobalamin oluşumundaki defektlere yada metionin sentaz eksikliğine bağlı homosistinüri** (B12 ile ilişkili)
- Yenidoğan döneminde kusma, hipotoni, letarji, konvülziyon ve gelişim geriliği ile başvururlar.
- **Megaloblastik anemilerinin olması** homosistinüri tip III'ten; metyonin düzeylerinin yüksek olmaması ise tip I'den ayıran özellikleridir.

Tedavi: Yüksek doz B12 vitamini

Homosistinüri Tip-III:

- **Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliğine bağlı homosistinüri** (folat ile ilişkili)
- Apne, konvülziyon, mikrosefali, ataksi, psikiyatrik bulgular, tromboemboli görülür. Anestezik **nitröz oksit**

Klinik Bilimler 152. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 395

Sistinüri:

- **Dibazik aminoasitlerin** ince bağırsaktan emilimi ve renal tubuler transportunda defekt vardır.
- Otozomal resesif geçer.
- **Sistin** ve **3 dibazik amidoasidin (ornitin, lizin, arjinin = COLA)** transportu bozulduğundan idrarla atılımı artmıştır.
- Sistinin idrarla atılımı fazla olduğu için, özellikle de idrarla çözünürlüğü düşük olduğu için altıgen **sistin taşı oluşumu** en büyük risktir.
- **Lizin daha fazla miktarda idrara geçmesine karşın** çözünürlüğünün fazla olması nedeniyle **taş oluşturmaz.**

Tanı: İdrarda 250 mg/gr kreatinin üzerindeki sistin atılımı tanı koydurucudur.

Tedavi: Bol sıvı alınması, idrarın alkalileştirilmesi, D-penisilamin, 2-merkaptopropiyonil glisin ve kaptopril taş oluşumunu azaltır.

Sistinozis:

- Lizozomal membranlardan **sistin transportunda**, taşıyıcı protein eksikliğine bağlı gelişen OR geçişli bir lizozomal depo hastalığıdır.
- Sistin kristalleri **retiküloendotelyal sistemde (Kİ ve lenf bezleri)** ve parankimatöz organlarda depolanmıştır.
- **Fanconi sendromu** (en hızlı hasar renal tübüllerde olur), **gelişme geriliği ve hipofosfatemik rikets görülür.** Progresif böbrek değişiklikleri, böbrek yetmezliğine neden olur **(sistinozis, Fanconi sendromunun en sık nedenidir). Böbrek yetmezliğinden kaybedilirler.**

İLGİLİ NOTLAR

Tüm soruya **detaylı cevap yazalım** desek ancak bu kadar olur… İşte güzelliğimiz burda, biz cevapları **sorudan önce yazarız…**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 152

152. Tekrarlayan üriner sistem taş hastalığı nedeniyle takip edilen 15 yaşındaki erkek hastanın düşürdüğü taşın sistin taşı olduğu tespit ediliyor.
Bu hastanın tanısı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Otozomal resesif geçiş görülür.
B) İdrar sistin düzeyi artmıştır.
C) İdrar mikroskopisinde tipik olarak üçgen şekilli kristaller görülür.
D) İdrarın alkali edilmesi tedavide önemli yer tutar.
E) Diyetteki tuzu azaltmak ve tiopronin tedavi seçeneklerindendir.

Doğru Cevap: C

Özellikle **kristal görünümünün** nasıl olduğunu vurguladık ve cevaba nokta atışı götürdük.

Kalsiyum Dışı Taşlar

Strüvit

- Strüvit taşları **magnezyum, amonyum ve fosfattan (MAP)** ibarettir.
- Sıklıkla böbrek **geyik boynuzu** taşları şeklinde bulunabilir.
- Strüvit taşları **Proteus,** Pseudomonas, Providencia, Klebsiella, stafilokok ve Mycoplasma benzeri **üreyi parçalayan bakterilerle** oluşur.
- **İdrar pH'ını alkalileştirirler.** MAP taşı olan bir hastanın idrar pH'ı 6.8-8.3 arasında olup nadiren 7.0'nin altına düşer.
- Yoğun diürez strüvit taşlarını önlemez.
- **Proflaksi:** Asidifikasyon
- Taşın çıkartılması tedavi edicidir.



Çift taraflı geyik boynuzu taşı

Ürik asit:

- **Düşük pH, düşük idrar hacmi, hiperürikozüri** en önemli üç nedendir.
- **Gut veya miyeloproliferatif hastalıklı kişilerde ve maligniteleri için sitotoksik ilaçlarla tedavi edilenlerde** ürik asit insidansı yüksektir.
- Yüksek ürik asit düzeyleri sıklıkla **dehidratasyon ve aşırı pürin alımına** bağlıdır.

Klinik Bilimler 152. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 209

Sistin

- Anormal intestinal mukozal emilime ve sistin, ornitin, lizin ve arginin dahil dibazik aminoasitlerin renal tübüler emilimine neden olan bir kalıtsal defekt sistin taşlarına neden olur.
- **Ailevi taş hikayesi, grafide saat camı gibi yuvarlak görünümlü düzgün sınırlar bu taşı düşündürür.**
- Metiyoninden fakir diyet gereklidir.
- Sistin taşları **ESWL (ekstrakorporeal şok dalga litotripsisi)'ye dirençlidir. **TUS****
- Sistin taşları **en sert taşlar**dır.
- Kristal Görünümü: Radyoopak+**Hekzagonal**
- **Profilaksi: Alkalizasyon**

Ksantin

- Ksantin taşları **doğumsal ksantin oksidaz eksikliğine** sekonder oluşur.
- **Radyo-opak değildir.**

Medikasyona bağlı taşlar:

- **İndinavir, triamteren, guaifenesin, efedrin**

İndinavir:

- Edinsel immün yetmezlik sendromlu hastalarda proteaz inhibitörleri etkili ve popüler tedavilerdir.
- Kontrastsız BT'de radyosaydam.

Belirtiler ve Bulgular

Ağrı

- ✓ Böbrek koliği (renal kolik) ve kolik tarzında olmayan ağrı olmak üzere 2 tip ağrı söz konusudur.
- ✓ Toplayıcı sistem veya üreterin gerilmesi genellikle böbrek koliğine neden olur. Buna karşın, kolik tarzında olmayan ağrı böbrek kapsülünün gerilmesi sonucudur.
- ✓ Üreterden aşağıya doğru gidildiğinde lokal ağrı ilioinguinal sinirin ve genitofemoral sinirin genital dalının dağıldığı yerlerde algılanır.
- ✓ Mc Burney noktası umblikus ile spina iliaca anterior superioru birleştiren çizginin alt 1/3 üst 2/3 kesişim noktasıdır. İnguinal ligamanın üzerinde kalan karın ön duvar duyusu iliohipogastrik sinir tarafından innerve edilmektedir. Orta üreter kesiminin yansıyan ağrısı iliohipogastrik sinir dermatomuna yayılım göstermektedir. Bu nedenle orta üreter düzeyinde taş bağlı ağrı inguinal ligaman üzerinde Mc Burney noktasında hissedilir.

Ağrı

- ✓ Böbrek koliği (renal kolik) ve kolik tarzında olmayan ağrı olmak üzere 2 tip ağrı söz konusudur.
- ✓ Toplayıcı sistem veya üreterin gerilmesi genellikle böbrek koliğine neden olur. Buna karşın, kolik tarzında olmayan ağrı böbrek kapsülünün gerilmesi sonucudur.
- ✓ Üreterden aşağıya doğru gidildiğinde lokal ağrı ilioinguinal sinirin ve genitofemoral sinirin genital dalının dağıldığı yerlerde algılanır.
- ✓ Mc Burney noktası umblikus ile spina iliaca anterior superioru birleştiren çizginin alt 1/3 üst 2/3 kesişim noktasıdır. İnguinal ligamanın üzerinde kalan karın ön duvar duyusu iliohipogastrik sinir tarafından innerve edilmektedir. Orta üreter kesiminin yansıyan ağrısı iliohipogastrik sinir dermatomuna yayılım göstermektedir. Bu nedenle orta üreter düzeyinde taş bağlı ağrı inguinal ligaman üzerinde Mc Burney noktasında hissedilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153.Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin distal renal tübüler asidoza yol açması en az olasıdır?

A) Orak hücreli anemi
B) Sistinozis
C) Fabry hastalığı
D) Sjögren sendromu
E) Kronik aktif hepatit

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bulgular ve Tanı:

- Klasik olarak **ani başlayan makroskopik hematüri** ve tek/çift taraflı **kitle formasyonu** ile başvururlar. Ayrıca **hipertansiyon** ya da **mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni** ya da **oligüri** bulgularının kombinasyonları ile de gelebilirler.
- Bilateral renal ven trombozu böbrek yetmezliğine neden olabilir.
- Ultrasonografide böbrek boyutlarında belirgin genişleme; radyonükleer incelemelerde fonksiyonu azalmış veya nonfonksiyone böbrekler gözlenir.
- **Renkli doppler ultrasonografide akım çalışması ile kesin tanı konulur.** Tanı için kontrastlı anjiografik tetkiklerden kaçınılmalıdır.
- Ayırıcı tanıda mikroanjiopatik anemi yapan ya da böbrekte büyüme yapan durumlar **(HÜS, polikistik böbrek, hidronefroz, intrarenal hematom/apse, Wilms tümörü)** düşünülebilir.

Tedavi:

- Altta yatan neden tedavi edilir.
- Tek taraflı olgularda özellikle de vena kava inferiora doğru yayılım varsa heparin ile antikoagülan tedavi planlanmalıdır.
- Bilateral olgularda ise tedavi doku plazminojen aktivatörü ve heparin ile başlanmalı; daha sonra heparin ile devam edilmelidir.

İDRARIN ASİDİFİKASYONU VE TÜBÜLÜS HASTALIKLARI

RENAL TÜBÜLER ASİDOZLARDA SINIFLAMA

Tip I : Distal renal tübüler asidoz **(klasik form)**
Tip II : Proksimal renal tübüler asidoz **(bikarbonat kaybettiren form)**
Tip IV : Mineralokortikoid eksikliği ile ilişkili **(hiperkalemik form)**

Renal Tübüler Asidoz		
Ortak tablo: Bikarbonat kaybı		
DİSTAL		PROKSİMAL
Tip 1	Tip 4	Tip 2
H pompası XXX Na/K pompası +++ (Hipokalemi) • Asidoz • İdrar pH >5,5 (alkali) • Hiperkalsiüri → böbrek taşı, osteopeni	+ Mineralokortikoid etkisiz Hiperkalemi (İdrarda Na yüksek, K düşük)	Fanconi sendromu → Büyüme gelişme geriliği Distalde; Na/H pompası sağlam (idrar ph <5,5) Na/K pompası sağlam (Hipokalemi)
ORTAK SONUÇ		
Hiperkloremik metabolik asidoz (AG normal)		

DİSTAL RENAL TÜBÜLER ASİDOZ (TIP I)

Klinik Bilimler 153. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 491

Etiyoloji:

- **En sık idiyopatik (sporadik veya kalıtsal)** nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Otozomal resesif geçişli formunda sağırlık görülebilir.
- Başlıca sekonder sebepler içinde Sjögren sendromu (proksimal ve distal renal tübüler asidoz nedenidir), medüller sünger böbrek, orak hücreli anemi, VUR, ilaçlar (amfoterisin B, lityum, sisplatin) yer alır.

Patofizyoloji:

- **Distal tüp ve toplayıcı kanallardan H+ iyonu salgılanamaz.** Bu nedenle CO_2 ve H_2CO_3 yapılamaz. Sonuçta HCO_3 kaybı olur ve Na emilimi azalır. Ekstraselüler sıvı azaldığı için, renin-aldosteron sistemi aktive olur ve **hipopotasemi** gelişir.
- **Asidoz çok ağırdır ve kemikten kalsiyum rezorbsiyonuna neden olarak hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, nefrolitiyazis ve renal parankimal hasara neden olur.** Asidoz nedeni ile sitrat atılımı azalır ve hipositratüri, tübüllerde kalsiyum depolanmasını arttırır.

İLGİLİ NOTLAR

Sorunun tek bir amacı var... **Çocuklarda proksimal RTA'nın en sık nedenini sormak**.. Bunu yakaladığımızda fark etmeden soruyu çzömüş oluyoruz..

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153.Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin distal renal tübüler asidoza yol açması en az olasıdır?

A) Orak hücreli anemi
B) Sistinozis
C) Fabry hastalığı
D) Sjögren sendromu
E) Kronik aktif hepatit

Doğru Cevap:B

- **Distal renal tübüler asidozda, idrar asidifikasyon bozukluğuna bağlı metabolik asidoz vardır. İdrar pH'sı > 5,5 (idrar alkalidir).**

Klinik:

- **Gelişme geriliği, anoreksi, poliüri, polidipsi, kusma ve dehidratasyon ilk bulgularıdır.**
- Klinik bulgular proksimal RTA gibidir. **Hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz** ayırt edici bulgusudur.
- Distal RTA'nın kemik bulgusu osteopeni, kemik ağrısı, boy kısalığı ve bazen patolojik kırıklardır.

Tedavi:

- Asidozun düzeltilmesi amacıyla oral **sodyum bikarbonat ya da sodyum sitrat** (Scholl solüsyonu) kullanılır.
- Hipokalemisi olan hastalarda sodyum sitrat ve potasyum sitrat içeren formüller önerilir.
- Tiazid diüretikleri de hiperkalsiüri için kullanılabilir.
- **Tedavinin yeterliliğini gösteren en iyi parametre hiperkalsiürideki azalmadır.**

PROKSİMAL RENAL TÜBÜLER ASİDOZ (TIP II)

- **Proksimal renal tübüler asidozda, tübüler HCO_3** reabsorbsiyonu bozulmuştur.
- Bu hastalarda distal tübüller sağlam olduğundan, idrar asidifiye edilebilir **(pH < 5,5)**

Etiyoloji:

A) İzole form (Fanconi sendromu olmadan)

- Primer
- Otozomal resesif geçişli (proksimal RTA + göz anomalileri, mental gerilik, bazal ganglion kalsifikasyonu)
- Otozomal dominant geçişli (proksimal RTA + büyüme gelişme geriliği)
- Karbonik anhidraz eksikliği veya inhibitörlerinin kullanımı (asetazolamid, topiramat, mafenid asetat)

B) J

Klinik Bilimler 153. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 492

romunun bir komponeneti şeklinde görülür)

- Sistinozis **(çocuklarda Fanconi sendromunun en sık nedeni)**, Tirozinemi tip I, Galaktozemi, Kalıtsal fruktoz intoleransı, Tip I ve XI glikojen depo hastalığı, Metilmalonik asidemi, Wilson hastalığı
- Dent hastalığı (X'e bağlı nefrolityazis, Fanconi sendromu, böbrek yetmezliği)
- Lowe sendromu (oküloserebrorenal sendrom): X'e bağlı kalıtılır. Konjenital katarakt, mental retardasyon ve Fanconi sendromu ile karakterizedir. Fosfatidilinositol polifosfat 5 fosfataz protein geninde mutasyon gösterilmiştir. Golgi cisimciğindeki veziküllerin transportu bozuktur. Öfke nöbetleri, inatçılık, sterotipik hareketler gibi nörolojik bulgular ve körlük görülür.

- Disproteinemik durumlar
  - Multipl miyelom, Monoklonal gammopati
- İlaçlar veya toksinler
  - Ağır metaller (kurşun, civa), Tarihi geçmiş tetrasiklin, İfosfamid (Wilms tümörü tedavisi)

Klinik:

- Hayatın ilk yılında gelişme geriliği görülür. **Poliüri, polidipsi, dehidratasyon**, kusma, kabızlık ve hipotoni diğer bulgulardır.
- **Anyon açığı normal asidoz görülür. İdrar pH asidiktir (<5.5).**
- Fanconi sendromu olanlarda ayrıca **hipofosfatemik raşitizm, glikozüri, aminoasidüri,** ürikozüri ve idrarda sodyum ve potasyum kaybı gözlenir.

Tedavi:

Sodyum bikarbonat ve sodyum sitrat kullanılır.

TIP IV RENAL TÜBÜLER ASİDOZ (TIP IV) (JENERALIZE DISTAL NEFRON BOZUKLUĞU)

- Sodyum geri emilim bozukluğuna bağlı **tuz kaybı**, H+ iyon salınımı bozukluğuna bağlı **hiperkloremik metabolik asidoz,** K+ salınım bozukluğuna bağlı **hiperpotasemi** bulunabilir.
- Nedeni aldosteron eksikliği veya aldosterona yanıtsızlıktır (psödohipoaldosteronizm). **Çocuklarda Tip 4 RTA'da aldosteron azlığından** (Addison hastalığı, konjenital adrenal hiperplazi) **ziyade aldosterona yanıtsızlık daha sık bir nedendir** (akut pyelonefrit, akut-kronik obstrüktif üropati). Tedavide mineralokortikoid ve kayekselat verilir.

Renal Tubüler Asidozlarda Tanı:

1. **Anyon açığı normal** metabolik asidoz gösterilmelidir. Anyon açığı Na- (HCO_3 + Cl) formülü ile hesaplanır ve <12 bulunur. Plazma bikarbonat düşüklüğü en şiddetli Tip I'de iken, en hafif Tip IV'te görülmektedir.
2. Tip I ve II RTA'da hipopotasemi; **tip IV RTA'da ise hiperpotasemi** görülür.
3. İdrar anyon açığı(idrar Na + idrar K) - idrar Cl formülü ile hesaplanır. **Pozitif olması** amoniagenezin bozulduğu distal RTA'yı; negatif olması ise bikarbonat kaybı olan **proksimal RTA'yı** destekler.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Aşağıdaki laboratuvar sonuçlarından hangisinin vaskülit tanısını desteklemesi en az olasıdır?

A) Antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği
B) Eritrosit sedimentasyon hızında artış
C) Hematüri
D) Trombositopeni
E) Eozinofili

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Tedavi:

- Hastalığın akut ve kronik bulgularının tedavisinde **ana ilaç kortikosteroidlerdir.**
- Metotreksat, leflönomid ve infliksimab da steroid bağımlı hastalarda etkin olabilir.

ÇOCUKLUK ÇAĞI VASKÜLİT SENDROMLARI

ÇOCUKLUK ÇAĞI VASKÜLİTLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

1. **Büyük çaplı damar vaskülitleri**
   - Takayasu arteriti
2. **Orta çaplı damar vaskülitleri**
   - Çocukluk çağı poliarteritis nodosa
   - Kutanöz poliarteritis nodosa

Klinik Bilimler 154. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 510

   - Eozinofilik granülomatöz polianjiitis (Churg-Strauss)

4. **Diğer vaskülitler**
   - Behçet hastalığı
   - Enfeksiyon (hepatit B ilişkili PAN dahil), malignite, ilaca bağlı vaskülitler
   - Konnektif doku hastalığı ile ilişkili vaskülit
   - Cogan sendromu
   - Sınıflandırılmamış

B) Granülomatöz olmayan
- Mikroskopik polianjiitis
- Henoch-Schönlein purpurası
- İzole kutanöz lökositoklastik vaskülit
- Hipokomplementemik ürtikeriyel vaskülit

HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURASI (IG A VASKÜLİTİ)

- **Çocukluk çağında en sık rastlanan vaskülittir.**
- Erkeklerde daha sıktır ve en çok 3-10 yaş aralığında, kış ve ilkbahar aylarında genellikle viral bir ÜSYE sonrası görülür.
- **Trombositopenik olmayan purpura, artrit/artralji, karın ağrısı, gastrointestinal kanama ve glomerülonefrit,** karakteristik bulgulardır.
- Tekrarlama özelliğine sahiptir.

Patoloji:

- Damar duvarında nötrofil ve monosit infiltrasyonu, immünfloresanda **IgA depolanması**, endo tel hücresinde şişme ve küçük damarlar (arteriyol, venül, küçük arter ve ven) çevresinde **lökositoklasis** (nötrofil hücre çekirdeklerinin parçalanmasıdır) görülür **(lökositoklastik vaskülit).**

Klinik:

Deri döküntüleri (%100):

- **HSP'de en sık klinik bulgudur.**
- Peteşi, ekimoz ya da palpabl purpura (özellikle gluteal bölge ve ekstansör yüzeylerde)
- Subkutan ödem (%25-35) (el ve ayak sırtı, periorbital bölge, skrotum)

Artralji, artrit (%50-75):

- Oligoartiküler, daha çok alt ekstremiteleri tutar.
- Genellikle iki hafta içinde deformite bırakmadan iyileşir.

Gastrointestinal belirtiler (%50-85):

- **HSP'de en sık iç organ tutulumudur.**
- Karın ağrısı, kusma, ishal
- Hematemez (%10'dan düşük)
- **Dışkıda gizli kan pozitifliği (%50)**
- **İnvajinasyon,** mezenterik iskemi, perforasyon



HSP-Palpabl purpura

Renal tutulum (% 30):

- **HSP'de en ciddi organ tutulumu ve mortalitenin en sık nedenidir.**
- IgA nefropatisine benzer.
- En sık bulgu **mikroskobik hematüridir.**
- Akut veya kronik böbrek yetersizliği (%2-5)

İLGİLİ NOTLAR

Soruyu çözmek için çocukluk çağının en sık vasküliti HSP'yi hatırlamak yeterli..
Neydi olmazsa olmaz bulgu **trombositopenik olmayan** purpura...
Kawasakide de keza subakut dönemde **trombositoz görmezsek** bu Kawasaki değil diyoruz...
Dolayısı ile trombositopeni değil trombositoz vaskülit bulgusudur...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Aşağıdaki laboratuvar sonuçlarından hangisinin vaskülit tanısını desteklemesi en az olasıdır?

A) Antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği
B) Eritrosit sedimentasyon hızında artış
C) Hematüri
D) Trombositopeni
E) Eozinofili

Doğru Cevap:D

Akut faz reaktanlarının yüksekliğine (CRP ve sedimentasyon) net referansımız burada!!!

- **Nefritik ve/veya nefrotik sendrom**
- Böbrek tutulumu 1-6 ay sonra gelişebildiği için, aktif hastalık döneminde haftada bir, sonrasında ayda bir idrar analizi ile hasta izlenmelidir.

Diğer bulgular:

- **MSS vasküliti bulguları** (konvulsiyon, parezi, kanama ve koma)
- **…ipertansiyon ve inflamatuvar göz hastalığı**

Klinik Bilimler 154. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 511

- Akut faz cevabı çoğu kez yüksektir (CRP, ESR).
- **%40-50 vakada kanda IgA yüksektir.**
- **ANA, ANCA ve RF negatiftir.**
- Baryumlu grafi invajinasyon tanı ve tedavisinde kullanılır.

Tedavi:

- Artralji, miyalji için non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır.
- **Steroid** tedavisi **ciddi böbrek ve gastrointestinal hastalık** için kullanılır. Bu tedavi karın ve eklem ağrılarını geçirse de hastalığın prognozunu etkilemez ve böbrek yetmezliğini engellemez.
- HSP geçiren çocukların %15-60'sı 4-6 ay içinde nüks yaşarlar.

AKUT İNFANTİL HEMORAJİK ÖDEM

- **Akut infantil hemorajik ödem**, lökositoklastik vaskülitin nadir bir alt tipidir. Genellikle iki yaş altında ve erkeklerde daha sık görülen, selim seyirli ve **deriye sınırlı** bir tablodur.
- Hastalığın nedeni kesin olarak bilinmemektedir ancak genellikle enfeksiyonlar, ilaçlar ve immünizasyon sorumlu tutulmaktadır.
- Akut infantil hemorajik ödemin klinik triadı **ödem, ateş** ve **purpurik deri lezyonlarıdır**.
- Döküntüler yüz, kalça, kulak ve ekstremitelerde simetrik yerleşimlidir ve anüler ya da hedef tarzındadır. Purpura tarzındaki döküntüler ödemli ve birleşme eğiliminde olan **madalyon** şeklindedir.
- Hastalık genelde 1-3 hafta içerisinde kendiliğinden gerilemektedir.

KAWASAKI HASTALIĞI

GENEL BİLGİLER

- Daha önceleri **mukokutanöz lenf nodu sendromu** ya da infantil PAN olarak adlandırılan koroner arterleri tutan bir vaskülittir.
- Henoch Schönlein purpurasından sonra, çocukluk çağının en sık görülen **2. vaskülitidir.**
- **Sıklıkla 5 yaş altında karşımıza çıkar. Ortalama tanı yaşı 3'tür.**
- **Ateş en sık ve ilk bulgudur.**

Klinik:

Akut dönem:

- İlk 1-2 haftalık dönemdir. Yukarıdaki bulgulara ek olarak **miyokardit, geçici artrit ve steril piyürinin bulunması,** bu dönem için değerli olan bulgulardır.
- **Bu dönemde en önemli ölüm nedeni miyokar…**

Klinik Bilimler 154. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 511

Subakut dönem:

- 2-4 hafta arası dönemdir.
- **Koroner anevrizma ve trombozlar, soyulmala…, trombositoz, safra kesesi hidropsu** vardır.

İyileşme dönemi:

- 6-8 haftalık dönemdir.
- Klinik bulguların hepsi kaybolduktan sonra başlar, ESR'nin normale gelmesine kadar sürer.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Aşağıdaki laboratuvar sonuçlarından hangisinin vaskülit tanısını desteklemesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği
B) Eritrosit sedimentasyon hızında artış
C) Hematüri
D) Trombositopeni
E) Eozinofili

Doğru Cevap:D

- Hipertansiyon
- Tekrarlayan stroke atakları
- Göz ve kalp tutulumu
- Böbrek fonksiyonlarında azalma

OTOENFLAMATUVAR KEMİK HASTALIKLARI

1- KRONİK REKÜRRENT MULTİFOKAL OSTEOMİYELİT:

- Etyolojisi bilinmiyor.
- Tekrarlayan osteomiyelit atakları ile karekterizedir. Tipik tutulan kemikler: distal femur, proksimal tibia ve fibuladır. Daha nadiren klavikula ve mandibula da tutulabilir. Hem metafizyel hem de epifizyel lezyonlar vardır.
- Hastalığın daha çok erişkinlerde görülen ve SAPHO sendromu (sinovitis, akne, püstülozis, hiperosteozis, osteitis) adı verilen bir formu da mevcuttur.
- İnflamatuar bağırsak hastalığı veya palmopalantar püstülozis ile birlikte olabilir.
- Azalmış IL-10 yapımı vardır.
- Tedavide; NSAİİ, steroid ve TNF inhibitörleri ve bifosfonatlar kullanılır.

2- MAJEED SENDROMU

- OR LPIN 2 gen mutasyonu
- CRMO benzeri osteomyelit atakları
- Konjenital diseritropoietik anemi
- Diğer bulgular: ateş,
- Tedavi: IL-1 inhibitörleri

3- İNTERLÖKİN-1 RESEPTÖR ANTAGONİST EKSİKLİĞİ (DIRA)

- Otozomal resesif kalıtılan bir otoinflamatuvar hastalıktır, IL-1 reseptör antagonistini kodlayan gende mutasyon vardır. Bu yüzden, hücreler IL-1 uyarısına aşırı hassastır.
- Yenidoğan döneminde başlayan sistemik inflamasyon, nötrofilik püstülozis, multifokal osteomiyelit, kostaların ön uçlarında genişleme ve osteopeni ile karakterizedir.
- Püstüler cilt lezyonları tipiktir.
- Ateş belirgin değildir ancak akut faz reaktanları yükselir. Multi-organ yetmezliği ve akciğerde interstisyel alanda fibrozis gelişebilir.
- Tedavide IL-1 reseptör antagonisti anakinra veya anti-IL-1 kanakinumab, rilonacept etkilidir.

DİĞER NADİR OTOENFLAMATUVAR HASTALIKLAR

- PAPA SENDROMU

- PSTPIP1 gen mutasyonu (OD)
- Piyoderma gangrenozum
- Tedavi: anti-TNF veya anti-IL-1
- Piyojenik artrit,
- Akne

HEREDİTER OLMAYAN OTOENFLAMATUVAR HASTALIKLAR

- PFAPA SENDROMU

- Tekrarlayan ateş sendromlarından çocuklarda **en sık** görülenidir.
- Diğer herediter otoinflamatuar hastalıkların aksine, henüz **etiyolojisi belli değildir.**
- **P**eriyodik ateş (**f**ever), **a**ftöz stomatit, farenjit (**p**haryngitis), **a**denit (servikal) ile birliktedir.
- Diğer bulguları baş ağrısı, karın ağrısı ve artraljidir.
- Ayırıcı tanıda atakların **düzenli (3-6 haftada bir) olması, negatif boğaz kültürü** önemli rol oynar.
- Hastaların büyük çoğunluğu **tek doz oral prednizolona (1-2 mg/kg) yanıt verir.**
- Bu sendrom genellikle **2-5 yaşları arasında gelişir. 4-8 yılda kendiliğinden iyileşir.**

Romatolojik hastalıklarda saptanan antikorlar

- **ANA:** SLE (tarama testi)
- **Anti ds DNA:** SLE (spesifik)
- **Anti Smith (anti-SM):** SLE (spesifik)
- **RF:** JIA, primer bilier siroz, endokardit, tbc, sifiliz, hepatit B-C, parvovirus B19 ve mikoplazma enfeksiyonları, sağlıklı çocukların %10'u
- **Anti Ro:** Sjögren ve neonatal lupus
- **Anti La:** Sjögren ve neonatal lupus

Klinik Bilimler 154. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 518

- **c-ANCA (PR3 antijeni):** Wegener
- **ANCA (BPI antijeni):** Kistik fibroz
- **p-ANCA:** (MPO antijeni): Mikroskopik polianjiitis, Churg-Strauss, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, sklerozan kolanjit
- **p-ANCA (Actin antijeni):** Otoimmün hepatit tip I
- **Anti-Histon antikorları:** İlaca bağlı lupus
- **Anti-RNP:** Mikst bağ dokusu hastalığı, SLE
- **Antikardiyolipin antikor IgM ve IgG:** Antifosfolipid antikor sendromu
- **Lupus antikoagülanı:** Antifosfolipid antikor sendromu
- **Anti-glomerül bazal membran antikoru:** Goodpasture sendromu, rapidly progressif glomerülonefrit
- **Anti CCP:** RF pozitif JIA

Antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği ANCA pozitif vaskülitlerle ilişkilidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Aşağıdaki laboratuvar sonuçlarından hangisinin vaskülit tanısını desteklemesi en az olasıdır?

A) Antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği
B) Eritrosit sedimentasyon hızında artış
C) Hematüri
D) Trombositopeni
E) Eozinofili

Doğru Cevap:D

Hematüri bir çok vaskülitte özellikle de PAN'da önemli bulgulardan...

Diğer Vaskülitler	Önemli Özellikleri	Tanı Kriterleri
Takayasu Arteriti	- **Nabızsızlık** hastalığı - Ortalama tanı yaşı 13; K>E - Aort ve dallarını tutan **dev hücre** içeren **granülomatöz** vaskülit - Nonpesifik bulgularla (ateş, yorgunluk, miyalji, kilo kaybı) başlar. - **Hipertansiyon** ve **baş ağrısı** sık bulgulardır. - Pulmoner hipertansiyon, koroner iskemi, **aort yetmezliğine** bağlı kalp yetersizliği, görme alanı defekti, kladikasyon, Raynaud fenomeni görülebilir.	**Anjiyografik** (BT, MRI, konvansiyonel) bulgulara ek olarak aşağıdakilerden **en az 1 tanesi:** • Periferik arter nabızlarında azalma ve/veya ekstremitelerde kladikasyon • Kollar ve bacaklar arasındaki kan basıncı farkının >10 mmHg • Aort ve /veya ana dalları üzerinde üfürüm • Hipertansiyon • ESR ya da CRP yüksekliği
Behçet Hastalığı	- Küçükten büyüğe **tüm çapta** damarları tutan vaskülit - Ortalama tanı yaşı 8-12 - E=K - HLAB5-51 ile ilişkili - **İlk bulgu oral ülserdir.** - En sık santral sinir sistemi komplikasyonu dural sinüs trombozudur. - **En ciddi** komplikasyonu **pulmoner anevrizmadır.**	12 ay içinde en az 3 kez **tekrarlayan oral ülserlere** ek olarak aşağıdaki kriterlerden **en az 2 tanesi:** - Tekrarlayan genital ülser - Göz lezyonları (anterior ya da posterior üveit ya da retinal vaskülit) - Deri lezyonları (eritema nodosum, psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar, steroid almayan postadölesan hastadaki akneiform nodüller) - Paterji testi
Poliarteritis Nodosa	• Küçük-orta arterlerin nekrotizan vasküliti • Ortalama tanı yaşı 9 (cinsiyet farkı yok) • Segmental tutulum (özellikle bifurkasyon bölge • Damar lezyonlarında farklı dönemlerin birlikt tipiktir • Mikroanevrizma, skarlaşma, damar daralması, rek • Konstitüsyonel semptomlar yaygın • Mezenterik iskemi , Renal (hipertansiyon, hematüri, proteinüri (glomerülonefrit olmaz)), inme, TIA, psikoz, nöropati (mononöritis), Miyokardit, koroner arterit, kalp yetmezliği, Artralji, artrit, miyalji, Testiküler ağrı, retinal arter tutulumu (görme kaybı), kemik ağrısı • Pulmoner vasküler tutulum ve glomerülonefrit olmaz • Tanı: Anjiyografi (ipte boncuk görünümü) veya biyopsi • HBV ilişkisi (%10-50)	• Miyalji veya kas hassasiyeti • Yaşa göre yüksek tansiyon • Periferik nöropati • Proteinüri, hematüri veya böbrek fonksiyon bozukluğu

Klinik Bilimler 154. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 513

Behçet tanısında çocukluk çağında önerilen tanı kriterleri yukandakilerden daha iyi sonuç vermiştir. Herhangi üçünün varlığında tanı konulur: 1) rekküren oral aft 2) genital ülser 3) tipik cilt bulguları 4) tipik oküler bulgular 5) nörolojik tutulum 6) vasküler tutulum (tromboz, anevrizma).
Laboratuar bulguları tanısal değildir, ancak HLA-B5 veya HLA-B51 tanıyı destekler.

HEREDİTER PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI

- Periyodik ateş sendromları olarak anılan **otoinflamatuar hastalıklar,** herhangi bir mikroorganizma uyarısı olmadan gelişen tekrarlayan **ateş, serozit, artrit ve kutanöz inflamasyonla** karakterize, genellikle monogenik kalıtımlı hastalıklardır.
- Bu hastalıklarda **doğal immün yanıtın primer disfonksiyonu** söz konusudur.
- Kanda ve etkilenen dokularda nötrofil infiltrasyonu, inflamatuvar sitokin artışı ve bu sitokinlerin (IL-1β) reseptörlerinde disregülasyon görülür ve **IL-1 aşırı yapılır.**

Periyodik Ateş Ayırıcı Tanısı

Enfeksiyonlar
- Gizli odak (aortoenterik fistül, Caroli hastalığı)
- Tekrarlayan (kronik meningokoksemi)
- Spesifik (Whipple hastalığı, malaria)

Romatolojik hastalıklar
- Sistemik JİA
- Behçet sendromu
- Sarkoidoz
- Crohn hastalığı

Herediter otoinflamatuar sendromlar
- FMF
- **Kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar**
  - Ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom (FCAS)
  - Muckle-Wells sendromu
  - Kronik infantil nörolojik-kutanöz-artiküler sendrom (CINCA)
- **TNF-Reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)**
- **Hiper IgD sendromu (HIDS)**

Neoplastik (Hodgkin, feokromasitoma, miksoma)
İdiyopatik
- Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit (PFAPA)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Aşağıdaki laboratuvar sonuçlarından hangisinin vaskülit tanısını desteklemesi en az olasıdır?

A) Antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği
B) Eritrosit sedimentasyon hızında artış
C) Hematüri
D) Trombositopeni
E) Eozinofili

Doğru Cevap:D

Referansımız yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

Klinik Bilimler 154. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 149

- %95'inde serumda **C-ANCA pozitiftir.**
- **Klasik bulguları:**
  - Üst solunum yolları (kulak, burun, sinusler, gırtlak) ve/veya alt solunum yollarında (akciğer) **nekrotizan granülomlar**
  - **Küçük-orta çaplı** damarlarda **nekrotizan** ya da **granülomatöz vaskülit** (en belirgin akciğerler / üst havayollarında)
  - **Fokal nekrotizan,** sıklıkla **kresentrik, glomerülonefrit**
- Nekrotizan ve/veya granülomatöz vaskülit tablosudur ve **küçük arter ve venleri tutar**.
- Klasik özellikleri **bilateral nodüler ve kaviter** infiltratlarla karakterize **persistan pnömoni** (%95), kronik sinüzit (%90), nazofarenkste mukozal ülserasyonlar (%75) ve renal hastalık (%80) varlığıdır (Dahiliyede kulak-burun-boğaz tutulumu en sık tutulum, pediatride ise %88 böbrek %84 solunum sistemi tutlur olarak geçmektedir). Diğer özellikler döküntü, miyalji, eklem tutulumu, nörit ve ateştir.

Mikroskobik Polianiitis

Klinik Bilimler 154. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 149

- Tipik tutulum yeri deri, mukozal membranlar, akciğer, beyin, kalp, böbrekler GİS, böbrekler ve kastır. Nekrotizan glomerülonefrit ve pulmoner kapillerit özellikle sıktır. Hemoptizi, hematüri, proteinüri, bağırsaklarda ağrı ve kanama, kas ağrısı ve güçsüzlük izlenir.
- **Olguların çoğunda lezyonlar deride sınırlıdır** (kutanöz lökositoklastik vaskülit), bunlar **palpable purpura** ile karakterizedir.
- Pek çok olguda ilaçlar (hidralazin), S. aureus enfeksiyonu tümör antijenleri gibi başlatıcı bir etken vardır.
- Patolojide;
  - **Fokal transmural nekrotizan** lezyonlarla birlikte **medianın segmental fibrinoid nekrozu**
  - Özellikle **postkapiller venülde nötrofil** infiltasyonu ve **parçalanması (lökositoklastik vaskülit)**
  - Lökositoklazi ayrıca immün kompleks vaskülitlerinde de görülebilir.
- Mikroskobik polianjitiste **MPO-ANCA pozitiftir.**

Eozinofilik Granülomatöz Polianiitis (Churg-Strauss Sendromu)

Klinik Bilimler 154. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 149

- **Eozinofilden** zengin ve **granülomlar** içeren bir iltihap bulunur.
- Allerjik rinit, **bronşiyal astım** ve **eozinofili** ile birlikteliği bulunur. Akciğer, kalp, dalak, periferik sinirler ve deri damarları sıklıkla etkilenir.
- Myokardiyal eozinofilik infiltratlardan salınan sitotoksinler **kardiyomiyopatiye** neden olabilir. Kardiyak tutulum **%60 hastada** ölümün ana nedenidir.
- **MPO-ANCA'lar,** toplam vakaların %40-%60'ında ve eş zamanlı böbrek tutulumu olan vakaların %75-%100'ünde bulunur.
- Churg-Strauss sendromunda **palpabl purpura** görülebilir. Böbrekte FSGS'ye neden olabilir. GİS kanamaları olabilir.

Temporal (Dev Hücreli; Kraniyal) Arterit

- Temporal arterit **ileri yaşta en sık** görülen vaskülittir.
- **Büyük arterleri, özellikle karotisten çıkan arter dallarını (temporal ve oftalmik arter) segmental tutan granülomatöz vaskülittir**. Kalp ve akciğerleri tutmaz.
- **Yaşlılarda ve kadınlarda** daha sık görülür. Olguların yaklaşık yarısında geri planda **Polimiyaljia Romatika** (boyun ve çenede, kalça ve omuz kuşağında, özellikle proksimal kaslarda ağrı) tablosu bulunur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Aşağıdaki laboratuvar sonuçlarından hangisinin vaskülit tanısını desteklemesi en az olasıdır?

A) Antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği
B) Eritrosit sedimentasyon hızında artış
C) Hematüri
D) Trombositopeni
E) Eozinofili

Doğru Cevap:D

- **Patolojide;**
  - İntimal kalınlaşma
  - Medianın iç yarısında **granülom**
  - **İnternal elastik laminada parçalanma**

Klinik Bilimler 154. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 150

anizasyonu sonucu, damarda sert bir ip

- Ateş, güçsüzlük, **sedimantasyon yüksekliği** ve kilo kaybı ile başlar.
- Baş ağrısı (temporal arter trasesi boyunca ve palpasyonda ağrılı olur), diplopi, geçici ya da tam **görme kaybı** gelişebilir.
- Tanı için biyopsi gereklidir, fakat biyopsi negatif olabilir. (segmental tutulum nedeniyle)
- Tedavide **steroidler ve anti TNF ajanlar** kullanılır.

Takayasu Arteriti (Nabızsızlık Hastalığı)

- **Genç kadınlarda,** esas olarak **oküler bozukluklar** ve **üst ekstremitede nabızların belirgin zayıflamasıyla (nabızsızlık hastalığı)** karakterize bir vaskülittir.
- Tipik olarak **arcus aorta ve aorttan çıkan ana arterleri**, kimi zaman ise **pulmoner arteri** tutan, bir kronik **granülomatöz** vaskülitdir.
- **Klinik** ve **histolojik özellikler temporal arteritten ayırt edilemez.** Ayrım yaşa göre **(50 yaş altı Takayasu, 50 yaş üstü Temporal arterit)** yapılır.
- Erken evrede media ve adventisya ağırlıklı tutulum yapan dev hücreli **granülomatöz** arterit, geç evrede tüm duvar katlarını ama özellikle de intimayı tutan fibrozis izlenir. İntimal kalınlaşma lümeni daraltarak nabzı zayıflatır.
- Aortun köküne yayılıp burada dilatasyon ve sonuçta aort valvül yetmezliğine neden olabilir. Koroner arter ağızları da fibrozise gidebileceği için **iskemik kalp hastalıkları** görülebilir.
- Özellikle üst ekstremitede parmaklarda soğukluk ve uyuşukluğa yol açan vasküler yetersizlik en tipik bulgusudur. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale izlenebilir. Renal arter tutulumu sistemik hipertansiyona neden olabilir. Görme defektleri, retinal hemorajiler ve total körlük içeren oküler bozukluklar ortaya çıkabilir.
- Tanısı anjiyografi ile konulabilen vaskülittir.

Granülomlarla giden vaskülitler: Wegener granülomatozisi, Churg Straus, Temporal Arterit, Takayasu, Tromboanjitis obliterans

Kawasaki Hastalığı (Mukokutanöz Lenf Nodu Sendromu)

- Bebeklik ve çocukluk (genelde 5 yaş altı) çağının **akut febril** bir hastalığıdır. **Koroner arter vasküliti** görülebilir. Anevrizma oluşumuna yol açabilir ve bu anevrizmada tromboz oluşumu nedeniyle **iskemik kalp hastalığı** gelişebilir.
- Kawasaki hastalığında etiyoloji bilinmemektedir. Ancak T lenfositlerin bilinmeyen bir antijene karşı gecikmiş hipersensitivitesi olduğu düşünülmektedir. Bu T lenfositler B lenfositleri uyararak antikor oluşmasına neden olurlar.
- **Endotel ve düz kas hücrelerine karşı gelişen antikorlar saptanır** ve olasılıkla bir viral enfesiyonu takiben gelişir.
- Hastalığın akut fazında, **ateş, konjunktival ve oral eritem, erozyon, el ve ayaklarda ödem, avuç içi ve ayak tabanında eritem, deri döküntüleri ve büyümüş servikal lenf nodu saptanır**.
- Mikroskobisi PAN'a benzer. **Transmural inflamatuar infiltrat** bulunur. Akut form **genelde kendiliğinden veya terdaviye (aspirin, IVIG)** bağlı iyileşir. Duvar hasarına bağlı anevrizma ve intimal kalınlaşma meydana gelebilir.

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

MI yapan vaskülitler: PAN (kardiyolojide geçmekte), Takayasu, Kawasaki

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Aşağıdaki laboratuvar sonuçlarından hangisinin vaskülit tanısını desteklemesi en az olasıdır?

A) Antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği
B) Eritrosit sedimentasyon hızında artış
C) Hematüri
D) Trombositopeni
E) Eozinofili

Doğru Cevap:D

MİKROSKOPİK POLİANJİT (MPA)

☑ Geçmişte PAN'nın bir varyantı olarak düşünülmekte idi. MPA, günümüzde ayrı bir antitedir.

☑ **PAN'dan farkları**
- Glomerülonefrit yapabilir.
- Pulmoner kapillerit (alveoler hemoraji) yapabilir.
- ANCA (+)'dir.

☑ **GPA'dan farkları:**
- Üst solunum yollarını tutması **beklenmez.**
- Akciğerde nodüler - kaviter lezyonlar **görülmez.**
- Lezyondan alınan biyopside granülom **yoktur.**
- Hastaların büyük kısmında **pANCA** pozitiftir.

EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATÖZ POLİANJİT (EGPA, CHURG-STRAUSS SENDROMU)

☑ **Alerjik olaylar** (astım, alerjik rinit-sinüzit vb) ve **eozinofili** ile karakterize **granülomatöz** bir vaskülittir.

Klinik bulgular

- En sık klinik bulgu **akciğer tutulumudur (astım, gezici yamasal pulmoner infiltratlar).**
- Diğer ANCA pozitif vaskülitler gibi renal tutulum **(glomerülonefrit)** görülebilir.
- Ancak diğer ANCA pozitif vaskülitlere oranla;
  - ✓ **Mononöritis multipleks** daha sıktır (EGPA'da 2. en sık bulgu).
  - ✓ **Kardiyak tutulum** daha fazla beklenir (EGPA'da en sık ölüm nedeni)

EGPA sınıflandırma kriterleri
• Doku biyopsisinde granülomlar ve ekstravasküler eozinofiller
• Mononöritis multipleks/periferal nöropati
• Bronşiyal astım
• Periferal eozinofili (>%10)
• Fikse olmayan pulmoner infiltratlar
• Paranazal sinüs anormallikleri
6 kriterden 4 ya da daha fazlası tanısaldır.

Laboratuvar Bulguları

- Hastaların büyük kısmında **eozinofili** ve **IgE yüksekliği** saptanır.
- **pANCA** (anti-miyeloperoksidaz) pozitifliği beklenir.

Tedavi

- Çoğu hastada tek başına **steroid** yeterlidir. Ağır vakalarda (kardiyak vb) **siklofosfamid** eklenmelidir.
- **Mepolizumab** (anti-IL5 monoklonal antikoru) tedavide onay almıştır.

KUTANÖZ LÖKOSİTOKLASTİK VASKÜLİT

☑ Kutanöz vaskülitler spesifik bir hastalık olmayıp, çoğunlukla altta yatan bir hastalığa (enfeksiyon, ilaç, malignite vb.)

Klinik Bilimler 154. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 367

☑ Etkilenen damardan eritrositlerin ekstravaze olması sonucunda **palpabl purpura** görülür. (Primer hemostaz bozukluklarında gelişen purpura ise **palpe edilemez.**)

☑ Hastalık genellikle hafif seyreder ve kendini sınırlar.

☑ Cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi ile **kesin tanı** konulur.

☑ Sekonder vakalarda altta yatan durum (hastalık, ilaç vb) düzeltilir. İdiyopatik vakalarda **steroid** kullanılır.

İMMÜNGLOBULİN A (IGA) VASKÜLİTİ (HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURASI)

☑ **Küçük damarları** tutan bir **immünkompleks** vaskülitidir.

☑ Sıklıkla çocuk ve genç erişkinleri etkiler.

☑ Genellikle bir **üst solunum yolu enfeksiyonunu** takiben başlar.

Klinik bulgular

- **Cilt tutulumu;** klasik bulgu, **palpabl purpura**dır. Döküntüler alt ekstremitede daha yoğundur.
- **Eklem tutulumu;** en sık diz ve ayak bileklerini tutar (artrit/artralji).
- **GİS tutulumu;** kolik tarzı karın ağrısı, intusisepsiyon, alt GİS kanama görülebilir.
- **Renal tutulum;** IgA nefropatisi (hematüri, nefritik sendrom).

Primer hemostaz bozukluğunda (ör: trombositopeni) da purpura olur ama palpe edilemez.
Bu nedenle vaskülit ayırıcı tanısında önemlidir.
Hatta diğer referansımızda da IgA vaskülitinde (yani eski Henoch Shönlein purpurasında) ise trombosit sayısının normal olduğu (yani trombositopeni olmadığını) belirtmişiz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Aşağıdaki laboratuvar sonuçlarından hangisinin vaskülit tanısını desteklemesi en az olasıdır?

A) Antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği
B) Eritrosit sedimentasyon hızında artış
C) Hematüri
D) Trombositopeni
E) Eozinofili

Doğru Cevap:D

Klinik Bilimler 154. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 368

- Kompleman düzeyi, trombosit sayısı **normaldir.**
- Biyopside, **IgA depolanması gösteren lökositoklastik vaskülit** görülür.

IgA ilişkili bazı hastalıklar

- ✓ IgA nefriti
- ✓ IgA vasküliti (Henoch Schönlein purpurası)
- ✓ Çölyak hastalığı
- ✓ Dermatitis herpetiformis

Tedavi

- Hastalık genellikle kendini sınırlar ve sekelsiz iyileşir.
- Lüzum halinde (şiddetli GİS ve böbrek tutulumunda) **steroid** genellikle yeterlidir.

KRİYOGLOBÜLİNEMİK VASKÜLİT

☑ **Kriyoglobülinler;** soğuk ortamda çöken, sıcak ortamda yeniden çözünebilir hale geçen immünglobülinlerdir.

☑ **Kriyoglobülinemik vaskülit**

- Küçük damarları tutan bir immünkompleks vaskülitidir.
- En sık nedeni **HCV enfeksiyonu**dur.
- **Triadı**: Palpable purpura + artrit + glomerülonefrit (en sık **MPGN tip 1**).
- Karaciğer enzim yüksekliği ve nöropati (mononöritis multipleks) görülebilir.
- Hastaların büyük kısmında **RF pozitifliği** ve **hipokomplementemi** mevcuttur.
- C4 düzeyi, C3 düzeyinden **daha düşüktür.**
- HCV ilişkili kriyoglobinemik vaskülitte öncelikle **anti-HCV tedavisi** verilir.
- Antiviral ilaç kulanılamayan, relaps veya ağır vakalarda ise **ritüksimab** kullanılır.

	Palpable purpura	Artrit	Nefrit
IgA vasküliti	+	+	IgA nefriti
Kriyoglobülinemik vaskülit	+	+	MPGN tip1

Virüs	Vaskülit	Glomerülonefrit
HBV	Poliarteritis nodosa	Membranöz GN
HCV	Kriyoglobülinemik vaskülit	MPGN tip 1

BEHÇET HASTALIĞI

☑ Behçet hastalığı **sistemik bir vaskülit**tir.
☑ **Her boyutta** (küçük-orta-büyük) ve **her damarda** (arter-ven) tutulum yapar (**değişken** damar vasküliti).
☑ Genellikle **20-30 yaşlarda** başlar.
☑ K/E oranı yaklaşık 1'dir. Ancak **erkeklerde** daha ağır tutulumlar görülür.
☑ Behçet hastalığı **HLA-B51** ile ilişkilidir.
☑ Enfeksiyöz ajanlar (özellikle streptokoklar) semptomları tetikleyebilir.

Klinik bulgular

- **Oral ülserler (tekrarlayan)**
  - ✓ Olmazsa olmaz tanı kriteridir. (Yılda en az 3 kez olmalıdır.) Hastaların hemen tamamında (%97-100) görülür.
  - ✓ Genellikle küçük (< 10 mm) ve ağrılıdır. 1-2 haftada skar bırakmadan iyileşir.
- **Genital ülserler (tekrarlayan)**
  - ✓ Oral ülserden daha az görülür ancak daha spesifiktir.
  - ✓ Oral ülsere göre **daha uzun** sürede iyileşir ve iyileşirken **skar bırakabilir.**
- **Cilt bulguları**
  - ✓ Folikülit, eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, akneiform döküntüler
  - ✓ **Paterji fenomeni:**
    - ➢ Nonspesifik uyarılara karşı **hiperreaktivite** reaksiyonu olarak kabul edilir.
    - ➢ Cilde steril iğne batırılmasından 24-48 saat sonra **papül veya aseptik püstül** gelişmesi, testi pozitif kılar.
    - ➢ Paterji testi, Behçet hastalığı için **oldukça spesifiktir.**

Eritema nodosum ilişkili hastalıklar

- Behçet hastalığı
- Sarkoidoz
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 155

155. Tüm vücudunda kasılma ve çenesinde kilitlenme şikâyeti ile getirilen 7 yaşındaki erkek hastanın öyküsünden son dönemde gün içinde çok kez boş baktığı ve yaptığı aktiviteye yaklaşık 10 saniye ara verip tekrar kaldığı yerden devam ettiği öğreniliyor. Elektroensefalografide hiperventilasyon ile oluşan jeneralize 3 Hz diken dalga deşarjları saptanıyor. Beyin manyetik rezonans görüntülemede ise herhangi bir patoloji saptanmıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Oksipital lob epilepsisi
B) Miyoklonik epilepsi
C) Absans epilepsi
D) Rolandik epilepsi
E) Temporal lob epilepsisi

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bilimler 155. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 171

Absans Nöbetleri (Petit Mal)

- Kızlarda daha fazladır. Genetik yatkınlık vardır. Genellikle 5-8 yaş arası başlar, 25 yaşından sonra sık rastlanmaz. Erken başlangıçlı (≤ 4 yaş) absans nöbetlerde glukoz transporter defektleri düşünülmelidir, BOS'ta glukoz düşüktür.
- 10-20 saniyeden az süren, ani, motor aktivitede ve konuşmada durma ve kısa bilinç kaybı, tipik sabit bakış epizodu ile karakterize nöbetlerdir. Bir gün içinde yüzlerce kez olabilir.
- Aurası ve postiktal fazı olmayan jeneralize epilepsidir.
- Klinikte, karakteristik olarak hasta kısa süreyle çevre ile ilişkisini kaybeder. Ayırıcı tanısında kompleks parsiyel nöbetler girer.
- Okul başarısında düşme önemli bir bulgudur.
- **Hiperventilasyon ve ışık uyarısı,** konvulsiyonu provake eder.
- Karakteristik EEG bulgusu, frontal lob lokalizasyonlu 3-Hz diken dalgadır.
- Juvenil absans da tipik absansa benzer fakat EEG'de 4-5 Hz diken dalga görülür.
- **Tedavide** etosüksimid ve valproik asit kullanılır.
- **Tiagabin** ve **KarbaMAZepin kullanılMAZ.** Nöbet sıklığını arttırır.
- Çoğu vakada nöbetler erişkin dönemden önce geçer, hastaların yaklaşık %25'inde jeneralize tonik-klonik epilepsi gelişir.

Jeneralize Tonik Klonik Nöbetler (Grand Mal)

- Jeneralize epilepsilerin **en sık** rastlanan formudur.
- Yenidoğan döneminde görülmez.
- Başlangıç anidir, jeneralize kontraksiyonlu tonik faz, bilinç kaybıyla birliktedir. Kornea refleksi kaybolur, göz yukarı ve yana kayar. Yüz şekilsizleşir, glottis kapanır. Baş yana ve geriye düşer. Karın ve göğüs kasları sertleşir. Ekstremiteler düzensiz olarak kasılır nöbetin tonik fazı devam ederken yüz solukluğunun yerini siyanoz alır. **20-40 saniyeden fazla sürmeyen tonik fazın sonunda ritmik konvulsif spazmlarla karakterize uzun klonik faz başlar.** Nöbet genellikle 1-2 dakika içinde durur.
- Sıklıkla inkontinans ve postiktal dönem vardır.
- Grand mal nöbetler, hasta farketmeden gece de gelebilir. Nöbetten sonra konfüzyon ve ataksi, ardından da birkaç saatlik derin uyku dönemi gelir. Nöbetler sırasında aspirasyon ve yaralanma riski de vardır.

Benign Jeneralize Epilepsiler

- **Petit mal epilepsi (absans)**
- **İnfantın bening miyoklonik epilepsisi**
  - ✓ İlk 1 yaşta başlar, 3 hz spike ve yavaş dalga vardır, ağır epilepsi türlerinden ayrıt etmek zordur takibinde prognozun iyi gitmesiyle tanı kesinleşir.
- **Febril nöbetler**
- **Juvenil miyoklonik epilepsi (janz sendromu)**
  - ✓ Genç yetişkinlerin en sık jeneralize epilepsisidir.
  - ✓ Erken adolesan dönemde sabahları görülen miyoklonik jerklerle başlar, jeneralize tonik-klonik, juvenil absans şeklinde de görülebilir.
  - ✓ Fotofobi görülür.
  - ✓ Jeneralize 4-5 Hz polispike-yavaş dalgalar görülür.
  - ✓ Valproik asit tedavisine çok iyi cevap verir.
- **Fotoparoksismal epilepsi**
  - ✓ Işık stimülasyonu ile ortaya çıkan tonik-klonik, absans veya miyoklonik jeneralize nöbetlerdir.
  - ✓ TV kanallarını değiştirirken, birden ışık açılınca, video oyunlar sırasında meydana gelebilir.

AĞIR-MALİGN JENERALİZE EPİLEPSİLER

İnfantil Spazm (West Sendromu)

- Genellikle 2-12. aylarda başlar.
- Erkeklerde ARX gen mutasyonları (sıklıkla kortikal migrasyon anomalileri ve ambigus genitalya ile birlikte) West sendromuna neden olabilmektedir.
- Nöbetler, boyun, gövde ve kollarda, 2-10 saniyelik kasılmalar ile karakterizedir. Başlangıç, fleksiyon ve ekstansiyonların kombinasyonu şeklindeki kasılmalardır. Gün içinde yüzlerce konvulsiyon olabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda özellikle vurguladığımız **absans epilepsi** özellikleri sınavda neredeyse birebir vaka formatında sorgulanmış. Çocukluk çağında **kısa süreli boş bakma ve aktivitenin kesilip saniyeler sonra kaldığı yerden devam etmesi,** hiperventilasyonla nöbetin provake olması ve **EEG'de 3 Hz diken-dalga görülmesi** notumuzda doğrudan absans nöbetinin karakteristik özellikleri olarak verilmişti.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 155

155. Tüm vücudunda kasılma ve çenesinde kilitlenme şikâyeti ile getirilen 7 yaşındaki erkek hastanın öyküsünden son dönemde gün içinde çok kez boş baktığı ve yaptığı aktiviteye yaklaşık 10 saniye ara verip tekrar kaldığı yerden devam ettiği öğreniliyor. Elektroensefalografide hiperventilasyon ile oluşan jeneralize 3 Hz diken dalga deşarjları saptanıyor. Beyin manyetik rezonans görüntülemede ise herhangi bir patoloji saptanmıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Oksipital lob epilepsisi
B) Miyoklonik epilepsi
C) Absans epilepsi
D) Rolandik epilepsi
E) Temporal lob epilepsisi

Doğru Cevap: C

Muhtemelen bundan sonra sorulacak 10 tane soruya bile referans olacak kadar geniş bilgi ile sizi hazırladık sınava.

Klinik Bilimler 155. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 006

Absans epilepsisi

- Çocukluk çağında (3-9 yaş) başlar ve nadiren adölesan dönemde devam eder.Kızlarda biraz daha sıktır.
- **Postürel tonusun kaybolmadan** mental aktivitenin aniden durması ve saniyeler sonra kaldığı yerden devam etmesi şeklindedir.
- Post iktal konfüzyon yoktur.
- EEG'de **diagnostik olarak 3 Hz (2.5-4) diken dalga deşarjları** oluşur.
- Göz kırpmalar ve hafif baş dönmesi atak sırasında sıktır.
- Günde 100'ün üstünde atak olabilir.
- Bu durum çocuğun **okul başarısını düşürür** ve sosyal iletişimini azaltır.
- Bu sebeple bu çocuklar **MENTAL RETARDASYON YANLIŞ TANISI** alabilirler.
- **Ataklar tipik olarak hiperventilasyonla ortaya çıkarılabilir.**
- Tedavide ilk **etosüksimid (**TUS**)** sonrasında valproat tercih edilir.

Myoklonik nöbetler

- Ani, kısa süreli, kas gruplarında veya ekstremitelerde ortaya çıkan **sıçrama, silkinme** tarzında nöbetlerdir.
- **Selim myokloniler** geçicidir süt çocuğunda ve erişkinde görülebilir, EEG bulgusu yoktur.
- Kompleks myokloniler altta yatan ciddi hastalığı (lafora body hastalığı, mitokondriyal ensefalomiyopati, sialidozis vb.) gösterir.
- EEG de tipik bulgu 3-6 Hz jeneralize multipl diken-dalga deşarjları görülmesidir.
- İlaç tedavisi olarak **Valproik asid** kullanılır.
- Karbamezapin ve Fenitoin absans ve myoklonileri artırdığı için bu hasta gruplarında kullanılmaz.

Genaralize tonik-klonik epilepsi (Grand-mal)

- Genellikle 10-20 yaş arası başlar.
- Karın ağrısı, epigastriumda tuhaf bir his, yüzde kızarma, kabızlık, diyare gibi prodromal bulgular ile seyredebilir.
- Larinks kaslarındaki kasılmaya bağlı "ekspirasyon" sırasında ses çıkar. Epileptik cry --- vokalizasyon denilir.
- İyileşme döneminde **post-iktal konfüzyon ve baş ağrısı** vardır.
- Jeneralize epilepside **ilk tercih Valproik Asid** dir, Lamotrijin, Levetirasetam, Topiramat, Zonisamid de kullanılabilinir.

Dravet Sendromu

- SCN1A, voltaj kapılı sodyum kanal mutasyonu
- Dravet sendromu genellikle 3 ila 8 ay arasında başlar (pik: 6. ay) ve çoğunlukla ateşle tetiklenen hemiklonik, jeneralize klonik veya tonik-klonik nöbetlerle karakterizedir.
- Bu nöbetler zamanla sıklaşır ve 1 ila 4 yaşları arasında miyoklonik sıçramalar, atipik absans nöbetler ve bilinç bozulmalı fokal nöbetler gibi başka nöbet türleri ortaya çıkar.
- Başlangıçta EEG genellikle normaldir, ancak zamanla jeneralize, fokal ve multifokal anormallikler gelişir. Hastaların yaklaşık %40'ında fotosensitivite erken dönemde görülür
- 2 yaşından itibaren, çocuklarda ataxi, kortikospinal trakt disfonksiyonu, davranış bozuklukları ve öğrenme güçlükleri gibi nörolojik bozulmalar görülür. 5 yaşından sonra nöbet sıklığı sabitlenebilir ya da azalabilir, ancak gelişimsel sonuçlar genellikle ağır kalır.

Tedavi yaklaşımları:

- ✓ Karbamazepin (CBZ) ve sodyum kanal blokörleri nöbetleri kötüleştirebileceğinden kaçınılmalıdır.
- ✓ Valproat (VPA) ve klobazam, ilk basamak antiepileptik ilaçlar olarak kabul edilir; ancak bu ilaçlarla nöbetsizlik nadirdir.
- ✓ Ketojenik diyet, ikinci basamak olarak düşünülebilir.

KRİPTOJENİK VEYA SEMPTOMATİK JENERALİZE EPİLEPSİ SENDROMLARI

West sendromu

- Üç ana belirtisi şunlardır;
- **İnfantil spazmlar, Mental gerilik, EEG'de interiktal dönemde hipsaritmi** denen multifokal odaklar, yaygın ve fokal yavaş aktivite ile giden kaotik tablo.
- 3-12 aylarda başlar, erkeklerde daha sıktır.
- Perinatal asfiksi, **tuberozskleroz,** SSS enfeksiyonları etiyolojide rol oynar.
- Boyun gövde ve ekstremitelerde oluşan simetrik massif miyoklonilerdir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 156

156.Aşağıdakilerden hangisinin serebellar etkilenime bağlı olarak görülmesi en az olasıdır?

A) Hipotoni
B) İntensiyonel tremor
C) Disdiadokinezi
D) Bradikinezi
E) Nistagmus

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Astereognozi:

- ✓ Gözler kapalı iken elin içine konulan cismi (şekil, büyüklük) tanıyamama durumudur.

Apraksi

Klinik Bilimler 156. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 014

in yapılamamasıdır.

SEREBELLAR LEZYON (SENDROM)

- ☑ Bulgular lezyon ile **AYNI** **TUS** taraftadır.
- ☑ Serebellar lezyonun klinik belirtileri **TUS**
  - Dissinerji, dismetri, disdiadokokinezi
  - Tremor, disartri, nistagmus
  - Ataksi, tonus bozukluğu (hipotoni), pandüler hareket
  - Asteni – yorgunluk
  - İstirahat tremoru olmaz **TUS** aksiyon tremoru olur.

Anatomik sınıflama

1. **Vermis serebelli:** Flocculonoduler lob (archioserebellum) vestibüler sistemle ilgilidir.
2. **Nuclei serebelli (nükleus fastigii):** Vestibüler sistemle ilgili esas serebellar çekirdektir.

Fonksiyonları bakımından üç bölümde incelenir:

1. **Vestibüloserebellum:** Dengeyi sağlar
2. **Spinoserebellum:** Hareketin yapımını ve kas tonusunu sağlar
3. **Serebroserebellum:** Ekstremite hareketlerinin planlanmasını sağlar

KRANİAL SİNİRLERLE İLGİLİ SENDROMLAR

Posterior Serebral Arter Sendromları

- Temel özellikleri 3 CN etkilenmesidir.
- Kontralateral hemipleji ile midriazis birlikte ise **Weber sendromu** denilir.

Alt pons lezyonlarında lezyonun karşı tarafında hemipleji, aynı tarafın abducens ve fasiyal sinir paralizi eşlik eder (**Millard Gubler sendromu**)**TUS**

Kraniyal sinir anatomileri

Beyin uzantısı	I-II
Mezensefalon	III-IV
Pons	V-VI-VII-VIII
Bulbus	IX-X-XI-XII

SEREBRAL VEN TROMBOZU

Genel Bilgiler

- En sık tutulan sinus, **superior sagital sinüstür.**
- Patoloji izole bir kafa içi basınç artışı sendromu ile sınırlı kalabilir.
- Beyin parankiminin de etkilenmesi ile daha ciddi değişiklikler ortaya çıkabilir.
- Serebral ven trombozu beyin parankiminde tutulan venöz sisteme bağlı olarak korteks ve subkortikal ak madde veya derin hemisferik yapılarda **venöz infarkta** yol açar.

Etiyoloji

- Septik ve aseptik olabilir.
- **Post-partum dönem ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda saptanan en yaygın nedenleridir.**
- Kalıtsal trombofili nedeni olan **faktör V Leiden mutasyonu taşıyıcısı olan kadınlarda oral kontraseptiflerin** periferik ven trombozları gibi serebral ven trombozu riskini de arttırdıkları gösterilmiştir.
- Genç kadınlarda anılan durumlar dışında sistemik hastalıklar (hematolojik hastalıklar, kansere bağlı gelişen paraneoplastik durumlar, **Behçet hastalığı** ve sistemik lupus eritematozus gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar) serebral ven trombozlarının en sık nedenleridir.

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru sınavda alışılan sıralama doğrultusunda **Pediatri** bloğu içinde gelmesine rağmen, Konu ve ders bütünlüğü açısından **Küçük stajlar** sorusu olarak

Ve

Tüm Tus Soruları kitabında **Küçük stajlar** soruları arasına yerleştirilmiştir.

Notumuzda serebellar lezyon bulguları arasında **hipotoni, disdiadokokinezi, nistagmus ve aksiyon/intensiyonel tremor** özellikle vurgulanmıştı. **Soruda bu dört bulgu doğrudan elenerek serebellar etkilenim için beklenmeyen bradikineziye ulaşılabiliyor.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 156

156.Aşağıdakilerden hangisinin serebellar etkilenime bağlı olarak görülmesi en az olasıdır?

A) Hipotoni
B) İntensiyonel tremor
C) Disdiadokinezi
D) Bradikinezi
E) Nistagmus

Doğru Cevap:D

CEREBELLUM ÇEKİRDEKLERİ ve FONKSİYONEL BÖLÜMLERİ

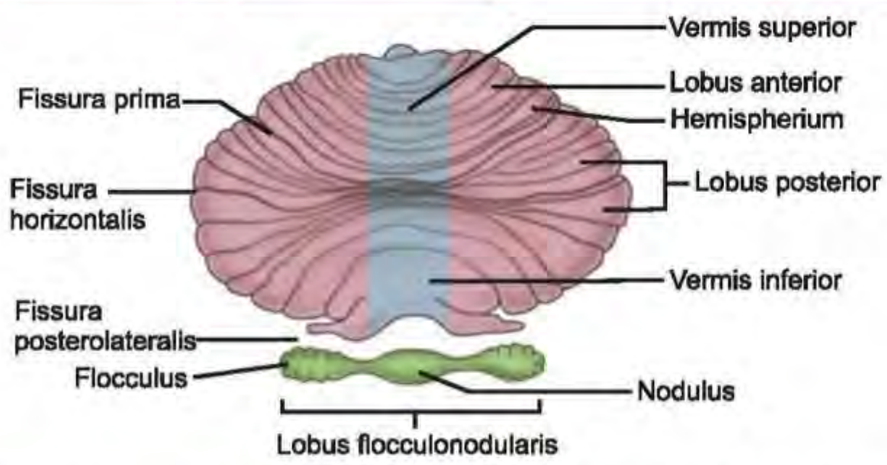
Nuclei cerebelli = (DEGF); dıştan içe sıralanışı

- **Nucleus dentatus (D);** lateralde yer alan en büyük serebellar çekirdektir. Hareket planlamasıyla ilgilidir. Cerebellum'un tek efferent yolu (dentatotalamik yol) bu çekirdekten başlar. Cortex cerebri ile bağlantılıdır **(neocerebellum)**.
- **Nucleus emboliformis (E);** kas tonusuyla ilgilidir.
- **Nucleus globossus (G);** kas tonusuyla ilgilidir.

} Bu çekirdekler (ortak isimleri nuc. interpositus'tur) medulla spinalis ile bağlantılıdır **(paleocerebellum)**.

- **Nucleus fastigii (F);** medialde yer alan vestibuler sistemle ilgili çekirdektir. Dördüncü ventrikülün çatısında lokalizedir. Efferentleri vestibüler çekirdeklerle bağlantılıdır **(archicerebellum)**.

BÖLÜM	KONUM	BAĞLANTI	İLGİLİ ÇEKİRDEK	GÖREV
Vestibulocerebellum Archicerebellum	Lobus flocculonodularis	Nuclei vestibulares	Nucleus fastigii	Denge ve postürün sağlanması, göz hareketleri
Spinocerebellum Paleocerebellum	Lobus anterior cerebelli	Medulla spinalis	Nucleus globossus ve nucleus emboliformis	Kas tonusunun kontrolü
Cerebrocerebellum (Pontocerebellum) Neocerebellum	Lobus posterior cerebelli (lateral bölümler)	Cortex cerebri	Nucleus dentatus	Hareketlerin planlaması ve koordinasyonu



Vestibulocerebellum / Archicerebellum: Dengenin korunması ve göz hareketleri (Lobus flocculonodularis)

Klinik Bilimler 156. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 242

CEREBELLUM LEZYONLARI (Belirtiler her zaman **ipsilateral**'dir. Motor kayıp veya duyu kaybı **görülmez**)

- **Serebellar ataksi;** serebellum lezyonlarındaki **en karakteristik** belirtidir. Sinerjist kaslardaki kontraksiyon kuvveti, oranı ve zamanlamasındaki düzensizlik nedeniyle dengesizlik olur. Hastalar düz bir çizgi üzerinde yürüyemez, sarhoş gibi yürürler. Spinoserebellar yolların harabiyetinde proprioseptif impulslar, cerebellum'a iletilemez. Vermis cerebelli'nin lezyonlarında gövde ataksisi, hemispherium cerebelli'nin lezyonlarında ise tipik olarak ipsilateral ekstremite ataksisi olur.
- **Disequilibrium (denge bozukluğu) ve vertigo;** kişide lezyon tarafına düşme eğilimi ve baş dönmesi görülür.
- **Nistagmus;** gözün istemsiz hareketleridir. Görmeyi etkileyebilir.
- **Hipotoni (kas tonusu azalması);** muskuler tonusun azalması ve tendon reflekslerinde yavaşlama görülür.
- **Asteni (kasların çabuk yorulması);** harekete başlamada, kas kasılmasında ve gevşemesinde yavaşlama oluşur.
- **Dissinerji;** düzgün ve sıralı hareketlerin koordinasyonunda bozulma. Kasların kontraksiyon ve relaksasyonu arasındaki koordinasyon karışıklığı sonucudur. Parmak ucu ile burun ucuna dokunma hareketi yapılamaz.
  Rebound fenomeni eksikliği; antagonist kasların devreye girememesi sonucu ortaya çıkar.
  Adiadokokinezi; birbirini takip eden hızlı alternatif hareketlerin (supinasyon - pronasyon gibi) yapılamaması veya bozulması **(disdiadokokinezi)**.
- **Dismetri;** hareketin oranındaki bozukluk. Parmak ucu ile burun ucuna değme hareketinin yapılamaması. Adiadokokinezi ve dismetri, zamanlama (timing) hatasının sonucudur.
- **Dizartri (konuşma bozukluğu);** yavaş ve monoton konuşma şeklinde görülür.
- **Tremor;** ipsilateral ekstremitelerde hareket sırasında olur (istirahatte yoktur) ve ritmiktir. Tremor, hedefe yaklaşırken (örn. bir cisme uzanırken) ortaya çıkar **(hareket halinde, intensiyonel tremor)**.

Kitabımızdaki bilgi yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

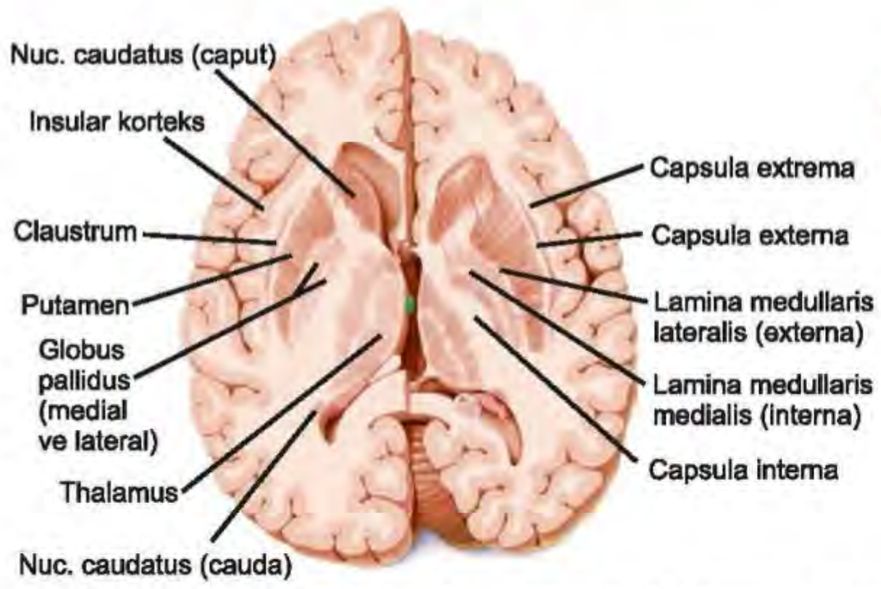
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 156

156.Aşağıdakilerden hangisinin serebellar etkilenime bağlı olarak görülmesi en az olasıdır?

A) Hipotoni
B) İntensiyonel tremor
C) Disdiadokinezi
D) Bradikinezi
E) Nistagmus

Doğru Cevap:D

NUCLEI BASALES (BAZAL ÇEKİRDEKLER)



Kesitteki yapıların içten - dışa sıralaması:

- Ventriculus tertius
- **Thalamus**
- Capsula interna
- **Globus pallidus**
- **Putamen**
- Capsula externa
- **Claustrum** (bilinç)
- Capsula extrema
- **Insular cortex (Insula)**

- Üçü **telencephalon**'da, biri diencephalon'da, biri mesencephalon'da substantia alba içinde yerleşmiş beş çift **gri cevher** kitlesidir. **Motor kontrolde** rolleri vardır. Subkortikal yerleşim gösteren bu çekirdek grubu;
  - **Nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus** ve **substantia nigra**'dan oluşur.

Corpus striatum	= Nucleus caudatus + Nucleus lentiformis
Nucleus lentiformis	= Putamen + Globus pallidus
(Neo) Striatum	= Nucleus caudatus + Putamen

- **Afferent merkez:** Striatum (nucleus caudatus + putamen)
- **Efferent merkez:** Globus pallidus, medial segment (esas) ve substantia nigra (çok az oranda)

- Hareketin hazırlığı ve kortikal olarak başlatılmış hareketi uygulamaya sokmaktan ve devamından sorumludur.
- Primer olarak afferentlerini serebral korteksten alır. Efferentleri, beyin sapına, motor ve premotor kortekse gider.

- Bazal çekirdeklerin ana görevi, çeşitli devreler aracılığıyla, **istemli hareketleri düzgün, kesintisiz ve amacına uygun** olarak yapabilmek için, motor ve premotor kortikal alanların aktivitelerini kontrol etmek ve düzenlemektir. Bunu gerçekleştirmek için, istenmeyen, beklemediğimiz ve amacı aşmamıza neden olabilecek kas aktivitelerini inhibe eder.
- İşte bazal çekirdek hastalıklarında abartılı ve kontrol edilemeyen hareketlerin **(tremor, korea, hemiballizmus**

Klinik Bilimler 156. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 251

- Bazal çekirdekler, özel, karmaşık motor amaçlara ulaşmak için, paralel ve çoklu hareketlerin ardarda gelmesine, hareketlerin yönünün ve şiddetinin düzenlenmesine yardım ederler. Yani hareketin kognitif sıralanmasının oluşturulması ve kodlanmasında görevlidirler. Hasarlarında hareket kısıtlılıkları **(akinezi, bradikinezi, distoni)** da ortaya çıkabilir.
- **Hareketlerin tekrar edilerek motor öğrenmenin güçlendirilmesinde** çok önemlidirler. Normal koşullarda, bu çekirdekler hareketi başlatmazlar. Bir hareket yapılırken, bu çekirdekler özellikle gövde ve proksimal ekstremite kaslarının genel ritmini belirlerler (örneğin; yürürken kolumuzun, uyluğumuzun tersine olan sallanma siklusunun kontrol edilmesi).

- **Nucleus accumbens;** ödülllendirme, bağımlılık ve teşvik (motivasyon) ile ilgilidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Aşağıdaki hastalıkların hangisinde multipl *café-au-lait* lekesi görülmesi en az olasıdır?

A) McCune-Albright sendromu
B) Nörofibromatozis tip 1
C) Legius sendromu
D) Fanconi anemisi
E) Prader-Willi sendromu

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Yenidoğanlardaki patolojik cilt bulguları

Sklerem:

- Periferik dolaşım bozukluğu sonucu derialtı yağ dokusunun sertleşmesi ile ortaya çıkar.
- Palpasyon ile tanı konulur.
- Özellikle **sepsiste ortaya çıkar**
- **Kötü prognoz** işaretidir.

Siyanoz:

- Yenidoğan bebeklerde siyanoz öncelikle patolojik olarak düşünülmelidir. Solunum sistemi veya kardiyovasküler sistem hastalıklarının önemli bir belirtecidir.
- Bazen ekstremite uçlarında hafif siyanoz olabilir buna **akrosiyanoz** denir. Bu ilk 48 saatte **normal** bir bulgudur. 48 saatten sonra devam ederse patolojik olarak değerlendirmek gerekir.
- Dolaşım bozukluğu veya ciddi anemi siyanozu maskeleyebilir.
- **Methemoglobinemi de yenidoğanlarda siyanoz nedenlerinden biridir. Fakat klasik siyanoz nedenlerinin aksine**, kanda yüksek PaO_2 düzeyine rağmen yenidoğanların cildi siyanotiktir yani SpO_2 düşüktür. Methemoglobinemide hastaya oksijen desteği verilmesine rağmen SpO_2'de yüksel olmaz fakat PaO_2 yükselir. Tedavisinde metilen mavisi ve C vitamini kullanılır. Yenidoğanlarda konjenital olabileceği gibi, lokal anestezi (Prilokain, Benzokain, Lidokain) kullanımı methemoglobinemi için başlıca nedendir.
- Polisitemide de özellikle ekstremite uçlarında siyanoz görülebilir ve aynı methemoglobinemide olduğu gibi kan gazında PaO_2 normal olmasına rağmen siyanoz görülür.

SİYANOZ CHALLENGE				
	O_2 desteği öncesi		O_2 desteği sonrası	
HASTALIK	SpO_2	PaO_2	SpO_2	PaO_2
Akciğer sorunu	↓	↓	↑	↑
Konj. Kalp	↓	↓	Değişmez	Değişmez
Pulmoner HT	↓	↓	Değişmez	Hafif ↑
MetHgb	↓	Normal	Değişmez	↑

Solukluk:

- Anemi, **asfiksi,** şok ve ödem yenidoğanlarda solukluk nedenidir.

Klinik Bilimler 157. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 003

"Cafe au lait" lekeleri:

- Eğer **çok sayıda** ise **nörofibromatozis ve McCune Albright sendromu** akla gelmelidir.

"Junctional nevi":

- Eğer fazla sayıda ise öncelikle **tuberoskleroz,** daha sonra da kseroderma pigmentozum ile nörofibromatozis açısından bebek incelenmelidir.

Sarılık:

- Artmış bilirubin düzeyinin göstergesidir. Sadece cilt rengine dayanarak sarılığın düzeyi hakkında karar verilmemeli, mutlaka bilirubin düzeyini ölçülmelidir. Bu nedenle öncelikle patolojik olarak değerlendirilmelidir.

Grimsi cilt rengi:

- Direkt bilirubinemisi olan bebeğe fototerapi verilince de bu renk oluşur **(bronz bebek).**
- Kloramfenikol yenidoğan bebeklerde kontraendikedir, kullanılması durumunda Gri bebek sendromuna neden olur.

Ödem:

- Sağlıklı yenidoğanlarda doğumdan sonra göz kapakları ve tibia sırtında hafif bir ödem olabilir. Birkaç gün içinde tamamen kaybolur. Bu durum patolojik değildir.
- Şiddetli eritroblastozis fetaliste (immün-hidrops), non-immün hidrops, konjenital nefrozis, Hurler sendromu gibi durumlarda ise yaygın ödem görülebilir. Bu durumlar patolojiktir.
- Lokal ödem tablosu da patolojik olarak değerlendirilmelidir. Özellikle Turner sendromunda lenfatik sistemin drenajının bozulmasıyla, bir veya daha fazla ekstremitede görülebilir. Patolojik bir durumdur ileri inceleme gerektirir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda "Cafe-au-lait" lekelerinin nörofibromatozis ve McCune Albright sendromları ile ilişkili olduğu açıkça belirtilmiştir. Ayrıca **Noonan sendromu anlatılırken cafe-au-lekelerinin** görülebileceği, Nooan sendromunun bir RASopati olduğu belirtilmiştir. RASopati grubuna giren diğer hastalıklar arasında nörofibromatozis tip 1 ve Legius sendromları olup, aynı grup hastalıkların benzer özellikler gösterebileceği çıkarılabilir.

Ek olarak notumuzda **Fanconi anemisinde** pigmentasyon bozukluklarının, özellikle de **hiperpigmentasyonun** görüldüğü belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında en az olası şık olarak Prader-Willi sendromu işaretlenebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Aşağıdaki hastalıkların hangisinde multipl *café-au-lait* lekesi görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) McCune-Albright sendromu
B) Nörofibromatozis tip 1
C) Legius sendromu
D) Fanconi anemisi
E) Prader-Willi sendromu

Doğru Cevap:E

Klinik Bilimler 157. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 064

NOONAN SENDROMU

Otozomal dominant geçiş gösteren ve **Turner sendromu stigmaları taşıyan hastalardır.** En sık saptanan mutasyon PTPN11 mutasyonudur. Bunun yanında Noonan sendromu bir RASopatidir.

- En sık görülen bulguları; boy kısalığı, düşük saç çizgisi, yelken göğüs, konjenital kalp hastalıkları ve kısa veya yele boyundur.
- Büyüme geriliği, kognitif gerilik (KRAS mutasyonu), kanama diyatezi (trombositopeni-faktör eksikliği), küçük penis, kriptoorşidizm, küçük nasal köprü, miyopi, lösemi-miyeloproliferatif sendrom noonan sendro bulgularıdır.
- Ayrıca Noonan sendromunda; pitozis, mavi-ye higroma, skolyoz,pigmente villonoduler sinovit, lezyonları da gözlenebilir.

cafe au lait

Turner sendromu ve Noonan sendromunun karşılaştırılması

Özellik	Turner sendromu	Noonan sendromu
Cinsiyet	Sadece kız	Kız veya Erkek
Zeka	Normal	Normal veya geri abilir
		n sağını ar (PS)
		pati, OD

RASOPATILER

- Noonan sendromu
- Multiple lentijinözle birlikte Noonan sendromu
- Costello sendromu
- Kardiyofasiyokutanöz sendrom
- NF-1
- Legius sendrımu
- Kapiller malformasyon-arteriyovenöz malformasyon sendromu

KLINEFELTER SENDROMU

- 1/2000 sıklıkta görülür. Bu anomali, ebeveynlerden birinde gametogenez sırasında mayotik ayrılamama nedeniyle olur. Olay 1/3'ünde paternal, 2/3'ünde maternaldir.
  - **En sık 47, XXY karyotipi görülür.**
  - Mozaiklerde bulgular daha hafiftir.
  - Genellikle toplum ortalamasından 5 cm daha uzundurlar.
  - Puberteden önce tanınması zordur. En sık inmemiş testis ve mental retardasyon olanlarda düşünülmeli.
  - **Spermatogenezde bozukluk vardır** (%100).
  - Testisler küçüktür (%99).
  - Testosteron azalmıştır (%80).
  - **Pubis veya sakal kıllarında azalma vardır** (%70-80).
  - Gonadotropinler genellikle artmıştır (%70-80).
  - Gonadotropinlerin idrarla atılımı 4 kat artmıştır.
  - **Jinekomasti** (Hemen hemen her vakada görülür-meme kanserine neden olabilir).
  - Ufak penis en önemli bulgudur (%41).
  - **Erişkinlerde dişi tipi yağlanma olur.**
  - **Genelde sterildirler.** Çok genç yaşta baba olanlar vardır. Bu nedenle dejenerasyonun puberteden sonra oluştuğu düşünülmektedir.
  - **Ses incedir.**
  - Otoimmün hastalıklara eğilim artmıştır, Tip 1 diyabet ve hipotiroidi sık görülür.
  - Bu bozukluk, kromozom anomalilerinden en sık Down sendromunda meydana gelir (48, XXY+21).
  - **Jinekomasti** operasyonla düzeltilir (ileride meme kanseri riskini önler). Testosteron ile virilasyon sağlanır.

47 XYY SENDROMU

Fazladan Y paternal mayoz II'deki bölünememenin bir sonucudur. Klinikte;

- Zeka normaldir.
- Öğrenme güçlükleri vardır.
- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite açısından risk altındadırlar.
- Şiddete eğilimin artması ve ileri yaşlarda suç işlemeye meyilli olduklarına dair çalışma sonuçları uzun dönemde onaylanmamıştır.
- Boyları uzundur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Aşağıdaki hastalıkların hangisinde multipl *café-au-lait* lekesi görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) McCune-Albright sendromu
B) Nörofibromatozis tip 1
C) Legius sendromu
D) Fanconi anemisi
E) Prader-Willi sendromu

Doğru Cevap:E

- Tedavide ana ilaç steroid ve uygulanan kan transfüzyolarıdır, steroide dirençli olanlar, kronik yapılan transfüzyonlara bağlı komplikasyon gelişenlerde kök hücre transplantasyonu 9 yaşından önce küratif olarak uygulanmaktadır.
- Steroid tedavisi 1 yaşına kadar geciktirilmeye çalışılır. Steroid tedavisi alanlarda Pn jiroveci için profilaktik tedavi de başlanır ve alternan doz tedaviye geçene kadar devam edilir.
- Kullanılan steroid veya kan transfüzyonları gibi tedavilerden bağımsız olarak % 25 vakada ilk 10 yaşta en sık olmak üzere 25 yaşına kadar hastalık kendiliğinden remisyona girebilmektedir.
- Kan transfüzyonlarına bağlı demir birikimini önlemek için **desferoksamin** kullanılır ancak nötropeni riski nedeniyle şelatör olarak deferipron tercih edilmez.
- **Malignite gelişme riski yüksektir: En çok risk AML gelişimindedir, sonraki** özellikle solid tümörlerden en sık kolon kanseri ve sonra osteosarkoma riski artar. En fazla mortalite nedeni malignite gelişimi veya şiddetli anemi değil, kullanılan ilaçlara bağlı komplikasyonlardır.

Diamond Blackfan Anemisinin Tani Kriterleri

A) Tanı kriterleri:
1. Yaş< 12 ay 2. Makrositer anemi 3. Retikülositopeni 4. Kemik iliğinde sadece eritroid prekürsörlerde azalma (Kİ selülaritesi normal)
B) Majör Destekleyici Kriterler:
1. Mutasyonunun saptanması 2. Pozitif aile öyküsü
C) Minör Destekleyici Kriterler:
1. Eritrosit ADA yüksekliği 2. Konjenital anomali varlığı 3. HbF yüksekliği 4. Diğer kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri bulgusu olmaması

Nelson Textbook of Pediatrics 22. edition, page 2932, table 497.2 kaynağından faydalanılmıştır.

- Tedavide ana ilaç steroid ve uygulanan kan transfüzyolarıdır, steroide dirençli olanlar, kronik yapılan transfüzyonlara bağlı komplikasyon gelişenlerde kök hücre transplantasyonu 9 yaşından önce küratif olarak uygulanmaktadır.
- Steroid tedavisi 1 yaşına kadar geciktirilmeye çalışılır. Steroid tedavisi alanlarda Pn jiroveci için profilaktik tedavi de başlanır ve alternan doz tedaviye geçene kadar devam edilir.
- Kullanılan steroid veya kan transfüzyonları gibi tedavilerden bağımsız olarak % 25 vakada ilk 10 yaşta en sık olmak üzere 25 yaşına kadar hastalık kendiliğinden remisyona girebilmektedir.
- Kan transfüzyonlarına bağlı demir birikimini önlemek için **desferoksamin** kullanılır ancak nötropeni riski nedeniyle şelatör olarak deferipron tercih edilmez.
- Kısa boy nedeniyle büyüme hormonu tedavisi uygulaması asla yapılmamalıdır (osteosarkom riski)
- Ayırıcı tanıda **süt çocuğu geçici eritroblastopenisi ve Parvovirüs B19** önemlidir (SÇGEB'de HbF normaldir. Makrositoz yoktur ve hastalık daha büyük çocuklarda ortaya çıkar.) Fanconi anemisinin aksine kromozomal kırıklar görülmez.

Fanconi Aplastik Anemisi

- Multipl konjenital anomalilerle birlikte seyreden otozomal resesif geçişli bir aplastik anemidir. X'e bağlı geçen bir alt tip ile OD geçen başka bir alt tipi de vardır.
- Tipik bulgusu **pansitopeni**dir ve genellikle **4-12 yaşlar**da ortaya çıkar (tanı konma yaşı ortalama 8'dir). En sık görülen konjenital kemik iliği yetmezliğidir.

Beraberinde bulunan konjenital anomaliler

Klinik Bilimler 157. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 420

sonra iskelet sistemi bulguları ve diğer bulgular
mez)

- Boy kisaligi
- Anormal pigmentasyon (En sık hiperpigmentasyon)
- Iskelet anomalileri (başparmak yokluğu-hipoplazisi, radius yokluğu, DKÇ)
- Mikrosefali
- Sağırlık, küçük gözler
- Üriner ve genital anomaliler (atnalı böbrek, inmemiş testis, hipogonadizm, infertilite)

- Kardiyovasküler (PDA, VSD vb)
- Santral sinir sistemi bulguları (hiperrefleksi, Bell paralizi, malformasyon, korpus kallosum yokluğu vb) da daha az oranlarda görülebilmektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158. On yaşındaki erkek hasta kusma, karın ağrısı ve derin nefes alma şikâyetleriyle acil servise getiriliyor. Hastanın kan glukoz düzeyi 541 mg/dL, keton 5,4 mmol/L (N: <1,8), serumda bikarbonat düzeyi 9,7 mmol/L, plazma sodyum düzeyi 132 mEq/L, potasyum 3,7 mEq/L ve kan gazında pH 7,16 olarak saptanıyor.

Bu hastanın yönetiminde <u>en uygun</u> ve <u>öncelikli</u> yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) İntravenöz bikarbonat 1 mL/kg 60 dakikada infüzyon
B) İntravenöz insülin infüzyonu 0,1 ünite/kg başlamak
C) Serum fizyolojik 10 mL/kg 60 dakikada infüzyon
D) %5 dekstroz ve serum fizyolojik 1/3 karışım, 1.700 mL/m2/gün başlamak
E) 1/3 oranında serum fizyolojik 10 mL/kg 60 dakikada infüzyon

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Diyabetik ketoasidoz (DKA) etiyolojisi:

- Vakaların %20-40'ı DKA ile gelip tanı alır
- Enfeksiyonlar: En sık neden solunum yolu infeksiyonlarıdır.
- Yetersiz insülin kullanımı
- Stres

DKA Tanı kriterleri:

1. Glukoz > 200 mg/dL
2. pH < 7,30 ve/veya HCO3 < 15 mEq/Lt
3. Ketonemi, ketonüri

Diyabetik ketoasidozda (DKA) klinik:

- Poliüri, polidipsi, Bulantı, kusma, karın ağrısı, Kussmaul solunumu, Bilinç bulanıklığı

Diyabetik ketoasidoz tedavisi:

Klinik Bilimler 158. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 378

Ketoasidozda tedavi:

1. **Acil sıvı tedavisi: İlk yapılması gereken; ilk 1 saatte %0,9 NaCl** veya **ringer laktat vermektir (10-20 mL/kg)**
2. **İdame sıvı tedavisi**
   - **İdame + kayıp olarak hesaplanır. Hesaplanan kayıp sıvısı 36-48 saatte verilir.**
   - Sıvı tedavisinde ilk 24 saatte hipotonik sıvılar tercih edilmemelidir. Kullanılabilecek sıvılar arasında %0,9 NaCl veya %0,45 NaCl bulunur.
   - Kan glukozunda 100 mg/dL'lik artış serum sodyumunu 1,6 mEq/L azaltır (hiponatremi), bu nedenle düzeltilmiş sodyum değeri bilinmelidir.
3. **İnsülin tedavisi**
   - Düşük doz çabuk etkili **regüler (kristalize) insülin** 0,05-0,1 Ü/kg/saat dozunda ve 1 saatlik sıvı tedavisinin bitiminde başlanır.
   - Kan şekeri 300 mg/dL altına düşerse veya hızlı düşüş gösterirse sıvıya %5 dektroz ilave edilir.
4. **Potasyum tedavisi**
   - Hasta idrarını yaptıktan sonra sıvıya **40 mEq/L** olacak şekilde potasyum eklenir (KCl ve KPO4 olarak).
   - İnsülin başlandıktan sonra **2 saat içinde** potasyum verilmelidir.
5. **Bikarbonat tedavisi:**
   - Metabolik alkaloz, paradoksal serebral asidoz ve beyin ödemine neden olacağı için **ağır diyabetik ketoasidoz** (pH <6,9 ve HCO3 <5 mEq/L) **olmadıkça verilmez.**

Diyabetik ketoasidozda;

1. Kan gazında pH 7.30 ve bikarbonat >15 mEq/L,
2. Serum elektrolitleri stabil ve
3. Hastanın **klinik iyiliği** durumunda (oral alabilmesi) subkutan insüline geçilebilir.

- İnfeksiyon, ergenlik dönemi, stres, hipertiroidi gibi durumlar bazal metabolizmayı arttırarak insülin ihtiyacını artırırlar.
- Egzersiz sonrası hipoglisemi gelişiyorsa insülin dozu azaltılmalıdır.

DKA'da tedavi sırasında ortaya çıkan başlıca komplikasyonlar:

- Hipoglisemi, Hipopotasemi, Hipofosfatemi, Hipokalsemi, Hipomagnezemi
- Hiperkloremik asidoz (uzun süreli %0,9 NaCI kullanımı sonucu gelişebilir)
- **Beyin ödemi** (bilinç bulanıklığı, KİBAS bulguları, konvulsiyon, bradikardi, hipertansiyon, dekortike-deserebre postür). Tedavide ilk yapılması gereken hızla IV **mannitol** uygulamaktır.
- Solunum paralizileri, Mide içeriğinin aspirasyonu, sıvı yüklenmesi sonucu konjestif kalp yetmezliği, Tromboembolik komplikasyonlar

Beyin ödemi riskini azaltmak için yapılası gerekenler:

- Sıvı kaybının genellikle 36-48 saatte yerine konması
- 24 saatte verilen sıvının 4 L/m^2'yi geçmemesi
- Gereksiz bikarbonat tedavisi yapılmaması

İLGİLİ NOTLAR

Biz susalım refarans konuşsun !!!

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158. On yaşındaki erkek hasta kusma, karın ağrısı ve derin nefes alma şikâyetleriyle acil servise getiriliyor. Hastanın kan glukoz düzeyi 541 mg/dL, keton 5,4 mmol/L (N: <1,8), serumda bikarbonat düzeyi 9,7 mmol/L, plazma sodyum düzeyi 132 mEq/L, potasyum 3,7 mEq/L ve kan gazında pH 7,16 olarak saptanıyor.

Bu hastanın yönetiminde <u>en uygun</u> ve <u>öncelikli</u> yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) İntravenöz bikarbonat 1 mL/kg 60 dakikada infüzyon
B) İntravenöz insülin infüzyonu 0,1 ünite/kg başlamak
C) Serum fizyolojik 10 mL/kg 60 dakikada infüzyon
D) %5 dekstroz ve serum fizyolojik 1/3 karışım, 1.700 mL/m2/gün başlamak
E) 1/3 oranında serum fizyolojik 10 mL/kg 60 dakikada infüzyon

Doğru Cevap: C

DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Akut Metabolik Komplikasyonlar	Kronik Dejeneratif Komplikasyonlar	
• Hipoglisemi • Diyabetik ketoasidoz • Hiperozmolar hiperglisemik durum	• **Mikrovasküler komplikasyonlar** ✓ Diyabetik nefropati ✓ Diyabetik retinopati ✓ Diyabetik nöropati	• **Makrovasküler komplikasyonlar** ✓ Koroner arter hastalığı ✓ Periferik damar hastalığı ✓ Serebrovasküler hastalık ✓ Diyabetik ayak

Tip 1 ve Tip 2 diyabet için **mikrovasküler komplikasyonlar** (retinopati, nefropati, nöropati), kronik

Klinik Bilimler 158. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 340

DİYABETİK KETOASİDOZ (DKA)

☑ **Hiperglisemi, ketonemi ve asidoz** ile karakterize klinik tablodur.
☑ Genelde tip 1 diyabetik hastalarda görülür, nadiren tip 2 diyabetiklerde de görülebilir.
☑ **İnsülin dozunun atlanması** ya da araya giren **enfeksiyon** veya diğer ciddi hastalıklara (infarktüs, cerrahi, travma vb.) bağlı insülin ihtiyacı arttığında hastaların **insülin dozlarını artırmamalarına** bağlı gelişir.
☑ **Patofizyoloji**
- **Mutlak insülin eksikliği** ile birlikte **karşıt hormonların (özellikle glukagon) artışı** DKA gelişimi için gereklidir.
- İnsülin/glukagon oranında azalma sonucu karaciğerde **glukoneogenez, glikojenoliz** ve **keton sentezi artar.**
- Özellikle yağ dokudan serbest yağ asit salınımı artar, KC tarafından substrat olarak kullanılır, **ketona dönüştürülür.**
- Hiperglisemi, ozmotik diürez, dehidratasyon, metabolik asidoz gelişir.

☑ **DKA Kriterleri:**
- **Hiperglisemi:** Kan şekeri > 250 mg/dl (SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda <250 mg/dl)
- **Asidoz:** pH < 7.3 ve Bikarbonat < 15 meq/L, artmış anyon açığı
- **Ketonemi (++++) / ketonüri (++++)**

☑ **Klinik, Fizik Muayene Bulguları ve Laboratuvar:**
- Bulantı, **kusma** ve **karın ağrısı**
- Poliüri, **dehidratasyon**, hipotansiyon, taşikardi
- **Kussmaul solunumu**
- Şuur bulanıklığı, letarji, koma
- Ağızda keton kokusu

Klinik Bilimler 158. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 340

☑ **Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi:**
- **Sıvı replasmanı:**
  - ✓ Başlangıçta 2-3 litre **izotonik** (%0.9) salin verilir (10–20 mL/kg/saat).
  - ✓ Daha sonra hastanın klinik durumuna göre 250-500 cc/saat şeklinde devam edilir.
  - ✓ İlerleyen süreçte hiperkloremi açısından %0.45 saline geçilebilir.
- **İnsülin tedavisi:**
  - ✓ 0.1 U/kg **regüler insülin** iv bolus yapılır. Daha sonra 0.1 U/kg **regüler insülin** saatlik infüzyon verilir.
  - ✓ Saat başı kan şekerine bakılır (kan şekerinde 50-100 mg/dL/saat düşüş hedeflenir).
  - ✓ Asidoz ve hemodinami düzelene kadar insülin infüzyonuna devam edilir.
  - ✓ Kan şekeri < **250 mg/dl** olduğunda aldığı sıvılara **%5 dekstoz** eklenir. Bunun esas nedeni hastayı hipoglisemiden korumak değil, **beyin ödemi** gelişimini engellemektir. Çünkü serum ozmolaritesinin hızla düşmesi, beyin ödemi gelişmesine neden olacaktır.

Beyin ödemi: Hiperglisemiinin hızlı düzeltilmesi ve fazla hipotonik sıvı kullanımına bağlı özellikle çocuklarda görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 159

159. Yedi yaşındaki kız hasta, ara tatil sonrası okula gitmek istememe şikâyetiyle ailesi tarafından polikliniğe getiriliyor. Gelişim basamakları normal olan, öğrenme ve arkadaş edinmede sorun yaşamayan çocuğun, yalnız yatamadığı, annesi işteyken onu devamlı aradığı, karın ağrısı nedeniyle de sık sık doktora götürüldüğü öğreniliyor.
Bu çocuk için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Obsesif kompülsif bozukluk
B) Sosyal anksiyete bozukluğu
C) Agorafobi
D) Özgül fobi
E) Ayrılık anksiyetesi bozukluğu

Doğru Cevap: E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Genetik veya mizaç faktörler, bazı anksiyete bozukluklarının gelişimine daha fazla katkıda bulunurken, çevresel faktörler diğerlerinin nedenleriyle yakından bağlantılıdır.

Klinik Bilimler 159. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 535

AYRILMA ANKSİYETESİ BOZUKLUĞU (AAB)

- **AAB, prepubertal çocuklarda ortalama 7.5 yıl başlangıç yaşı ile daha yaygındır. Kızlar erkeklerden daha sık** etkilenir.
- AAB, evden ayrılma veya büyük bir bağlanma figürü ile ilgili gerçekçi olmayan ve ısrarcı endişelerle karakterizedir.
- Endişeler, etkilenen çocuğa veya çocuğun birincil bakıcılarına gelebilecek olası zararları, okula gitme veya ebeveynlere yakın olmadan uyumaktan kaçınma, ısrarla yalnız kalmaktan kaçınma, ayrılık temalarını içeren kabuslar, çok sayıda somatik semptom ve öznel sıkıntı şikayetlerini içerir.
- Semptomlar çocuğun yaşına göre değişir: 8 yaşın altındaki çocuklar genellikle okul reddi ve ebeveyne zarar geleceği konusunda aşırı korku yaşarlar; 9-12 yaş arası çocuklar, ebeveynlerinden ayrıldıklarında aşırı sıkıntı yaşarlar ve 13-16 yaşındakilerin genellikle okul reddi ve fiziksel şikayetleri vardır.
- AAB'li çocukların annelerinin sıklıkla bir anksiyete bozukluğu öyküsü vardır. **AAB, PB'nin erken başlangıcı için bir** öngörücüdür. AAB'si olan çocuklarda, AAB olmayanlara kıyasla, ergenlik döneminde PB gelişme olasılığı 3 kat daha fazladır.

Tedavi: Veriler, bilişsel-davranışçı terapi (BDT) ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) kullanımını desteklemektedir.

SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU (SOSYAL FOBİ)

- **Çocuklukta başlayan sosyal fobi (sosyal anksiyete bozukluğu), sosyal ortamlarda (tanıdık olmayan akranların veya tanıdık olmayan yetişkinlerin varlığı dahil) veya performans durumlarında, sosyal izolasyona** yol açan aşırı anksiyete ile karakterizedir ve sosyal inceleme ve utanç verici bir şeyler yapma korkusuyla ilişkilidir.
- Sosyal ortam korkusu, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) gibi diğer bozukluklarda da ortaya çıkabilir.
- **Durumdan kaçınma veya kaçma, endişenin devam ettiği YAB'nin aksine, genellikle sosyal fobideki (SF) endişeyi giderir. SF'li çocuklar ve ergenler genellikle aile ve tanıdık akranlarıyla ilişki kurma arzusunu sürdürürler.**

Tedavi: SSRI ve BDT kombinasyonu, SF ve diğer anksiyete bozuklukları olan çocuklarda anksiyetenin şiddetini azaltmada tek başına tedaviden üstündür. **Beta-Adrenerjik bloke edici ajanlar**, SF'yi, özellikle performans kaygısı ve sahne korkusu olan alt tipi tedavi etmek için kullanılır. **Beta-Blokerler, SF için FDA tarafından onaylanmamıştır.**

OKUL REDDİ

- **Çocukların yaklaşık % 1-2'sinde görülen okul reddi, vakaların % 40-50'sinde anksiyete, % 50-60'ında depresyon ve vakaların % 50'sinde karşı olma karşı gelme davranışla** ilişkilidir.
- **Okula gitmeyi reddeden daha genç kaygılı çocukların AAB'ye sahip olma olasılığı daha yüksektir**, oysa daha büyük endişeli çocuklar genellikle SF nedeniyle okula gitmeyi reddederler. Somatik semptomlar, özellikle karın ağrısı ve baş ağrıları yaygındır. Okul reddine katkıda bulunan ebeveyn-çocuk ilişkisinde artan gerginlik veya diğer aile karışıklığı göstergeleri (aile içi şiddet, boşanma veya diğer stres faktörleri) olabilir.

SELEKTİF MUTİZM

- **Seçici mutizm, SF** ile örtüşen bir bozukluk olarak kavramsallaştırılır. **Seçici mutizmi olan çocuklar, okul, kreş ve hatta akrabalarının evleri gibi diğer ortamlarda suskun olsalar da, neredeyse tamamen evde konuşurlar.**
- **Mutizm 1 aydan fazla mevcut** olmalıdır. Genellikle, yeni bir sınıf veya ebeveynleri veya kardeşleriyle çatışmalar gibi bir veya daha fazla stres unsuru, zaten utangaç olan bir çocuğu konuşmaya isteksiz olmaya yönlendirir.
- **Mutizmin bir nedeni olarak herhangi bir iletişim bozukluğunu (akıcılık bozukluğu), nörolojik bozukluğu veya yaygın gelişimsel bozukluğu (otizm, şizofreni) dışlamak için en az bir durumda normal dil kullanım öyküsü elde etmek yararlı** olabilir.
- **Fluoksetin**, davranışsal terapi ile kombinasyon halinde, okul performansı semptomları nedeniyle ciddi şekilde sınırlanan çocuklar için etkilidir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **ayrılık anksiyetesi bozukluğunda** özellikle okul reddi, ebeveynden ayrı uyuyamama, yalnız kalmaktan kaçınma ve karın ağrısı gibi somatik yakınmaların görülebileceği vurgulanmıştı. **Sorudaki 7 yaşındaki çocuğun anneden ayrılmaya yönelik kaygıları ve okul reddi, notumuzdaki klinik tanımla neredeyse birebir örtüşüyor.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 159

159. Yedi yaşındaki kız hasta, ara tatil sonrası okula gitmek istememe şikâyetiyle ailesi tarafından polikliniğe getiriliyor. Gelişim basamakları normal olan, öğrenme ve arkadaş edinmede sorun yaşamayan çocuğun, yalnız yatamadığı, annesi işteyken onu devamlı aradığı, karın ağrısı nedeniyle de sık sık doktora götürüldüğü öğreniliyor.
Bu çocuk için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Obsesif kompülsif bozukluk
B) Sosyal anksiyete bozukluğu
C) Agorafobi
D) Özgül fobi
E) Ayrılık anksiyetesi bozukluğu

Doğru Cevap: E

Tek bir sayfada diğer 4 hastalığın neden olmayacağını net bir şekilde gösteriyoruz. Size sadece kalan şıkkı işaretlemek kalıyor

76 Klinik Bilimler 159. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 076

Agorafobi

- **Yardım almanın ya da kaçmanın zor olabileceği** yerlerde bulunma korkusudur.
- Toplu taşıma araçları, tiyatro, sinema, mağazalar, açık alanlar gibi kalabalık yerlerden ya da dışarıda yalnız kalmaktan kaçınma davranışı vardır.
- Genellikle **panik bozukluğu** ile birlikte görülür.
- Bu durumda hasta ortamda panik atağı yaşamaktan korkar.

Özgül Fobi

- **En sık** görülen anksiyete bozukluğudur.
- Bir nesne (köpek) veya durumdan (yükseklik) mantık dışı korku ve kaçınma ile karakterizedir.
- Anksiyete korkulan şeyle karşılaşınca olur.
- Genetik geçişin en belirgin olduğu fobi kan enjeksiyon fobisidir.
- Özgül fobilerde ilaç tedavisi etkisizdir. En etkili tedavi **sistemik desensitizasyondur.**

Sosyal Anksiyete Bozukluğu (Sosyal Fobi)

- **Sosyal durumlardan** mantık dışı korku ve kaçınma ile karakterizedir.
- Psikoterapi ile birlikte antidepresan ilaç tedavisi uygulanabilir.
- **Propranolol** sosyal performanslardan önce kullanılabilir.
- Şiddetli vakalarda **MAO inhibitörleri** etkili bulunmuştur.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

- **Her zaman** kötü bir şey olacak korkusu vardır.
- En az 6 ay süreli kronik yaygın anksiyete vardır.
- Psikoterapi ile birlikte ilaç tedavisi uygulanabilir.

Akrofobi: Yükseklik korkusu
Ailurofobi: Kedi korkusu
Klostrofobi: Kapalı alan korkusu
Kinofobi: Köpek korkusu
Hidrofobi: Su korkusu
Pyrofobi: Ateş korkusu
Ksenofobi: Yabancı korkusu
Zoofobi: Hayvan korkusu

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK VE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

☑ DSM 5'te yeni tanımlanmış bir hastalık grubudur:
- Obsesif kompulsif bozukluk (OKB)
- Vücut dismorfik bozukluğu
- Saç yolma bozukluğu (trikotillomani)

Klinik Bilimler 159. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 076

Obsesif Kompulsif Bozukluk

- Hastanın saçma, anlamsız olduğunu bilmesine rağmen önleyemediği dürtü ve düşünceler:
  - ✓ **Obsesyon**
- Bu dürtü ve düşünceleri azaltmak için yapılan zihinsel veya bedensel hareketler:
  - ✓ **Kompulsiyon** ile karakterizedir
- **En sık** bulaşma-el yıkama OKB'si görülür.
- Diğer obsesyon ve kompulsiyon örnekleri:
  - ✓ Kuşku ve kontrol etme
  - ✓ Simetri
  - ✓ Sayma
- Patofizyolojisinde serotonerjik aktivite azlığı önemli rol oynar.
- İlk ilaç seçeneği **seçici serotonin geri alım inhibitörleridir.** (Fluoksetin, Fluvoksamin, Sertralin, Paroksetin, Sitalopram, Essitalopram
- En etkili ilaç **klomipramindir.**
- Depresyona göre daha **yüksek dozlarda** ve daha **uzun süre** ilaç kullanmak gerekir.
- Serotonin antagonizması gösteren bazı atipik antipsikotikler obsesyonlarda artışa yol açabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

160. Tatlı gıda tüketmediği bilinen, hepatosteatoz ve irritabl bağırsak sendromu tanıları ile takip edilen 13 yaşındaki hastaya kolonoskopi hazırlığı için bağırsak temizliği amacıyla tatlandırıcı içeren bir solüsyon içiriliyor. Solüsyonu içerken bulantısı olan hasta, solüsyonu içtikten sonra ani başlayan kusma, soğuk terleme ve baygınlık hissi gelişmesi üzerine acil servise getiriliyor. Kan glukoz düzeyi 30 mg/dL tespit edilen hastanın fizik muayenesinde hepatomegali saptanıyor. Hipoglisemi sırasında alınan örneklerde insülin ve regülatör hormonların hipoglisemiye yanıtları normal bulunuyor. Serumda karaciğer transaminaz, direkt ve indirekt bilirübin, ürik asit düzeylerinde yükseklik ile birlikte hipofosfatemi, hipermagnezemi ve protrombin zamanında belirgin uzama saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Herediter fruktoz intoleransı
B) Yağ asidi oksidasyon bozukluğu
C) Glikojen depo hastalığı tip 3
D) Sorbitol dehidrogenaz eksikliği
E) Fanconi-Bickel sendromu

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klasik Galaktozemi:

- **Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (G-1-PUT) enziminin eksikliği, galaktoz metabolizmasının en sık hastalığıdır.**
- Galaktoz, galaktoz-1-fosfattan öteye metabolize olamaz ve fosfat esterleri şeklinde dokulara birikir **(karaciğer, böbrek ve beyin için toksiktir).**
- Lens üzerine toksik etki **(katarakt),** galaktitol birikimiyle oluşan osmotik şişmeye bağlıdır.
- Bebek normal doğar, sütle beslenmeye başladıktan 3-4 gün sonra belirtiler ortaya çıkar. **Kusma, ishal, sarılık, beslenme güçlüğü, tartı alamama, hepatomegali, asit, katarakt, irritabilite, hipoglisemik konvulsiyonlar, zeka geriliği başlıca bulgulardır.**
- İntrakranial basınç artışı ve **serebral ödem** ilk bulgu olabilir. Sıklıkla letarji ve belirgin hipotoni olur.
- Tanı almamış, tedavi başlanmamış hastalarda **karaciğer, böbrek ve beyin hasarı** geri dönüşümsüzdür. Hemoliz ve pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğine bağlı olarak, anemi ve purpura ortaya çıkabilir.
- **E.coli sepsisi görülebilir.**
- Böbrek tübülüs hücrelerinde birikim nedeniyle **Fanconi sendromuna** neden olur.
- **İnfertiliteye neden olan metabolik hastalıktır.** Kız çocuklarının %80'inde **hipergonadotropik hipogonadizm (over yetmezliği)** görülür.

Laboratuvar Bulguları:

- Galaktoz redükleyici bir şeker olduğundan Fehling, Benedict solüsyonları ve klinitest tabletleri ile **redüktan madde saptanabilir.** Redüktan madde şeker kromatografisi ile tanımlanır.
- **Eritrositlerde galaktoz-1-fosfatın ölçümü, tanı ve izlemede yararlıdır.**
- Enzim kusuru eritrositlerde gösterilebilir **(Beutler testi).**
- **Karaciğer fonksiyon testleri bozulmuştur. Hipoglisemi, pıhtılaşma faktörleri azalmıştır.**
- **Hiperkloremik metabolik asidoz**, albüminüri görülür.
- Böbrek harabiyetine bağlı **proteinüri, aminoasidüri ve glukozüri** görülebilir.

Tedavi:

- Diyetten galaktozun uzaklaştırılmasıdır.
- **Galaktozsuz diyet puberte sonrasına kadar verilir.** Bazı hastalarda başarılı diyet tedavisine rağmen **ataksi, öğrenme güçlükleri, gelişme geriliği, ve kız çocuklarında hipergonadotropik hipogonadizme bağlı amenore görülür.** Bunun muhtemel nedeni, galaktitol birikimi, UDP-galaktoz eksikliği ya da **endojen galaktoz** oluşumu olabilir.

Katarakt, Uzamış Sarılık, Hipoglisemi = Galaktozemi

Epimeraz Eksikliği:

- **Eritrositteki enzim eksikliği asemptomatiktir.**
- **Jeneralize epimeraz eksikliği olan olgular, klasik galaktozemi gibi bulgular verir.** Ayrıca **hipotoni ve sinirsel sağırlık** gözlenir.
- Glukozdan galaktoz yapamadıkları için galaktozsuz diyet değil, galaktozdan fakir diyet önerilir. Çünkü galaktoz beyindeki proteinlerin yapı taşıdır.

FRUKTOZ METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

- Serbest fruktoz meyve, sebze ve balın ana maddesidir. Esas olarak karaciğer ve daha az oranda barsak ve böbreklerde metabolize olur. Fruktoz metabolizmasında başlıca yol, fruktozun fruktokinaz enzimi ile fruktoz-1-fosfata, bunun da fruktoz-1-fosfat aldolaz etkisiyle gliseraldehid ve dehidroksiaseton fosfata dönüşmesidir. Daha sonra bu triozlar ya pirüvata dönüşerek sitrik asid siklusuna, ya da glukoz veya glikojene dönüşür.
- Fruktoz metabolizma hastalıkları **otozomal resesif** geçer.

Esansiyel (Benign) Fruktozüri:

- Otomozal resesif geçişli, **fruktokinaz eksikliği** ile ortaya çıkan nadir bir hastalıktır.

Klinik Bilimler 160. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 411

Herediter Fruktoz İntoleransı:

- **Fruktoz 1-6 bifosfat aldolaz (Fruktaldolaz=Aldolaz B)** eksikliğine bağlı otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.
- Fruktoz içeren besinlerin alınması ile triozlara dönüşemeyen **fruktoz-1-fosfatın** dokularda birikimi, **karaciğer ve böbrekte** toksik etkiye neden olur.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda herediter fruktoz intoleransı için özellikle vurguladığımız 'fruktoza karşı tiksinti, **akut fruktoz alımı sonrası hipoglisemi, kronik karaciğer tutulumu, hipofosfatemi, hiperürisemi, bilirübin ve transaminaz yüksekliği** ile pıhtılaşma faktörlerinde azalma' bulguları sınavda kapsamlı bir vaka şeklinde sorgulanmış. Ayrıca fruktozla birlikte **sukroz ve sorbitolün de diyetten çıkarılması gerektiğini** özellikle belirtmiş olmamız, **tatlandırıcı solüsyon sonrası gelişen akut tabloyu doğrudan açıklıyor.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

160. Tatlı gıda tüketmediği bilinen, hepatosteatoz ve irritabl bağırsak sendromu tanıları ile takip edilen 13 yaşındaki hastaya kolonoskopi hazırlığı için bağırsak temizliği amacıyla tatlandırıcı içeren bir solüsyon içiriliyor. Solüsyonu içerken bulantısı olan hasta, solüsyonu içtikten sonra ani başlayan kusma, soğuk terleme ve baygınlık hissi gelişmesi üzerine acil servise getiriliyor. Kan glukoz düzeyi 30 mg/dL tespit edilen hastanın fizik muayenesinde hepatomegali saptanıyor. Hipoglisemi sırasında alınan örneklerde insülin ve regülatör hormonların hipoglisemiye yanıtları normal bulunuyor. Serumda karaciğer transaminaz, direkt ve indirekt bilirübin, ürik asit düzeylerinde yükseklik ile birlikte hipofosfatemi, hipermagnezemi ve protrombin zamanında belirgin uzama saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Herediter fruktoz intoleransı
B) Yağ asidi oksidasyon bozukluğu
C) Glikojen depo hastalığı tip 3
D) Sorbitol dehidrogenaz eksikliği
E) Fanconi-Bickel sendromu

Doğru Cevap: A

- Hepatositlerde biriken fruktoz-1-fosfatın glikojenoliz ve glukoneogenez için enzim aktivitelerini inhibe etmesi,

Klinik Bilimler 160. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 412

Klinik:

- Erken dönemde semptom ve bulgular galaktozemiye benzer.
- Özellikle ek gıdalara geçtikten sonra belirgin hale gelen kusma, tartı alamama, sarılık, irritabilite ve konvulsiyonlar gözlenir.
- Akut fruktoz alımı hipoglisemiye neden olurken; kronik alım sonrası karaciğer hastalığı ve büyüme gelişme geriliği görülür.
- **Genellikle zeka geriliği görülmez.**

Tanı:

- Fruktozüri, hipoglisemi, hipofosfatemi, hiperürisemi, hiperbiluribinemi, transaminazlarda artış, hipoalbuminemi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma, proteinüri, aminoasidüri vardır.

- Akut ağır atak (hipoglisemi, hipofosfatemi, hiperürisemi) gelişme riski nedeniyle **oral fruktoz tolerans testi yapılmamalıdır.**

Klinik Bilimler 160. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 412

Tedavi:

- Fruktoz, sukroz, sorbitol içeren besinlerin diyetten çıkarılmasıdır.

Fruktoz 1,6-Difosfataz Eksikliği:

- Fruktoz 1,6-difosfataz eksikliği, **karaciğer, böbrek ve jejunumdadır**. Kas fruktoz 1,6-difosfatazı, farklı gen tarafından kontrol edilir.
- Karaciğerde bulunan ve **glukoneogenezde rol alan dört enzimden birisidir.** Eksikliğinde **glukoneogenez inhibe olur,** fakat glikojenoliz bozulmamıştır. **Uzamış açlıkta hipoglisemi görülmesi**, laktik asidoz olması, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olması ve **şekerli gıdaları yiyince rahatsız olmaması** herediter fruktoz intoleransından ayrılan bulgularıdır.
- Fruktoz azaltılır ama diyetten çıkarılmaz.

RENAL FANCONİ SENDROMU

Proksimal tubulusta generalize transport disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar.

- **Glukozüri, Fosfatüri (hipofosfatemik raşitizm), Jeneralize aminoasidüri, Bikarbonatüri (proksimal RTA)**
- Proteinüri, poliüri, polidipsi
- Ayrıca; potasyum, protein, ürik asit idrarla kaybedilir.

Fanconi sendromuna yol açan metabolik hastalıklar:

- **Sistinozis (En sık),** Tirozinemi Tip I, Glikojen depo hastalığı tip I ve XI, Galaktozemi, Herediter fruktoz intoleransı

Diffüz hepatosellüler hasara neden olan metabolik hastalıklar:

- **Galaktozemi, Herediter fruktoz intoleransı, Tirozinemi Tip-I, Wilson hastalığı,** Alfa-1 antitripsin eksikliği, Solunum zincir hastalıkları

KEMİK METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

1,25 (OH)2 Vit D:

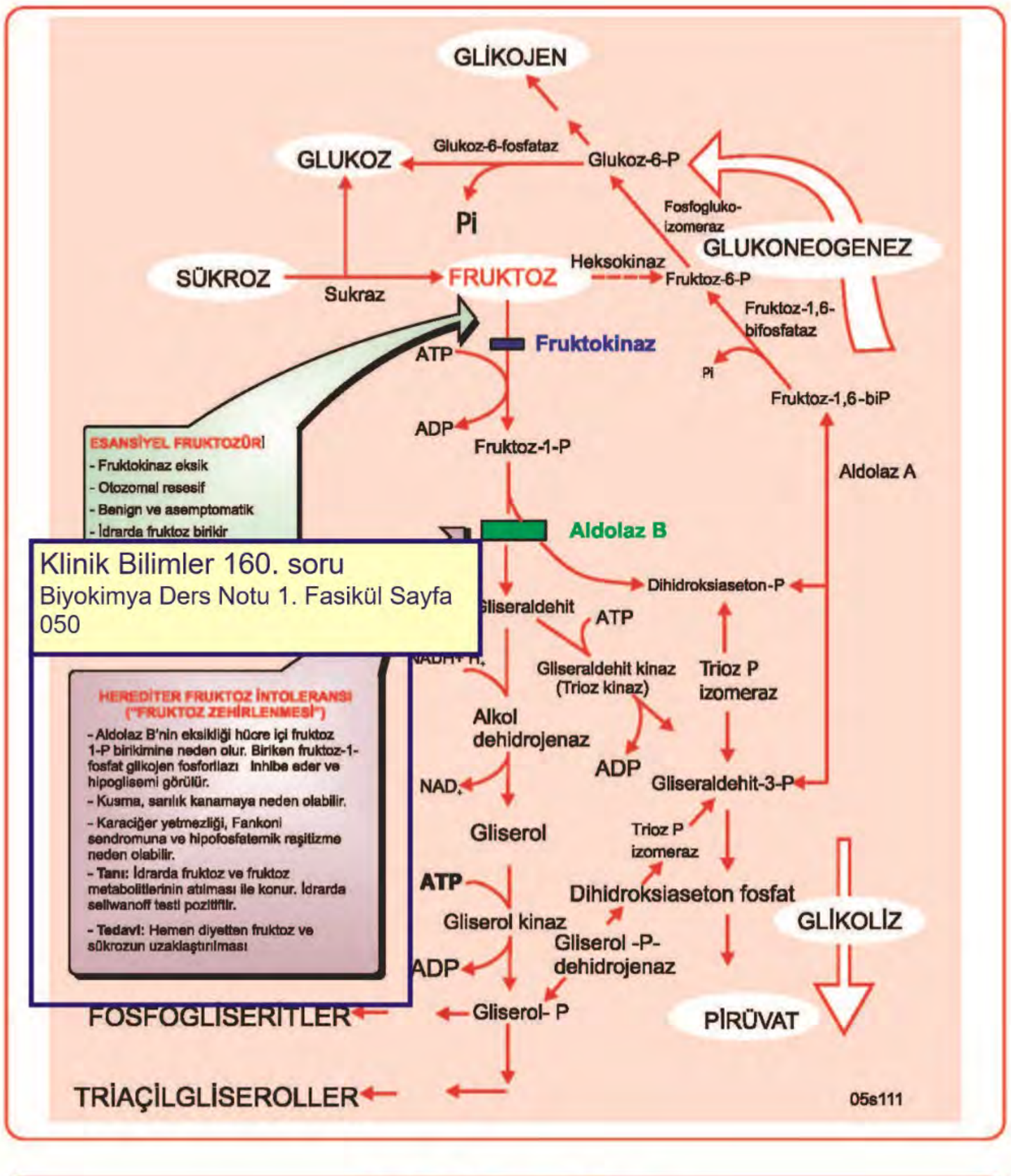
- Kalsiyum (Ca) ve fosforun (PO_4) serum konsantrasyonu düşünce artar.
- Ca ve PO_4'un intestinal emilimini artırır

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

160. Tatlı gıda tüketmediği bilinen, hepatosteatoz ve irritabl bağırsak sendromu tanıları ile takip edilen 13 yaşındaki hastaya kolonoskopi hazırlığı için bağırsak temizliği amacıyla tatlandırıcı içeren bir solüsyon içiriliyor. Solüsyonu içerken bulantısı olan hasta, solüsyonu içtikten sonra ani başlayan kusma, soğuk terleme ve baygınlık hissi gelişmesi üzerine acil servise getiriliyor. Kan glukoz düzeyi 30 mg/dL tespit edilen hastanın fizik muayenesinde hepatomegali saptanıyor. Hipoglisemi sırasında alınan örneklerde insülin ve regülatör hormonların hipoglisemiye yanıtları normal bulunuyor. Serumda karaciğer transaminaz, direkt ve indirekt bilirübin, ürik asit düzeylerinde yükseklik ile birlikte hipofosfatemi, hipermagnezemi ve protrombin zamanında belirgin uzama saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Herediter fruktoz intoleransı
B) Yağ asidi oksidasyon bozukluğu
C) Glikojen depo hastalığı tip 3
D) Sorbitol dehidrogenaz eksikliği
E) Fanconi-Bickel sendromu

Doğru Cevap: A



Şekil 2-44. Fruktoz metabolizması

Sorbitol Metabolizması

- Pek çok şeker hücre içine girmesi ile beraber fosforile edilir ve hücre içinde tutulması sağlanmış olur.
- **Bir monosakkaritin metabolize edilmesinde bir diğer yol, aldehit grubunun indirgenerek** onun **poliol haline çevrilmesidir.**
- Bu durum molekülün **hidrofilik özelliğini arttırarak çevresine suyu çeker** ve **molekülün zarları geçebilme yeteneği kaybolur**.

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza *Referans*

GENEL CERRAHİ



Şampiyonların Notu

Sonbahar 2026	Cerrahi'de ➤ 18/20 soruya	200 soruda ➤ 36 soruya
İlkbahar 2026	Cerrahi'de ➤ 17/20 soruya	200 soruda ➤ 23 soruya
Sonbahar 2025	Cerrahi'de ➤ 16/20 soruya	200 soruda ➤ 26 soruya

referans olmuştur.



SpeeTUS Kamp Notu

Sonbahar 2026	Cerrahi'de ➤ 16/20 soruya	200 soruda ➤ 32 soruya
İlkbahar 2026	Cerrahi'de ➤ 15/20 soruya	200 soruda ➤ 28 soruya
Sonbahar 2025	Cerrahi'de ➤ 11/20 soruya	200 soruda ➤ 16 soruya

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Aşağıdaki sitokinlerden hangisinin makrofajlardan salınması en az olasıdır?

A) TNF
B) IL-1
C) IL-2
D) IL-6
E) IL-8

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Lipooksijenaz Yolu

- **Lökotrienler (LT),** esas olarak **lökositlerde** ve **mast** hücrelerinde **lipoksijenaz (LOX)** enzimi aracılı üretilir.
- 5-lipooksijenaz **nötrofillerdeki baskın yoldur.**
- AA'in 5-hidroperoksi türevi olan 5-HPETE oldukça labildir; ya **5-HETE**'ye indirgenir **(Nötrofiller için kemotaktik)** ya da lökotrienlere dönüşür (LT). Önce LTA 4 oluşur, bu da ya **LTB4 (kemotaksi, nötrofil endotele adezyonu,SOR oluşumu, lizozomal enzim salınımı)** ya da LTC4'e dönüşür.

Araşidonik Asit Metabolit Etkileri (Eikosanoidler)

Etki	Eikosanoid
Vazodilatasyon	PGI2 (Prostasiklin), PGE1, PGE2, PGD2
Vazokonstriksiyon	TxA2, LTC4, LTD4, LTE4
Damarsal geçirgenlik artışı	LTC4, LTD4, LTE4,PG D2, PG E2
Kemotaksis, lökosit adezyonu	LTB4, HETE
Trombosit agregasyonu	TXA2
Trombosit agregasyon inhibisyonu	PGI2
Hiperaljezik ve ateş oluşumu	PGE2
Kemotaksis inhibisyonu	Lipoksin
Mast hücrelerindeki ana prostaglandin	PG D

- **LTC4** ve metabolitleri **LTD4, LTE4 vazokonstriksiyon, bronkospazm ve artmış damar geçirgenliğine** yol açarlar. Bu son gruba anafilaksinin yavaş etkili maddeleri adı da verilir **(SRS-A)**.
- **Lipoksinler (LXA4 ve LXB4):** Trombositler nötrofillerden aldığı LTA4'ü kullanarak 12-lipoksigenaz enzimi ile lipoksinleri yapabilirler **(transsellüler biyosentez).**
- **Lipoksinler**, nötrofil kemotaksisini ve endotele yapışmasını inhibe eder.

AA Metabolizması İnhibitörleri

- ✓ **Steroidler:** Etkilerini lipokortinler adı da verilen lipomodülin ve makrokortin isimli iki molekül üzerinden gösterir ve **fosfolipazları inhibe** eder.
- ✓ **Non-steroid antiinflamatuvarlar:** Bu gruptan özellikle aspirin, indometazin, ibuprofen ve piroksikam **siklooksijenaz enzimini inhibe** ederler.

Platelet (Trombosit) Aktive Edici Faktör (PAF)

- **Nötrofil, bazofil, monosit, endotel ve trombosit** ve diğer hücrelerin membranlarından fosfolipaz enzimi ile salınır.
- **Trombosit agregasyonunu** ve degranülasyonu yapar. **Vazokonstriksiyon** ve **bronkospazm** yapar.
- Düşük konsantrasyonda ise **vazodilatasyon** ve **permeabilite artışı** yapar.

Membran Fosfolipid Kökenli Mediatörler

PAF ve araşidonik asit metabolitleri membran kökenlidirler.

Sitokinler

- Lenfosit, makrofajlar ve dendritik hücreler başta olmak üzere pek çok hücre tarafından salgılanırlar.
- Sitokinler ya üretildiği hücrede **(otokrin etki)** ya yakın komşuluğundaki başka **(parakrin etki)** ya da sistemik olarak **(endokrin etki)** etki gösterirler.

Klinik Bilimler 161. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 017

Başlıca lenfosit kaynaklılar

- **İnterferon gama (IFN-**gama**):** T lenfositlerinden salınır. Monosit – makrofaj aktivasyonu yapar.
- **İnterlökin 2:** T lenfositlerinden salınır. T lenfositlerini aktifler.
- **İnterlökin 4 ve 5:** T lenfositlerinden salınır. B lenfositlerini aktifler. IL-5 ayrıca eozinofiller için kemotaktiktir.
- **Tümör nekrotizan faktör - beta (TNF-beta):** TNF-alfa'ya benzer etkilidir.

beta.
lerinden

İLGİLİ NOTLAR

Derslerimizde hep vurguluyorduk IL-2'yi. T lenfositten salınır, T lenfositleri uyarır ve çoğalmalarını sağlar diye. Kim derdi ki genel cerrahlar soracak :)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Aşağıdaki sitokinlerden hangisinin makrofajlardan salınması <u>en az olasıdır</u>?

A) TNF
B) IL-1
C) IL-2
D) IL-6
E) IL-8

Doğru Cevap:C

TNF-alfanın makrofajdan salınabileceğini burada yakalıyoruz

OKSİDATİF STRES CEVABI- REAKTİF OKSİJEN VE NİTROJEN MOLEKÜLLERİ

- Küçük moleküllerdir. Eşi olmayan dış yörünge elektronları nedeniyle **fazlaca reaktif**tir. **Hücre membran yapılarını oksidasyona** uğratır. Hem vücudun kendi hücrelerine hem de işgalci patojenlere zarar verebilir.
- **Mitokondrideki oksijen metabolizmasının yan ürünleri** olarak veya **ksantin oksidaz veya NADPH oksidaz** gibi siklooksijenazların etkisi sonucunda ortaya çıkarlar.
- **Etkin oksijen radikalleri;** oksijen, superoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleridir.
- **İnflamatuar medyatörler** (TNF, kemokinler, lisofosfolipidler, kompleman ve lökotrienler) oksijen radikallerini tetikler. Hücre içindeki **antioksidan mekanizmalar** hücreleri serbest oksijen radikallerine karşı korur.

ISI ŞOK PROTEİNLERİ (HSP)

- **Hücre içi** proteinlerdir. **Yanık, inflamasyon, oksidatif stres ve enfeksiyon** gibi durumlarda artar. Ayrıca **hipoksi, travma, ağır metaller ve kanama hücre içi ısı şok proteinlerinin yapımını uyarır.** Sitoplazma, nükleus, endoplazmik retikulum ve mitokondride bulunur.
- **Hücre içinde proteinlerin uygun şekilde katlanmasını sağlar ve denetlerler.** Yanlış katlanan proteinlerin parçalanmasını sağlar. Bakteri DNA'sı ve endotoksin gibi ligandları bağlar ve eşlik eder. **Hücreleri travmatik stresten korudukları** ve **hasarlı hücrelerden salındıklarında immün sistemi doku hasarı konusunda uyardıkları** varsayılmaktadır.
- İçinde bulundukları hücre tipi ve bulundukları lokasyona bağlı olarak **proinflamatuvar etkileri** de, **antiinflamatuvar etkileri** de olabilir. Alt grupları: HSP90, HSP70, HSP60 (mitokondri)
- **HSP70'in antiinflamatuvar etkileri vardır.**

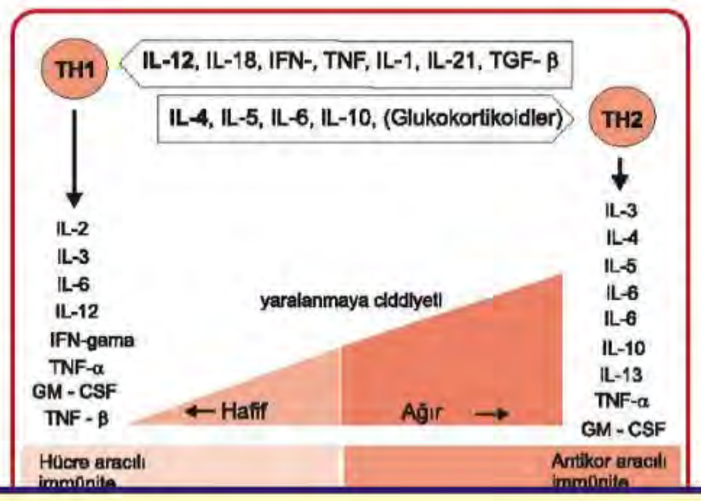
TRAVMAYA İMMÜN CEVAP - SİTOKİNLER

- **Sitokinler**, yara iyileşmesi ve enfeksiyonlara karşı immün cevabın temel unsurlarıdır; endokrin, parakrin ve otokrin yollarla hücreler arasında iletişim sağlarlar. Enfeksiyon ve travmada inflamatuvar cevabı yöneterek **ateş, lökositoz** ve **hemodinamik değişikliklere yol açar, yara iyileşmesini desteklerler**.
- Septik şokta aşırı **proinflamatuvar sitokin** üretimi organ yetmezliği ve ölüme neden olabilir. **Proinflamatuvar sitokinler** diğer sitokinlerin fonksiyonunu artırırken, antiinflamatuvar sitokinler bu etkileri dengeler. Ancak, uygunsuz antiinflamatuvar salınım immün yetmezlik ve enfeksiyon riskini artırabilir. Sitokin sinyalleri, inflamatuar süreçlerde ince bir denge sağlar ve sadece pro- veya antiinflamatuvar olarak sınıflandırılmamalıdır.
- TNF-alfa ve IL-1 beta akut inflamatuar cevabın **hiperakut mediyatörleri** iken; IL-6 ve IL-8 **subakut mediyatörleridir.**

Proinflamatuvar ve anti- inflamatuvar sitokinler

Proinflamatuvar	Anti- inflamatuvar
• TNF-α • IL-1- α/β • IL-2 • IL-6 • IL-8 • IFN-γ • PAF • TNFR I/TNFR II	• IL-4 • IL-10 • IL-13 • IL-1ra • TNF bağlayıcı faktör • PGE2 • TGFβ

IL : İnterlökin
PAF : Trombosit aktive edici faktör
IL-1ra : İnterlökin reseptör antagonisti
TNFR : Tümör nekrotizan faktör reseptör



Klinik Bilimler 161. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 032

TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA (TNF-ALFA)

- **En erken salınan ve en güçlü proinflamatuvar** sitokindir.
- Olaydan sonra 30 dakika içinde salınır. **Yarı ömrü < 20 dakikadır.** Makrofaj, dendritik hücre ve T hücreler tarafından salınır.
- TNF-alfa salınmasını artıran uyarılar, yaralanma ve enfeksiyondur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Aşağıdaki sitokinlerden hangisinin makrofajlardan salınması <u>en az olasıdır</u>?

A) TNF
B) IL-1
C) IL-2
D) IL-6
E) IL-8

Doğru Cevap:C

Burada da IL-1, 6 ve 8'in makrofajlardan salındığını görüyoruz. Geriye ise cevabı işaretlemek kalıyor :)

Klinik Bilimler 161. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 033

TNF-alfanın etkileri

İmmnün sistem

- **Ateş (IL-1 ve IL-6 ile birlikte),** makrofaj yapımı, makrofajlardan IL-6 ve IL-8 gibi diğer sitokinlerin ve nitrik oksit gibi medyatörlerin salınmasıdır. Bunların da katkısı ile vasküler instabilite **(vazodilatasyon ve geçirgenliğin artması)** ve **miyokard depresyonu** yapar. Adezyon molekülleri, PGE2, glukokortikoidler ve eikosanoidlerin ekspresyonunu uyarır; nötrofil ekstravazasyonu, **koagülasyon aktivasyonuna** yol açar.
- **Metabolik etkileri;** kas yıkımı ve kaşeksi, makrofaj ve endotel hücrelerinden IL-1 sentez ve salınmasında artış, insülin direnci, amino asitlerin hepatik dolaşıma yönlendirilerek yakıt olarak kullanılmasıdır.
- TNF reseptörleri (TNFR) iki tiptir.
- **TNFR-1** birçok dokudan salınır. Uyarılması ile proteolitik kaspazlar üzerinden **apopitozis** gelişir.
- **TNFR-2** immünositlerden salınır. Uyarılması ile NF-kB aktivasyonu ve **sinyal amplifikasyonu** gelişir.

İNTERLÖKİN-1

- IL-1alfa ve IL-1beta olmak üzere iki alt tipi vardır.

IL-1 alfa

- **DAMP olarak fonksiyon görür**

Klinik Bilimler 161. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 033

IL-1 beta

- Multifonksiyonel **proinflamatuvar** sitokindir. **Sağlıklı hücrelerde bulunmaz. Aktive monosit, makrofaj, dendritik hücreler gibi sınırlı sayıda hücreden salınır.** İnflamatuvar uyarıya bağlı olarak, **inaktif** formda salınır.
- **TNF'ye benzer proinflamatuvar** etkileri vardır. **IL-1 beta ve TNF-alfa** (yüksek dozlarda) birbirlerinden bağımsız olarak hemodinamik yetersizlik oluştururlar. Düşük dozlarda eş zamanlı olarak verildiğinde yine aynı cevabı oluştururlar. TNF-alfa ve IL-1'in sinerjistik etkileri vardır.
- IL-1'in **yarı ömrü yaklaşık olarak 6 dakikadır.**
- **IL-1 etkileri:** Ön hipotalamusta lokal PG aktivitesini uyarır; yaralanmadaki klasik febril cevapta rol alır; hipotalamustaki doyum merkezini etkileyerek anoreksi yapar; iskelet kasında proteolize neden olur. Hipofizden endorfinleri salgılatarak ve merkezi opioid reseptörlerin sayısını artırarak ağrı algısını azaltır. Hipotalamus ve hipofiz üzerindeki etkiler ile ACTH ve glukokortikoid salgısını uyarır (TNF gibi).
- **IL-1, akut faz yanıtının artırılmasında** (yukarı regülasyonunda) temel bir rol oynar.

TNF alfa ve IL 1 ortak etkileri	TNF alfa'ya özgü etki	IL1'e özgü etki
• Ateş • Baş ağrısı • İştahsızlık • Plazma ACTH düzeyinde artış • Hiperkortizolemi • Plazma nitrit/nitrat düzeylerinde artış • Sistemik arteryel hipotansiyon • Nötrofili • Geçici nötropeni • Plazma akut-faz protein düzeylerinde artış • Hipoferremi • Plazma IL-1ra düzey artışı • Plazma TNFR-1 ve TNFR-2 düzey artışı • Plazma IL-6 düzey artışı • Plazma IL-8 düzey artışı	• Koagülasyon kaskadı aktivasyonu • Hipozinkemi • Akciğer ödemi • Karaciğer hasarı	• **Trombosit düzeyinde artış**

İNTERLÖKİN-2

- **IL-2'nin etkileri; T lenfosit proliferasyonunu uyarır;** T lenfositlerden sitokin salınmasının uyarır; NK hücrelerinin toksisitesini artırır; **B lenfosit proliferasyonunu** ve immunglobülin yapımını uyarır; **ince bağırsak bariyer bütünlüğünü korur.**
- IL-2 yarı ömrü kısadır (< 10 dk); bu nedenle dolaşımda kolaylıkla tespit edilemez.
- IL-2 reseptör blokajı **immünsüpresyon ile sonuçlanır; bu etki organ transplantasyonunda kullanılır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Aşağıdaki sitokinlerden hangisinin makrofajlardan salınması <u>en az olasıdır</u>?

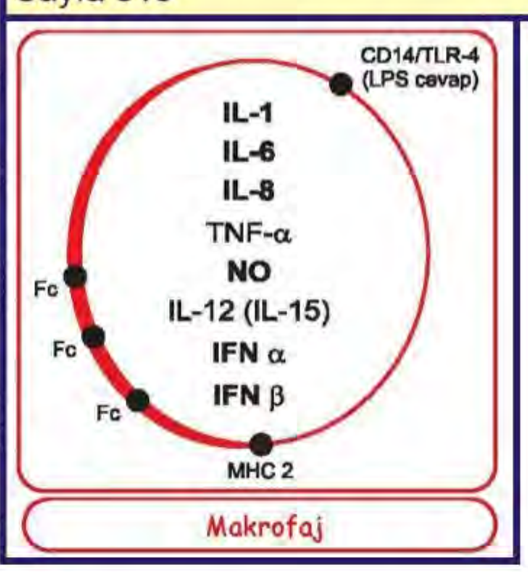
A) TNF
B) IL-1
C) IL-2
D) IL-6
E) IL-8

Doğru Cevap:C

Klinik Bilimler 161. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 315

Monosit/makrofajlar

- **Monositler**, normalde kanda bulunan **en büyük**, küre şeklindeki hücrelerdir.
- **Çekirdekleri** tek parçalı, gevşek kromatinli ve süngersi görünümlüdür; şekil olarak **fasulye** tanesi veya **böbreğe** benzetilebilir.
- Kemik iliğinden kana geçinde 2-3 gün dolaşımda kalırlar. Daha sonra dokuya geçerler ve birkaç kat büyürler. Uzantılar çıkaran, yıldızsı görünümlü iri **makrofajlara** (büyük yiyicilere) dönüşürler.
- Makrofajlar **ameboid hareketler** yaparak **yer değiştirebilen** hücrelerdir. Dokularda aylarca yaşayabilirler. **Kandakinin 100 misli sayıda dokularda** bulunurlar.
- Mononükleer fagositik sistemin (retiküloendotelyal sistem, RES) önemli üyeleridir. Makrofajlar, bulundukları dokuya göre isim alırlar.



- Monosit/makrofaj yüzeyinde mikroorganizmaların nonspesifik olarak tanınmasını sağlayan **mannoz reseptörleri** ve **TLR'ler** bulunur.
- **M1 makrofajlar** (antimikrobiyal etki ve inflamasyonu uyarmak için sitokin salınımı yapar) ve **M2 makrofaj** (normal doku fonksiyonunu sürdürmek ve doku onarımı için sitokin salınımı yapar) olmak üzere iki alt tipi mevcuttur. İnterferon-gama M1 makrofaj uyarımına neden olurken İL-4 ve İL-13 M2 makrofaj uyarımına neden olur. M2 makrofajlar **TGF-beta, İL-10** üreterek antiinflamatuvar etki meydana getirirler.
- Makrofajların üç önemli görevi vardır:

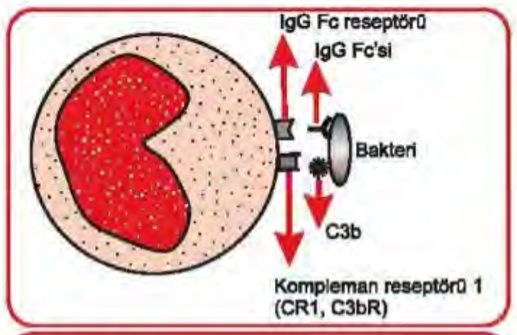
(1)Fagositoz: Sadece mikroorganizmaları değil, nekrotik dokuları, ölü nötrofil ve eritrosit artıklarını ve yabancı partikülleri de fagosite ederler. **Fagositoz yapabilen** tek profesyonel antijen sunan hücre, **makrofajdır.** Antijen sunan diğer hücreler **(B lenfositler ve dendritik hücreler) fagositoz yapmaz.**

Makrofajların bulundukları dokulara göre isimlendirilmesi (HİSTOLOJİ KORELASYONU)

Bulunduğu doku	Makrofajın ismi
• Karaciğer sinüzoidleri	Kupffer hücresi
• Akciğer	Alveoler makrofaj
• Beyin	Mikroglia
• Dalak ve lenf düğümü	Sinüzoidal makrofaj
• Bağ dokusu	Histiyosit
• Kemik	Osteoklast
• Eklem	Sinovyal hücre
• Böbrek	İntraglomeruler mezenşial hücreler
• Granülom	Epiteloid hücre, Langhans dev hücresi
• Plasenta koryonik villusları	Hofbauer hücreleri

(2)Sitokin sentezi: Enfeksiyonların erken evresinde, **doğal immünitenin** önemli bir uyarıcısıdırlar. Sentezledikleri **proinflamatuvar sitokinler** sayesinde bir **alarm sistemi** gibi görev yaparlar.

(3)Antijen sunma: T lenfositlerin antijenleri tanıyabilmesi için antijenlerin sunulmaları gerekir. Makrofajlar, içlerine aldıkları yabancı maddeyi **proteozomları** sayesinde peptitlere ayırır, MHC-II aracılığıyla Th lenfositlere sunarlar.



C3b ve IgG aracılı makrofaj fagositozu

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

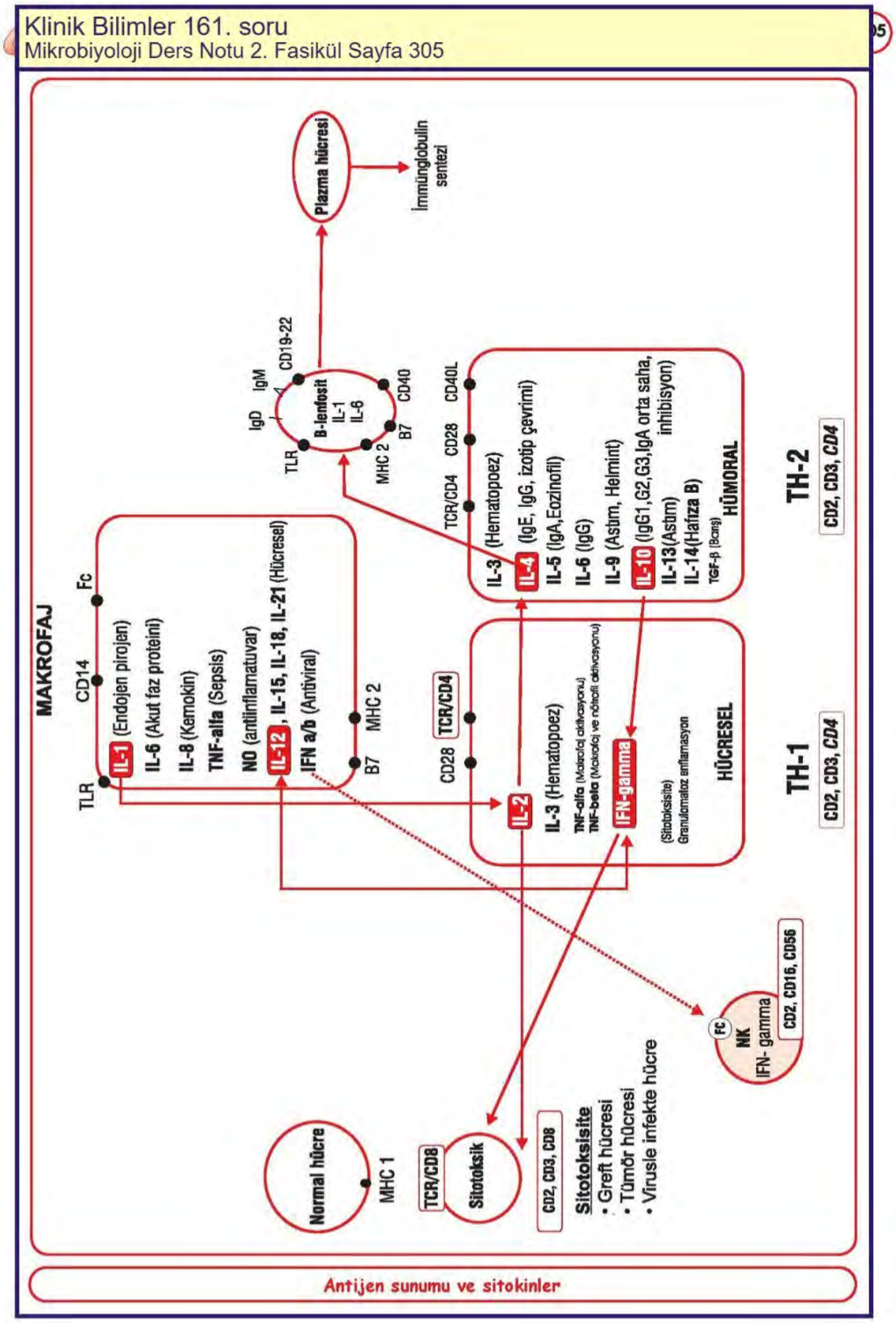
161.Aşağıdaki sitokinlerden hangisinin makrofajlardan salınması <u>en az olasıdır</u>?

A) TNF
B) IL-1
C) IL-2
D) IL-6
E) IL-8

Doğru Cevap:C

Hangi hücre hangi sitokini üretir, bunu özetleyen mükemmel görselimiz.

Klinik Bilimler 161. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 305



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Aşağıdaki sitokinlerden hangisinin makrofajlardan salınması en az olasıdır?

A) TNF
B) IL-1
C) IL-2
D) IL-6
E) IL-8

Doğru Cevap:C

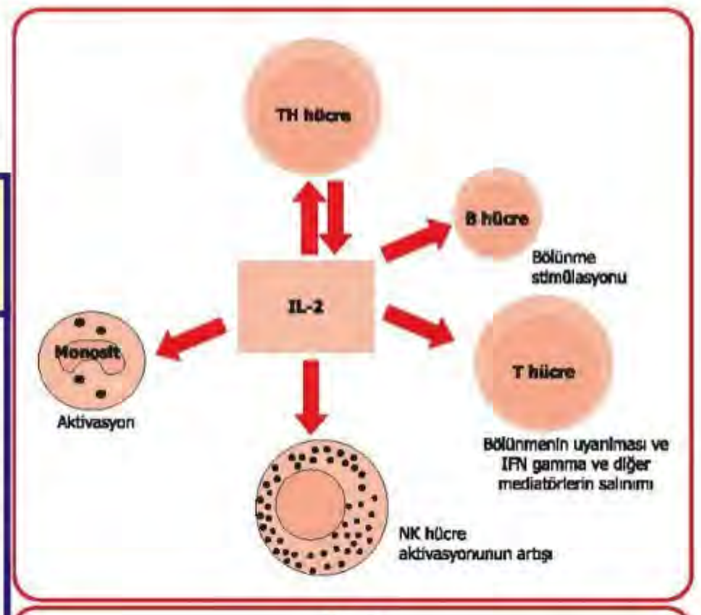
IL-1 (α, β):

- Esas olarak **makrofajlar** tarafından üretilir.
- Ön hipotalamusta **lokal PG salınımını** artırır. **Endojen pirojen** olarak rol oynar.

Klinik Bilimler 161. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 306

IL-2 (İşlevsel öbek oluşumu):

- Esas olarak yardımcı T-lenfositleri tarafından **(Th1)** sentezlenir. **Otokrin aktivatördür;** hem T lenfositler hem de B lenfositleri aktive eder. T hücre büyüme faktörü (T cell growth factor) olarak da bilinir. Sekonder sinyal etkileşimi (antijen sunan hücredeki B7 ile T lenfositteki CD28 arasındaki etkileşim) sonucunda açığa çıkar.



IL-2

IL-3 (Hematopoez):

- Uyarılmış yardımcı T-lenfositleri tarafından yapılır.
- **Multipotent kök hücre üreme ve farklılaşmasını** destekler.

IL-4 (B hücresi çoğalma faktörü, BCGF):

- **Th2** hücreler tarafından sentezlenir.
- IL-13 ile birlikte B lenfositlerin antijenlere özgü çoğalmasını sağlayan **antiinflamatuvar** bir sitokindir.
- **Antikorların izotip (anahtar) çevrimini** sağlar. **Özellikle IgE** ve **IgG** artışını uyarır. **Tip I aşırı duyarlık** reaksiyonlarında rol oynar.

IL-5 (B hücresi farklılaşma faktörü, BCDF):

- **Th2** alt grubu tarafından sentezlenir.
- Antijene özgü çoğalmış olan B lenfositlerin **plazmositlere farklılaşmasını** sağlar.
- **IgA** yapımını artırır.
- **Eozinofili** yapar.

IL-6 (hepatosit uyaran faktör, HSF):

- **Yardımcı T-lenfositleri (Th2), makrofajlar** ve B lenfositlerden salgılanır.
- Hem **proinflamatuvar** hem de **antiinflamatuvar** özelliği vardır.
- **B-lenfosit** farklılaşmasını **IgG** yapımı yönünde uyarır.
- **Ateş** ve **akut faz yanıtı** proteinlerinin sentezini de uyarır.
- **SIRS'in** göstergesi olarak kullanılabilir.

IL-7:

- Kemik iliği stromal hücrelerinde üretilir. **Pre B** ve **pre T hücrelerini** uyarır. T ve B lenfositlere farklılaşmayı uyarır.

IL-8:

- **Makrofajlardan** salgılanır. **Kemotaktik** faktördür. **Çoklu organ yetmezliği** riskinin göstergesi olarak kabul edilir.

IL-9:

- **Th9** lenfositlerden salgılanır. **Mast hücre** aktivasyonunu sağlar. **Astım** etiyolojisinden sorumludur.

IL-10 (İNHİBİTÖR):

- T**h2** lenfositlerden salgılanır.
- **Gamma-interferon (IFN-gamma) üretimini kısıtlayarak Th1 gelişimini inhibe eder.**
- Birçok enfeksiyon sırasında IFN-gamma üretimine IL-10 yanıtı eşlik eder ve olası **hücre yıkımını engellemeye** yardımcı olur.
- **İmmüntolerans** gelişmesinden sorumlu tutulmuştur. **Anti-inflamatuvar** sitokindir.

IL-11:

- **Fibroblastlar**dan salınır. **Megakaryosit** stimülasyonu yapar. Trombosit sayısını arttırır (trombositoz).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Aşağıdaki sitokinlerden hangisinin makrofajlardan salınması en az olasıdır?

A) TNF
B) IL-1
C) IL-2
D) IL-6
E) IL-8

Doğru Cevap:C

IL-2'yi makrofajlar değil, T lenfositler salgılar

Klinik Bilimler 161. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 111

T lenfositler, antijeni tanıdıktan sonra;
- IL-2 salgılar
- IL-2 etkisi ile prolifere olurlar (otoindüksiyon)

- **Kalsinörin inhibitörleri:** Siklosporin, Takrolimus
  - ✓ IL-2 oluşumunu hedefleyerek T lenfositleri bloke ederler
  - ✓ En sık ve en önemli yan etkileri **nefrotoksisitedir:**
    - ➢ Afferent arteriyolde vazokonstriksiyon, tübülointerstisyel fibrozis vb
  - ✓ Diğer yan etkiler; hiperkalemi, hiperürisemi, hipertansiyon, hiperglisemi, hipomagnezemi
  - ✓ Sadece siklosporinin yan etkileri; **hirşutizm, gingival hiperplazi**
- **mTOR inhibitörleri:** Sirolimus, Everolimus
  - ✓ IL-2'nin reseptöre bağlandıktan sonraki etkilerini hedefleyerek T lenfositleri bloke ederler
  - ✓ Yan etkiler; hiperlipidemi, proteinüri, yara iyileşmesinde bozulma, trombositopeni
- **Anti metabolit ajanlar:** Azatioprin, Mikofenolat mofetil (MMF)
  - ✓ Azatioprin, pürin analoğu; MMF ise inozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörüdür.
  - ✓ T lenfositlerin **proliferasyonunu** engellerler.
  - ✓ Ortak yan etki olarak kemik iliği depresyonu yapabilirler.

- **Transplantasyon komplikasyonları**
  - ✓ **Rejeksiyon**
    - ➢ **Hiperakut rejeksiyon**
      - Alıcıdaki **anti-HLA antikorlarına bağlı** gelişen ve nakil cerrahisi esnasında ortaya çıkan, vasküler hasar ve trombozla greft kaybına neden olan rejeksiyondur.
    - ➢ **Akut rejeksiyon**
      - En sık **asemptomatik serum kreatinin yüksekliği** ile bulgu verir.
      - İki alt tipi vardır: **T-hücre aracılı** (hücresel)**, antikor aracılı** (humoral)
      - Akut rejeksiyon tanısında altın standart **böbrek biyopsisi**dir.
      - T-hücre aracılı rejeksiyonda **renal tübüllerde ve vasküler tapılarda T lenfosit infiltrasyonu** görülürken, antikor aracılı rejeksiyonda peritübüler kapillerlerde **C4d depolanması** izlenir.
      - Akut T-hücre aracılı rejeksiyon tedavisinde **pulse steroid** ve şiddeli vakalarda **anti-timosit globulin** kullanılır.
      - Akut antikor aracılı rejeksiyon tedavisinde ilk tercih **plazmaferezdir**. IVIG ve ritüksimab da kullanılabilir.
    - ➢ **Kronik rejeksiyon**
      - Yavaş nefroskleroz, fibroz ve iskemi sebebiyle gelişmektedir.
  - ✓ **Enfeksiyonlar**

Posttransplant enfeksiyonlar		
İlk 1 ay	1-6 ay arası	6 aydan sonra
• Yara yeri enfeksiyonu • **İdrar yolu enfeksiyonu (en sık enfeksiyondur, en sık etken E. coli)** • HSV • Oral kandidiyazis	• Pneumocystis jirovecii • **CMV** • **BK virüs (polyoma)** • Hepatit B, Hepatit C • Legionella • Listeria	• Aspergillus • Nocardia • **BK virüs (polyoma)** • VZV (herpes zoster) • Hepatit B • Hepatit C

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Aşağıdaki sitokinlerden hangisinin makrofajlardan salınması <u>en az olasıdır</u>?

A) TNF
B) IL-1
C) IL-2
D) IL-6
E) IL-8

Doğru Cevap:C

Klinik Bilimler 161. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 356

Sitokinler ve etkileri

Sitokin	Salgılandığı hücre	Etki
IL-1	Makrofajlar	• Makrofajlarda üretilir. • T, B lenfositler, nötrofiller, epitel hücreleri, fibroblastları aktive eder. Ateş yapar, endojen dırılır (Hipotalamusa etki ile) Akut faz reaktanlarını uyarır
		nci arttırır ptör antagonisti ile inhibe olur.
IL-2	TH1 hücreleri	• T hücresi büyüme faktörü • NK ve B hücrelerini aktive eder • İnaktif T hücreleri antijen tarafından uyarıldığında hem IL-2 üretir, hemde yüzeyinde IL-2 reseptörü oluşturur. • IL-2 nin reseptörü ile etkileşimi DNA sentezini uyarır.
IL-3	T hücreleri	• Hematopoezi uyarır.
IL-4	T helper hücreleri	• B hücrelerinin IgE sentezini uyarır, böylece tip1 aşırı duyarlılığa yatkınlık oluşturur. İnterferon-α'yı baskılar • IL-4 yardımcı T hücrelerinin alt grubu olan TH2 hücrelerinin sayısını artırarak hümoral bağışıklığı şiddetlendirir.
IL-5	T helper hücreleri	• Eosinofillerin büyüme ve farklılaşması (özellikle parazitlere karşı konakçı savunmasında ve alerjik tepkimelerde önemlidir) • B hücresi büyüme faktörü IgA sentezini arttırır
IL-6	Monositler T hücreleri Endotel hücreleri	• Akut faz reaktanlarını uyarır Pirojeniktir Geç B hücre farklılaşmasını uyarır
IL-7	Kemik iliği	• Pre-B ve pre-T hücrelerini uyarır
IL-8	Monositler Endotel hücreleri Lenfositler Fibroblastlar	• Nötrofil ve T hücreleri için kemotaktik faktördür
IL-10	TH2 hücreleri	• TH_1 hücrelerinin interferon-γ sentezini inhibe eder • Diğer sitokinlerin sentezini inhibe eder
IL-12	Makrofajlar ve B hücreleri	• TH_1 hücrelerinin farklılaşması İnterferon-γ sentezini uyarır • NK ve CD8+ hücreleri sitoliz için uyarır • IL-2 ile sinerjistik etki yapar

Lenfositlerle ilgili immün defekt

Tablo	T hücre sayısı	T hücre fonksiyonları	B hücre sayısı	Serumda antikorlar
Bruton sendromu	N	N	↓↓	IgG, IgA, IgM ↓↓
X-SCID	↓↓	↓	N	↓
Duncan sendromu	N	↓	N	N veya ↓
X'e bağlı hiper IgM	N	↓	N	IgG ↓↓, IgA ↓↓, IgM N
Wiskott-Aldrich sendromu	N	↓	N	IgA, IgE ↑, IgM ↓
ADA eksikliği (SCID)	↓↓	↓↓	↓	↓
PNP eksikliği	↓	↓	N	N
Ataksi Telenjektazi	↓	↓	N	IgE, IgA, IgG2 ↓
Di George Sendromu	↓↓	↓	N	N
IgA eksikliği	N	N	N	IgA ↓

Notumuzda yer alan **sitokin ve etkileri** tablosundan **IL-2'nin kaynağının Th1 hücreleri olduğu,** şıklarda yer alan diğer sitokinlerin makrofajlardan salgınabildiği net olarak görülmektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Aşağıdaki sitokinlerden hangisinin makrofajlardan salınması <u>en az olasıdır</u>?

A) TNF
B) IL-1
C) IL-2
D) IL-6
E) IL-8

Doğru Cevap:C

IL 1-6-8 ve TNF-alfa nın makrofajdan, **IL-2** nin **Th**'dan salgılandığı tablomuzda **BOLD** gösterilmiştir.

Klinik Bilimler 161. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 117

ı Hücreler ve Etkileri

Sitokin	Salgılandığı Hücre	Etkileri
IL-1	Makrofaj	T hücre ve makrofaj aktivasyonu, inflamasyonun tetiklenmesi
IL-2	**Th1**	**Lenfosit**, NK hücreleri ve makrofajların aktivasyonu
IL-4	**Th2, bazofil**, mast ve eozinofil	Lenfosit ve monosit aktivasyonu ve **IgE sınıf değişimi**
IL-5	**Th2**, mast ve eozinofil	**Eozinofil diferansiasyonu**
IL-6	Th2 ve makrofaj	Lenfosit aktivasyonu, B hücre diferansiasyonu, **akut faz reaktan**larının **üretimi**
IL-8	T hücreleri ve makrofaj	Nötrofil, bazofil ve T lenfosit **kemotaksisi**
IL-11	Kemik iliği stromal hücre	Akut faz proteinlerinin üretiminin stimülasyonu
IL-12		**Th1** ve NK hücrelerinden **IFN-gama** üretiminin stimülasyonu ve Th1 lenfositlerin indüksiyonu
		İnflamatuvar hücrelerin kemotaksisinin ve inflamasyonun stimülasyonu
TNF-alfa	Makrofaj, natural killer, T hücreleri, B hücreleri ve mast	İnflamasyonun stimülasyonu
Lenfotoksin (TNF-beta)	Th1 ve B hücreleri	İnflamasyonun stimülasyonu
TGF-Beta	T hücreleri,makrofaj, B hücreleri ve mast	**İmmünosupresyon**
GM-CSF	T hücreleri, makrofaj, natural killer ve B hücreleri	**Granülosit** ve **monosit** büyümesinin stimülasyonu
İnterferon alfa	**Virüsle enfekte hücre**	Hücrelerin viral enfeksiyona direncinin indüksiyonu
İnterferon beta	Virüsle enfekte hücre	Hücrelerin viral enfeksiyona direncinin indüksiyonu
İnterferon gama	**Th1** ve natural killer	**Makrofaj**ların **aktivasyonu**, Th2 lenfositlerin inhibisyonu

Klinik Bilimler 161. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 117

- **IL-4** olgun haldeki B lenfositi bir antijen ile uyarılma sonrası prolifere eder **(BCGF)**.
- **IL-5** antijene karşı **IL-4** etkisiyle çoğalmış olgun B lenfositten plazmosit oluşumunu etkilidir (**BCGF**).
- **IL-4** ve **IL-5 kemik iliği** ve **timus**taki hematopoetik aktiviteye **etkili değil**dir.
- **IL-7**, pluripotent kök hücreden **lenfoid progenitör** oluşumunu sağlar.
- **IL-6** lenfoid progenitörden **B lenfosit** gelişimine etkilidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162.I. Kardiyak output
II. Sistemik vasküler direnç
III. Baz açığı

Hipovolemik şokta yukarıdakilerin hangilerinde artış olması beklenir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

DİĞER ŞOK TİPLERİ

NÖROJENİK ŞOK

- **Nörojenik şok**, periferik vasküler yatakta vazomotor tonusun kaybına bağlı azalan doku perfüzyonu sonucu gelişen şoktur. Vazokonstriktör uyarının kaybı **damar kapasitesinin artmasına, venöz dönüşün azalmasına ve kalp debisinin düşmesine neden olur. Genellikle servikal** veya **torakal spinal kord travmasına bağlı gelişir**. Bazen vertebra kırığı olmadan, epidural hematomda olduğu gibi, bir bası sonucu **periferik vasküler tonusun sempatik kontrolünün kesilmesi** nörojenik şok oluşturabilir. **Hoş olmayan olaylarla ani karşılaşma sonucu gelişen senkop da bu tip bir şok**tur. Ayrıca **yüksek spinal anestezi** ve **akut mide dilatasyonu**na bağlı olarak da gelişebilir.

Klinik bulgular

- ✓ **Bradikardi**, azalmış kan basıncı, periferik vazodilatasyona bağlı kuru, sıcak ekstremiteler, motor ve duyu kayıpları (spinal kord travmasına bağlı), vertebra kırığının radyolojik bulguları gözlenir.
- ✓ Hipotansif, normal / yavaş nabızlı, sıcak ekstremiteli, ajite olmayan travma hastasında **nörolojik şoktan şüphelenilmelidir**.

Tedavi

- ✓ **Hava yolu** ve yeterli ventilasyon sağlamak gerekir. **IV sıvı tedavisi** yapılır. Hastaların çoğu sadece sıvı tedavisine cevap verir.
- ✓ Gerekirse vazokonstriktör ilaçlar verilir. Ancak bundan öncelikle hipotansiyonun nedeni olarak hipovolemi ekarte edilmelidir. Sıvı tedavisine cevap yok ise **ilk tercih dopamindir**. Pür alfa-adrenerjik ajan olan **fenilefrin** verilebilir.

KARDİYOJENİK ŞOK

- Yeterli intravasküler hacim olmasına rağmen gerekli kardiyak debinin sağlanamadığı şok tipidir. En sık nedeni **myokard enfarktüsüdür**. Kardiyak debinin azalmasına cevap olarak öncelikle taşikardi gelişir. Sempatik aktivasyonun artması ile vazokonstriksiyon olur; afterload artar. Sonuçta kalbin oksijen gereksinimi artar ve infarkt alanı genişler.
- **Hemodinamik değişiklikler:** İntravasküler hacim normaldir. CVP ve PAKP yüksektir. Kalp debisi düşüktür. Periferik vasküler direnç artmıştır ve afterload artar. Boyun venleri dolgundur.
- **Tanı kriterleri:** Sistolik kan basıncı < 90 mmHg (> 30 dakika), kardiyak indeks < 2.2 litre/dk/m2, pulmoner arter kama basıncı >15 mmHg...

OBSTRÜKTİF ŞOK

- Primer kardiyak yetmezlik veya bozukluk olmaksızın, kardiyak debiyi düşürecek şekilde mekanik dolaşım bozukluğu olmasıdır. **Kanın kalbe dönüşü veya çıkışı** bozulmuştur. Miyokard sağlamdır.
- **Etiyoloji** perikard tamponadı, pulmoner emboli, tansiyon pnömotoraks (travma hastalarında en sık mekanizma), inferior vena kava tıkanıklığı (derin ven trombozu, neoplazm, hamilelerde uterus basısı), artmış intratorasik basınç (yüksek PEEP, neoplazm)
- **Klinikte Beck triadı** görülebilir. Perikard tamponadı için tanımlanan Beck triadı; hipotansiyon, silikleşmiş kalp sesleri ve dolgun boyun venlerinden oluşur. Bu bulguları acil müdahale odasında, kanamalı hastada fark etmek kolay olmayabilir.
- **Tedavi** etiyolojiye dönüktür.

TRAVMATİK ŞOK

- Hipovolemi ve iskemi dışında **aşırı inflamatuvar aktivite**nin doku hasarını artırdığı savunulmaktadır. Ciddi doku hasarına cevap olarak, DAMP (damage associated **molecular** pattern **molecules**) denilen hasarla ilişkili moleküllerin salınımı ve bunları algılayıp uyarı oluşturan PRR **(pattern recognition receptors)** reseptörlerinin etkileşimleri sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Toll benzeri reseptörler (TLR) bu gruba dahildir.
- **Bu uyarılar sensiste bakterilerin oluşturduğuna benzer uyarılar oluştururlar.**

Klinik Bilimler 162. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 048

Değişik şok tiplerinin fizyolojik özellikleri

Şok tipi	CVP ve PAKB	Kalp debisi	Sistemik vasküler direnç	Venöz O_2 saturasyonu	Nabız
Hipovolemik	Düşük	Düşük	Yüksek	Düşük	Hızlı
Kardiyojenik	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	-
Septik	Yüksek/Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Hızlı
Nörojenik	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Yavaş

İLGİLİ NOTLAR

Tablomuzdan 2. ve 3. öncülleri hallederken, sonraki referansımızda ilk öncüldeki baz defistinin hipovolemi derinleştikçe arttığını görmekteyiz...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162.I. Kardiyak output
II. Sistemik vasküler direnç
III. Baz açığı

Hipovolemik şokta yukarıdakilerin hangilerinde artış olması beklenir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

Doğru Cevap:E

HÜCRESEL OLAYLAR

- **Hücredeki oksijen azaldıkça mitokondrideki oksidatif fosforilasyonda azalma** olur ve **adenozin trifosfat (ATP) sentezi azalır veya durur (disoksi).**
- **Oksidatif fosforilasyon yavaşladıkça hücreler, anaerobik glikolize** doğru kayar. Ancak **anerobik glikoliz,** aerobik yola göre çok daha az ATP üretimini sağlayabilen, **daha verimsiz bir yoldur.**
- **Aerobik koşullar altında,** glikolizin son ürünü olan, **pirüvat, Krebs siklusuna** girerek oksidatif metabolizmaya devam ederken, **hipoksik durumda laktata dönüşür. Sonrasında da laktik asit oluşur. Hücre içi asidoz** hücresel **enzimlerin aktivitesini değiştirebilir,** genlerden protein sentezinde değişikliklere yol açabilir, **metabolik yolları** ve **hücre zarında iyon değişimini bozabilir.** Ayrıca asidoz hücre içi kalsiyum metabolizmasında değişikliklere yol açarak, **kalsiyumla ilişkili sinyalizasyonu** ve **hücre fonksiyonlarını bozabilir.**
- Normal hücre fonksiyonundaki bu değişiklikler hücresel hasar veya hücre ölümüne kadar ilerleyebilir.
- Hücresel ATP üretiminin azalmasının önemli bir etkisi de hücre zarındaki **Na-K-ATPaz pompasının fonksiyonunun azalmasıdır.** Bunun sonucunda hücre zarı potansiyeli sürdürülemez ve potasyum dışarı kaçarken, **hücre içinde sodyum ve beraberinde su birikimi sonucu hücreler şişer.** Bu sırada hücre dışı sıvı hacmi de azalır.
- **Hipoksik hücre hasarında ilk saptanan yapısal değişiklik endoplazmik retikülum şişmesidir;** daha sonra mitokondiri ve hücre şişmesi de görülür. Lizozom gibi hücre içi organeller veya **hücre zarı rüptüre olursa hücre ölüme gidecektir.**
- Hipoperfüzyon ve hipoksi, apopitozis ile de hücre ölümünü arttırır. **Bağırsak mukozasındaki** hücrelerin apopitozisi bağırsak bütünlüğünü olumsuz etkileyerek şok esnasında bakteriyel translokasyona ve endotoksinlerin portal dolaşıma geçmesine yol açabilir. Parenteral veya enteral yoldan **glutamin ve arjinin** verilerek deneysel modellerde bağırsaktan bakteri translokasyonu önlenebilmiştir.
- **Doku hipoperfüzyonu ve hücresel hipoksi hücre içinde asidoza** neden olduğu gibi hücre dışına çıkan laktata bağlı olarak **sistemik metabolik asidoza** da yol açar.
- **Asidoz oksihemoglobin ayrışım eğrisini sağa doğru kaydırır,** bir başka deyişle **eritrosit içinde hemoglobinin oksijene olan ilgisi azalır, dokulara oksijen sunumu artar.**
- Hipoksi solunum merkezini uyararak hiperventilasyona ve solunum alkalozuna yol açar. Bu da sonuçta eritrositlerde **2,3-difosfogliserat (2,3-DPG) sentezini hızlandırır.** Artmış 2,3-DPG de oksihemoglobin dissosiasyon **eğrisini daha da sağa kaydırır.** Hipovolemik şokta, asidoz ve eritrositlerdeki artmış 2,3-DPG düzeyleri sayesinde dokulara oksijen sunumu hızlanmıştır. **Vücudun kendini koruma mekanizmasıdır.**

Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisini etkileyen faktörler	
Sağa kaydıran (P50 değerini arttıran)	Sola kaydıran (P50 değerini azaltan)
• **pH'nın azalması** • **Vücut sıcaklığının artması** • **pCO2'nin artması** • **2,3-DPG'nin artması** • Kortizol • Aldosteron • Tiroid hormonları • Pirüvat kinaz eksikliği	• pH'nın artması • 2,3-DPG'nin azalması • Vücut sıcaklığının azalması • pCO_2'nin azalması • **Karboksihemoglobin** • **Methemoglobin** • **Hekzokinaz eksikliği**

Klinik Bilimler 162. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 041

ŞOKUN KLİNİK BULGULARI

- **Şokun klinik bulguları;** ajitasyon, hipotansiyon, taşikardi, zayıf periferik nabızlar, soğuk, nemli ekstremitelerden oluşur.
- **Genç sağlıklı hastalar,** yaşlılara göre daha fazla kan kaybını tolere edebilirler.
- Hastada bariz bir taşikardi veya hipotansiyon varsa bu ciddi bir sıvı kaybı ve dekompansasyon demektir.
- **Şokun ciddiyetini ölçmede laktik asidozun derecesi** dikkate alınır. **Baz açığı;** hafif derece (-3 ile -5 mmol/L), orta derece (-6 ile -9 mmol/L) ve ağır derece (<-10 mmol/L) olarak sınıflandırılır. Baz açığı şokun şiddeti ile ilişkilidir. **Baz açığı -10 mmol/L altında ise ciddi mortalite beklenir.**
- Baz açığı özellikle böbrek yetersizliğinde kötü bir indikatördür.
- Ayrıca baz açığı klor düzeyi değişiminden etkilenmektedir. Klor içerikli sıvılar kullanıldığında anyon aralığı normal metabolik asidoza yatkınlık artmaktadır.

Hipovolemik şok klinik bulguları	
Erken Hipovolemik Şok Klinik Bulguları	Yerleşmiş Hipovolemik Şok Bulguları
• **Nabız hızlı** • **Ekstremiteler soğuk ve soluk** (sistemik vasküler direncin artmasına bağlı) • **Solunum hızlı ve yüzeyel** • **Vücut sıcaklığı düşük** • **Susuzluk hissi**	• **Nabız hızlı** ve yüzeyel • Arteryel kan basıncı düşük • Santral ven basıncı düşük • Pulmoner arter köşe basıncı düşük • Kalp debisi düşük • **Arteriyo-venöz oksijen farkı yüksek** • Oksijen tüketimi düşük

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162.I. Kardiyak output
II. Sistemik vasküler direnç
III. Baz açığı

Hipovolemik şokta yukarıdakilerin hangilerinde artış olması beklenir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

Doğru Cevap:E

Hipovolemi derinleştikçe baz defistinin arttığını tablomuzda net bir şekilde görmekteyiz

Kan kayıpları tahmin tablosu ve kaybın derecesine göre şok sınıflaması				
	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
Volüm kaybı (yüzde)	< 15	15-30	30-40	> 40
Volüm kaybı (hacim)	< 750 mL	750-1500 mL	1500-2000 mL	> 2000 mL
Santral sinir sistemi	Hafif endişeli	Orta endişeli	Endişeli veya konfü	Konfü veya letarjik
Nabız (atım/dakika)	< 100	100-120	> 120 (zayıf)	> 140 (çok zayıf)
	-	- / ↑	↑	↑↑
Kan basıncı sistolik	Normal	Normal	Düşük	Çok düşük
	-	-	- / ↓	↓
Nabız basıncı	Normal	Azalmış	Azalmış	Azalmış
	-	↓	↓	↓
Solunum sayısı	14-20	20-30	30-40	> 35
	-	-	- / ↑	↑
Kapiller dolum	Normal	Yavaş	Yavaş	Fark edilmez
İdrar miktarı (mL/saat)	> 30	20-30	5-15	0-5
	-	-	↓	↓↓
Baz defisiti	0 / -2	-2 / -6	-6 / -10	<-10
Transfüzyon ihtiyacı	İzle	Olası	Var	MTP
MTP: Masif transfüzyon protokolü				

Klinik Bilimler 162. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 039

- **Evre 3 hastalar kan hacminin %30-40'ını kaybederler**; 75 kg ağırlığında ortalama bir insan için, bu **2 litre kan kaybına denk gelir.**
- **Relatif bradikardi,** hastanın sistolik kan basıncı 90 mm Hg'nin altındayken aynı anda kalp hızının 100 atım / dk'dan daha düşük olması olarak tanımlanır. Kanama hastalarında **relatif bradikardi olduğunda, ölüm oranları daha düşüktür.** Bu düşük kalp hızı yalnızca **belirli bir seviyeye kadar** koruyucudur çünkü **kalp hızı 60 atım/dk'nın altında olan hastalar genellikle can çekişmektedir.** Kalp hızı 60 ila 90 atım / dk olan kanayan hastalar, taşikardili hastalarla karşılaştırıldığında en yüksek hayatta kalma oranına sahiptir.
- **Arteryel kanamada erken dönemde, venöz kanamada geç dönemde hipotansiyon gelişir.**
- Lasere olmuş (parsiyel kesik) arterlerde, transekte (tamamen kesilmiş) arterlere göre daha fazla kanama olur.
- **Yüksek veya normal hemoglobin düzeyleri,ciddi kanama olasılığını ortadan kaldırmaz;** düşük hemoglobin düzeyi hızlı bir şekilde oluştuğundan kan kaybının gerçek boyutunu yansıtabilir.

ŞOK İNDEKSİ / MODİFİYE ŞOK İNDEKSİ

- **Şok indeksi kalp hızı/sistolik kan basıncı** olarak tanımlanır. Şok indeksi hemodinamik stabilite endikatörü olarak bilinir.
- **Modifiye şok indeksi kalp hızı/ortalama arteryel basınç** olarak tanımlanır.
- **Modifiye şok indeksinin,** mortalite oranı tahmininde şok indeksinden **daha iyi bir parametre** olduğu ileri sürülür.
- Ayrıca Kan Tüketiminin Değerlendirilmesi (ABC) skoru ve Masif Transfüzyon Riskini İnceleyen Travma Algoritması (ALERT) skoru da bulunmaktadır. ABC skoru, hangi hastaların masif transfüzyona ihtiyaç duyacağını öngörmek için **yaralanma mekanizmasını, sistolik kan basıncını, kalp hızını ve travmada odaklanmış ultrason değerlendirmesini (FAST)** kullanır. Bu skor, daha fazla değişken içermesi nedeniyle şok indeksine (SI) kıyasla daha az duyarlıdır.

PATOFİZYOLOJİ

- Şokun nedeni ne olursa olsun (kanama, enfeksiyon vb.) gelişen **doku perfüzyon bozukluğu** hem **nöroendokrin** hem de **inflamatuvar medyatör cevabı**nı tetikler.
- Bu fizyolojik cevabın büyüklüğü şokun derecesine ve süresine bağlı olarak değişir. Şoka karşı gelişen fizyolojik cevabın niceliği şokun nedenine göre değişmekle birlikte niteliği tüm şok tiplerinde benzerdir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162.I. Kardiyak output
II. Sistemik vasküler direnç
III. Baz açığı

Hipovolemik şokta yukarıdakilerin hangilerinde artış olması beklenir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

Doğru Cevap:E

Bu tablomuzda kardiyak output ne olur sistemik vasküler direnç ne olur yazdık. Ayrıca dikkat edelim etiyoljoide ne var "kanama" o zaman baz açığı için kanama tablomuza bakalım

Kafa travmalı hastada risk sınıflaması

Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk
- Fokal nörolojik bulgular - Asimetrik pupiller - Fizik muayenede kafatası kırığı - Multiple travma - Ciddi, ağrılı, rahatsız edici yaralanmalar - Klavikula üzeri alanda travma bulguları - Başlangıç Glasgow koma skalası < 9 - Bilinç kaybı - Posttravmatik konfüzyon/anemi - Giderek kötüleşen baş ağrısı - Kusma - Travma sonrası nöbet geçirme - Kanamalı hastalık/antikoagülasyon öyküsü - Daha önceden var olan nörolojik hastalık - Daha önceden var olan epilepsi hastalığı - Çocuk istismarı şüphesi - >60 yaş, <2yaş	- Başlangıç GKS 9-12 arasında - Kısa süreli bilinç kaybı - Posttravmatik amnezi - Kusma - Baş ağrısı - İntoksikasyon	- Tamamen asemptomatik olma - Herhangi diğer bir yaralanma olmaması - Fizik muayenede bir özellik olmaması - Normal pupil varlığı - Bilinç değişikliğinin olmaması - Hafıza ve oryantasyonun normal olması - Başlangıç GKS 13-15 arasında olması - Tam doğru bir öykü alınması - 24 saatteden daha uzun süreli bir travma durumu - Hafif başağrısı ya da baş ağrısının olmaması - Kusmanın olmaması - Önceden var olan yüksek risk faktörlerinin olmaması

Travma Dışı Şoka Yaklaşım

Tip	Yüzde*	Hemodinamik Değişiklikler	Etiyolojiler **
Klinik Bilimler 162. soru Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 461			
Hipovolemik	%31-%36	Preload azalmış, SVR artmış, CO azalmış	Kanama, kapiller kaçak, gastrointestinal kayıplar, yanıklar
Kardiyojenik	%14-%29	Preload artmış, afterload artmış, SVR artmış, CO azalmış	MI, disritmiler, kalp yetmezliği, kapak hastalığı
Obstrüktif	%1	Preload azalmış, SVR artmış, CO azalmış	Pulmoner emboli , perikardiyal tamponad, tansiyon pnömotoraks

**Acil servise başvuran hastaların yüzdesi; yüzdeler hastane türüne ve popülasyona göre değişiklik gösterebilir.*
***Etyolojiler birden fazla şok türünün bulgularını gösterebilir.*

Dipnot: Septik şokun acil servis resüsitasyonu sırasında ortalama arter basıncı >65 mm Hg, santral venöz basınç 8 ila 12 mm Hg, Scvo2 >%70 ve idrar çıkışı >0,5 mL/kg/sa olan hedefe yönelik bir yaklaşımın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir, ancak mortalite düşüşünün hangi ölçütlerden kaynaklandığı hala tartışmalıdır.

Şok periferik dolaşım yetmezliği ya da yetersiz doku perfüzyonu olarak tanımlanabilir. Etyoloji ne olursa olsun, dolaşım sistemi yolu ile hücrelerin metabolik gereksinimlerini karşılayabilecek yeterli doku perfüzyonu sağlanamamaktadır. Tedavide şokun tipine göre değişmekle birlikte sıvı replasmanı, vazoaktif ilaçlar, pulmoner destek-oksijen tedavisi uygulanılarak bozulmuş doku perfüzyonu düzeltilmeye çalışılır.

İskemik Kolit ve Mezenterik İskemi

İskemik kolit, intestinal iskeminin en yaygın nedenidir ve genellikle geçicidir. Anevrizmal rüptür, vaskülit, hiperkoagülabilite durumları, uzun süreli aşırı egzersiz, kardiyovasküler olaylar, irritabl bağırsak sendromu ve vazokonstriksiyon yapan veya bağırsak motilitesini yavaşlatan bazı ilaçlar bilinen risk faktörleridir. Tanı genellikle endoskopi ile konur. Vakaların çoğu kendiliğinden düzelirken, bazı hastalarda cerrahi müdahale gerekebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162.I. Kardiyak output
II. Sistemik vasküler direnç
III. Baz açığı

Hipovolemik şokta yukarıdakilerin hangilerinde artış olması beklenir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

Doğru Cevap:E

Gördüğümüz gibi kanama arttıkça yani hipovolemik şokta baz açığı artıyor

ŞOK

Şok Sınıflaması

- **Hipovolemik**
- **Septik (Vazojenik)**
- **Kardiyojenik**
- **Nörojenik**
- **Travmatik**
- **Obstrüktif**

Hemorajik şoktaki hastalara yaklaşımda temel prensipler

- Aktif kanama mutlaka uygun şekilde durdurulmalı.
- Kanamanın kontrolü sağlanana kadar mümkün olduğunca az kristalloidle ve kombine eritrosit-TDP trombosit süspansiyonları (1:1:1 oranı) ile resüsitasyon yapılmalı.
- Yetersiz resüsitasyon ve hipoperfüzyon mortalite ve morbiditeyi artırır.
- Fazla resüsitasyon kanamayı artırabilir.

Septik şoktaki hastalara yaklaşımda temel prensipler

- Resüsitasyon mümkün olduğunca erken başlamalıdır.
- Kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyon en kısa sürede tanımlanmalı ve gerekli müdahale yapılmalıdır.
- Tanıdan sonraki 1 saat içinde geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır.
- İlk 3 saat içinde sepsis kaynaklı hipoperfüzyonun resüsitasyonu için en az 30 mL/kg intravenöz kristalloid verilmelidir.
- Sıvı resüsitasyonu yetersiz ise ortalama arter basıncı 65 mmHg olacak şekilde vazopressör (norepinefrin) eklenmelidir.

HİPOVOLEMİK ŞOK

Kan kayıpları tahmin tablosu ve kaybın derecesine göre şok sınıflaması

	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
Volüm kaybı (yüzde)	< 15	15-30	30-40	> 40
Volüm kaybı (hacim)	< 750 mL	750-1500 mL	1500-2000 mL	> 2000 mL
Santral sinir sistemi	Hafif endişeli	Orta endişeli	Endişeli veya konfü	Konfü veya letarjik
Nabız (atım/dakika)	< 100	100-120	> 120 (zayıf)	> 140 (çok zayıf)
	-	- / ↑	↑	↑↑
Kan basıncı sistolik	Normal	Normal	Düşük	Çok düşük
	-	-	- / ↓	↓
Nabız basıncı	Normal	Azalmış	Azalmış	Azalmış
	-	↓	↓	↓
Solunum sayısı	14-20	20-30	30-40	> 35
	-	-	- / ↑	↑
Kapiller dolum	Normal	Yavaş	Yavaş	Fark edilmez
İdrar miktarı (mL/saat)	> 30	20-30	5-15	0-5
	-	-	↓	↓↓

Klinik Bilimler 162. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 465

Baz defisiti	0 / -2	-2 / -6	-6 / -10	<-10
Transfüzyon ihtiyacı	İzle	Olası	Var	MTP

MTP: Masif transfüzyon protokolü

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162.I. Kardiyak output
II. Sistemik vasküler direnç
III. Baz açığı

Hipovolemik şokta yukarıdakilerin hangilerinde artış olması beklenir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

Doğru Cevap:E

Tek sayfada baz açığı, kardiak output ve sistemik vasküler direnç (ardyük) tamamına nokta atışı referans...

Klinik Bulgular:

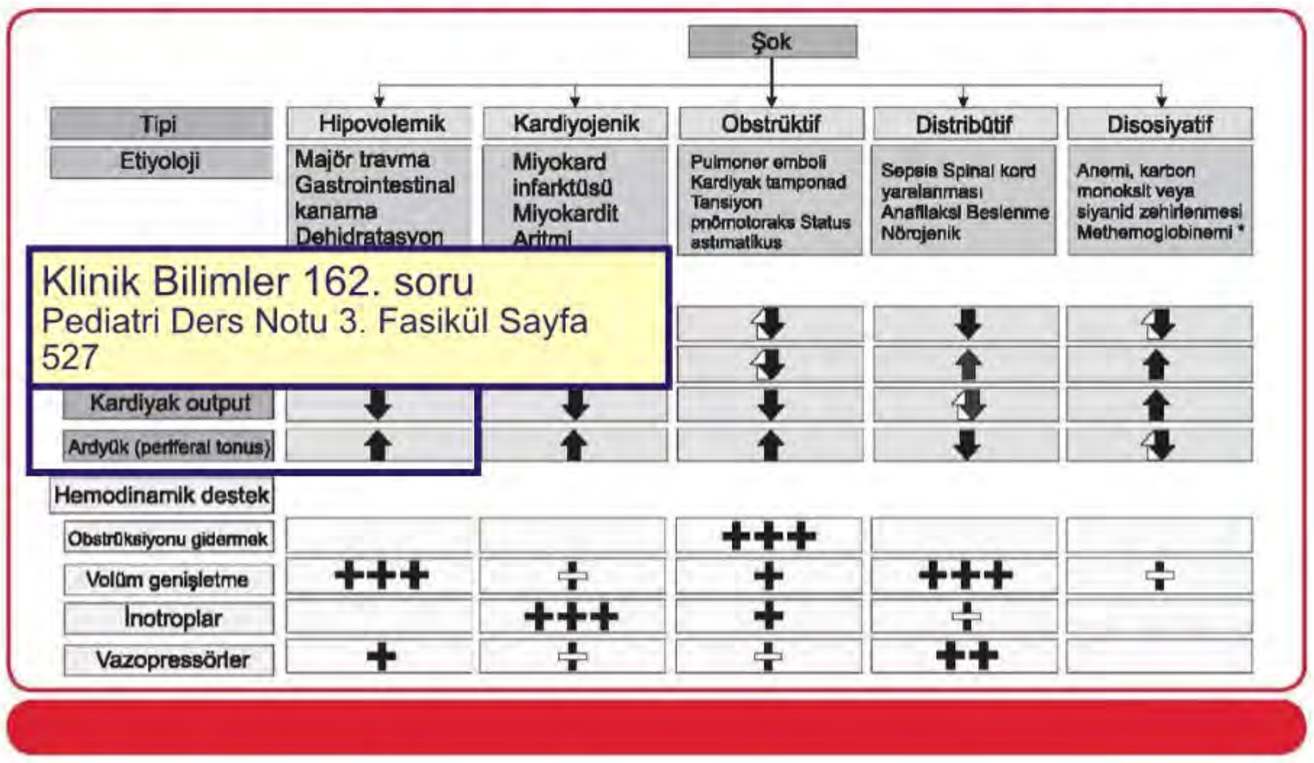
- **Şok erken dönemde sadece taşikardi ve takipne ile gelebilir.**
- **Hipovolemik şok,** genellikle mental durumda değişiklik, takipne, taşikardi, hipotansiyon, zayıf periferik nabızlar, soğuk ekstremiteler ve oligüri ile gelir. **Supin hipotansiyon** ve **taşikardi** hipovolemi için tipiktir. Ağız kuruluğu ve turgorda azalma gözlenir.
- **Septik şok**, 2 faza sahiptir:
  1. **Erken veya sıcak şok** (düşük sistemik vasküler direnç ile karakterizedir).
  2. **Geç veya soğuk şok** (yüksek sistemik vasküler direnç ile karakterizedir).
- Septik şok erken dönemde **sıcak ekstremiteler** (düşük sistemik vasküler dirence sekonder periferik vazodilatasyon nedeni ile), **sıçrayıcı nabızlar** (yüksek stroke volüm ve genişlemiş nabız basıncı nedeni ile), **taşikardi, takipne, yeterli idrar çıkışı ve hafif metabolik asidoz** ile gelebilir.

Azalmış perfüzyon bulguları			
	Hafif	Orta	Ağır
Nörolojik	-	Huzursuz, apatik	Ajite/konfüze, stupor, koma
Solunum sistemi	-	Hiperventilasyon	
KVS	Taşikardi	Taşikardi Zayıf periferik nabız	
Metabolik	-	Kompanse metabolik asidoz	Dekompanse metabolik asidoz
Barsaklar	-	Azalmış motilite	Ileus
Renal	İdrar çıkışında azalma, idrar dansitesinde artış	Oligüri	Oligüri/Anüri
Deri	Uzamış kapiller dolum	Soğuk ekstremiteler	Benekli, siyanotik soğuk ekstremiteler

Nelson Textbook of Pediatrics. 22. edition, page 605, table 85.4 kaynağından faydanılmıştır.

Klinik Bilimler 162. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 527

- **Kardiyojenik şok,** soğuk ekstremiteler, kapiller dolum zamanında uzama (>2-3 saniye), hipotanisyon, zayıf periferik ve santral nabızlar, takipne, bilinç bulanıklığı ve oligüri ile gelir (tüm bulguların nedeni periferik vazkonstriksiyon ve kardiyak output'da azalmadır).
- **Dekompanse şok,** etyolojiden bağımsız olarak geç dönemde ortaya çıkan, hipotansiyon, yüksek vasküler direnç, azalmış kardiyak output, bilinç değişiklikleri ve solunum yetmezliği ile karakterize durumdur.
- **Laktik asit** üretiminde artış ve çok düşük **mikst venöz oksijen satürasyonu** doku hipoksisini ve yetersiz oksijen sunumunu işaret eder, bu nedenle de bu iki bulgu dekompanse şokun tipik özellikleridir. Mikst venöz oksijen satürasyonu (SVO_2) en iyi olarak pulmoner arter kataterinden ölçülse de, pratikte pulmoner arter kateteri nadir takıldığındna, pratikte en kullanışlı yer vena cava superior'dan yapılan ölçümdür ($SVCO_2$). Normali %75-80'dir.



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Yara iyileşmesinin kontraksiyon aşamasında aşağıdakilerden hangisinin etkili olması en olasıdır?

A) Makrofajlar
B) Trombositler
C) T lenfositler
D) Nötrofiller
E) Miyofibroblastlar

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 163. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 061

- Tam kat deri yaralanmalarının veya **koledok**, **özofagus** gibi tübüler organların onarımlarında rol oynayan mekanizmadır. Doku kaybı olan yaralarda, çevre dokunun merkeze doğru hareket etmesi ile yara küçültülmeye çalışılır.
- Yaranın meydana gelmesinden hemen sonra başlar. nYara kontraksiyonu, bir kontraktil protein olan aktin flamentlerinden zengin miyofibroblastlarca sağlanır.

BAĞ DOKUSUNUN KALITSAL HASTALIKLARI

EHLER-DANLOS SENDROMU (EDS)

- EDS kollajen formasyonunda bir defektle kendini gösteren 10 tür bozukluktan oluşur.
- Hastaların yarıdan fazlasında **Tip 5 kollajenin alfa zincir**ini kodlayan genlerde defekt vardır.
- Bu insanlarda klasik EDS fenotipi ortaya çıkar. İnce, belirgin venleri olan gevrek cilt, kolay morarma, kötü yara iyileşmesi, atrofik skar formasyonu, tekrarlayan herniler ve **hiperekstansibl eklemler** görülür.

MARFAN SENDROMU

- Marfan sendromlu hastalarda **uzun boy, araknodaktili, gevşek ligamanlar, miyopi, skolyoz, pektus ekskavatum** ve asendan aortada anevrizma vardır.
- **Yara iyileşmesinde gecikme olmaz**.
- Genetik defekt **fibrillin**i kodlayan FBN1 genindeki bir mutasyondur.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE DOKU İYİLEŞMESİ

- **Submukoza, gerilme gücü** ve **sütür tutma kapasitesi en fazla** olan tabakadır. Bağırsak lumeninin erken dönemdeki sızdırmazlığı için de seroza iyileşmesine gereksinim vardır.
- **Anastomozun erken dönem sağlamlığı seroza ile birlikte ağırlıklı olarak submukoza tabakasında olan sütür tutma kapasitesine bağlıdır**. Gastrointestinal mukozal ve serozal yaralanmalar, deriden farklı olarak skarsız iyileşir.
- Kollajenaz aktivitesi deri yaralanmalarında önemli rol almaz iken; sepsis sırasında gastrointestinal kanal boyunca artarak dokunun sütür tutma kapasitesini azaltır.
- Gastrointestinal yara kuvveti ameliyat önceki düzeye hızlıca ulaşır. Deride yavaş şekilde güç kazanır.

YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Lokal faktörler	Sistemik faktörler
• Mekanik yaralanma • Enfeksiyon (lokal) • Ödem • İskemi/nekrotik doku • Topikal ajanlar • İyonize radyasyon • **Düşük oksijen basıncı** • Yabancı cisim	• Yaş • Nutrisyon • Travma • Metabolik hastalık • İmmünsüpresyon • Bağ dokusu hastalıkları • Sigara • **Bazı ilaçlar: Glukokortikosteroidler; doksorubisin, metotreksat, siklofosfamid, tamoksifen (TGF-B üretimini azaltır)** • **Mineral eksiklikleri: Demir, çinko** • **Vitamin eksiklikleri: A, C**

YAŞ

- **Yaşlı insanlarda** yara iyileşmesi **gecikir**. Yaşlılarda iyileşmede **gecikme** ve **cerrahi yara açılması görülme olasılığı daha yüksektir**.

ANEMİ

- Hafif ve orta normovolemik anemi yaradaki oksijen basıncını olumsuz etkilemez. **Hematokrit %15'in altına inmedikçe kollajen sentezi azalmaz**.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Yara iyileşmesinin kontraksiyon aşamasında aşağıdakilerden hangisinin etkili olması en olasıdır?

A) Makrofajlar
B) Trombositler
C) T lenfositler
D) Nötrofiller
E) Miyofibroblastlar

Doğru Cevap:E

Daha ne kadar açık yazılabilir

14 PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ

YARA İYİLEŞMESİ VE KRONİK YARALAR

Yara iyileşmesi kompleks ve çok sıkı kontrol edilen biyolojik süreçlerdir. Temel olarak yara iyileşmesinin normal akışındaki bozulmalar yara iyileşmesinde bozulma ve kronik yara oluşumlarına sebep olmaktadır. En sık görülen kronik yaralar;

1) **Bası yaraları**
2) **Venöz staz ülserleri**
3) **Diyabetik ayak** ülserleridir.

Temel olarak yara iyileşmesi 4 fazdan oluşmaktadır. Bu fazlar ayrı fazlar olarak görülse de birbiri ile ilişkili ve iç içe geçmiş fazlardır. Bu fazlar sırasıyla; hemostazis, inflamasyon, proliferasyon ve remodelling fazlarıdır.

1) Hemostaz Fazı

Yara iyileşmesinin ilk fazı olan hemostaz fazı, platelet agregasyonu ve fibrin pıhtı oluşma fazıdır. Kritik hücreler plateletler ve makrofajlardır. Plateletler fibrin pıhtının oluşmasının yanında çeşitli faktörler salgılayarak hem inflamasyon fazına geçişi sağlarken, anjiyojenik ve fibrotik faktörler salgılar. **PDGF, TGF beta, VEGF, SDF-1 (platelet kökenli stromal kök hücre faktörü)**

2) İnflamasyon Fazı

Koagulasyon kaskadı ve kompleman aktivasyonu bu fazın başlamasına sebep olur. Tipik olarak 48 saat süren bu fazda , nötrofiller erken dönemde yabancı cisimleri ve dokuları temizler ve bunu takiben makrofajlar devralır ve ürettiği sitokinler sayesinde fibroblast göçünü artırarak ekstraselüle matriks üretimini sağlayacaktır. Temel sitokinler **TNF-alfa ve IL-1 'dir** ve bu fazın kritik hücreleri makrofajdır. Makrofaj bozukluğuna sebep olan durumlarda **(diyabet)** anormal yara iyileşmesi ve kronik yara oluşumuna sebep olmaktadır.

3) Proliferasyon Fazı

Klinik Bilimler 163. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 376

ve makrofajlar ile birlikte granulasyon dokusunun oluşumunu sağlar. Bu fazda en önemli kollajen tipi **tip 3 kollajendir.** Fibroblastlar bu fazın sonuna doğru **miyofibroblastlara** dönüşmeye başlar ve yara kontraksiyonunu sağlar.

4) Remoddeling Fazı

Bu faz son faz olup yaklaşık olarak 2. Hafta başlar ve yıllar boyunca sürer. Bu fazda matriks metalloproteinazlar(MMP) sayesinde **tip 3 kollajen tip 1 kollajene** dönüştürülür ve matiks güçlendirilir. Yara iyileşme sürecinin sonunda yaklaşık olarak normal gücünün **%80'nine** ulaşabilmektedir.

Artmış TGF-B1 düzeyi ------ Hipertrofik skar oluşumu

KRONİK YARALAR

Vasküler Ülserler= %70 oranında venöz ülserler, %10 arteriyel ülserler ve geri kalan grupta karışık grubu oluşturmaktadır.

Venöz ülserler;

Venöz Ülserler	Arteriyel Ülserler
• Diz ve ayak bileği medialinde görülür.	• Topuk gibi kemik çıkıntıların olduğu bölgede görülür.
• Venöz yetersizliğe sekonder oluşur.	• Ateroskleroz, embolizme sekonder gelişir.
• Bacak sarkıtılınca tetiklenir.	• Bacak elevasyonda iken ağrı şiddetlenir.
• Kompresyon terapisi + elevasyon ile tedavi edilir.	• Antiplatelet tedavi, gerekirse revaskülarizasyon ile tedavi edilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Yara iyileşmesinin kontraksiyon aşamasında aşağıdakilerden hangisinin etkili olması en olasıdır?

A) Makrofajlar
B) Trombositler
C) T lenfositler
D) Nötrofiller
E) Miyofibroblastlar

Doğru Cevap:E

SEKONDER YARA İYİLEŞMESİ

- Ülser, infarkt, apse gibi geniş doku kayıplarında görülür.
- **Primer iyileşmeden 4 noktada farklılık gösterir:**
  - **Geniş bir granülasyon dokusu oluşur** ve yara sınırlarından taşar. Büyük granülasyon dokusu, oluşan skar dokusunun da primer iyileşmeye göre daha büyük olmasına yol açacaktır.
  - Nekrotik debris de fazla olduğundan, **daha hacimli bir iltihabi komponent** bulunucaktır.

Klinik Bilimler 163. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 054

keside bu rejenerasyon ilk gün başlar, hatta ilk günün sonunda epitelin en alt, bazal tabakası birleşmiştir.
Yara kontraksiyonu gözle görülür seviyededir. Bunu sağlayan bölgedeki **miyofibroblastlardır.** Yara kontraksiyonu fibroblastların var olduğu ilk 4-6 hafta boyunca izlenecektir. **Yara kontraksiyonu genellikle büyük yüzey yaralarında ortaya çıkar.**

Günlere Göre Yara İyileşmesi

1. gün: Kesi sınırlarında **nötrofiller** görülür ve **fibrin pıhtısına** doğru göç ederler. Kesi kenarındaki bazal epitelyal hücreler çoğalmaya başlarlar.

2-3. günler: 2. günden itibaren epitel uçları bazal tabaka hizasında birleşmiştir. Yara kenarlarında kollajen lifler görülmeye başlar. 3. günden sonra nötrofillerin yerini makrofajlar almaya başlar, **granülasyon dokusu iyice ve anjiogenez şekillenmeye başlamıştır.**

4-5. günler: Granülasyon dokusu ve yeni damarlanma en üst seviyesine 5. günde ulaşır. Epidermal proliferasyon maksimal noktadadır.

İkinci hafta: Kollajen birikimi ve fibroblast formasyonu devam eder.

İlk ay sonu: Normal epitelle döşeli minimal bir **skar dokusu oluşur**. Bu bölgede **deri ekleri** kaybolmuştur. Zamanla yaranın gerilimi artar.

Yara Gerilimi

- **Yara gerilimi kollajen sentezinin, parçalanmaya oranla daha fazla oluşundan kaynaklanır.**
- İlk hafta sonunda normal deri geriliminin %10'u, 3 ay sonunda %70-80'i geri kazanılır. **Ancak bu noktadan daha ileriye gitmez.**

ONARIMIN PATOLOJİK YÖNLERİ

- **Yara iyileşmesi dış ve iç faktörler tarafından etkilenebilir:**
  - **Enfeksiyon:** İyileşme gecikmesinin önemli bir sebebidir.
  - **Beslenme:** Vitamin C eksikliği gibi durumlar olumsuz etkiler.
  - **Glukokortikoidler:** Anti-inflamatuvar etkileri ve fibrozisi azaltıcı etkileri nedeni ile olumsuz etkilidir. Ancak bunlar bazı durumlarda istenen etkiler de olabilmektedir. (Korneal enfeksiyonlar)
  - **Mekanik faktörler, kötü perfüzyon (ateroskleroz) ve yabancı cisimler**
  - **Dokunun tipi** önemlidir. Labil, stabil ve kalıcı hücrelerden oluşan dokularda oluşacak hasara verilen cevap da değişecektir.
  - **Yara bölgesi:** Örneğin vücut boşluklarındaki (plevral, peritoneal, sinoviyal kaviteler) özellikle seröz iltihaplar rezolüsyonla iyileşebilirken büyük doku kayıplarında granülasyon dokusundan başlayıp gelişen onarım olur (organizasyon).
- **Anormal Yara İyileşmesi Patolojileri**
  - **Hipertrofik Skar:** Fazla miktarda kollajen birikimi sonucu oluşur. **Derin termal yanıklar ve travmalar** sonucunda oluşur. **Hızla büyür** ve bol miktarda miyofibroblast içerirler. Genelde **birkaç ay içinde gerileme** eğilimindedirler.
  - **Keloid:** Skar dokusu **yara sınırlarını aşarsa ve gerilemezse** oluşur. Bireysel ve genetik yatkınlık söz konusudur.
  - Eğer skar dokusu kabarıksa ve epitelizasyonu engelliyorsa **eksubaran granülasyon** olarak adlandırılır. Fazla granülasyon dokusu epitelizasyonun tekrar oluşması için koter veya cerrahi ile rezeke edilmelidir.
  - **Kontraksiyon**, normal yara iyileşmesinin bir parçasıdır ancak fazla olması kontraktür ile sonuçlanabilir. **Kontraktürler** sıklıkla el içi, ayak tabanı ve toraksın ön tüzeyinde görülür. Kontraktürlerin sık nedeni ciddi yanıklardır. Eklem harektlerinde kısıtlılığa sebep olabilir.
  - Nadiren insizyonel skarlar veya travmatik yaralanmalar aşırı fibroblast ve bağ doku artışı ile sonuçlanır. Buna **desmoid veya agresif fibromatozis** denir. Bu neoplaziler benign ve malign (low grade) tümörler arasındadır.

Yara iyileşmesinde ilk tip 3 kollajen oluşur, sonra tip 3 kollajen tip 1'e dönüşür.

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Yara iyileşmesinin kontraksiyon aşamasında aşağıdakilerden hangisinin etkili olması en olasıdır?

A) Makrofajlar
B) Trombositler
C) T lenfositler
D) Nötrofiller
E) Miyofibroblastlar

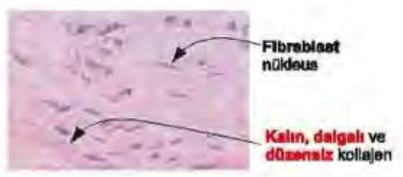
Doğru Cevap:E

BAĞ VE DESTEK DOKULAR

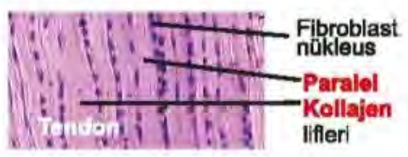
- Bağ dokusu yapısal olarak **hücre**ler, **lif**ler ve **temel madde** olarak üç bileşenden oluşur.
- Embriyonik bağ dokusu temel olarak iki kısma ayrılmaktadır; **nöral krest** orijinli ya da **mezoderm** orijinli **mezenkim** ve **Wharton jölesi**.
- Erişkin bağ dokusu, gevşek bağ dokusu ve sıkı bağ dokusu olmak üzere 2 kategoriye ayrılır.
  - ✓ **Gevşek Bağ Dokusu (Areolar Bağ Doku)**
    - **Epitel doku**nun **altında** bulunur. Bez epitelleri ile ilişkilidir.
    - Baskın olarak, arkadaki maddeye gömülmüş, elastik lifler (zayıf, düz ve dallanma gösteren) ve kollajen (kalın ve dalgalı) içerir. Fibroblastlar, **oval nükleus** yapısıyla tanınır.
    - **Kapiller**den **zengin** bir bölge olup **immun reaksiyon**ların gerçekleştiği bölgedir.
    - **GİS**'te epitelin altındaki **lamina propriya, mezenter** tipik örneğidir.



  - ✓ **Sıkı bağ dokusu:** Kollajenlerin dizilişine bağlı olarak **düzenli** sıkı bağ doku ve sıkı bağ dokusu **düzensiz** sıkı bağ doku olarak iki kısımda incelenir.
    - **Düzensiz sıkı:** GİS **submukoza** tabakası ve derinin **retiküler dermis** tabakası tipik örnektir. Düzensiz sıkı bağ dokusu, bol miktarda lif ve az sayıda hücre ile karakterize olur fibroblastlar seyrektir, **dalgalı (ondulan)** kollajen demetleriyle ayrılmıştır.



    - **Düzenli sıkı: Tendon, ligament** ve **aponevrozis**te görülen güçlü bağ dokudur.
    - **Sıkı düzenli** bağ dokusu, **sıralı** ve **yoğun** şekilde paketlenmiş **lif** ve hücre dizileriyle karakterizedir.



BAĞ DOKUSU HÜCRELERİ

Fibroblast

- Bağ dokusunun **sabit ve kök** hücreleri olup bağ dokularında **en fazla** bulunan hücredir.
- Bağ dokusu **lif protein**lerini ve **amorf temel madde**nin büyük kısmını **sentez**lerler.

Klinik Bilimler 163. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 017

- Yara iyileşmesi sırasında hem **fibroblast** hem de **düz kas (aktin ve myozin içerir)** özelliğini gösteren bir hücre olan **miyofibroblast** ortaya çıkar. Doku hasarı sonrası **yara kontraksiyonu**ndan bu hücreler sorumludur.



Yağ Hücreleri (Liposit)

- **Yağ hücre**leri sitoplazmalarında **yağ üretip biriktirir**ler.
- **Son olgun**luğa ulaşmış **yağ hücre**si artık **bölünmez**.

Histiosit

- **Monosit**lerin **bağ doku**sunda yerleşip kalmasıyla oluşan **iğ** biçiminde uzantılı hücreler olup bağ dokusunda fibroblast kadar bol bulunur.
- **Antijen sunan** hücrelerdir. **T lenfosit**lerine **antijen sunabilir**ler.
- Histiositler gerektiğinde uzantılarını çekerek **gezici makrofaj**lara dönüşebilir.
- Görevlerinin gerektirdiği çeşitli hücre tiplerine dönüşebilirler (**Epiteloid** hücre, **Yabancı cisim dev hücre**).

Mast Hücresi (Mastosit)

- Sitoplazmalarında **bazofilik** boyanan **granül**ler var iken **sitoplazma** ise **asit** kökleri nedeniyle **metakromatik**tir.
- **Metakromazi, bazik** anilin boyaların **(toluidin mavisi)** rengini değiştirme (mor-kırmızı) özelliğidir.
- Granüller, **Giemsa, Toluidin mavisi** ve **PAS** ile (+) reaksiyon verir.



Yara kontraksiyonundan **miyofibroblast**ın sorumlu olduğu **BOLD** belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164.Aşağıdakilerden hangisinin OPSI (overwhelming postsplenectomy infection) gelişimi için risk oluşturması diğerlerine göre daha az olasıdır?

A) Lenfoma
B) Talasemi majör
C) Orak hücreli anemi
D) İdyopatik trombositopeni
E) Travmatik splenektomi

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

SPLENEKTOMİ TEKNİĞİ

- Açık veya laparoskopik yapılabilir.
- Dalak 22 cm'den daha uzunsa veya 1600 gr'dan daha ağırsa elle destekli laparoskopik veya açık splenektomi uygundur.
- Laparoskopik splenektomi açık operasyonla kıyaslandığında benzer hematolojik sonuçlara sahiptir.
- **Laparoskopik splenektomi açık splenektomi ile karşılaştırılğında daha az intraoperatif kan kaybına, hastanede kalış süresinin kısalmasına neden olur ve daha düşük morbidite** oranlarına sahiptir.

SPLENEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

- **Sol akciğer bazalinde atelektazi: En sık komplikasyonudur.**
- **Komşu organ yaralanması:** En sık mide büyük kurvatür ve pankreas kuyruğu.
- a bağlıdır.
- sı riski artırır.
- olabilir, antikoagülan tedavi gerekir.

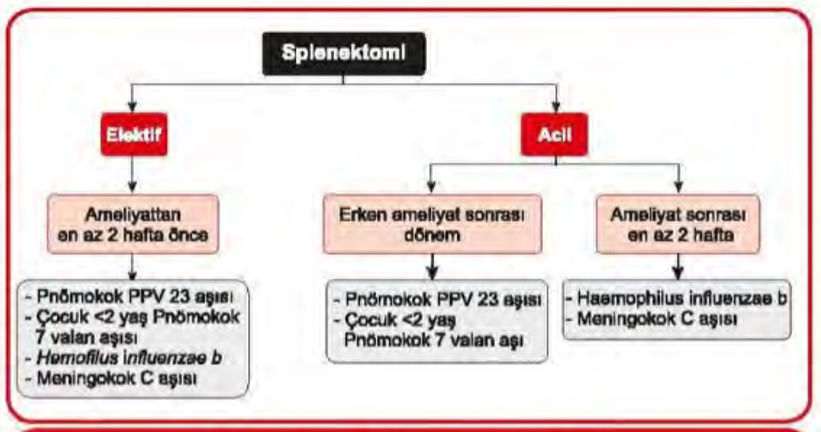
Klinik Bilimler 164. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 354

Postsplenektomi Sepsis

- ✓ **Çocukluk yaşlarında risk daha yüksektir.**
- ✓ **En sık etken S. Pneumoniae (% 50-90)'dır. Postsplenektomi sepsise** tipik olarak, **S. pneumoniae, N. meningitidis ve H. influenzae** gibi polisakkarit kapsüllü organizmalar neden olur.
- ✓ Diğer organizmalar H. influenzae, N. menengitidis, streptokoklar, salmonella türleri, diğer pnömokokal organizmalar

Klinik Bilimler 164. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 354

- ✓ Öncelikle malign **hastalıklarda, hematolojik hastalıklar** ve **RES hastalıklarında** risk yüksektir. Özellikle retiküloendotelial sistem hastalığı için splenektomi yapılıyorsa risk daha fazladır. **Bu risk 4 yaşın altındaki, küçük çocuklarda daha da yüksektir.**
- ✓ **Tedavide yüksek doz antibiyotikler verilir.**
- ✓ Risk ömür boyu sürer ve vakaların %58'i 2 yıldan uzun süre sonra görülür
- ✓ **Asplenik ve hiposplenik hastalar için standart uygulama;** pnömokok, hemofilus influenza B ve meningokok aşılarının yapılmasıdır. Ek olarak, tüm asplenik veya hiposplenik hastalara mevsimsel grip aşısı, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR), suçiçeği, hepatit A, hepatit B ve tetanoz, difteri, boğmaca aşıları da yapılmalıdır.
- ✓ **Bu aşılar ideal olarak elektif splenektomiden 10 - 12 hafta önce, ama mutlaka ameliyattan en az 2 hafta önce yapılmalıdır. Hasta acil ameliyat olduysa, aşı splenektomiden 2 hafta sonra yapılmalıdır.**
- ✓ **Fonksiyonel aspleni veya hiposplenizmi olan hastalar fark edilir edilmez aşılar başlanmalıdır.**
- ✓ Tüm splenektomi hastalarının splenektomiden **2-6 yıl sonra yeniden aşılanması önerilir.** Splenektomi uygulanan hastalarda **aşılamadan sonra pnömokok antikor titrelerinin belirlenmesi** gerekir. Çünkü aşılamaya yanıt vermeyenler postsplenektomi sepsis için yüksek risk altındadır.
- ✓ **Antibiyotikler: On altı yaşına kadar veya minimum beş yaşına kadar** ya da **splenektomiden sonra üç yıl** antibiyotik profilaksisi yapılır.
- ✓ **Tercih edilen oral antibiyotikler amoksilin veya oral penisilindir;** aşırı duyarlılığı olanlar için alternatif seçenek bir **makrolid** olacaktır.



Splenektomi sonrasında aşılama

İLGİLİ NOTLAR

Hematolojik hastalıkların (Lenfoma, Talasemi majör, Orak hücreli anemi, İdyopatik trombositopeni) yüksek risk oluşturduğu notumuzda açıkça yazmakta...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 165

165.Kapalı alan yanıklarında sıklıkla gelişen inhalasyon yaralanması tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin rutin kullanılması <u>en az olasıdır</u>?

A) Bronkodilatörler
B) Nebülize N-asetilsistein
C) Steroidler
D) Nebülize heparin
E) %100 oksijen

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Dekstroz içermeyen Ringer laktat solüsyonu** tercih edilen sıvıdır; 2 yaşından küçük çocukların %5 dekstroz Ringer laktat alması gerekir.
- Başlangıç hızı, yetişkinlerde yanık yüzdesinin 10 ile çarpılmasıyla hızlı bir şekilde tahmin edilebilir. Bu nedenle % 40 yanık yüzdesi yanığı olan bir erkek için infüzyon hızı 400 mL / saat olacaktır.
  - ✓ **Geleneksel formüllerle aşırı sıvı verilme eğilimi nedeniyle yakın zamanda önerilen sıvı miktarı: yanık yüzdesi X 2 mL X vücut ağırlığı**
- Yanık hastalarında, sıvı yüklenmesinden kaçınmak ve verilen sıvı hacmini azaltabilmek için, kolloid sıvılar, albümin veya **hipertonik solüsyonlar** denenmiştir. **Albümin** kullanımının faydalı olmayıp **zararlı** olabileceği gösterilmiştir. **Kolloidler** kapiller geçirgenlik azaldıktan sonra geç dönemde fayda sağlayabilir. **Yüksek doz C vitamini uygulanması gerekli olan sıvı replasmanını ve solunum sıkıntısını azaltır.** Ayrıca **plazmaferez** inflamatuvar medyatörlerin filtre edilmesini sağladığı için sıvı gereksinimini azaltır.
- **Resüsitasyonun yeterliliğinin takibi**nde en yararlı parametreler, **ortalama arter basıncı** (OAB) ve **idrar çıkışı**dır.
  - ✓ Arzulanan idrar çıkışı yetişkinlerde **30 mL/saattir.** Çocuklarda **1-1.5 mL/kg/ saattir.**
  - ✓ Hedeflenen **ortalama arter basıncı 60 mmHg'dir.**
- **Yanık yüzde > %30-50 arasında olan hastalara başvuru anında 1 Ü taze donmuş plazma,** >%50 olan hastalarda ise 2 Ü taze donmuş plazma verilmelidir ve idrar çıkışı takibi yapılmalıdır.
- **İdrar çıkışı<15 ml/st ise verilen sıvı %20 artırılır.**
- **İdrar çıkışı 15-29 ml/st ise %10 oranında artırılır.**
- **İdrar çıkışı 30-45 ml/st ise verilecek sıvı %10 oranında azaltılabilir.**
- **İdrar çıkışı 45-200 ml/st ise verilecek sıvı %20 oranında azaltılabilir.**
- Elektrik yanığı olan hastalarda, **miyoglobinüri** geliştiği için idrar çıkışı hedefi daha farklıdır. Serbest miyoglobin böbrek tübüllerine toksik etki yaparak **akut tübüler nekroza** ve **anüriye** yol açar. Bu toksik pigmentin hızlıca atılmasını sağlamak için **idrar çıkışını 100-150 mL/saat** hızına getirecek şekilde intravenöz hidrasyon arttırılır.
- Yanıklı hastalarda kan transfüzyonu kullanımı güncel sonuçlarla tekrar değerlendirmeye tabi tutulmuştur. **Kan transfüzyonlarının immünsüpresif** olduğu kabul edilmektedir. **Transfüzyon miktarının artmasıyla, enfeksiyon**

Klinik Bilimler 165. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 088

İNHALASYON HASARI VE VENTİLASYON

KARBONMONOKSİT VE SİYANÜR ZEHİRLENMESİ TANILARI

- **Duman inhalasyonu** varlığında mortaliteyi artıran en önemli faktör eşlik eden **karbonmonoksit intoksikasyonu**dur.

Karbonmonoksit zehirlenmesi

- ✓ **Karbonmonoksit (CO)** pulmoner kapiller membrandan hızla geçer ve **oksijen afinitesinin yaklaşık 200 katı ile hemoglobine bağlanır.** Oksijen hemoglobin ayrışma eğrisinde sola kaymaya neden olur. **Karbonmonoksit intoksikasyonu** tanısında en güvenilir yöntem **karboksihemoglobin** düzeyidir.
- ✓ Tedavide %100 oksijen altın standartdır. Bu yaklaşım karbonmonoksitin yarılanma ömrünü beş kat kısaltır. Hiperbarik oksijen tedavisi destek olarak faydalıdır

Siyanür zehirlenmesi

- ✓ Duman inhalasyon yaralanmalarında siyanür zehirlenmesi de eşlik edebilir.
- ✓ **Dirençli laktik asidoz** varlığı veya **EKG'de ST elevasyonu** tanıyı destekler. **Tedavi**sinde sodyum tiyo sülfat, hidroksikobalamin ve %100 oksijen kullanılır

- Yanık hastalarının yaklaşık **üçte birinde inhalasyon hasarı** eşlik edebilir. İnhalasyon hasarı varlığı **ARDS gelişme**

Klinik Bilimler 165. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 088

- Öncelikle destek tedavisi yapılır.
- Tedavinin bileşenleri; agresif pulmoner temizlik, nebulize bronkodilatörler, N-asetilsistein, heparin, albuterol gibi bronkodilatatörler, hipertonik tuzlu su, epinefrin olarak özetlenebilir.

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166. Otuz üç yaşındaki erkek hasta motosiklet kazası sonrası ilk yardım ekipleri tarafından acil servise getiriliyor. Gelişinde kan basıncı 80/60 mm/Hg, nabzı 78/dakika ve solunum sayısı 12/dakika saptanan hastanın inspeksiyonda boyun venlerinde dolgunluk ve oskültasyonda solda azalmış solunum sesleri saptanıyor. Çekilen akciğer grafisinde trakeanın sağa doğru deviasyonu saptanıyor.

Bu travma hastası için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hemotoraks
B) Tansiyon pnömotoraks
C) Aort diseksiyonu
D) İzole kot fraktürü
E) Kardiyak tamponad

Doğru Cevap: B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

HAVA YOLUNUN SAĞLANMASI

- Travma hastasının ilk değerlendirilmesinde en önemli **öncelik** yeterli bir hava yolunun sağlanmasıdır.
- **Entübasyon** için en sık endikasyonu **bilinç değişikliği** oluşturur. Bütün künt travmalı hastalarda servikal yaralanma ekarte edilinceye kadar servikal immobilizasyon gerekir. Entübe edilemeyen hastalarda **solunum yolunu cerrahi olarak açmak gerekir** (krikotiroidotomi / trakeostomi).
- **On bir yaşından küçük hastalarda** subglotik stenoz riski nedeniyle **krikotroidotomi kontrendike**dir, bu hastalarda **trakeostomi** uygulanmalıdır.
- Krikotroidotomide cilt insizyonu vasküler yaralanmayı önlemek için vertikal kesi yapılırken, Krikotiroid membran transvers şekilde kesilir.

Hipovolemik hastalarda endotrakeal entübasyonun zamanlaması kritik olabilir. Çünkü entübasyon sonrası pozitif hava yolu basıncı kalp fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir ve kardiyak arresti kolaylaştırır. Bu nedenle bu tip hastalarda dolaşım, havayoluna göre öncelikli olabilir.

SOLUNUM

- Güvenli bir hava yolu sağlandıktan sonra yeterli oksijenizasyon ve ventilasyon temin edilmelidir. Travma hastalarında

Klinik Bilimler 166. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 074

- **Basınçlı pnömotoraks**
  - ✓ Göğüs duvarındaki yaralanma veya **akciğerdeki parankim yırtığı tek taraflı valv olarak** çalışır ve her nefes alışta **plevral boşluktaki hava artar** ve **birikir.**
  - ✓ Tüm mediastinal yapılar karşı akciğere doğru itilir **(mediastinal kayma, herniasyon)**. **Obstrüktif şok** bulgularına yol açabilir, bu nedenle acil olarak tedavi edilmelidir. Tanı **klinik bulgular** ile konur; solunum güçlüğü, trakeanın karşıya kayması, ciltaltı amfizemi, **Beck triadı (hipotansiyon, dolgun boyun venleri, derinden gelen kalp** ve **solunum sesleri)** gözlenir.
  - ✓ **Tedavi** göğüs tüpü takılarak yapılır.
  - ✓ **5. interkostal aralıkta** (inframamarian katlantının hizasında veya biraz üstünde) **anterior aksiller hatta ya da anterior–midaksiller hat arasından göğüs tüpü takılır.**



Tansiyon pnömotoraks ve mediastinal kayma

- **Açık pnömotoraks**
  - ✓ Göğüs duvarının tam tabaka kaybı görülür.
  - ✓ Göğüs duvarı onarılır ve göğüs tüpü takılır.
- **Yelken göğüs**
  - ✓ Ardışık **en az 3 kostada en az 2'şer kırık olması** durumunda ortaya çıkar. Yelken göğüste **paradoksal hareket** (inspiryum ile göğüs duvarı içe çöker, ekspiryum ile dışarı çıkar) görülür.

DOLAŞIM

- Güvenli **hava yolu** ve yeterli **ventilasyon** sağlandıktan sonra sırada **dolaşımın** değerlendirilmelidir.
- **Nabızları palpe etmek için gereken minimum sistolik basınçlar**
  - ✓ **Karotis → 60 mmHg**
  - ✓ **Femoral → 70 mmHg**
  - ✓ **Radyal → 80 mmHg**
- **Kan basıncı ve nabız en azından 5 dakikada bir ölçülmelidir. Hipotansiyonu** olan travma hastalarında bunun nedeninin **kanama** olduğu varsayılmalıdır. İntravasküler volümün tamamlanmasından önce, varsa, eksternal kanama kontrolü sağlanmalıdır. Sıvı tedavisi için intravenöz yol 16 G veya daha geniş iki periferik kateter ile açılmalıdır. Kan grubu tiplendirmesi ve hematokrit için kan örneği alınmalıdır.
- Dolaşımın değerlendirilmesi sırasında **yaşamı tehdit eden** ve tanımlanması gereken **yaralanmalar:**
  - ✓ Masif **hemotoraks**
  - ✓ **Kardiyak tamponad**
  - ✓ Masif **hemoperiton**
  - ✓ Mekanik olarak **stabil olmayan kanamalı pelvis kırıkları**
  - ✓ **Masif hemotoraks:** 1500 mL'den fazla kanamadır. Torakotomi yapılmalıdır.
  - ✓ **Akut kardiyak tamponad** için perikard boşluğunda 100 mL gibi az miktarda kan yeterlidir
    - **Beck triadı:** Hipotansiyon, genişlemiş boyun venleri ve azalmış kalp sesleri

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166. Otuz üç yaşındaki erkek hasta motosiklet kazası sonrası ilk yardım ekipleri tarafından acil servise getiriliyor. Gelişinde kan basıncı 80/60 mm/Hg, nabzı 78/dakika ve solunum sayısı 12/dakika saptanan hastanın inspeksiyonda boyun venlerinde dolgunluk ve oskültasyonda solda azalmış solunum sesleri saptanıyor. Çekilen akciğer grafisinde trakeanın sağa doğru deviasyonu saptanıyor.

Bu travma hastası için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hemotoraks
B) Tansiyon pnömotoraks
C) Aort diseksiyonu
D) İzole kot fraktürü
E) Kardiyak tamponad

Doğru Cevap: B

☑ Bakteriyel pnömonisi olan bir hastada, lateral dekübit grafide/toraks tomografisinde/ ultrasonda, **göğüs duvarı ile akciğer parankimini en az 10 mm ayıran bir sıvı varsa tanısal torasentez yapılması gerekmektedir.**

☑ **Malignitelere sekonder plevral effüzyonlar,** malignitelerin metastazlarına bağlı olarak gelişir. En sık sebebi akciğer kanserleri, ikinci en sık sebebi meme kanserleridir. **Eksuda vasfında** sıvıya neden olur. Plevral sıvının **glukoz seviyesi <60mg/dl** olarak saptanır. Ayrıca bu sıvılar **tekrarlama eğilimindedir**. Tekrarlamaması için sklerozan ajan **doksasiklin** verilir (plörödez işlemi) ya da **kalıcı kateter** yerleştirilebilir. Kalıcı kateter ile günlük drenaj sağlanabilir. Bu yaklaşım invaziv tedaviler kadar etkindir.

☑ **Tüberküloz plöriti,** eksuda vasfında sıvıya neden olur. Plevra sıvıda ADA (adenozin deaminaz)>40 U/L veya interferon gama >140 pg/ml ise tüberküloz düşünülür. Sıvı lenfositten zengindir.

☑ Plevral sıvı boşaltılırken bir girişte fazla miktarda sıvı boşaltmamak gerekir. Eğer fazla miktarda sıvı boşaltılırsa ölümcül bir durum olan reekspansiyon akciğer ödemi gelişebilir.

- **Romatoid artritte** en sık akciğer tutulumu plevral effüzyon ve interstisyel akciğer hastalığı şeklindedir. Romatoid artrit kadınlarda sık görülmesine rağmen **akciğer tutulumu erkelerde daha sıktır**. Plevral sıvıda glukoz <30 mg/dl, pH düşük, LDH yüksektir. Sıvı lenfositten zengindir.

Eksüdatif plevral sıvı gençlerde en sık pnömoni, yaşlılarda en sık malignite

Ampiyem

- Parapnömonik sıvıların **mikroorganizmalar tarafından invaze** edilerek komplike olması ile oluşur(komplike parapnömonik effüzyon). **Püy karakterinde** plevral sıvı toplanmasıdır.
- Pnömoni tanısı olan bir hastada **belirgin plevral sıvı varsa** ya da uygun tedaviye rağmen **ateş düşmüyor**, genel durum düzelmiyorsa ampiyem düşünülmelidir.
- **Tanı: Akciğer grafisinde:** Büyük plevral effüzyon bulguları vardır.
- **Kesin tanı:** Pmomoni hastasında ampiyemden şüpheleniliyorsa **torasentez** yapılmalıdır (Plevral sıvıda pH<7,2, glukoz <60 mg/dl, gram boyama pozitif, kültürde üreme varsa tanı konur). Sıvı göğüs tüpü ile boşaltılmalıdır.

PNÖMOTORAKS

☑ Visseral ve parietal plevra arasında hava bulunmasıdır. En sık nedeni travmadır.

☑ **Spontan primer pnömotoraks:** Sıklıkla altta yatan bir akciğer hastalığı olmadan sıklıkla distal asiner amfizemle beraber büllerin durduk yere yırtılması sonucu gelişir. Genelde erkek cinsiyette görülür. Uzun boylu, ince yapı ve sigara içimi öyküde belirgindir. Tedavisinde öncelikle **ince iğne aspirasyonu** yapılmalıdır.

☑ **Spontan sekonder pnömotoraks:** Altta yatan hastalığa bağlı oluşan pnömotoraksa sekonder spontan pnömotoraks denir. **Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (en sık** nedenidir). Her türlü akciğer hastalığı pnomotoraks yapabilir. Genelde tüp torakostomi (göğüs tüpü) ile tedavi edilmeleri gerekir.

☑ **Travmatik pnomotoraks:** Penetran yaralanmalar genelde **açık pnomotoraksa**, künt yaralanmalar genelde **basit pnomotoraksa** neden olurlar.

- **Açık pnomotoraks:** Travma bölgesinden plevral aralığa hava girer

Klinik Bilimler 166. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa
296

- **Tansiyon pnomotoraks:** Travma bölgesindeki **plevral yırtık valf gibi çalışırsa**, her inspirasyonda plevral aralığa hava girer, ekspirasyonda çıkamaz. Bu durum tek taraflı hava birikmesine neden olur. Mediasten karşı tarafa şift yapar, Diafragma aşağıya yer değiştirir. Tek taraflı saydamlık artışı ortaya çıkar. Acil tedavi gerektiren bir durumdur.



Klinik Bilimler 166. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa
296

Pnömotoraks

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166. Otuz üç yaşındaki erkek hasta motosiklet kazası sonrası ilk yardım ekipleri tarafından acil servise getiriliyor. Gelişinde kan basıncı 80/60 mm/Hg, nabzı 78/dakika ve solunum sayısı 12/dakika saptanan hastanın inspeksiyonda boyun venlerinde dolgunluk ve oskültasyonda solda azalmış solunum sesleri saptanıyor. Çekilen akciğer grafisinde trakeanın sağa doğru deviasyonu saptanıyor.

Bu travma hastası için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hemotoraks
B) Tansiyon pnömotoraks
C) Aort diseksiyonu
D) İzole kot fraktürü
E) Kardiyak tamponad

Doğru Cevap:B

Acil müdahale gerektiren ve TUSUN çok sevdiği bir konuyu tabiki detaylarıyla yazdık

- **Primer spontan pnömotoraks (PSP):**
  - ✓ Olgular tipik olarak, adolesan veya genç yetişkin erkeklerdir.
  - ✓ Zayıf, uzun boylu, astenik yapıya sahiptirler.
  - ✓ Genellikle üst lop apikal segmentindeki, subplevral bleplerin rüptürü ile pnömotoraks ortaya çıkar
- **Sekonder spontan pnömotoraks (SSP):**
  - ✓ Sıklıkla KOAH'lı olgularda, akciğerin herhangi bir yerindeki büllerin rüptürü ile ortaya çıkar
  - ✓ Etiyoloji:
    - ➢ KOAH, astım
    - ➢ Akciğer apsesi, pnömoni
    - ➢ Özofagus rüptürü
    - ➢ Primer ve metastatik akciğer kanseri
    - ➢ Kistik fibrozis, Marfan sendromu, lenfanjiyoleyomiyomatozis
    - ➢ Katamenial (menstruasyon ilişkili) pnömotoraks
- **Travmatik pnömotoraks:**
  - ✓ **Non-iyatrojenik pnömotoraks:** Künt yada penetran göğüs travması sonrası oluşan pnömotorakstır. %50'ye varan oranlarla toraks travmalı hastalarda görülen 2nci en sık belirtidir. Tanı konulduktan sonra hemen göğüs tüpü takılıp su altı drenajına bağlanmalıdır.
  - ✓ **Kapalı pnömotoraks:**
    - Hava girmiş, sonra yırtık kapanmıştır.
    - Akciğerde kollaps yoktur. Birkaç günde hava absorbe olur.
    - Göğüs duvarının bütünlüğünün korunduğu pnömotoraks tipidir.
  - ✓ **Açık pnömatoraks:**

Klinik Bilimler 166. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 366

- ✓ **Tansiyon pnömotoraks:**
  - Akciğerde laserasyon olur.
  - Bir valv mekanizması oluşur ve hava açıklıktan girer ama çıkamaz.
  - Plevral basınç gittikçe artar ve kollaps meydana gelir.
  - İntraplevral basınç pozitifleşir. Venöz dönüş düşer. CVP yükselir.
  - Hipoventilasyon, hiperventilasyon birliktedir.

  - ✓ **İyatrojenik pnömotoraks:** En sık görülen nazokomiyal pnömotorakstır. Tanısal ya da tedavi edici hekimlik uygulaması sonrası ortaya çıkar. Subklaviyen kateterizasyon, transtorasik iğne biyopsisi, transbronşiyal akciğer biyopsisi, torasentez ve laparoskopik cerrahi uygulamalar sonucu oluşabilir.
- **Katameniyal pnömotoraks:**
  - ✓ Nadirdir ve genellikle 30-40 yaş arası kadınlarda meydana gelir.
  - ✓ Pnömotoraks en sık adetin başlangıcından sonraki 24-72 saatlerde meydana gelir.
  - ✓ Tedavisi diğer tiplerden farklıdır.

Klinik Bilimler 166. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 366

- **Tanı:**
  - ✓ Pnömotorakslı hastada hemitoraks solunuma az katılır.
  - ✓ Solunum sesleri azalmış ya da kaybolmuştur.
  - ✓ Hipersonotite vardır. Vibrasyon torasik azalır.
  - ✓ Trakea karşı tarafa itilmiştir.
  - ✓ PA AC grafisinde homojen siyah görünüm vardır. Akciğer işaretleri izlenemez. Viseral plevraya ait dik hat izlenir.
  - ✓ **Pnömotoraksta tedavi yöntemleri:**
    - ➢ Gözlem (dinlenme ve nazal oksijen inhalasyonu)
    - ➢ İğne ile plevral havanın aspirasyonu

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Couinaud'un karaciğer segmental anatomisine göre sol lob medial segment aşağıdakilerden hangisidir?

A) Segment VI
B) Segment II
C) Segment III
D) Segment IV
E) Segment V

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Şeklimiz net bir şekilde sorumuza referans olmakta ... Boşuna çizmemişiz :)

26 KARACİĞER HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ

Genel cerrahi bölümünde karaciğer, safra yolları ve pankreas hastalıkları dersleri öncesinde hem TUSDATA online hem de e-TUSDATA mobil uygulamalarında yer alan "**Entegre Temel Hepatopankreatikobiliyer Sistem**" dersini dinlemenizi öneriyoruz. Böylece **sinerjistik** etki **1 + 1**'in nasıl 2 değil de **3** yaptığına şahit olacaksınız.

KARACİĞERİN ANATOMİSİ VE FONKSİYONLARI

- Karaciğer vücuttaki **en büyük solid organdır.**
- **Karaciğer parankiminin periton ile örtülü olmayan alanı olan ve karaciğerin** "bare alanı" **olarak adlandırılan lokalizasyon** İnferior vena cava'nın sağ lateralidir.
- **Karaciğerin sağ ve sol lobları inferior vena kava** ve **safra kesesi yatağı** arasındaki düzlemle birbirinden ayrılır (**Cantlie çizgisi**).
- **Falsiform ligaman,** sol lateral ve sol mediyal segmentleri umbilikal fissür boyunca ayırır ve karaciğeri karın ön duvarına asar.
- **Ligamentum rotundum** (**ligamentum teres hepatis**), oblitere **umbilikal ven kalıntısıdır** ve falsiform ligamanın ön kenarı hizasında, göbekten umblikal fissüre kadar uzanır ve karaciğer hilusuna sol tarafından girer.
- **Sağ ve sol trianguler ligaman** karaciğerin her iki tarafını diyaframa sabitler. Trianguler ligamanlardan çıkan ve karaciğerin anterioru boyunca seyreden ligamanlar **koroner ligamanlardır.**
- Hepatik venöz drenaj baz alınarak **karaciğer 8 segmente ayrılmıştır. Segment 1 kaudat lob** olup hepatik venöz ve portal dallanmadan bağımsızdır. Kaudat lobun 3 parçası vardır: Spiegel lobu, parakaval parça ve kaudat proçes... Kaudat lobun hepatik venöz drenajını doğrudan inferior vena kavay
- **İki, 3 ve 4. segmentler sol lobu** oluşturur. **Segment 4 k** 4B inferiorda yerleşimlidir.
- **Beş, 6, 7 ve 8. segmentler sağ lobu** oluşturur. **Sağ anterior lob; segment 5 ve 8'dir. Sağ posterior lob; segment 6 ve 7'dir.**
- Sağ karaciğerden inferiora doğru uzanan küçük bir dil şeklinde karaciğer dokusu tanımlanmıştır (**Riedel lobu**).
- Karaciğerin kanlanması **%25 hepatik arter** ve **%75 portal ven** tarafından sağlanır.
- Gastroduodenal arterin çıkışından sonra ana hepatik **arter arteria hepatica** propria adını alır. **Replase veya aksesuar sağ hepatik arter** SMA'dan çıkabilir ve yaklaşık %11-21 oranında görülür. **Replase veya aksesuar sol hepatik arter** yaklaşık %3,8-10 oranında görülür; sol gastrik arterden köken alır ve küçük omentum içinde umbilikal fissüre doğru ilerler.
- **Portal ven yolu** ile karaciğere **dakikada 1100 mL, hepatik arter yolu ile de dakikada 350 mL kan gelir.** Bu da kardiyak debinin % 25-30'unu oluşturur. **Kaudat lobun temel portal venöz akımı** sol lobdan sağlanır; ama sağdan da dallar alır.
- **Hepatik venöz sistem** hepatik lobüllerden santral ven olarak başlar. S**ağ, sol ve orta olmak üzere 3 ana hepatik venle vena kava inferiora dökülür.** İnsanların %95'inde sol ve orta hepatik ven birleşerek inferior vena kavaya boşalır.
- **Portal ven** pankreasın boyun bölgesi posteriorunda **superior mezenterik ven ile splenik venin birleşmesinden** oluşur, yaklaşık 6.5 cm uzunlukta ve ortalama 8 mm çaptadır.
- Portal venöz sistemde valv yoktur. **Portal venden karaciğere olan kan akımının basıncı 3-5 mmHg'dır.**
- **Hepatik venlerden vena kava inferiora akan kanın basıncı ise 0 mmHg'dır.**

Klinik Bilimler 167. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 288



Karaciğer segmenter anatomisi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

168.I. Kitle içine ya da peritoneal kaviteye spontan rüptüre olarak kanama yapabilir.
II. Karaciğerin en sık görülen primer solid benign tümörüdür.
III. Östrojen kullanımı öyküsü etiyolojide önemli yer tutar.

Hepatik adenomla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I, II ve III
C) II ve III
D) I ve II
E) I ve III

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

KARACİĞERİN TÜMÖRLERİ

BENİGN TÜMÖRLER

Klinik Bilimler 168. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 294

- Bundan sonra fokal nodüler hiperplazi, hepatosellüler adenom ve mezenkimal hamartom gelir.

Hemanjiyom

- ✓ **Karaciğerin en sık görülen solid benign tümörüdür.** Hemanjiyomun da en sık yerleştiği organ karaciğerdir. Erişkinlerde genellikle 30-40 yaş civarındadır. **Kadınlarda** erkeklerden 3 kat sıktır. Kavernöz ya da kapiller tiptedir.

Karaciğer tümörleri
Benign tümörler
• Kavernöz hemanjiyomlar (en sık)
Primer malign tümörler
• Primer epitelyal karsinom • Hepatosellüler karsinom (en sık primer malign tümör) • Kolanjiyokarsinom • Hepatoblastom
Mezankimal tümörler
• Mikst tümörler • Rabdomiyosarkom • Anjiyosarkom
Metastatik tümörler (en sık KC malign tümörü)
• En sık kolorektal kanser metastazları

- ✓ **Sağ ve sol lobda eşit** yerleşir. Beş cm'den büyük lezyonlar **dev hemanjiyomlar** olarak adlandırılırlar.
- ✓ **Malign transformasyon riski yoktur.** Çoğu **küçük ve asemptomatiktir.** Büyüdükçe **çevre organlara bası ve ağrı yapabilir. Trombositopeni ve tüketim koagülopatisi** ile karakterize bir sendrom olan **Kasabach-Merritt sendromu** nadiren de olsa görülebilir. Benign karaciğer tümörleri içinde **trombositopeni** görülme olasılığı en yüksek olan lezyondur. Gebelikte "çok sık olmasa da" büyüyebilir. Spontan rüptür riski çok düşüktür.
- ✓ Tanı USG ve BT ile konulabilir. **T2 ağırlıklı MRG ve sintigrafi de güvenilir tanı yöntemleridir. Perkütan biyopsi tavsiye edilmez.**

Tedavi

- ➢ Asemptomatik hastalarda kanama riskinin çok düşük olması nedeni ile ameliyat gerekmez. Takip önerilir.
- ➢ **En önemli ameliyat endikasyonu ağrıdır. Büyüme ve komplikasyon gelişmesi diğer endikasyonlardır.**
- ➢ Rezeksiyon için tercih edilen yaklaşım enükleasyondur, ancak bazı durumlarda anatomik rezeksiyonlar gerekli olabilir.

Fokal Nodüler Hiperplazi (FNH)

- ✓ **Anormal bir artere karşı hiperplastik bir yanıt olduğuna inanılan karaciğerin solid benign lezyonudur.** Çoğunlukla **genç kadınlarda** görülür. **Karaciğerin ikinci sık benign tümörüdür.**
- ✓ Genellikle küçük (<5 cm) nodüler kitledir. Adenomların aksine **FNH tipik olarak asemptomatiktir; rüptür ve malign dejenerasyon riski yoktur.** Oral kontraseptif kullanımı ile net bir ilişkisi yoktur. Hastaların % 90'dan fazlasında tesadüfen bulunur veya laparotomi sırasında tanı konur. BT veya MRG görüntüleme yöntemidir. Serum AFP düzeyleri normaldir. **Kitle tespit edildikten sonra derin biyopsi yapılması yeterlidir.**
- ✓ Makroskopik ve mikroskopik olarak **yıldızsı, santral bir skar** vardır. Bu özelliğiyle **hepatoselüler karsinomun alt tipi olan fibrolamellar HCC ile karışabilir.** Santral skar daima geniş bir arter içerir ve bu arterden çevreye,

Klinik Bilimler 168. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 294

yapılır. Net bir ilişkisi olduğu düşünülmese de, oral kontraseptif ve östrojen kullanımının durdurulması önerilir.

Hepatik Adenom

- ✓ **Karaciğer adenomu, oral kontraseptif kullanan, 20-40 yaş arası, premenopozal kadınlarda 11 kat sıktır.**
- ✓ Oral kontraseptif kullananlarda **daha büyüktür; intratümöral** veya **intraperitoneal kanama riski** daha fazladır. Erkeklerde **anabolik hormon kullanımı** da adenom gelişiminde predispozan rol oynayabilir. Hepatik adenom için diğer risk faktörleri **vasküler karaciğer hastalıkları, glikojenozis tip 1A ve ailesel adenomatöz polipozistir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

168.I. Kitle içine ya da peritoneal kaviteye spontan rüptüre olarak kanama yapabilir.
II. Karaciğerin en sık görülen primer solid benign tümörüdür.
III. Östrojen kullanımı öyküsü etiyolojide önemli yer tutar.

Hepatik adenomla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I, II ve III
C) II ve III
D) I ve II
E) I ve III

Doğru Cevap:E

Tüm soruya **detaylı cevap yazalım** desek ancak bu kadar olur… İşte güzelliğimiz burda, biz cevapları **sorudan önce yazarız…**

FOKAL NODÜLER HİPERPLAZİ

- **En sık yetişkin kadınlarda** görülen **benign** bir lezyondur. **Neoplazi değildir**. Nadiren kanarlar, oral kontraseptif ile ilişkili değildir. Çoğu asemptomatiktir.
- Histopatolojide iyi sınırlı, kapsülsüz kitlenin ortasında **yıldız tipinde santral skar** görülür ve tanı koymaya yardımcı olur. Malignleşme potansiyeli yoktur.

Fibröz septalar santral skardan yayılır ve parankimi **nodüllere ayırır**. Genellikle **belirgin duktuler reaksiyon** mevcuttur fakat **interlobüler safra kanalları yoktur**. İmmünhistokimyasal olarak sitoplazmik **glutamin sentetazın 'harita benzeri'** patterninde saptanması karakteristiktir ve tanı koymada faydalıdır.

Santral Skarı Olan Lezyonlar

- Karaciğerde fokal nodüler hiperplazi
- Pankreasta seröz kistadenom
- Böbrekte onkositom ve kromofob tip renal hücreli kanser



NODÜLER REJENERATİF HİPERPLAZİ

- **Karaciğer nodüllerle doludur, makroskobik olarak mikronodüler siroza benzer ancak fibrozis yoktur.** Portal hipertansiyona neden olabilir. Etiyolojide organ transplantasyonu (özellikle renal), kemik iliği transplantasyonu, vaskülitler, HIV ile enfekte kişiler ve SLE vardır. **Çoğu kişi asemptomatiktir ve otopside rastlanır.**

Klinik Bilimler 168. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 242

BENİGN TÜMÖRLER

Kavernöz Hemanjiyom

- **Erişkinde en sık benign karaciğer tümörüdür.** Genellikle **subkapsüler** yerleşimli **asemptomatik** yumuşak kitle ile karakterizedir. Histolojik olarak **içi kan dolu dilate ince vasküler boşluklar** görülür.

Hepatosellüler Adenom

- Genellikle **genç kadınlarda** görülen **OKS** ve **anabolik steroid** kullanımı ile ilişkilidir. Ayrıca obezite ve metabolik sendrom ile de riski artar. Kanayabilirler. Histopatolojide arteryel kan akımı olan hepatosit kordonları görülür. **İnterlobüler safra kanalları ve portal alanların kaybı** en önemli bulgudur. **Multipl** olduklarında (10 veya daha fazla) **hepatik adenomatozis** olarak adlandırılır, ailesel veya edinilmiş olabilirler. **Erkek hastalarda** (diğer yüksek risk özelliklerinden bağımsız olarak), **β-katenin aktivasyonu olan** tümörlerde ve ayrıca kanama ve malign transformasyon riski nedeniyle **5 cm veya daha büyük tümörlerde rezeksiyon** önerilir. Buna karşılık, β-katenin aktivasyonu olmayan daha küçük tümörlerde, yakın takip ve oral kontraseptifler veya anabolik steroidlere maruziyetin kesilmesi yeterli olabilir.

- **HNF1-Alfa inaktivasyonlu hepatosellüler adenom:**
  - OD **MODY-3** kişilerde görülür. **HNF1A** gen mutasyonu **OD** geçen **MODY-3'e de** sebep olur. Kadında sıktır. OKS etiyolojide olabilir. Atipi içermez, nadiren malignleşebilir. **Liver fatty acid binding protein (LFABP) kaybı** görülür. Vakaların %30-35'ini oluşturur.
- **Beta-Catenin mutasyonlu hepatosellüler adenom:**
  - **Malignite riski çok yüksektir**. **Beta-catenin** geninde (CTNNB1) mutasyon vardır. **Atipik sitoloji** ve mimari barındırırlar. Ayrıca WNT yolağındaki **APC veya AXIN2'de de** mutasyon olabilir. Asemptomatik olsalar da çıkarılması gerekir. **Anabolik steroid kullanımı** bilinen bir risk faktörüdür. **(%40) erkeklerde görülür.**
- **İnflamatuvar hepatosellüler adenom:**
  - Hepatosellüler adenomların %35-50'sini oluşturur. Kadında daha fazladır. **Metabolik sendrom** ve **obezite** ile ilişkilidir. Bu tümörde mekanizmada IL-6 koreseptörü olan gp130 mutasyonu sonucunda JAK-STAT sinyalinde artış bulunmaktadır. Bu nedenle **CRP** ve **SAA artabilir**. %10 oranında Beta-catenin mutasyonu içerirler ve bu grubun **malignleşme riski yüksektir.** Sinüzoidal genişleme, fibröz septalar ve duktuler reaksiyon gibi **fokal nodüler hiperplaziyi taklit eden** özelliklere sahip olabilir.
- **Sonic hedgehog adenom:**
  - **GLI1 füzyon** genleriyle ilişkili, sonic hedgehog yolunun aktivasyonu, **yüksek kanama riski taşır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

168.I. Kitle içine ya da peritoneal kaviteye spontan rüptüre olarak kanama yapabilir.
II. Karaciğerin en sık görülen primer solid benign tümörüdür.
III. Östrojen kullanımı öyküsü etiyolojide önemli yer tutar.

Hepatik adenomla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I, II ve III
C) II ve III
D) I ve II
E) I ve III

Doğru Cevap:E

DİĞER KARACİĞER HASTALIKLARI

KARACİĞER ENFEKSİYONLARI

	Piyojenik apse	Amebik apse
Klinik tablo	Ateş, sağ üst kadranda ağrı ± sarılık	
Sayı	Genelde multiple	Sıklıkla tek
Yerleşim	Her iki lobda	Sıklıkla sağ lob (diyaframın altı)
Prezentasyon	Subakut	Akut
En sık etken	Gr (-) enterik basiller	E. hystolitica
Tanı	USG < BT ± aspirasyon	USG < BT + seroloji (İHA)
Yayılım yolu	Asendan (kolanjit, kolesistit)	Portal ven (amebik kolit sonrası)
Tedavi	Direnaj + antibiyotik	Metronidazol

Kist Hidatik

- **Echinococcus granulosus** tarafından oluşturulan ve **en sık karaciğeri tutan** bir zoonotik enfestasyondur.
- Uzun süre asemptomatik olarak kalabileceği gibi; çevreye bası sonucu karın ağrısı ve KCFT'de bozukluğu yapabilir.
- Sıklıkla başka bir amaçla yapılan USG/BT ile tesbit edilirler.
- Kesin tanı serolojik olarak **indirekt hemaglütinasyon** veya **ELISA** ile konur.
- Tanı amacıyla kist ponksiyonu **yapılmaz**.
- Esas tedavi **cerrahi**dir. (Bazı vakalarda perkütan drenaj ve kist içine skolosidal ajan enjeksiyonu uygulanabilir)
- Medikal tedavide **albendazol/mebendazol** kullanılır.

Karaciğer enfeksiyonlarında en sık komplikasyonlar

- **Amebik apse** → Plöropulmoner tutulum
- **Kist hidatik** → Safra yollarına rüptür (ürtiker, anaflaksi)

KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Klinik Bilimler 168. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 426

- Karaciğerin en sık primer benign tümörü **hemanjiyom**dur.
- Karaciğerin en sık primer malign tümörü **hepatosellüler karsinom**dur.

Benign Tümörler

☑ **Hemanjiyom:**

Klinik Bilimler 168. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 426

☑ **Hepatik Adenom:**

- Sıklıkla **kadınlarda** görülür ve **oral kontraseptif** kullanımı ile yakından ilişkilidir.
- Kontrastlı BT/MR'da **kenarları düzgün, homojen kontrastlanma** gösterir.
- **Komplikasyonları:** Rüptür (intraabdominal kanama), malignite riski

☑ **Fokal Nodüler Hiperplazi:**

- Kontrastlı BT/MR'da **kontrastlanan santral skar** tipik bulgudur.

Hepatosellüler Karsinom (HCC)

☑ **Etiyoloji**

- **Siroz:**
  - ✓ HCC sıklıkla **siroz** zemininde gelişir.
  - ✓ HCC riski en yüksek olan siroz nedeni **hemokromatozis** iken en düşük olan **primer biliyer kolanjit** ve **Wilson hastalığı**dır.
- **Siroz dışı nedenler:**
  - ✓ Kronik alkol tüketimi
  - ✓ MASH
  - ✓ Hepatit B virüsü (siroz olmadan HCC yapabilir, sorumlu antijen **HbxAg**'dir)
  - ✓ Aflatoksin
  - ✓ Genetik hastalıklar: Glikojen depo hastalıkları, sitrülinemi, orotik asidüri, tirozinemi
- Thorotrast ve arsenik genellikle **anjiyosarkoma** ve **HCC**'ye neden olabilir.
- Östrojenler ve anabolik steroidler **hepatik adenoma** ve **HCC**'ye neden olabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 169

169. Elli altı yaşındaki kadın hasta memesindeki kitle nedeniyle başvuruyor. Hastanın fizik muayenesinde sağ meme saat 4 hizasında areoladan 3 cm uzaklıkta, yaklaşık 3 cm'lik bir kitle tespit ediliyor ve meme cildinin üzeri kızarık, ödemli ve portakal kabuğu görünümünde saptanıyor. Hastanın sağ aksillasında ele gelen lenf nodu tespit ediliyor. Yapılan radyolojik görüntüleme ve biyopsi sonucunda inflamatuvar meme kanseri tanısı konuluyor. Uzak organ metastazı taramasında metastaz görülmüyor.

Bu hastanın tedavisi için <u>öncelikle</u> aşağıdakilerden hangisinin planlanması <u>en uygundur</u>?

A) Neoadjuvan kemoterapi
B) Sağ modifiye radikal mastektomi
C) Sağ mastektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi
D) Sağ lumpektomi ve aksiller diseksiyon
E) Sağ lumpektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Cerrahi sonrası radyoterapi

Meme koruyucu cerrahi yapılan tüm hastalara radyoterapi verilir.
Mastektomi sonrası radyoterapi:
- ✓ ≥4 lenf nodunda metastatik tutulum
- ✓ Premenopozal hastada 1 ve üzeri lenf nodunun metastatik tutulum

Klinik Bilimler 169. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 113

- **Evre 3 meme kanserleri lokal ileri meme kanseri** olarak tanımlanır.
- **Hastalara evre geriletmek için neoadjuvan kemoterapi başlanır.**
- Genel yaklaşım, çoğu **triple negatif meme kanseri** ve **HER2 pozitif** meme kanserindetedaviye **neoadjuvan kemoterapi** ile başlanılmasıdır.
- Neoadjuvan kemoterapiye cevap yoksa **radyoterapi** de yapılır.



İnflamatuvar Meme Kanseri

- İnflamatuvar meme kanseri T4d olup, evreyi IIIB yapar; yani lokal ileri meme kanseridir.
- Bu kanser endurasyonla kenarları yükselmiş **eritem ve ödem** (peau d'orange) gibi deri değişiklikleri ile karakterizedir. İnflamatuvar meme kanserinde memede kitle bulunabilir. Klinik olarak inflamatuvar meme kanserinin **mastitten ayırımı son derece zor** olabilir.
- Karakteristik patolojik özelliği **dermal lenfatik kanallar içinde tümör hücrelerinin bulunmasıdır.**
- İnflamatuvar meme kanseri olan hastaların **% 75'inden fazlasında palpabl aksiller lenfadenopati** ve %25'inde tanı anında uzak metastaz vardır.

Klinik Bilimler 169. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 113

- Yalnız cerrahi veya cerrahi ile adjuvan radyoterapi inflamatuvar meme kanseri olan kadınlarda hayal kırıklığı yaratan sonuçlar doğurmuştur. Ancak, **antrasiklin içeren neoadjuvan kemoterapi ile %75'e yakın hastada dramatik regresyon** sağlanabilmektedir.

METASTATİK MEME KANSERİNİN TEDAVİSİ

- En çok uzak metastaz gelişen bölgeler **kemik, karaciğer ve akciğerlerdir**. Bunu **beyin** metastazları izler.
- **Bu hastalarda uygulanabilen temel tedaviler;** sistemik kemoterapi ve hormonal tedavi ve lokal radyoterapidir.

Hormonal Tedavi

- ER-pozitif metastatik meme kanseri olan hastalarda ilk seçenek endokrin tedavidir. Bu amaçla premenopozal hastalarda **tamoksifen** veya postmenopozal hastalarda **aromataz inhibitörleri** kullanılabilir. **Hormonoterapiye en duyarlı uzak metastaz kemik metastazlarıdır.**

Radyoterapi

- Metastatik meme kanserinde radyoterapinin yeri sınırlıdır. Radyoterapi özellikle **ağrılı kemik metastazlarının** palyasyonunda faydalıdır. Kemik metastazlarına bağlı **ağrıyı azaltır.** Kemik kırıklarını önler.
- **Beyin, spinal kord veya meninkslere metastaz** varsa **radyoterapi ile palyasyon sağlanabilir.**
- Bifosfonat **grubunun önde gelen iki ajanı** pamidronat ve zoledronatın, **meme kanseri ve kemik metastazı olan hastalarda iskelet problemlerini geciktirmekte ve iskelet komplikasyonları geçiren hastaların sayısını azaltmaktaki etkinliği gösterilmiştir.**

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 170

170.Aşağıdakilerden hangisinin meme kanseri kemoprevensiyonunda kullanılabilecek ajanlardan biri olması en az olasıdır?

A) Tamoksifen
B) Raloksifen
C) Denosumab
D) Anastrozol
E) Eksemestan

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

MASTEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

Erken Komplikasyonlar

- Seroma en sık komplikasyondur.
- Pnömotoraks, enfeksiyon, cilt fleplerinde nekroz gelişebilir.

Sinir lezyonları	
N. thoracicus longus	• M. serratus anterior'un siniridir. • **Kesilirse kanat scapula** (winged scapula, scapula alata) gelişir; omuzun hiperabdüksiyonu zayıflar.
N. thoracodorsalis	• **M. latissimus dorsi'nin siniridir.** • Kesilirse kolun **adduksiyon** ve **iç rotasyonu zayıflar.**
N. intercostobrachialis	• İkinci interkostal sinirin lateral dalıdır. • Aksilla disseksiyonu sırasında yanlışlıkla kesilmesi **kol ve aksillanın üst, medyal bölgelerinde duyu kaybına** yol açar.

Geç Komplikasyonlar

Lenfödem

- Modifiye radikal mastektomi sonrasında yaklaşık olarak % 20 oranında gelişir. Radyoterapi de eklenirse oran %50-60'ı bulur.
- **Stewart-Treves sendromu;** genellikle kadın hastalarda mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrası gelişen lenf ödemle ilişkili lenfanjiyosarkomdur.

Klinik Bilimler 170. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 112

- **Cerrahi tedavinin amacı;** lokal kontrolü sağlamaktır.
- **Hormon tedavisi ve kemoterapinin amacı;** okkült metastazları kontrol altına almak, nüksü azaltmak ve sağkalımı arttırmaktır.

Hormon Tedavisi

- Östrojen (ER) reseptörü pozitif ise tümör hormon tedavisine daha iyi cevap verir.

Tamoksifen

- **Selektif östrojen reseptör düzenleyicisidir. Zayıf östrojen agonistidir.** ER / PR pozitif **premenopozal meme kanserlerinde ilk seçenektir**.
- **Tamoksifen tedavisinin yan etkileri** sıcak basması, sıvı retansiyonu ve daha az olasılıkla tromboemboli, **endometrium kanseri** ve katarakt oluşumudur.

Aromataz inhibitörleri

- Yeni geliştirilen selektif aromataz inhibitörleri (**letrozol, anastrozol, ekzemestan**) meme kanserinin adjuvan tedavisinde postmenopozal hastalarda kullanılabilir. Günümüzde **postmenopozal kadınların adjuvan tedavisinde ilk seçenek** olarak tercih edilmektedir.

Kemoterapi

- Cerrahi sonrası kemoterapi, meme kanserinin cerrahi eradikasyonundan sonra hastalığın klinik olarak saptanamayan **uzak depozitlerini ortadan kaldırma** umuduyla sitotoksik ilaçların verilmesidir.
- HER-2-pozitif meme kanserlerinde kemoterapi kombinasyonlarına **trastuzumab veya pertuzumab** da eklenmektedir.

Kemoterapi alması gereken hastalar

- ✓ **Koltuk altı lenf düğümleri tutulmuş hastalar**
- ✓ Koltuk altı lenf düğümleri (-) olsa dahi aşağıdaki **kötü prognostik (yüksek risk) göstergelerden birisini taşıyanlar:**
  - Tümör çapı > 1-2 cm
  - Kötü histolojik ve nükleer grade
  - Hormon reseptörleri (-)
  - Bazı onkogenler; ör: erb-B2 (HER-2 neu)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 170

170.Aşağıdakilerden hangisinin meme kanseri kemoprevensiyonunda kullanılabilecek ajanlardan biri olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Tamoksifen
B) Raloksifen
C) Denosumab
D) Anastrozol
E) Eksemestan

Doğru Cevap:C

Duktal Karsinoma In Situ (DCIS)

- Yeni tanı meme kanserlerinin yaklaşık olarak **%20'si DCIS**'dir. **İntraduktal karsinom** olarak da isimlendirilir. Mamografi bulgusu **mikrokalsifikasyon kümesi**dir. Çoğu DCIS mamografilerde mikrokalsifikasyon kümesi olarak, palpabl kitle olmadan tespit edilir. Nadiren kitle veya meme başı akıntısı ile de başvurabilirler.
- DCIS'nin patolojik ana bulgusu; **kanser hücrelerinin duktusların içinde kalması ve bazal membranı aşmamasıdır.**
- DCIS, LCIS'ye göre daha heterojendir ve patologlara göre **mikropapiller, papiller, solid, kribriform ve komedo** olmak üzere 5 tipi vardır. DCIS'nin **papiller** ve **kribriform** tipleri genellikle düşük gradeli lezyonlardır ve invaziv kansere geçişleri uzun sürebilir. DCIS'nin **solid** ve **komedo** tipleri genellikle yüksek gradeli lezyonlardır. Komedo tipi özelikleri; yüksek nükleer grade, multisentrisite, mikroinvazyon, agresif biyolojik davranış olarak sayılabilir.
- DCIS'de **tedavi seçimini belirleyen faktörler;** hastalığın memede **yaygınlığı, ER durumu, histolojik grade, mikroinvazyon varlığı, hastanın yaşı** ve **hastanın tedavi tercihi** olarak sayılabilir. DCIS için cerrahi seçenekler **invaziv meme kanseriyle benzerdir.**
- Genellikle **meme koruyucu cerrahi (MKC)** ile tedavi edilir. MKC **yerel eksizyon, sentinel lenf düğümü biyopsisi ve sonrasında radyoterapi** olarak özetlenebilir. En az 2 mm.lik temiz cerrahi sınır gerekir. **Lokal nüks riski yaklaşık** %1–2 / yıldır.
- **Mastektomi** gereken hastalar invaziv kanserdeki gibidir. Lezyon **büyük**se veya **multisentrik**se, negatif cerrahi sınır elde edilemiyorsa, hasta **radyoterapi istemiyor** veya radyoterapi için uygun değilse, meme boyutu ve tümör / meme oranı küçükse, ve genetik risk yüksekse (örn. BRCA mutantı) mastektomi uygun olur. Mastektomi yapılan DCİS'li hastalarda **sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB),** yapmak gerekir; çünkü bu hastaların mastektomi materyalinin ayrıntılı patolojik incelemesinde, %20-30 kadarında invaziv kanser bulunur. Mastektomi sırasında SLNB yapılmazsa, mastektomi sonrasında bir daha mümkün olmaz. **Mastektomi sonrası lokal nüks %1-2 ömür boyudur.** MKC ile mastektomi hastalarında sağkalım farkı yoktur.
- Sadece seçilmiş hastalarda (düşük riskli, küçük odaklı) hastalarda radyoterapi eklenmeden yerel eksizyon yapılabilir. **Radyoterapi eklenmediğinde nüks riski biraz daha yüksektir.**

Van Nuys Prognostik İndeksi (VNPI)				
Puan	Yaş	Boyut (mm)	Histolojik grade	Cerrahi sınır (mm)
1	>60	≤15 mm	Grade 1-2 nekroz yok	≥ 10 mm
2	40-60	16-40 mm	Grade 1-2 nekroz var	1- 9 mm
3	<40	>40 mm	Grade 3	<1 mm

Toplam skor
4-6 arasında → Düşük riskli **radyoterapisiz meme koruyucu cerrahi** önerilir.
7-9 arasında → Orta riskli **radyoterapili meme koruyucu cerrahi** önerilir.
10-12 arasında → Yüksek riskli **mastektomi** önerilir.

Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS)

- **LCIS**, meme kanseri gelişimi için bir **risk faktörü** olarak görülür. LCIS, normal lobülün şeklini koruması ve asinilerin genişleyip hücrelerle dolmasıyla karakterizedir. Benign meme hastalıkları için yapılan biyopsilerin %3.6'sında LCIS bulunur. **LCIS'li hastalarda meme kanseri gelişme riski 7 kat artmıştır;** bu hastalarda daha sonra gelişen

Klinik Bilimler 170. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 104

- LCIS tanısı alan hastaların çoğunda, **yakın izlem, yüksek risk grubuna özgü tarama ve kemoprevansiyondan (tamoksifen, raloksifen veya arimidex) oluşan konzervatif bir yaklaşım** tercih edilir. Bazı hastalar ise riski azaltmak amacıyla **profilaktik mastektomiyi** tercih edebilir.
- LCIS sadece kadınlarda görülür. Ortalama tanı yaşı 44-47'dir. (perimenopozal)
- Genellikle insidental saptanır. **Radyolojik bulgusu genellikle yok**tur. Hormon reseptör pozitifliği belirgindir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 170

170.Aşağıdakilerden hangisinin meme kanseri kemoprevensiyonunda kullanılabilecek ajanlardan biri olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Tamoksifen
B) Raloksifen
C) Denosumab
D) Anastrozol
E) Eksemestan

Doğru Cevap:C

İlaçlar:

- **Teriparatid**
- **Abaloparatid**
- **Natpara (Rekombinant insan PTH)**

Yan Etkiler:

- Nefrolitiazis
- Ürik asid artışı

KALSİYUMA DUYARLI MİMETİKLER [(KALSİMİMETİKLER-SİNAKALSET) (ORAL) , ETELKALSET (İV)]

Etki Mekanizması:

- Paratiroid bezinde, kalsiyuma duyarlı reseptörleri (calcium-sensing receptor-CaSR) aktive ederek, PTH salgılanmasını inhibe ederler.

Tedavide Kullanım:

- Sekonder hiperparatiroidi
- Paratiroid kanseri

İlaç etkileşimleri:

- Kalsiyum homeostazını etkileyen ve emilimi bozan ilaçlar (D vitamini analoglaı, fosfat bağlayıcılar, bifosfonatlar, kalsitonin, glukokortikoidler galyum, sisplatin)

OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

İlaçlar	Önemli özellikler
Bisfosfonatlar: ➢ Etidronat (oral) **(en zayıf)** ➢ Alendronat (oral) ➢ Pamidronat (parenteral) ➢ Risedronat (oral) **(en potent)** ➢ İbandronat (oral) ➢ Tiludronat (oral) ➢ Zolendronat (parenteral): **(en potent)**	• Kemik mineralizasyonunu inhibe etmedikleri dozlarda kemik rezorpsiyonunu yeterince baskılama gücüne sahiptir • **Osteoklastları** etkileyerek kemik **rezorbsiyonunu inhibe** ederler. • **Doku yarı ömürleri çok uzundur (alendronatın vücutta kalış süresi 11.9** yıl). • Kontrendikasyonları: **Peptik ülser, reflü özofajit** • Kemik metastazlarının tedavisinde de kullanılır.
Raloksifen	• **Selektif östrojen reseptör modülatörü**dür. • Kemikte östrojen agonisti • Postmenopozal kullanım
D vitamini (Eldecalcitiol, 1,25 $(OH)_2D$	Eldecalcitiol: Serum kalsiyumunu minimal etkileyen yeni D vitamini preparatıdır.
Florid	
Kalsitonin	
Teriparatid (SC) / Abaloparatid (SC) /	**Paratiroid hormonun rekombinan formu olan, yeni kemik oluşumunu en fazla**
Denosumab (SC) 	• Osteoprotegerine benzer, **RANKL antagonisti** (İnsan monoklonal antikoru) • Osteoklast oluşumunu engeller. RANK : NF-KB'yi aktive edici reseptör RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) Osteoklastları aktive eden, osteoklast farklılaşma faktörü ligandıdır.
Tiazid diüretikler • Hidroklorotiazid	• Hiperkalsiürisi bulunan hastalarda böbreklerden Ca itrahını azaltır ve kemik kaybını engellerler.
Kalsiyum	• Yaşlılıkta kullanım
Romosozumab (SC) / Blosozumab	WNT sinyal yolağını aktive eder. Anti-sklerostin etkili yeni osteoporoz ilacıdır. Kemik yıkımını baskılar. Kemik yapımını arttırır. MI ve stroke geçirenlerde kontrendikedir.

Klinik Bilimler 170. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 213

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 170

170.Aşağıdakilerden hangisinin meme kanseri kemoprevensiyonunda kullanılabilecek ajanlardan biri olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Tamoksifen
B) Raloksifen
C) Denosumab
D) Anastrozol
E) Eksemestan

Doğru Cevap:C

Notumuz yanlış olan seçenekleri tek tek eletiyor...

- **Ibritumomab tiuksetan:** **CD20**'yi hedef alan monoklonal antikordur. **Yitrium 90** içerir. **Folliküler B hücreli lenfoma** tedavisinde kullanılır. (Tositumumab da radyoaktif iyot ile işaretlenen anti-CD20'dir.
- **Capromab pendetide:** **PSA**'yı hedef alan monoklonal antikordur. **Prostat kanseri**nin takibinde kullanılır.
- **Famtrastuzumab-Derukstecan:** HER2'e bağlanır. Metastatik HER2 pozitif meme kanseri ve mide kanserinde kullanılır.
- **Belantamab-Mafodotin:** B hücre maturasyon antijen (BCMA)'e bağlanır. Refraktör multipl myelomda kullanılır.
- **Sacituzumab-Govitecan:** Trop-2'e bağlanır. Metastatik triple negatif meme kanseri ve metastatik ürotelyal kanser tedavisinde kullanılır.
- **Tagraksofusp:** Sitokin-sitotoksin konjugatı. Zayıflatılmış difteri toksini ve IL-3 kombinasyonudur. IL-3 reseptörü (CD123)'ü çok fazla eksprese eden ALL, AML, hairy cell lösemi ve Hodgkin lenfoma'da kullanılır.

CAR (KIMERIK ANTIJEN RESEPTÖR) - T HÜCRE TEDAVİSİ

- **Aksikabtagen silolusel ve Tisagenlesilusel; CD19** eksprese eden **tümör hücrelerine bağlanmaları için** genetik olarak **modifiye edilmiş T hücreleridir**. Labaratuvar koşullarında üretildikten sonra aynı hastaya geri infüze edilirler. Refrakter büyük **B hücreli lenfoma** ve B hücreli **akut lenfoblastik lösemi** tedavisinde kullanılırlar. Tedavi sırasında proinflamatuar sitokinlerin (IL6, IL15...) artışına bağlı olarak **sitokin fırtınası** meydana gelebilir. Bu durumda **tosilizumab** kullanılabilir.
- Idecabtagene vicleucel ve Lifileucel

COVID-19 AŞILARI

- Covid-19 virüsüne karşı üretilen antikorlar, virüsün bütün proteinlerini hedef alır. Ancak koruyucu antikorlar daha çok virüsün spike proteinlerini hedef alarak çalışır. Aşıların etkisi zamanla azaldığı için ilk dozdan 5-8 ay sonra ikinci (booster) dozun yapılması gerekir.
- **mRNA Aşısı: Pfizer/BioNTech, Moderna ve CureVac aşıları.** Spike proteinlerinin mRNA kodlarının vücut içerisine enjekte edilmesi ile çalışır. Böylece bu mRNA ile spike proteinleri üretilir ve vücudun bunlara karşı immun reaksiyon vermesi amaçlanır. 21 gün aralıkla 2 doz yapılır.
- **Adenovirüs Aşıları: Oxford/AstraZeneca, The Johnson & Johnson ve The Gamelaya aşıları.** Adenovirüsleri bir taşıyıcı olarak kullanarak spike proteinlerinin kodunu taşıyan dsDNA'lar vücut içerisine enjekte ediliir. 12 hafta aralıkla iki doz yapılır.
- **Nanopartikül Aşısı: The Novavax aşısı.** Sentetik spike proteini taşıyan naopartiküller aşı ile vücut içerisine verilir. 21 gün aralıkla iki doz yapılır.

Klinik Bilimler 170. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 405

MEME KANSERİ TEDAVİSİ

- **Aromataz enzim inhibitörleri** (anastrazol, fadrozol, letrozole, eksemestan, formestan, aminoglutetimid)
- **SERM** (tamoksifen, toremifen)
- **Tam östrojen reseptör antagonisti** (fulvestrant)
- **GnRH antagonisti, yüksek doz GnRH analoğu** (goserelin, buserelin)
- **Her2 Neu inhibitörleri** (trastuzumab, trastuzumab emtansin, pertuzumab, lapatinib, neratinib, margetuksimab)
- **Tucatinib,** selektif HER2 tirozin kinaz inhibitörü. HER1 inhibisyonu minimaldir. Tucatinib, beyin metastazı olan hastalar da dahil olmak üzere, HER2 pozitif metastatik meme kanserli hastalarda etkilidir.
- **Siklin bağımlı kinaz (CDK 4/6) inhibitörleri:** Palbosiklib, abemasiklib, ribosiklib (östrojen reseptörü pozitif, Her2Neu negatif olana verilir).
- **Alpelisib: Fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI3K) inhibitörü** (östrojen reseptörü pozitif, Her2Neu negatif olana verilir).
- **Mikrotübül inhibitörü** (iksabepilon, eribulin)
- **Triple negatif meme kanseri tedavisi** (paklitaksel, dokataksel, sisplatin)
- Doksorubisin, epirubisin, mitoksantron, siklofosfamid, kapesitabin

KOLOREKTAL KANSER TEDAVİSİ

- **5-Fluorourasil, Kapesitabin ve TAS-102** (pirimidin antimetabolitleri)
- **Oksaliplatin** (alkilleyici)
- **İrinotekan** (topoizomeraz 1 inhibisyonu)
- **Anti-EGRF:** Setuksimab, Panitumumab (K-RAS mutasyonu olmayanlarda (wild tip) kullanılırlar).
- **Anti-VEGF:** Bevacizumab, Ramucirumab. (K-RAS mutasyonu hem olan da hem de olmayanda (wild tip) kullanılırlar).
- **Rekombinant füzyon proteini yapısında anti VEGF:** Ziv-Aflibercept, Aflibersept
- **Multikinaz inhibitörü:** Regorafenib

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 170

170.Aşağıdakilerden hangisinin meme kanseri kemoprevensiyonunda kullanılabilecek ajanlardan biri olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Tamoksifen
B) Raloksifen
C) Denosumab
D) Anastrozol
E) Eksemestan

Doğru Cevap:C

☑ Bu aktivasyon sonucu beklenen yan etki ise **otoimmün olaylarda** artıştır (immün ilişkili kolit, hepatit, hipofizit, nefrit, tiroidit vb)

☑ **İmmün kontrol noktaları (immün checkpoint) inhibitörleri**

- **CTLA4 blokajı**
  - ✓ **Anti CTLA 4 antikorlar** (İpilimumab, Tremelimumab)
    - ➢ **Metastatik malign melanom** tedavisinde kullanılırlar.
- **PD-1 ve PD-L1 blokajı**
  - ✓ **Anti PD-1 antikorlar** (Nivolumab, Pembrolizumab, Dostarlimab, Cemiplimab)
  - ✓ **Anti PD-L1 antikorlar** (Atezolizumab, Durvalumab)
  - ✓ Bu ilaçlar bir çok kanser tedavisinde kullanılırlar.
- **LAG3 blokajı**
  - ✓ Anti LAG3 (**Relatlimab**)
  - ✓ Metastatik malign melanomda kullanılır

Klinik Bilimler 170. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 073

☑ **Tamoksifen**

- Selektif östrojen reseptör modülatörüdür **(SERM)**. Hormon reseptörleri (+) meme kanseri tedavisinde kullanılır.
- Memede **antiöstrojenik**, endometriumda **östrojenik** etkilidir
- **Yan etkileri:**
  - ✓ Sıcak basması (en sık)
  - ✓ Endometriyal hiperplazi ve endometrium kanseri
  - ✓ Vajinal kuruluk, vajinal kanama
  - ✓ Tromboembolik olaylar
  - ✓ Premenapozal kadınlarda kemik dansitesinde **azalma** (Postmenapozal hastada kemik dansitesinde **artma**)

☑ **Fulvestrant**

- Tamoksifenin aksine, agonistik etkisi olmayan affinitesi yüksek **östrojen reseptör antagonistidir.**
- Hormon reseptörü (+), meme kanseri tedavisinde kullanılır.

☑ **Aromataz inhibitörleri**

- Hormon reseptörü (+), postmenapozal meme kanserinde başlıca 3 çeşit aromataz inhibitörü kullanılmaktadır:
  - ✓ **Ekzemestan (steroidal)**
  - ✓ **Anastrazol ve letrozol (nonsteroidal)**
    - ➢ Adrenal androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek serum östrojen düzeyini baskılarlar.
    - ➢ Hiperlipidemi, kas-eklem ağrılarına ve **osteporoza** neden olabilirler.

☑ **Bikalutamid, Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid**

- Androjen reseptörüne bağlanarak androjen duyarlı prostat kanseri hücrelerinde androjenin etkisini engelleyen bir ajandır.
- Sıcak basması, libidoda azalma, impotans, jinekomastiye neden olabilirler.

☑ **Abirateron asetat**

- Testis, adrenal ve prostat tümör dokusunda aktif olan 17 alfa hidroksilaz, 20-liyaz **(CYP17)'ın spesifik inhibitörüdür.**
- **Metastatik prostat kanserinin** tedavisinde kullanılır.
- **Hipertansiyon** ve **hipokalemi** yapabilir.
- **Adrenal yetmezliğe** neden olabilir. Bu sebeple glukokortikoid ile birlikte verilir.

☑ **Leuprolid asetat ve Goserelin asetat**

- Uzun etkili **LHRH analogları**dır. Down regülasyon ile LHRH salınımını baskılar. Kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron üretimini azaltır.
- Prostat kanserinde ve premenapozal hormon reseptörleri pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 170

170.Aşağıdakilerden hangisinin meme kanseri kemoprevensiyonunda kullanılabilecek ajanlardan biri olması en az olasıdır?

A) Tamoksifen
B) Raloksifen
C) Denosumab
D) Anastrozol
E) Eksemestan

Doğru Cevap:C

Bifosfonatlar (Alendronat, Risedronat, İbandronat, Zoledronat)

- Bifosfonatlar, **pirofosfat analoğudur** ve kemik matriksi içerisine girerek hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar.
- Özellikle osteoklast fonksiyonunu bozarlar ve osteoklast sayısını azaltırlar **(apoptozu indükleyerek).**
- **Bifosfonat yan etkileri**
  - ✓ Tüm bifosfonatlar **kas-iskelet ve eklem ağrısı** yapabilirler.
  - ✓ IV zoledronat infüzyonu sonrasında **akut faz reaksiyonu semptomları** (ateş, miyalji, baş ağrısı, kırgınlık vb.) ortaya çıkar.
  - ✓ Tüm oral bifosfonatlar **özofageal irritasyon ve özofajit** yapabilir.
    - ➢ Özofageal boşalması yeterli olmayan hastalarda ve striktür varlığında kontrendikedir.
    - ➢ İlaç bol su ile alınmalı ve ilaç aldıktan yarım saat sonraya kadar dik postürde kalınmalıdır.
  - ✓ **Renal toksisite** potansiyeli mevcuttur (GFR < 30-35 mL/dakika kontrendike)
  - ✓ **Hipokalsemi** gelişebilir.
  - ✓ **Çene osteonekrozu (BRONJ)**
  - ✓ **Atipik femur kırığı** (> 5-10 yıl kullanım)

Kalsitonin

- Kalsitonin osteoklast üzerindeki reseptörüne direk bağlanarak osteoklast aktivitesini bloke eder.

Klinik Bilimler 170. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 331

Denosumab

- **RANK Liganda** karşı geliştirilen monoklonal antikordur.
- Osteoklast gelişim ve aktivitesi üzerinde inhibitör etkilidir.
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez.
- Bifosfonatlara benzer şekilde **çene osteonekrozu ve atipik femur kırığı** oluşturabilir.

Teriparatid

- **PTH analoğudur.**
- **Ağrılı vertebral osteoporotik kırıkları** olan hastalarda kullanılır.
- Teriparatid **osteoblast aktivitesi** üzerine direk etkilidir (anabolik etki).
- **Hiperkalsemiye** neden olabilir.
- Osteosarkom gelişme riskini arttırır. Bu nedenle;
  - ✓ **Maksimum tedavi süresi 2 sene** olarak sınırlandırılmıştır.
  - ✓ **Osteosarkom gelişme riskini arttıran durumlarda** (Paget hastalığı, radyoterapi vb) kontraendikedir.

Abaloparatid

- İnsan **PTH ilişkili peptidin** (PTHrP) sentetik analoğudur.
- **Teriparatid ile karşılaştırıldığında;** benzer kemik yapım uyarımı, daha az kemik rezorpsiyonu sağlar.

Romosozumab

- **Sklerostin**'e karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur.
- Kemik yapımında **artma** ve yıkımında **azalma** oluşturur.

Odanacatib

- **Katepsin K** inhibitörüdür, osteoklastların **kemik rezorpsiyonunu** engeller.
- **İnme** riskini arttırdığı için üretimi durdurulmuştur.

Stronsiyum ranelat

- Esasen **antirezorbtif** etkilidir.
- Kemik mineral yoğunluğunu arttırır (muhtemelen kendi birikimi ile ilişkilidir)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 171

171.Hiperparatiroidi-jaw tümör (HPT-JT) sendromu tanısında aşağıdaki genetik mutasyonlardan hangisinin görülmesi en olasıdır?

A) CDKN1B
B) CHEK2
C) CDC73
D) RET
E) MEN1

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

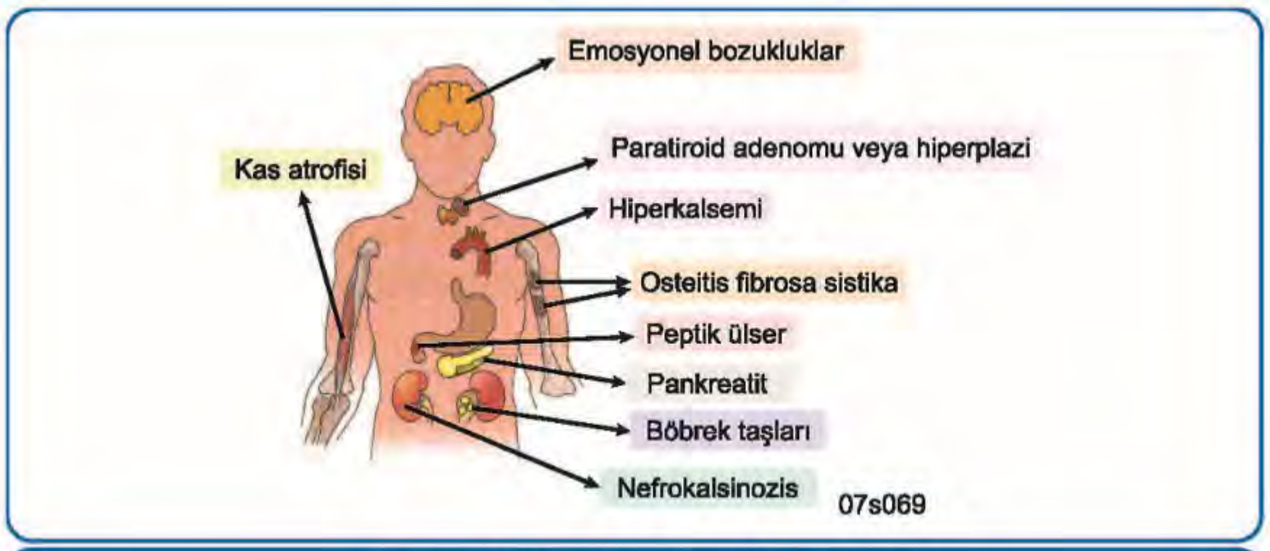
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- Hiperplazi ya da karsinomla da olabilir. Sporadik adenomlarda **siklin D1** ve **MEN1** mutasyonlarının rolü vardır. Yüksek PTH artmış kemik rezorpsiyonu, böbrek hastalığı ve hiperkalsemi yapar.
- **Morfoloji:**
  - Adenomlar en sık **chief** hücrelerden köken alır. Çevrede komprese paratiroid dokusu görülür.
  - Normal paratiroid parankiminden farklı olarak yağ dokusu içermez.
  - Primer hiperplazi MEN I - II ve MEN IV ya da sporadik olarak görülebilir. Tüm paratiroidler bir oranda büyümüştür. En sık **chief hücre** hiperplazisi görülür. **Hiperplazilerde de lezyonda yağ dokusu izlenmez. Adenomlar**

Klinik Bilimler 171. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 332

  - Paratiroid karsinomlarında CDC73 mutasyonu izlenirken, adenomlarda bu mutasyon nadirdir. Bu mutasyon ayrıca Hiperparatiroidizm çene tümörü sendromunda da izlenir.
  - Diğer organ değişiklikleri özellikle iskelet sistemi ya da böbreği ilgilendirir. Kemiklerde osteoklastlar belirginleşir, kemik matriksini eritip kalsiyumu salar. Kemik rezorpsiyonuna artmış osteoblastik aktivite de eşlik eder ve yeni trabekül formasyonları olur. Kemik rezorbsiyonu en çok uzun kemiklerin metafizinde olur. Hiperparatiroidizmdeki artmış osteoklastik aktivite kortikal kemiği medüller kemikten daha şiddetli etkiler.
  - Daha ağır vakalarda korteks incelmiş, medullada kanama, fibrozis ve kistik formasyonlar oluşmuştur **(osteoitis fibrosa cystica).** Birikmiş osteoklastlar, kanama ve reaktif dev hücreler, **brown tümö**r adı verilen yalancı bir tümör görüntüsü oluştururlar.
  - Böbreklerde taş oluşumu, interstisyel dokuda ve tübüllerde kalsifikasyon görülebilir. Bu metastatik kalsifikasyon; mide, akciğer, miyokard ve damarda da izlenebilir.

- Paratiroid hiperplazisinde 4 gland büyümüştür.
- Paratiroid adenomunda tek gland büyür, diğerleri normaldir.
- Paratiroid kanserinde kriter invazyon veya metastazdır.
- Normal paratiroid yağ dokusu içerir. Adenom, hiperplazi veya kanserde yağ dokusu azalmıştır.



Hiperparatiroidizmin Majör Klinik Bulguları

- **Klinik Özellikler:**
  - En sık bulgusu serum serbest kalsiyumunun artmasıdır. Hipofosfatemi ve idrarda kalsiyum ve fosfat atılımı görülür. Eğer sekonder böbrek hastalığı varsa kan fosfat düzeyleri normal olabilir. Primer hiperparatiroidili hastalarda PTH seviyeleri çok yüksekken, paratiroid dışı nedenlerde düşüktür. Ektopik PTH related protein üretimi yapan paratiroid dışı tümörleri dışlamak için PTH ve PTHrP, radioimmünoassay yöntemlerle ayrılabilir.
- **Diğer bulgular:**
  - GİS bulguları, kabızlık, bulantı, peptik ülser, pankreatit, safra taşları
  - SSS değişiklikleri, depresyon, uyuşukluk, felç
  - Kaslarda zayıflık ve hipotoni

İLGİLİ NOTLAR

Hiperparatiroidi-jaw tümör (HPT-JT) sendromu soru gelen bir konudan böylesine **kapı gibi referans** vermek her **babayiğidin harcı değil.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172. Otuz beş yaşındaki kadın hasta boynunda başlayan ağrı ve ateş nedeniyle başvuruyor. Öyküsünden yakın zamanda viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde her iki tiroid lobu büyümüş, ağrılı ve sert olarak palpe ediliyor. Tetkiklerinde serum T4, tiroglobulin (Tg) ve sedimentasyon seviyesi yüksek bulunuyor. Hasta başlanılan prednizon tedavisine semptomatik olarak hızlı ve olumlu yanıt veriyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Granülomatöz tiroidit
B) Riedel tiroiditi
C) Kronik lenfositik tiroidit
D) Tiroid lenfoması
E) Akut süpüratif tiroidit

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

TİROİD BEZİNİN İNFLAMATUVAR HASTALIKLARI (TİROİDİTLER)

- Tiroiditler tiroidin inflamatuvar hastalıkları olup, akut, subakut ve kronik olmak üzere sınıflandırılabilirler.

AKUT SÜPÜRATİF TİROİDİT

- **Erişkinlerde en nadir** görülen tiroiddittir. **Çocuklarda** daha sık görülür. En yaygın organizmalar arasında **Staphylococcus** ve **Streptococcus** türleri bulunur. Tedavi, **uygun spektrumlu antibiyotiklerin** yanı sıra tanımlanmış apselerin **perkütan drenajından** oluşur.

Klinik Bilimler 172. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 124

- **Diğer isimleri:** de Quervain, granülomatöz, dev hücreli tiroiddittir.
- Subakut tiroidit **ağrılı** veya **ağrısız formlarda** gelişebilir.

Ağrılı Subakut Tiroidit

- Kadınlarda daha sıktır. Kesin nedeni belli değildir.
- **Ağrılı form viral orijinlidir**, postviral inflamatuvar cevap ile ilişkili olabilir (**HLAB35** doku tipi ile ilişkili). **Ağrılı subakut tiroidit 30-40 yaş kadınl**arda sıktır. Öncesinde sıklıkla **üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü** vardır.
- Ani ya da kademeli artış gösteren **boyun ağrısı ile karakterizedir. Tiroid büyümüş, hassas** ve **sert**tir.
- **Hastalık klasik olarak dört aşama**da seyir gösterir. **İlk aşama** tahrip olan foliküllerden açığa çıkan tiroid hormonuna bağlı **tirotoksikoz** gelişir. Daha sonra **ötiroid dönem** gelir.
- **Hipotiroidi %20-30 hastada görülür.**
- **Son aşama ötiroid** dönemdir. Hastaların %90'dan fazlası sonunda tekrar ötiroid olur.
- Erken dönemde T3, T4 yüksek, TSH baskılanmıştır. **Eritrosit sedimentasyon hızı > 100 mm/saat'tir. Tirotoksik** ancak **RAIU düşük**tür.
- **Tedavi:** Kendi kendini sınırlar. Semptomatik tedavi yapılır. Aspirin ve nonsteroid anti-inflamatuvarlar, steroid, beta bloker kullanılır.

Ağrısız Subakut Tiroidit

- Otoimmün kökenli olduğu düşünülür. **Sporadik olarak veya doğum sonrası** dönemde, tipik olarak doğumdan 6 hafta sonra gelişir. Hastalar gebelik erken döneminde anti TPO antikorları yüksek olan kadınlardır. Kadınlarda daha sıktır; genellikle 30-60 yaş arasında karşılaşılır. Laboratuvar testleri ve RAIU, normal ESR hariç ağrılı tiroidit gibidir. Klinik de ağrılı tiroidite benzer. Semptomatik hastalarda **beta blokörler** ve **tiroid hormon replasmanı** yapılır.

HASHİMOTO TİROİDİTİ (LENFOSİTİK TİROİDİT)

- Kronik lenfositik veya otoimmün tiroidit diğer adlarıdır. **En sık tiroiddittir.**
- **Hipotiroidinin en sık nedenidir.** Tiroid antijenlerine özgü CD+4 (helper) lenfositlerin aktivasyonu ile başlayan otoimmün bir hastalıktır.
- Hipotiroidinin nedeni tirositlerin sitotoksik T hücreleri tarafından tahrip edilmesi ve **otoantikorların TSH reseptörlerini bloke etmesidir. Tg (%60), TPO (%95) ve TSH-R (tirod stimule edici hormon reseptör) (%60)** olmak üzere üç esas antijene yönelik olarak antikorlar oluşur. **Artmış iyot alımı, interferon-alfa, lityum** ve **amiodaron** gibi ilaçların verilmesi ile de ilişkilidir. Ayrıca **genetik yatkınlığı** destekleyen kanıtlar da vardır.
- **Kadınlarda 10 kat fazla** görülür. Hastalar genellikle **30-50 yaş** arasındadır.
- Tiroid sıklıkla simetrik olarak büyümüş, soluk ve yarı serttir.

Patoloji

- Tiroidde **diffüz lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu** vardır. Tiroid folliküleri kolloid miktarı azalmış ve normalden küçüktür. **Hücreler arası fibröz doku artmıştır.**
- Bol miktarda eozinofilik, granüler sitoplazma ile karakterize onkositik **(Hürthle / Askenazy) hücreleri** tanı koydurucudur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172. Otuz beş yaşındaki kadın hasta boynunda başlayan ağrı ve ateş nedeniyle başvuruyor. Öyküsünden yakın zamanda viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde her iki tiroid lobu büyümüş, ağrılı ve sert olarak palpe ediliyor. Tetkiklerinde serum T4, tiroglobulin (Tg) ve sedimentasyon seviyesi yüksek bulunuyor. Hasta başlanılan prednizon tedavisine semptomatik olarak hızlı ve olumlu yanıt veriyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Granülomatöz tiroidit
B) Riedel tiroiditi
C) Kronik lenfositik tiroidit
D) Tiroid lenfoması
E) Akut süpüratif tiroidit

Doğru Cevap: A

TİROİDİTLER

Tiroiditlerin Nedenleri		
Akut • Bakteriyel enfeksiyon: Stafilokok, Streptokok, Enterobakter • Mantar enfeksiyonları: Aspergillus, Candida, Pneumocystis jiroveci • ^{131}I tedavisi sonrası radyasyon tiroiditi • Amiodaron (subakut ya da kronik tiroidit de yapabilir)	**Subakut** • Viral tiroidit / De Quarvein tiroiditi (Subakut granülomatöz tiroidit) • Postpartum/Sessiz tiroidit (Subakut lenfositik tiroidit) • Mikobakteriyel enfeksiyon • İlaca bağlı (interferon, amiodaron)	**Kronik** • **Otoimmünite:** Hashimoto tiroiditi, atrofik tiroidit, • Reidel tiroiditi • **Parazitik tiroidit:** Ekinokokkoz, Strongyloidoz, Sistiserkoz • **Travmatik:** Palpasyon sonrası

☑ **Akut Enfeksiyöz Tiroidit:**

- Çocuk ve gençlerde **piriform sinüs**, yaşlılarda ise **uzun süreli guatr ve tiroid kanseri** en önemli risk faktörleridir.
- Çok farklı türde etkenler görülebilir: Staphylococcus, Pneumococcus, Salmonella vb.

Klinik Bilimler 172. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 320

- …n görülebilir. Ateş yüksekli…
- …artışı görülür. **Tiroid fon…**
- …enaj da yapılır.

Klinik Bilimler 172. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 320

☑ **Subakut tiroiditler:**

- Subakut tiroiditlerde hastalığın seyri:
  - ✓ **Hipertiroidisiz tirotoksikoz** dönemi
    - ➢ T4 ve T3 yüksek, TSH baskılı
    - ➢ Radyoaktif iyot uptake düşük
  - ✓ **Hipotiroid** dönem
  - ✓ **İyileşme (Ötiroid)** dönemi

Boyunda hassasiyet ve ağrının olduğu tiroiditler

- Akut enfeksiyöz tiroidit
- Subakut granülomatöz tiroidit

	Postpartum/Sessiz tiroidit (Subakut lenfositik tiroidit)	De Quarvein tiroiditi (Subakut granülomatöz tiroidit)
Öykü	Gebelik	Viral ÜSYE
Tiroid	Ağrısız	Ağrılı
Akut faz yanıtı (Sedim / CRP)	N / ↑	↑↑↑
Antiinflamatuar ilaç (NSAİİ/Steroid)	Çoğu zaman gerekmez	Faydalı
Otoantikor (antiTPO, antiTg)	+	Ø
Biyopsi	Lenfositik infiltrasyon	Granülom

***Her ikisinin de tedavisinde; **antitiroid ilaç, radyoaktif iyot ablasyon** veya **cerrahi**nin yeri yoktur.

Tüm tirotoksikozlarda (hipertiroidi, tiroidit, dışardan alım) ortak tedavi: **Beta bloker**

☑ **Hashimoto Tiroiditi (Kronik otoimmün tiroidit, kronik lenfositik tiroidit):**

- **Tiroiditlerin en sık sebebi**dir.
- **Anti TPO** (tiroid peroksidaz), **Anti Tg** (tiroglobülin) antikorları pozitiftir.
- Patolojik olarak tiroid bezi lenfositlerle infiltredir ve yapısı bozulmuştur. Bunun sonucu olarak **USG'de psödonodül görüntüsü** izlenebilir.

  Hashimoto tiroiditinde **nonHogdkin lenfoma** riski artar.

- Hashimoto tiroiditi genellikle **ötiroid guatr** şeklinde klinik verir ve **hipotiroidi** ile seyredebilir. Seyri arasında geçici **tirotoksikoz** atakları (**Hashitoxicosis**) olabilir.
- Hipotiroidizm gelişen hastalarda **levotiroksin** verilir.

  Hashimoto tiroiditi tanısı olan ve **levotiroksin** kullanan bir hastada **tirotoksikoz** gelişmesi durumunda iki olası tanı vardır.
  - **İyatrojenik tirotoksikoz:** Tiroglobülin **düşük**
  - **Haşitoksikoz:** Tiroglobülin **yüksek**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172. Otuz beş yaşındaki kadın hasta boynunda başlayan ağrı ve ateş nedeniyle başvuruyor. Öyküsünden yakın zamanda viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde her iki tiroid lobu büyümüş, ağrılı ve sert olarak palpe ediliyor. Tetkiklerinde serum T4, tiroglobulin (Tg) ve sedimentasyon seviyesi yüksek bulunuyor. Hasta başlanılan prednizon tedavisine semptomatik olarak hızlı ve olumlu yanıt veriyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Granülomatöz tiroidit
B) Riedel tiroiditi
C) Kronik lenfositik tiroidit
D) Tiroid lenfoması
E) Akut süpüratif tiroidit

Doğru Cevap: A

Kadın hasta, ÜSYE öyküsü, tiroid bezinde ağrı ve şişlik, üstüne sedim yüksekliği...

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

TİROİDİTLER

Akut Tiroidit

- ÜSYE'den sonra ortaya çıkar.
- Etkenler stafilokok, streptokok vb. olabilir.
- **Tiroid bezi ağrılı ve şiştir.**

Palpasyon Tiroiditi

- Palpasyona bağlı gelişebilir. Ötiroid hastalarda çoğunlukla insidental olarak bulunur.
- Nonspesifik lenfosit inflamasyonu ve seyrek dev hücre görülür. Disfonksiyon yoktur.

Kronik Lenfositik Tiroidit (Ağrısız-Postpartum Tiroidit)

- **Gebelikte** ortaya çıkabilir.
- İlk dönemlerinde sıklıkla geçici hipertiroidizm atağı olur.
- Hashimotodaki gibi lenfoplazmositer bir inflamasyon ve **germinal merkez**i belirgin lenfoid folliküller görülür.

Klinik Bilimler 172. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 326

Subakut Tiroidit (Granülomatöz/Dev hücreli Tiroidit)

- **De Quervain tiroiditi** olarak da bilinir.
- Tüm tiroiditler gibi **kadınlarda** daha sık görülür.
- Ortalama görülme dönemi 40-50 yaş aralığındadır.
- Sıklıkla **üst solunum yolu enfeksiyonu**nu takip eder ve viral orijinden şüphelenilmektedir (Coxsackie, kabakulak, kızamık, SARS-CoV-2, adenovirüs ve diğer viral enfeksiyonlar)
- Histolojisinde **granülomatöz bir inflamasyon** ve ona eşlik eden **dev hücreler** görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172. Otuz beş yaşındaki kadın hasta boynunda başlayan ağrı ve ateş nedeniyle başvuruyor. Öyküsünden yakın zamanda viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde her iki tiroid lobu büyümüş, ağrılı ve sert olarak palpe ediliyor. Tetkiklerinde serum T4, tiroglobulin (Tg) ve sedimentasyon seviyesi yüksek bulunuyor. Hasta başlanılan prednizon tedavisine semptomatik olarak hızlı ve olumlu yanıt veriyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Granülomatöz tiroidit
B) Riedel tiroiditi
C) Kronik lenfositik tiroidit
D) Tiroid lenfoması
E) Akut süpüratif tiroidit

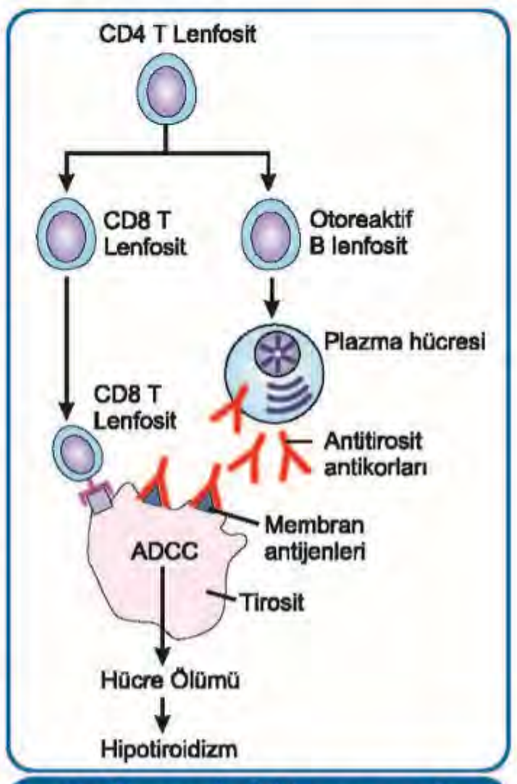
Doğru Cevap: A

Klinik Bilimler 172. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 327

- **Klinik Özellikleri:**
  - Akut başlangıçlıdır.
  - Boyunda **ağrı** ve **şişlik** vardır (tiroid ağrısının en sık nedenidir.)
  - Ateş izlenir. Geçici hipertirodizm görülebilir.
  - Tiroid fonksiyon testleri diğer tiroiditlere benzer.
  - Lökositoz ve **sedimentasyon yüksekliği** görülür.
  - 6-8 hafta içerisinde ötiroid durum sağlanır, hastalığın kendisi iyileşir.

Hashimoto Tiroiditi (Kronik Otoimmün Tiroidit)

- Otoimmün bir hastalıktır.
- Patogenezde **TH1**, **CD8** ve **NK** lenfositler ile **plazma hücreleri**nin aktivasyonu vardır.
- Otoantikorlar **tiroid peroksidaz (mikrozom)** (%95), **tiroglobuline** (%60) ve **TSH reseptörleri**ne karşı gelişir.
- Anti-TSH reseptör antikorları TSH reseptörlerini bloke ederek **hipotiroidizme** neden olur.
- Hashimato tiroiditinde diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artar.
- Sıklıkla **45-65 yaş** arasındaki **kadınlarda** görülür.
- **İyot eksikliği olmayan bölgelerde** hipotiroidinin **en sık** primer nedenidir.
- İmmün regülasyon ile ilişkili **sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4)** ve **protein tirozin fosfataz-22 (PTPN-22)** genlerinin mutasyonları bu hastalığa neden olabilir.
- Kronik lenfositik tiroidit (hashimoto) ve Graves hastalığında **interlökin-2 reseptör alfa zinciri** (IL2RA) mutasyonu görülebilir.
- **Morfoloji**
  - Diffüz ve simetrik olarak büyüme (guatrojenik hipotiroidizm) söz konusudur.
  - Mikroskopide parankimde **yaygın mononükleer inflamasyon** (lenfositler, plazma hücreleri ve **iyi gelişmiş germinal merkezler**) görülür.
  - Foliküller atrofiktir ve **Hurthle hücreleri (Askanazi hücreleri, oksifilik hücre)** denen geniş eozinofilik, granüler sitoplazmalı hücrelerle döşelidir.
  - Kapsülü aşmayan bir **fibrozis** görülebilir.



Hashimato tiroiditi patogenezi
ADCC: antikor bağımlı hücresel sitotoksisite

Hurthle hücreleri onkositik metaplazi denilen değişime güzel bir örnektir. Onkositik metaplazide hücreler geniş pembe sitoplazmalı olurlar. Bunun sebebi mitokondri sayısında artıştır.

- **Klinik Özellikler:**
  - **Ağrısız tiroid bezi büyümesi** ve **hipotiroidizm** ile karakterizedir.
  - Başlangıçta follikül epiteli yıkıma bağlı T3 ve T4 yüksek, TSH baskılanmıştır. Tirotoksikoz bulguları görülebilir.
  - Bu dönemde radyoaktif iyot uptake de azalmıştır.
  - Hipotiroidi geliştikçe T3 ve T4 düşer, TSH artar.
  - Bu hastalarda **ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma (MALTOMA)** riski artmıştır.
  - Takipte **papiller tiroid kanseri** de gelişebilir.

Riedel Tiroiditi

- Tiroidde, çevre dokulara da ilerleyen fibrozis görülür.
- **Tiroid sert ve fiksedir. Sebebi bilinmemektedir.**
- **Retroperitonda, orbitada, mediastende** de tiroiddekine eşlik eden fibrozis görülebilir.
- **Sistemik otoimmün IgG4-ilişkili hastalığın** bulgusu olabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisinin malignleşme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir?

A) Atrofik gastrit
B) Hiperplastik polip
C) Kronik ülser
D) İnflamatuvar polip
E) Hamartomatöz polip

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Mide kanserindeki genetik bozukluklar ve sıklığı		
Bozukluk	**Gen**	**Sıklık (%)**
Delesyon / süpresyon	p53	60-70
	FHIT	60
	APC	50
	DCC	50
	E-kaderin	< 5
Amplifikasyon / fazla ekspresyon	COX-2	70
	HGF / SF	60
	VEGF	50
	c-met	45
	AIB-1	40
	B-katenin	25
	k-sam	20
	Ras	10-15
	c-erb B-2	5-7
Mikrosatellit bozukluk		25-40
DNA anöplodi		60-75

Mide kanseriyle İlişkili Kalıtsal Kanser Sendromları			
Genetik Lokuslar	**Sendrom**	**Mide Kanseri Riski**	**Diğer Kanser Riskleri**
CDH1	Kalıtsal diffüz mide kanseri	%70'e kadar	Lobüler meme
CTNNA1	Kalıtsal diffüz mide kanseri	%57'ye kadar	Lobüler meme
STK11	Peutz-Jeghers sendromu	%29	Meme, GI, pankreas, over, akciğer, jinekoloji
SMAD4, BMPR1A	Juvenil polipozis	%21	Kolon, pankreas, ince bağırsak
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Lynch sendromu	%1 - %13	Kolon, over, uterus, üriner trakt, diğer
APC	Ailevi adenomatoz polipozis	%1-%2	Kolon, duodenum, tiroid
APC promotörü 1B	Mide adenokarsinomu ve mide proksimal polipozis (GAPPS)	%12 - %25	Bilinmiyor, muhtemelen kolon
MUTYH	MUTYH ile ilişkili polipozis	%2	Kolon, duodenum, over, mesane, cilt

Mide kanseri gelişme riskini azaltan faktörler

Klinik Bilimler 174. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 203

Mide kanseri için premalign durumlar

- Adenomatöz ve hiperplastik polip
- **Atrofik gastrit** → Mide kanserlerinin çoğunluğu atrofik gastrit zemininde gelişir (%95)
- Verrüköz gastrit
- İntestinal metaplazi, displazi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisinin malignleşme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir?

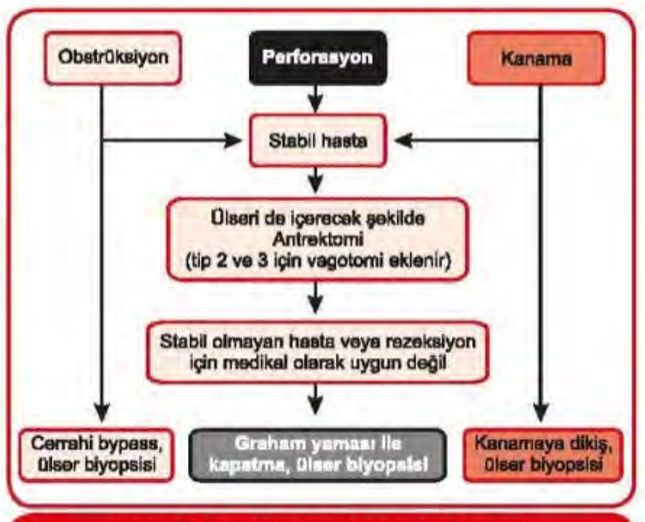
A) Atrofik gastrit
B) Hiperplastik polip
C) Kronik ülser
D) İnflamatuvar polip
E) Hamartomatöz polip

Doğru Cevap:A

- ✓ Tip II ve III ülserlerde rezeksiyona asit azaltmak amacı ile vagotomi eklemek gerekir.
- ✓ Hemodinamik olarak stabil ve kanayan bir mide ülseri için de **parsiyel gastrektomi ve Billroth I veya II rekonstrüksiyon** yapılabilir.

Ameliyat endikasyonları

- Kanserin ekarte edilememesi
- 8-12 hafta medikal tedavi ile ülserde iyileşme olmaması
- Yeterli tedaviye rağmen rekürren ülser gelişmesi
- Komplikasyonların gelişmesi
- Ülserin > 2 cm olması



Komplike gastrik ülser algoritması

	Duodenum ülseri	Mide ülseri
Patofizyoloji	Hiperasidite	Mukoza defans bozukluğu (iskemi)
Kanserle karışma riski	Yok	Var
Ortalama görülme yaşı	Duodenum ülseri < Gastrik ülser (10 yaş)	
Semptomlar	Benzer (Ağrı)	
Komplikasyonlar	Kanama en sık	Kanama en sık
En sık ölüm nedeni	Kanama	
Tedavi	PPI; Helicobacter pylori eradikasyonu	PPI; Helicobacter pylori eradikasyonu + Mukoza sıvayıcı (sukralfat)

Dev gastrik ülserler

- Çapı 2 cm ve daha büyük olan ülserler dev ülserler olarak adlandırılmaktadır.
- Çoğunlukla küçük kurvaturda bulunurlar ve daha küçük ülserlere göre daha yüksek kanser insidansına sahiptirler (%10)

MİDE TÜMÖRLERİ

BENİGN TÜMÖRLER

Klinik Bilimler 174. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 201

Hiperplastik polip

- ✓ **En sık görülen poliptir**. Kronik gastrit zemininde gelişir. Az olmakla birlikte **malignite riski mevcuttur (>2 cm)**.

Adenomatöz polip

- ✓ Hiperplastik poliplerden daha seyrektir. Mide poliplerinin % 10-30'udur.
- ✓ **Tübüler, tübülovillöz ve villöz adenomlar** vardır.
- ✓ Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi zemininde daha sık gelişir. Atipi, metaplazi ve karsinoma in situ odakları olabilir. **Daha çok antrumda** yerleşir.
- ✓ Malignite riski en yüksek olan mide polipleridir. Çap büyüdükçe malignite olasılığı artar; **özellikle 2 cm'nin üzerindeki adenomatöz polipte malignite olasılığı çok yüksektir** (% 20).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisinin malignleşme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir?

A) Atrofik gastrit
B) Hiperplastik polip
C) Kronik ülser
D) İnflamatuvar polip
E) Hamartomatöz polip

Doğru Cevap:A

Referanslarımız hem yanlış seçenekleri elediği gibi, doğru seçeneğe de sağlam bir vurgyu yapıyor :)

202 Klinik Bilimler 174. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 202

Hamartomatöz, inflamatuvar ve heterotopik polipler

✓ Malignite riski yok / çok azdır.

Fundik gland polipleri

- Fundik bez polipleri **sporadik** olarak ve **ailesel adenomatöz polipozu (FAP)** olan bireylerde ortaya çıkar. Glandüler hiperplazi ve azalmış lüminal akım neticesinde ortaya çıktığına inanılan **benign lezyonlardır. PPI kullanımı ile kuvvetli bir birliktelikleri** vardır. **PPI kullanan hastaların 1 yıl sonunda 1/3'ünde görülürler. PPI kullanımına bağlı poliplerde displazi yok denecek kadar** nadirdir. **Familyal adenomatöz polipozisli hastalarda fundik veya gövde sesil polipleri bulunur ve bu poliplerin %40'ında bir dereceye kadar displazi vardır.** Fundik bez polipleri MUTYH ile ilişkili polipozis sendromlarında da görülebilir.
- **Mide adenokarsinomu ve proksimal polipozis sendromu (GAPPS), mide fundusu ve gövdesinin fundik bez polipozisi** ile karakterizedir, klasik olarak proksimal **mideyi kaplayan >100 polip** ile karakterizedir ve **displaziye ve invaziv kansere** ilerleyebilir. Gastroskopi taraması 15 yaşından itibaren yılda bir yapılmalıdır ve risk azaltıcı **total gastrektomi** yaşamın üçüncü on yılında düşünülmelidir.

MALİGN TÜMÖRLER

- Mide malign tümörlerinin % 90-95'i **adenokarsinomdur.**
- **Lenfoma** (%4), malign GİST (%1), karsinoid tümörler midenin diğer malign tümörlerdir.

Adenokarsinom

✓ Kostarika, Rusya, Çin ve Japonya dünyada en yüksek insidansa sahip ülkelerdir.
✓ **Erkeklerde 2 kat sıktır.** İnsidans 60-70 yaşlarda zirveye ulaşır.
✓ Mide kanseri gelişiminde çevresel faktörler ailesel faktörlere göre daha önemlidir. Düşük sosyoekonomik bölgelerde daha yaygındır. A kan grubu olanlarda daha sık görülür.

Etiyoloji

Mide kanseri gelişme riskini artıran faktörler

- Aile hikayesi
- **Düşük yağ ve protein tüketimi**
- Tuzlu et ve balık tüketimi
- Tütsülenmiş tuzlu besinler
- Yüksek nitrat tüketimi
- Yüksek kompleks karbohidrat tüketimi
- Sigara ve alkol
- Buzdolabı yokluğu
- Kötü su kullanımı
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Familyal polipozis
- Gastrik adenomlar
- Herediter non-polipozis kanser sendromu, Li-Fraumeni sendromu
- **Helicobacter pylori enfeksiyonu (atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi)**
- Pernisyöz anemi
- Geçirilmiş gastrektomi veya gastrojejunostomi (en az 10 yıl sonra)
- Menetrier hastalığı
- Epstein-Barr virüs enfeksiyonu
- Abdominal radyoterapi öyküsü
- Erkek cinsiyet
- **Genetik faktörler: P53, cox-2 (en sık 2 faktör), APC, ras, CDH1**
- Artmış IL -1 ekspresyonu

✓ **CDH1 geni** E-kadherin proteinini kodlar. CDH1 mutasyonu herediter diffüz mide kanserine neden olur. Bu durum **profilaktik total gastrektomi** endikasyonudur. CDH1 mutasyonunda **30 yaşından önce profilaktik total gastrektomi düşünülmelidir. Bu hastalarda yaşam boyu mide kanseri gelişme riski %60-70 kadardır. CDH1 mutasyonlu hastalarda** aynı zamanda **lobüler meme kanseri gelişme riski de yüksektir; profilaktik risk azaltıcı bilateral mastektomi** de bir seçenek olarak, göz önünde bulundurulup, 30 yaşında taramaya başlanmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisinin malignleşme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir?

A) Atrofik gastrit
B) Hiperplastik polip
C) Kronik ülser
D) İnflamatuvar polip
E) Hamartomatöz polip

Doğru Cevap:A

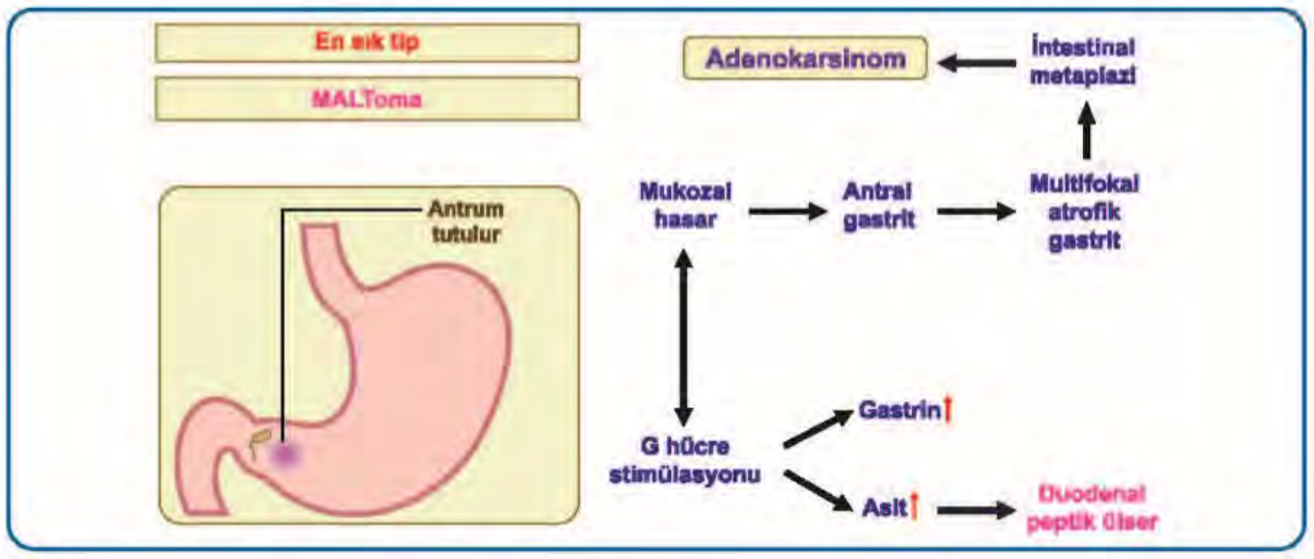
ÖSYM, bu soruyu **bizim notlarımızdan** hazırlamış olabilir mi???

Tip II/Tip B Kronik Gastrit

- **Kronik gastritin en sık nedeni H.pylori'dir.** Çoğunlukla **normal veya artmış asit üretimiyle** birlikte baskın **antral gastrit** olarak ortaya çıkar.
- **Mikroskopi:** Özellikle **antrum**da lenfosit, makrofaj, **subepitelyal plazma hücrelesi** ve **nötrofilden** zengin inflamasyon, mukozada incelme, glandlarda atrofi, **lenfoid folliküller (özelikle H.pylori'de),** intestinal metaplazi ve bazende displaziye rastlanır.
- İnflamasyon antruma lokalize kaldığında **gastrin sekresyonu artabilir,** buna bağlı olarak parietal hücre sayısı ve asit sekresyonu artar. Hastalarda **gastrik** ve **duodenal peptik ülser** gelişebilir.
- Uzun süre devam eden H. pylori enfeksiyonunda bakteri antrumdan korpus ve fundusa ilerleyerek **pangastrite** neden olur. Sonrasında **multifokal atrofik gastrit** gelişir.
  - Parietal hücre sayısında azalma ve **intestinal metaplazi** meydana gelir.
  - Asit salgısının azalmasına bağlı **peptik ülser gelişme ve özofagus adenokarsinomu riski azalır** ancak atrofi ve intestinal metaplaziye sekonder **mide adenokarsinomu** riski artar.
  - Multifokal atrofik gastritte **otoantikorlar bulunmaz** ve tutulum **yamasal** tarzdadır. Gastrin sekresyonu yükselir ancak otoimmün gastritteki kadar yüksek değildir.
- H.pylori mukus içinde **flajella**sı ile yüzer, **üreaz** ile üreyi parçalayıp amonyak üreterel mide pH'sını arttırır (mikroorganizmanın yaşayacağı ortam sağlar), **adhezin** ile yüzey foveolar hücrelere tutunur, **Cag A** (sitotoksin asosiye gen) ile inflamasyonu arttırır, kanser veya ülser gelişmesine neden olabilir.
- **Vag A** ile epitel hücrelerinde vakuol oluşumuna, apoptoza ve mikroorganizmaya verilen T hücre yanıtında inhibisyona neden olur.
- Tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin 1 beta artışı veya anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 azalması; pangastrit, atrofi, intestinal metaplazi ve mide kanseri gelişimiyle ilişkilidir.

H. Pylori ile Oluşan Hastalıklar

1- Kronik gastrit	3- Mide kanseri
2- Mide-duodenal ülser	4- Mide lenfoması



Pylori gastriti

Tip I/Tip A (Otoimmün) Kronik Gastrit

- Mide **korpus**undaki paryetal hücrelere ve intrinsik faktöre karşı otoantikorlar vardır. Genelde 60 yaş civarı ve kadınlarda sıktır.
- Paryetal hücreler HCl ve intrensek faktör yapımından sorumlu oldukları için hastalarda **aklorhidri**, B12 vitamini emilemediği için de **(intrensek faktör yok) pernisyöz anemi** gelişir. Pepsinojen I düzeyleri **azalmıştır.**
- **H. pylori** ve **NSAİİ** kullanım sonrası hariç, **otoimmün atrofik gastrit, kronik gastritin en sık görülen nedenidir.**

Klinik Bilimler 174. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 195

- **Oksintik mukozada (asit üretimi yapan) atrofi** ve rugal kıvrımlarda kayıp, **goblet hücrelerinin varlığıyla tanınan intestinal metaplazi** ile ilişkilidir ve **mide adenokarsinomu riskinde belirgin artışla** karakterizedir. **Adenokarsinom riski**, en fazla **otoimmün metaplastik atrofik gastritte** görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisinin malignleşme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir?

A) Atrofik gastrit
B) Hiperplastik polip
C) Kronik ülser
D) İnflamatuvar polip
E) Hamartomatöz polip

Doğru Cevap:A

Atrofik gastritin direkt olarak kansere predispozan olduğunu belirtmişiz.

Kronik gastritlerin özellikleri	
H. Pylori gastriti (Tip B)	Otoimmün gastrit (Tip A)
Antrum ağırlıklı tutulum	**Korpus** ağırlıklı tutulum
Nötrofil, subepitelyal plazma hücre infiltrasyonu, **lenfoid agregatlar**	Lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu
Asit düzeyi değişken (Yüksek → Düşük)	Asit düzeyi **belirgin düşük**
Gastrin düzeyi değişken(Normal → Yüksek)	Gastrin düzeyi **belirgin yüksek**
Hiperplastik/inflamatuvar polip	**Nöroendokrin hiperplazi**
MALToma riski, **peptik ülser** riski	**Karsinoid tümör** riski

- H.Pylori'de mide tutulum bölgesine göre komplikasyonlar:
  - ✓ **Antral predominant gastrit** → Duodenal ülser

Klinik Bilimler 174. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 439

☑ **Atrofik Gastrit**

- Mukozanın alt tabakalarının tutulumu ve bez epitelinin hasara uğrayarak mide sekresyonlarının azalması ile karakterizedir.
- **Kronik gastritler** ilerleyen süreçte atrofik gastrite neden olabilir.
- Atrofik gastrit **mide kanseri** için predispozan bir lezyondur.
  - ✓ Atrofik gastrit → İntestinal metaplazi → **İntestinal displazi** → **İntestinal tip mide kanseri**

☑ **Diğer Gastritler**

- **Lenfositik gastrit:** Gastrik epitel lenfositlerle infiltredir. **Gluten enteropatisi** (Çölyak hastalığı) ile ilişkili olabilir.
- **Granülomatöz gastrit**
  - ✓ Sarkoidoz, Crohn hastalığı, tüberküloz ve histoplazmoz gibi granülomatöz hastalıkların seyrinde görülebilir.
  - ✓ **Crohn hastalığı** üst GİS'te en sık duodenumu, sonra piloru ve antrumu tutar.
- **Menetrier hastalığı (hipertrofik gastropati)**
  - ✓ Mide fundus ve korpusta **dev gastrik kıvrımlar** (beyin gibi mide), **protein kaybı, hipoklorhidri;** biyopside foveolar hiperplazi, mukozal kalınlaşma glandüler atrofi ile karakterize bir gastropatidir.
  - ✓ Görünüm itibari ile **lenfoma** ve **infiltratif karsinomlarla** karışabilir.
  - ✓ Ayrıca mide kanseri açısından **prekanseröz** bir lezyondur.
  - ✓ Patogenezde **TGF-alfa**'nın aşırı salınımı rol oynar (EGFR'ye bağlanır).
  - ✓ Tedavide ilk seçenek EGFR monokonal antikoru olan **setuksimab'**dır.

HELICOBACTER PYLORI

☑ **Tanım ve Epidemiyoloji:**

- **H. pylori** gram negatif ve flajellalı (hareketli) bir bakteridir.
- **H. pylori**'nin fekal-oral ve/veya oral-oral yollarla bulaştığı düşünülmektedir.
- İnsan **H. pylori** için bilinen tek rezervuardır.
- Sıklığı yaşla artmakla birlikte, sıklığının en önemli belirleyicisi **sosyo-ekonomik şartlardır**.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisinin malignleşme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir?

A) Atrofik gastrit
B) Hiperplastik polip
C) Kronik ülser
D) İnflamatuvar polip
E) Hamartomatöz polip

Doğru Cevap:A

Klinik Bilimler 174. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 467

- ✓ **Non-neoplastik (hiperplastik, inflamatuvar, hamartomatöz)**
  - ➢ Hiperplastik polipler ve inflamatuvar polipler **malignleşmez** kabul edilir.
  - ➢ Hamartomatöz polipler de non-neoplastik olarak bilinir, ancak **multipl hamartomatöz poliplerle** seyreden bazı ailevi sendromlarda malignleşme bildirilmektedir.
- ✓ **Neoplastik polipler (adenom)**
  - ➢ Bu polipler **tübüler, villöz adenom veya tübülovillöz** olabilir.
  - ➢ Malignleşme riski villöz komponent ve çap arttığı oranda artar.
  - ➢ **Polipin çapı** ve **displazi derecesi** malignite riskinin en önemli belirleyicisidir.
- ✓ **Serrated polip:** Kolonda epiteli serrated (tırtıklı) yapıda olan bir grup lezyon **serrated polipler** olarak tanımlanmıştır. Bunlar;
  - ➢ Hiperplastik polipler (malignite riski yok)
  - ➢ Sesil serrated adenomlar **(malignite riski var)**

- **Adenomlarda malignite riskini belirleyen faktörler**
  - ✓ Histoloji (villöz > tübülovillöz > tübüler)
  - ✓ Morfoloji (sesil > saplı)
  - ✓ Sayı (sayı arttıkça risk artar)
  - ✓ **Boyut** (> 2.5 cm polipte kanser riski ≥ %10)
  - ✓ **Displazi** (kanser riski: düşük grade %6, yüksek grade %35)
- Kolonoskopide adenomatöz polip saptanan bir hastada mutlaka tüm kolonun görülmesi gerekir.

☑ **Polipozis sendromları**

- Kolonda ve GİS'in diğer bölgelerinde çok sayıda polip ile karakterize sıklıkla familyal ve otozomal dominant geçişli olan sendromlardır.
- Bu sendromlarda polipler ya adenomatöz ya da hamartomatöz karakterdedir.
- Bir kısmına ekstraintestinal bulgular ve tümörler eşlik eder.

Polipozis Sendromları	
Adenomatöz	Hamartomatöz (J-C)
• Familyal adenomatöz polipozis (FAP) • Gardner sendromu • Turcot sendromu • MUTHY (MYH) polipozis	• Peutz-Jeghers sendromu • Juvenil polipozis sendromu • Cowden sendromu • Cronkite- Canada sendromu

İntestinal polipozis sendromları

Sendrom	Poliplerin dağılımı	Histoloji	Malignite	İlişkili lezyon
Familyal adenomatoz polipozis	Kolon	Adenom	%100	**Gardner sendromu** benzeri bulgular görülebilir
Gardner sendromu	Kolon ve ince bağırsak	Adenom	Yüksek	Osteom, fibrom, lipom, epidermoid kist, ampullar kanser, retina pigment epiteli hipertrofisi
Turcot sendromu	Kolon	Adenom	Yüksek	Beyin tümörleri
MUTHY (MYH) polipozis	Kolon	Adenom	Yüksek	Yok
Peutz-Jeghers sendromu	İnce bağırsak kolon, mide	Hamartom	Düşük	Mukokutanöz pigmentasyon, over, meme, endometrium ve pankreas tümörleri
Juvenil polipozis	İnce bağırsak kolon, mide	Hamartom	Düşük	Çeşitli konjenital anomaliler
Cowden sendromu	Kolon	Hamartom	Düşük	El ve ayakta keratoz, meme ve tiroid kanseri
Cronkhite-Canada sendromu	Kolon	Hamartom	Nadir	Alopesi, tırnak distrofisi, deride pigmentasyon

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisinin malignleşme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir?

A) Atrofik gastrit
B) Hiperplastik polip
C) Kronik ülser
D) İnflamatuvar polip
E) Hamartomatöz polip

Doğru Cevap:A

- **NSAİİ alan hastalarda GİS komplikasyon riskini artıran durumlar;**
  - ✓ **Geçirilmiş ülser kanaması (en önemli risk)**
  - ✓ Yaş (65 üzeri)
  - ✓ Peptik ülser öyküsü
  - ✓ Yüksek doz NSAİİ
  - ✓ Multiple NSAİİ
  - ✓ Birlite aspirin veya steroid alımı
  - ✓ Birlikte antikoagülan ilaç kullanımı
  - ✓ Eşlik eden sistemik hastalık(lar)
- Birden fazla risk faktörü olan hastalarda veya geçirilmiş ülser kanaması olan hastalarda **uzun süreli PPI profilaksisi** önerilir. Profilaksside **misoprostol** de kullanılabilir.
- NSAİİ ilişkili gastroduodenal hasarı önlemede **en etkili** yaklaşım ise **PPI ile selektif COX-2 inhibitörlerinin kombinasyonu**dur.

☑ **Klinik**

- Hastalar sıklıkla dispeptik yakınmalarla başvururlar. En sık **karın ağrısı** görülür.
- Ülser ağrısı periyodik (ilkbahar ve sonbaharda sık), tekrarlayıcı, yemek ve antiasitle geçen, açlıkla artan, gece uykudan uyandıran bir ağrıdır. **Gece uyandıran ağrı** özellikle **duodenal ülser için en değerli** semptomdur.
- Duodenal ülserlerde semptomlar genelde yemeklerden iki saat sonra, gastrik ülserlerde daha erken başlar.
- Ağrının karakteri, peptik ülser komplikasyonlarında da yol gösterici olabilir.

☑ T

Klinik Bilimler 174. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 443

- **Tüm gastrik ülserlerde** biyopsi alınarak **malignite ekarte edilmeli** ve patoloji sonucu benign olarak rapor edilse de 1-2 ay sonra endoskopi tekrar edilerek ülserin iyileşip iyileşmediği kontrol edilmelidir. (Mide ülseri kansere dönüşmez, ancak mide kanseri ülser görünümünde olabilir)
- **Duodenal ülser** ise biyopsi ve endoskopik **izlem gerektirmez,** çünkü bu bölgede kanser sıklığı ve dolayısı ile kanserin ülser ile karışma olasılığı çok düşüktür.

☑ **Tedavi**

- **Diyet:** Ülser tedavisinde diyetin etkisi gösterilememiştir. Hastalara sadece semptomlarını artıran gıdalardan uzak durmaları önerilir.

Peptik ülser tedavisi

	Duodenal Ülser	Gastrik Ülser
HP negatif	NSAİİ kes veya değiştir	NSAİİ kes veya değiştir
	4 hafta asit supresyonu (PPİ veya H2 reseptör antagonisti)	4-6 hafta asit supresyonu (PPİ veya H2 reseptör antagonisti)
	Komplike ülser değilse endoskopik kontrol gerekmez	Tedavi öncesi ve sonrası mutlaka endoskopi + biyopsi ile kontrol gerekir
HP pozitif	7-14 gün H. Pylori eradikasyonu	7-14 gün H. Pylori eradikasyonu
	4 hafta asit supresyonu (PPİ veya H2 reseptör antagonisti)	4-6 hafta asit supresyonu (PPİ veya H2 reseptör antagonisti)
	H. Pylori eradikasyon kontrolü	H. Pylori eradikasyon kontrolü
	Komplike ülser değilse endoskopik kontrol gerekmez	Tedavi öncesi ve sonrası mutlaka endoskopi + biyopsi ile kontrol gerekir

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 175

175. Kırk sekiz yaşındaki kadın hasta, özellikle katı gıdalara karşı yutma güçlüğü nedeniyle polikliniğe başvuruyor. Öyküsünden uzun süredir astım hastası olduğu öğreniliyor. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde "ringed özofagus" bulgusu izleniyor. **Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?**

A) Skleroderma
B) Nutcracker özofagus
C) Candida özofajiti
D) Difüz özofageal spazm
E) Eozinofilik özofajit

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

- Zaman içinde herniye olan mide kısmı arttıkça mide döner ve ön bağırsak obstruksiyonu gelişir. Ne var ki **birçok hasta asemptomatik** kalabilir.
- **Paraözofageal herni** aşırı kanama, veya akut gastrik obstruksiyon veya infarktla seyreden mide volvulusu gibi katastrofik olaylara da yol açabilir. Son çalışmalara göre yaşam boyu **şiddetli kanama, volvulus, perforasyon, nekroz gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişme olasılığı < %5'tir.**

Ameliyat endikasyonları
- Semptomatik olma
- Demir eksikliği anemisi

- Yukarıda bahsedilen hayatı tehdit eden komplikasyonların görülme olasılığının düşük olması ve bu komplikasyonların küçük asemptomatik hernilerde hemen hemen hiç gelişmemesi, **asemptomatik küçük paraözofageal hernilerin ameliyat yapılmadan, izlenmesini kabul edilir bir seçenek** kılmaktadır.

TİP 3 - MİKST HİYATUS HERNİSİ (SLİDİNG + PARAÖZOFAGEAL)

- **Hem kardiya hem de fundusun yukarı doğru yer değiştirmesidir**. Çok nadir görülür. Çoğu vaka tip 1 sliding herninin tip 3 herniye dönüşmesi ile oluşur.

TİP 4

- **Mide ile birlikte intraabdominal organ** veya organların fıtıklaştığı hiyatus hernisidir. **En sık kolon fıtıklaşır.**

TANI

- Hasta ayakta iken çekilen akciğer grafisinde kalp gölgesi arkasında hava-sıvı seviyesi görülmesi paraözofageal hiyatus hernisi düşündürür. **Baryumlu grafi ile paraözofageal hernileri** tanımak daha kolaydır; çünkü sliding herniler spontan redükte olur. **Sliding herni tanısında** en yararlı yöntem **endoskopidir**.

TEDAVİ

- **Paraözofageal herni** hastası semptomatikse veya anemi varsa **ameliyat edilir.**
- **Sliding hiyatus hernili** hastalar GÖRH varsa ameliyat edilir. Fundoplikasyon, hiyatus hernisinin onarımı ve **protez ile desteklenmesi uygun olur.**

DİĞER BENİGN ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

SCHATZKİ HALKASI

- Alt özofagus skuamokolumnar bileşkede yerleşen ince bir submukozal banttır. Genellikle kayıcı tipte **hiyatus hernisi** ile birliktedir. **Premalign değildir.**

Dahiliye Entegrasyonu
- Gıda maddelerinin büyüklüğüne bağlı olarak disfaji genellikle intermitanttır.



Schatzki halkası

EOZİNOFİLİK ÖZOFAJİT (EE)

- Astıma immünolojik olarak benzerliği nedeniyle "**allerjik özofajit**" olabileceği yönünde düşünceler vardır.
- **Semptomlar:** Göğüs ağrısı (genellikle postprandiyal) ve disfaji görülür. **GÖRH ile karışır. PPI tedavisine cevap vermez.** (Pediatri kaynaklarına göre eozinofilik özofajit PPI'den kısmi yarar görebilir.)
- Özofagografi ve endoskopi ile tanı konur. Baryumlu grafide **özofagusda "halkalı" görüntü**, ya da **kedi kuyruğuna benzer "yuvarlak çizgili" görüntü** vardır. Endoskopide de özofagusda **halkalı görüntü** görülür.
- **Tanı** için patolojik kesitlerde yüksek büyütme sahası başına en az **15 eozinofil** görülmelidir (genellikle epitelin tabanında).
- **Tedavi;** büyük oranda semptomatiktir. Gıda allerji testleri yapılır ve allerjik gıdalar diyetten çıkartılır. **Kortikosteroid başlanır.** Disfaji düzelmezse dilatasyon yapılır.

Klinik Bilimler 175. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 180

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 175

175. Kırk sekiz yaşındaki kadın hasta, özellikle katı gıdalara karşı yutma güçlüğü nedeniyle polikliniğe başvuruyor. Öyküsünden uzun süredir astım hastası olduğu öğreniliyor. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde "ringed özofagus" bulgusu izleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

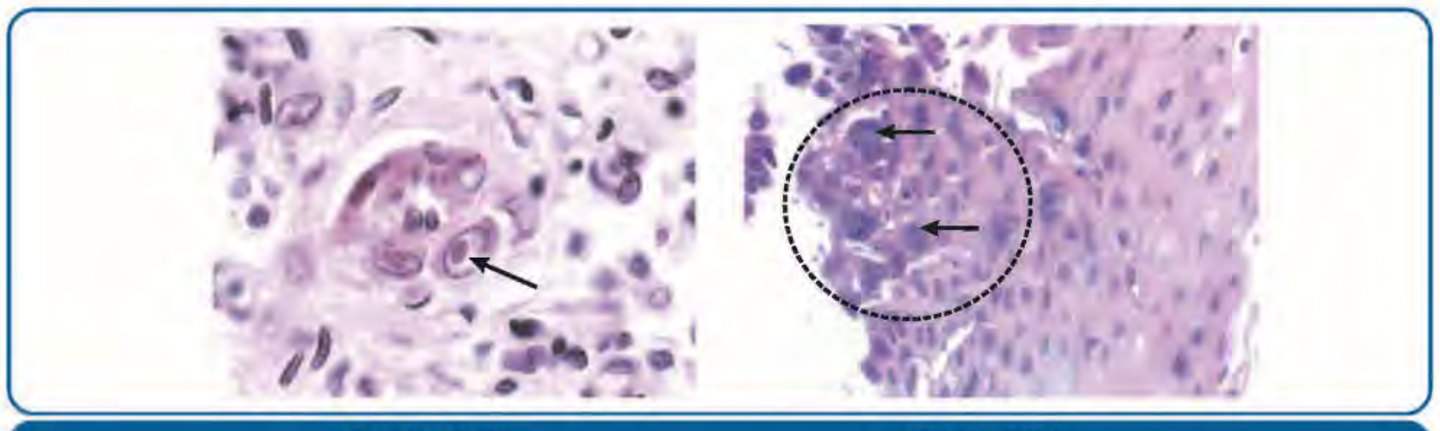
A) Skleroderma
B) Nutcracker özofagus
C) Candida özofajiti
D) Difüz özofageal spazm
E) Eozinofilik özofajit

Doğru Cevap:E

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

ÖZOFAJİTLER

Özofajit Sebepleri	
En sık sebep gastrik içeriğin reflüsü	
Reflü sebepleri: • **Alt özofagial sfinkterin geçici gevşemesi (başlıca neden)** • Batın içi basınç artışı (öksürme, ıkınma, eğilme) • Alkol ve tütün kullanımı, obezite • SSS depresanları, gebelik • Reflü materyalinin mideye geri dönüşünün yavaşlaması • Sliding herni • Yüksek gastrik volüm • Özofagial mukozada kendini onarabilme yeteneğinde kayıptır	Diğer nedenler; • Gastrik entübasyon, kostik hasar, Crohn hastalığı • İlaçlar, radyoterapi, kemoterapi, graft versus host hastalığı, epidermolizis bülloza, büllöz pemfigoid • **Enfeksiyöz özofajitler** genelde **immünsüpresif** bireylerde görülür ve **odinofajiye** sebep olur. • **Kandida**: **En sık** özofajit yapan mantardır. Gri-beyaz, psödomembranlı plaklar görülür. immünsüpresif kişi, antibiyotik kullanımı sonrasında görülebilir. Psödohifler tipiktir. Mukormikoz ve aspergilloz da görülebilir. • **CMV**: **Sığ ülserler** görülür. Nükleer ve sitoplazmik inklüzyon cisimleri saptanır. Perinükleer halo görülebilir. İmmünsüpreselerde görülebilir. • **HSV**: Sağlıklı kişilerde en sık görülen enfeksiyöz özofajit etkenidir. **Zımba deliği** ülserler tipiktir. Histopatolojik analizde **intranükleer inklüzyonları içeren, akantolitik, multinükleer skuamöz epitelyal hücreler** görülür. İmmünsüpreselerde görülebilir. • **Pili özofajiti**: Sıklıkla ilaçların susuz yutulmasına ve özofagusa takılmasına sekonder oluşur. Özellikle **arkus aorta** hizasında lezyon tipiktir. • **Graft-Versus-Host Hastalığı:** Mikroskobik değişiklikler deri tutulumuna benzer. Belirgin akut inflamatuar infiltratlar olmaksızın mukozal atrofi, submukozal fibrozis ve bazal hücre apoptozisi ile karakterizedir.



CMV özofajiti
İntranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon

HSV özofajiti
İntranükleer inklüzyon

- **Reflü özofajit histolojisi:**
  - Epitel tabakasında yüzeyde erozyon ve hiperemi, mukozada skuamöz epitel içerisinde eozinofil artışı, bazal tabaka hiperplazisi ve lamina propriade papillalarda uzama görülebilir. Nötrofiller sık değildir, daha çok bakteriyel fungal enfeksiyonlarda ve kimyasal hasarda görülür. **Semptomların** (göğüs ağrısı, disfaji, ağza acı su gelmesi) **şiddeti ile histolojik hasar arasında korelasyon yoktur.** Tanı için endoskopi ve biyopsi genellikle gerekmez. Genelde **PPI ile tedavi** edilir.

Klinik Bilimler 175. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 191

- **Eozinofilik Özofajit:**
  - Semtomlar reflü özofajitine benzer.
  - Epitel içinde **çok daha fazla eozinofil** vardır. Eş zamanlı periferik kanda **eozinofili** görülebilir.
  - Ancak **proton pompa inhibitörlerine cevap vermez**.
  - Atopi, atopik dermatit, astım, rinit eşlik edebilir. Çocukta daha sık görülür. Tedavide allerjen yiyeceklerden uzak durma ve steroid yardımcıdır.
  - **Mast** hücreleri **patogenezde ve ağrı oluşumunda** rol oynar.
  - Endoskopide özofagusun **trakeizasyonu** görülür. Buradaki **dairesel halkalar kedi kuyruğuna** da benzetilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 175

175. Kırk sekiz yaşındaki kadın hasta, özellikle katı gıdalara karşı yutma güçlüğü nedeniyle polikliniğe başvuruyor. Öyküsünden uzun süredir astım hastası olduğu öğreniliyor. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde "ringed özofagus" bulgusu izleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Skleroderma
B) Nutcracker özofagus
C) Candida özofajiti
D) Difüz özofageal spazm
E) Eozinofilik özofajit

Doğru Cevap:E

DİĞER ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

☑ Hap Özofajiti

- İlacın uzun süre özofagusta kalarak mukoza ile temasına ve bunun sonucunda özofagusta ülser gelişimine yol açmasıdır.
- En çok yol açan ilaç **doksisiklin**dir. Potasyum tuzları, demir preperatları, NSAİİ ve bisfosfonatlar ile de görülebilir.
- Genellikle lezyon özofagusun **orta kısmındadır.**
- En önemli semptomu **ani başlayan göğüs ağrısı ve odinofaji**dir.

Odinofaji
- İmmünsüpresyon öyküsü **var** → Enfeksiyöz özofajit
- İmmünsüpresyon öyküsü **yok** → Hap özofajiti

☑ Korozif Özofajit

- Korozif maddelerin yanlışlıkla veya intihar amacı ile alınması özofagus ve midede ciddi hasara yol açabilir.
- Korozif hasarın **en önemli** belirleyicisi alınan maddenin cinsi, miktarı, konsantrasyonu, fiziksel özelliği (katı veya sıvı) ve mukoza ile temas süresidir.
- Şiddetli retrosternal veya sırt ağrısı varlığında **özofagus perforasyonu;** şiddetli karın ağrısı, hassasiyet ve rebound varlığında ise **gastrik perforasyon** akla gelmelidir.
- Perforasyondan şüphelenilen vakalarda öncelikle **direkt grafiler** çekilmelidir.
- Tanının doğrulanması ve hasar oranını belirlemek için perforasyon ekarte edildikten sonra **erken dönemde endoskopi yapılmalıdır.**
- Yutulan maddenin çıkarılması için **kusturma ve nazogastrik uygulamadan** kesinlikle kaçınılmalıdır. Bu işlemler mukozal hasarı arttırabilir.
- Şiddetli zedelenmesi olan hastalar yoğun bakımda konservatif tedavi ile izlenir, perforasyon gelişirse cerrahiye

Klinik Bilimler 175. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 435

☑ Eozinofilik Özofajit

- **Atopik kişilerde** belirli gıdalardaki antijenler ile uyarılan bir allerjik hastalık olup özellikle **çocuklarda ve genç erişkinlerde** görülür
- **Disfaji** ve **gıda takıntısı** sık görülür.
- Atipik göğüs ağrısı ve bulantı-kusma eşlik edebilir.
- Endoskopide **özofageal halkalar (trakea benzeri özofagus)** ve erozif odaklar görülebilir.
- Biyopside eozinofilik infiltrasyon tanısaldır. Hastalarda periferik eozinofili görülebilir.
- Tedaviye **PPI ile başlanır**. Yanıtsız hastalarda **glukokortikoidler** ve eliminasyon diyeti önerilir.

☑ Radyasyon Özofajiti

- Özellikle meme ve akciğer kanserlerinde uygulanan radyoterapi sonucu gelişir
- Radyasyon dozu ile orantılı olarak risk artar. Birlikte kullanılan doksorobusin, bleomisin, siklofosfamid ve sisplatin riski artırır.
- Aylar süren **disfaji** ve **odinofaji** görülebilir.
- Tedavi konservatiftir, striktür gelişen vakalarda dilatasyon uygulanır.

☑ Schatzki Halkası (steak house sendromu)

- Özofagus alt ucunda skuamokolumnar epitel bileşkesinde görülen fibröz membrandır.
- Disfaji genellikle lümen açıklığı 13 mm'in altında ise ve sadece **katı gıdalara karşı** görülür.
- Gıda maddelerinin büyüklüğüne bağlı olarak disfaji genellikle **intermitanttır**.
- Endoskopik olarak balon/buji ile halka dilate edilerek/yırtılarak tedavi edilir.
- Malignite gelişme riski **yoktur**.

☑ Plummer-Vinson (Peterson-Kelly) Sendromu

- **Demir eksikliği anemisi** + **servikal özofagusta post-krikoid alanda web**+ **atrofik glossit** ile karakterize bir sendromdur.
- Bu hastalarda **özofagus yassı hücreli kanseri** riski artar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 176

176. Modifiye Hinchey sınıflamasına göre divertikülitin şiddetini gösteren ifade ve evresi ile ilgili aşağıdaki eşleştirmelerden hangisi yanlıştır?

A) Hafif klinik divertikülit – Evre 0
B) Pelvik, uzak intraabdominal veya retroperitoneal apse – Evre II
C) Generalize pürülan peritonit – Evre III
D) Sınırlı perikolik veya sigmoid mezokolonda apse – Evre Ia
E) Generalize fekal peritonit – Evre IV

Doğru Cevap: D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

- **En sık sigmoid kolonda ve inen kolonda** gelişirler.
- Yüksek oranda kırmızı et, yağ ve rafine tahıllarla olan **batı tarzı beslenme** düzeni, hastalık riskini artırır. Bol meyve, sebze ve tam tahıllarla birlikte artan lif alımı divertikülit riskini azaltır. Santral obezite ve sigara kullanımı riski artırırken, koşma gibi fiziksel aktiviteler riski azaltır.
- Etiyolojide **konstipasyon ve düşük posalı besinler** suçlanır. Liften fakir diyet küçük miktarda feçese sebep olur, bunun sonucunda feçesin ilerletilebilmesi için intraluminal basınç daha fazla artırılır. Spazm sonucu kolon duvarında **musküler hipertrofi** gelişir. **Artmış intraluminal basınç sonucunda, divertiküller genellikle zayıf noktalardan** herniye olur. **Zayıf noktalar, damarların bağırsak duvarına girdiği yerlerdir** ve buralardan mukoza dışarı çıkar. Bu nedenle divertiküller **antimezenterik tenyanı mezenterik tarafında** bulunur.
- Divertikülozis koli, genellikle **asemptomatiktir.** Divertikülozis kolinin tedavisi, genelde medikaldir. Komplikasyonların önlenmesi gerekir. Bu amaçla hastaya bol posalı diyet ve laksatifler önerilir.

KOMPLİKASYONLAR

Kanama (%15)

- ✓ **Erişkinlerde masif alt GİS kanamalarının, en sık nedenidir.** Genellikle kanamalar sol kolondan olur.
- ✓ Masif kanamada kolonoskopi bir şey göstermeyebilir. Anjiyografi yararlı olur. **Kanamaların %80'i kendiliğinden durur;** ama durmaz ise, cerrahi tedavi gerekir.

Diverkülit (%10-25)

- ✓ **Fekalitin divertikül ağzını tıkaması sonucu,** divertikül içinde mukus sekresyonları birikir ve ayrıca bakteriyel proliferasyon olur. Obstrüksiyon sürerse, inflamasyon gelişir. Enfeksiyon divertikül duvarı ve çevresine yayılır. En sonunda fistüller, kapalı perforasyon ve apse gelişir.
- ✓ Klinik bulgular; **sol alt kadranda künt ve devamlı bir ağrı, düşük dereceli ateş, iştahsızlık, bulantı, lökositoz,** diyare veya konstipasyondur.
- ✓ En güvenilir tanı yöntemi **BT'dir.** Öncelikle BT yapılır. BT inflamasyon ve apse ayrımında da faydalıdır. Akut fazda **baryumlu grafiler** ve **kolonoskopi kontrendike**dir.
- ✓ **Komplike olmayan divertikülitin** öncelikli tedavisi medikaldir
- ✓ Tedavinin temelini **ağrı kontrolü**, kısa süreli diyet düzenlemesi ve gerekirse antibiyotikler oluşturur. Genellikle başlangıçta berrak sıvı diyet, ardından inflamasyon gerileyene kadar düşük posalı diyet önerilir.
- ✓ **Divertikülit tanısı alan hastaların %1–3**'ünde altta yatan **kolonik malignite bulunabilir** (komplike hastalıkta daha yüksek). Bu nedenle atak sonrası **4–8 hafta içinde kolonoskopi** önerilir
- ✓ **Daha şiddetli ağrı, hassasiyet, ateş ve lökositoz olan yaklaşık %10-20 hastada;** iv analjezik başlanır; oral beslenme kesilir; N/G dekompresyon; iv sıvı-elektrolit tedavisi uygulanır. Geniş spektrumlu parenteral antibiyotikler başlanır. **Genellikle 48-72 saat içinde düzelir;** aksi halde ameliyat yapılır.
- ✓ Komplike olmayan divertikülit atağından sonra hastaların **yalnızca %10–35'i tekrar atak geçirir. Atak sayısı arttıkça nüks riski artar** ancak nükslerin şiddeti genellikle ilk atağın şiddetine benzerdir. Bu nedenle **atak sayısı tek başına cerrahi endikasyon değildir.**
- ✓ Eskiden **genç yaş (<50)** cerrahi için bir kriter olarak kabul edilirken, **güncel veriler genç hastaların daha agresif bir hastalık seyri göstermediğini ve çoğunlukla konzervatif tedaviye iyi yanıt verdiklerini ortaya koymaktadır.** Mevcut kılavuzlar, genç hastaların diğer hastalardan farklı şekilde tedavi edilmesini desteklememektedir.
- ✓ **İmmünsüprese hastalarda** divertikülit komplikasyonları daha sık gelişir; bu nedenle genel popülasyona göre, ameliyat bu grupta daha erken düşünülür. **Acil cerrahi ve rezeksiyon gerektiren immünsüprese hastalarda** bozulmuş bağışıklık sistemi ve bozulmuş yara iyileş**şartlarda, sigmoid kolektomi + primer anas**

Komplike divertikülit

- ✓ **Divertikülitin komplikasyonları;** apse, obstrüksiyon, yaygın peritonit (serbest perforasyon) veya kolon ile komşu yapılar arasındaki fistüldür.
- ✓ **Komplike divertikülit seviyesini** belirlemek için **Hinchey sınıflaması** kullanılır.
- ✓ BT'nin **3. ve 4. evre arasında ayrım yapma yeteneği** sınırlıdır. Bu durumlarda doğru tanı genellikle **ameliyathanede mümkün olur.**
- ✓ **Hinchey evre 1 ve 2'** ler mümkünse antibiyotik ve perkütan drenaj ile tedavi edilir. **Küçük apseler** (<2 cm) **sadece parenteral** antibiyotik ile tedavi edilebilir. Tedavi başarılı olur ise acil durum ortadan kalktıktan sonra elektif şartlarda hastalıklı kolon rezeke edilir.

Klinik Bilimler 176. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 236

Hinchey sınıflaması	
Hinchey 0	**Hafif** klinik **divertikülit**
Hinchey 1a Hinchey 1b	İzole **perikolik inflamasyon** - flegmon İzole **perikolik apse** (sigmoid mezokolon içinde)
Hinchey 2	**Pelvik, uzak intraabdominal, intraperitoneal veya retroperitoneal apseler**
Hinchey 3	Yaygın **pürülan peritonit** (bağırsak lümeni ile ilişkisi olmayan peritonit)
Hinchey 4	Yaygın **fekal peritonit** (bağırsak lümeni ile ilişkili peritonit)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

177.I. Klasik FAP'a göre toplam polip sayısı daha fazladır.
II. Kanser gelişimi klasik FAP'a göre daha ileri yaşlarda olur.
III. Klasik FAP'a göre sol kolonda daha fazla polip ve kanser görülür.

Attenüe familyal adenomatöz polipozis (FAP) ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri yanlıştır?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve III
E) II ve III

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Tedavi

- ✓ FAP'lı hastalar için **en uygun tedavi tüm kolon ve rektum mukozasının çıkarılmasıdır.** İleal rezervuarlı total proktokolektomi ve ileoanal anastomoz en sık önerilen operasyondur. Bu girişimde dentat çizgi düzeyine kadar mukozektomi yapılarak risk altındaki tüm mukoza çıkarılır.
- ✓ **Uç ileostomili proktokolektomi** günümüzde nadiren uygulanmaktadır. Bununla birlikte, sfinktere yakın kanser, sfinkterin korunmasının mümkün olmaması, ileal poş anal anastomoz veya ileal poş başarısızlığı, sfinkter fonksiyonunun zayıf olması durumunda gündeme gelebilir.
- ✓ **COX-2 inhibitörleri (sulindac, celecoxib) poliplerin gelişimini yavaşlatır veya durdurur.**
- ✓ FAP'lı hastalarda muhtemelen tek ciddi, ölümcül, bağırsak dışı patoloji, intraabdominal desmoid tümördür. Cerrahi girişimden sonra ince bağırsak mezosunda sert fibrotik doku olarak ortaya çıkar. İnce bağırsağı çeker; iskemiye yol açar. **Desmoid tümörlü bazı hastalarda tamoksifen, NSAİİ ve COX-2 inhibitörleri faydalı olabilir.**

Gardner Sendromu

- ✓ **FAP + osteom, epidermoid kist, desmoid tümör, diş anomalileri, deri lezyonları** bulunabilir.
- ✓ Kolon ve rektum dışı adenomların görülme sıklığı FAP'dan daha fazladır. Bu nedenle duodenum ve periampuller kanser riski çok daha çarpıcıdır. Tedavi FAP gibidir.

Klinik Bilimler 177. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 248

Atenüe (Zayıflamış) FAP

- ✓ APC geninde 3' veya 5' uç mutasyonlar bulunur. Genellikle **MYH geninde defekt** vardır.
- ✓ **AFAP şüphesi olan kişiler**de, 20 veya daha fazla kümülatif kolorektal adenom bulunursa gen testi önerilir.
- ✓ FAP'ın daha hafif hali olarak tanımlanabilir. Polipler genellikle **sağ kolonda ve sayıları 100'den azdır.** Kolorektal kanser **daha geç (50 yaş) ortaya çıkar.**

MUTYH-İlişkili Polipozis (MAP)

- ✓ **MAP,** 1. kromozomda **bulunan MUTYH geninin** her iki allelinin germ hattı mutasyonunun neden olduğu, otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur.
- ✓ Kolorektal polipozis (yaşam boyu 20'den çok adenom) ile başvuran hastalarda MAP tanısı düşünülmelidir. Sendrom esas olarak **çoklu kolorektal adenomlar** ve **daha genç yaşta (40-50 yaş)** kolorektal kanser için artmış risk ile karakterizedir. Kolorektal polip fenotipi oldukça değişkendir; genellikle orta derecede polipozis (<100 adenom) vardır.
- ✓ **MAP'da duodenal polipozis görülür; ancak mide fundus polipleri nadirdir.**
- ✓ **MAP'lı hastalara** her 1-2 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır. Endoskopik tedavi başarısız olursa veya kolorektal kanser gelişirse **subtotal kolektomi ve ileorektal anastomoz önerilir.** MAP'da rektal kanser nadirdir. MAP'da rektum kanserli hastalarda proktokolektomi ve ileal poş anal anastomoz (IPAA) düşünülmelidir.

HEREDİTER NON-POLİPOZİS KOLOREKTAL KANSER

- **En sık görülen herediter kolorektal kanser sendromudur.** FAP'tan daha yaygındır. Kolon kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur.
- DNA hatalı onarım genleri (Mismatch repair - MMR) mutasyonları nedeniyle ortaya çıkan MSI (mikrosatellit instabilite) Lynch sendromuna yol açar. MSI sporadik kolon kanserlerinde de görülür. **PMS2** veya **MSH6** attenue Lynch sendromuna neden olur. **MSH6** inaktivasyonunda **endometriyum kanseri riski belirgin artar.**
- **Lynch sendromdan etkilenenlerin %70'inde kolon kanseri gelişir.** Kolon kanserleri 40-45 yaş civarında çıkar. Kolon kanserleri daha çok taşlı yüzük hücreli tümör olmasına rağmen prognozu daha iyidir. Senkron ve metakron kolon kanseri riski %40'dır.
- **Lynch sendromunda proksimal (sağ) kolon kanserleri daha sık görülür. Lynch I sendromunda sadece proksimal kolon kanseri vardır. Lynch II sendromunda yine kolon kanseri en sık kanserdir. Ama başta endometrium kanseri** olmak üzere **over, pankreas, mide, ince bağırsak, safra yolu ve üriner trakt kanserleri** de görülür. Günümüzde, Lynch sendromu dendiğinde her iki patern de anlaşılır. Her iki varyant arasında örtüşmeler olduğu anlaşılmıştır.
- 20-25 yaşından itibaren yıllık kolonoskopi ile tarama başlar.
- Tanı için **Amsterdam kriterleri** kullanılır.

Amsterdam kriterleri I	Amsterdam kriterleri II
• En azından birisi diğerlerine göre birinci derece akraba, **en az üç akrabada** histolojik olarak doğrulanmış kolorektal kanser • En az **iki ardışık kuşakta** • Kolorektal kanserlerden **en az biri 50 yaşından önce** • **3-2-1**	• En azından birisi diğerlerine göre birinci derece akraba, en az üç akrabada histolojik olarak doğrulanmış kolorektal kanser • En az iki ardışık kuşakta • Kolorektal kanserlerden en az biri 50 yaşından önce • **FAP dışlanmalı** • **Tümör histolojik olarak doğrulanmalıdır**

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız yanlış öncülleri ortaya çıkarıyor ve sorunun cevabına bu şekilde ulaşılıyor...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

177.I. Klasik FAP'a göre toplam polip sayısı daha fazladır.
II. Kanser gelişimi klasik FAP'a göre daha ileri yaşlarda olur.
III. Klasik FAP'a göre sol kolonda daha fazla polip ve kanser görülür.

Attenüe familyal adenomatöz polipozis (FAP) ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri yanlıştır?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve III
E) II ve III

Doğru Cevap:D

- **Ailevi (familiyal) adenomatöz polipozis (polipozis koli, klasik FAP)**
  - ✓ En sık görülen ailevi polipozis sendromudur.
  - ✓ **OD geçişli**dir ve 5. kromozomda **APC gen** mutasyonu sonucu gelişir.
  - ✓ Kolonda > 100 adenomatöz polip olması ve pozitif aile öyküsü ile tanı konur.
  - ✓ **Puberteden** itibaren polipler görülmeye başlar ve **malignite riski 40 yaşına kadar %100'e yakın**dır. Tümörler daha çok sol kolonda görülür.
  - ✓ Genelde 15-20 yaşında malignleşme riski başlar bu sebeple erişkinde tanı konulduğunda **proktokolektomi** yapılmalıdır.
  - ✓ Tarama programlarına **10-12 yaşlarında** ve **yıllık sigmoidoskopi** ile başlanması önerilir. Gen mutasyon

Klinik Bilimler 177. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 468

- ✓ FAP'ın kolonda 100'den az adenomatöz polip ile karakterize olan ve daha ileri yaşlarda (50 yaş sonrası) kanser gelişimine yol açan subtipi **"attenuated FAP"** (hafif FAP) olarak tanımlanır ve daha nadir görülür. Tümörler klasik FAP'dan farklı olarak **sağ kolona** lokalize olma eğilimindedir.

- **Gardner ve Turcot sendromu**
  - ✓ APC gen mutasyonu vardır ve FAP varyantı olarak da bilinirler.
  - ✓ **Gardner sendromu;** mandibular osteom, yumuşak doku tümörleri, kolon ve ince bağırsakta adenomatöz polipozis, ampuller tümör, normalden fazla diş, **desmoid tümörler** ve **retina pigment epitelinde konjenital hipertrofi** ile seyreder (Günümüzde klasik FAP ile Gardner sendromu aynı hastalığın farklı prezantasyonları kabul edilmektedir.).
  - ✓ **Turcot sendromu; SSS tümörleri + kolonda multipl adenomatöz polipler** ile seyreder.

MUTHY (MYH) ilişkili polipozis

- ✓ Mutasyon: **MUTYH/MYH** (DNA tamir geni)
- ✓ Kalıtım: **OR (diğer polipozisler → OD)**
- ✓ Polip sayısı: **< 100**
- ✓ Kanser gelişme yaşı: **≈ 50**
- ✓ Kanser yerleşimi: **Sol kolon + Sağ kolon**

- **Peutz-Jeghers sendromu:** **Mukokütanöz hiperpigmentasyon** ve GİS'te multiple **hamartomatöz** polipler ile karakterizedir. **STK11 / LKB1 gen mutasyonu** ile ilişkilidir. Polipler **en çok ince bağırsakta** yerleşir. Bu hastalarda en sık **meme**, ikinci sıklıkta kolon kanseri görülür. **Pankreas kanseri** riskini en çok arttıran hastalıktır.
- **Juvenil polipozis:** Multiple **hamartomatöz intestinal polipler** ile seyreder. **SMAD4 gen mutasyonu** ile ilişkilidir. Düşük olmakla birlikte kolon kanseri gelişme riski vardır.
- **Cowden sendromu:** Kolonda multiple hamartomöz polipler, fasiyal trikilemmoma, el ve ayakta keratoz ile karakterizedir. **PTEN gen mutasyonu** ile ilişkilidir. Bu hastalıkta düşük olmakla birlikte kolon kanseri gelişme riski vardır. **Meme, tiroid** ve **endometrium kanser gelişme riski yüksek**tir.
- **Cronkhite-Canada sendromu:** Kolonda hamartomatoz polipler, alopesi, tırnak distrofisi, deri **hiperpigmentasyonu** ile seyreder; nadiren malignleşir. **Ailevi değildir.**
- **Herediter non-polipozis kolon kanseri (Lynch sendromu)**
  - ✓ OD geçişlidir ve herediter kolon kanseri arasında **en sık** görülendir.
  - ✓ Herediter olarak biri birinci dereceden olmak üzere; (1) **en az 3 akrabada kolon kanseri** olması, (2) **en az iki ardışık kuşakta** görülmesi ve (3) e**n az bir vakanın 50 yaş altında olması** ile karakterizedir.
  - ✓ Tümörlerin ortalama görülme yaşı 50'nin altındadır ve **proksimal kolonda** daha sıktır. Bu hastalarda en sık görülen ekstrakolonik tümörler **endometriyum** ve **over** tümörleridir. Mide, pankreas, safra tümörleri olabilir.
  - ✓ **DNA onarım genlerinde** mutasyonlar vardır **(MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2).**
    - ➢ Bunlar **mismatch tamir genleri**dir, mutasyonları sonucunda **mikrosatellit instabilite** gelişir.
  - ✓ Bu aile bireyleri **25 yaşından** itibaren **iki yılda bir kolonoskopi** ile taranmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 178

178. Bilinen herhangi bir ameliyat öyküsü olmayan 40 yaşındaki erkek hasta, bulantı ve kusma nedeniyle acil servise başvuruyor. Öyküsünde son 3 yıldır ara ara tekrarlayan sağ üst kadran ağrısı dışında özellik olmayan hastanın muayenesinde, karında yaygın hassasiyet ve distansiyon saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde hafif beyaz küre yüksekliği olan hastanın abdominal bilgisayarlı tomografisinde safra kesesi lümeninde hava, ince bağırsaklarda yer yer hava-sıvı seviyelenmeleri ve jejunal ansta lümeni dolduran kalkül görünümü tespit ediliyor. Operasyon planlanan hasta servise yatırılıyor.
Bu hastadaki ileusun <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Duodenal ülser perforasyonu
B) Enfekte hidatik kist
C) Kolesistoenterik fistül
D) Aortoenterik fistül
E) Kronik pankreatit

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

MİRİZZİ SENDROMU

- Bazen safra kesesi içindeki **taş veya taşlar koledoka ya da safra yollarına düşmeden bası ile obstrüksiyon** yapabilirler.
- **İnfundibuluma oturmuş bir taşın mekanik veya inflamatuvar etki** ile tıkanma sarılığına yol açtığı bu duruma **Mirizzi sendromu** denir.
- Mirizzi sendromu **tedavisi kolesistektomi ve ortak kanalın onarımıdır.** Büyük bir fistül varsa, **koledokojejunostomi** gerekli olabilir.



Klinik Bilimler 178. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 314

BİLİYOENTERİK FİSTÜL / SAFRA TAŞI İLEUSU

- **Yanlış adlandırılma sonucu bir ileus değil safra kesesi taşına sekonder ince bağırsak tıkanıklığıdır.** Safra kesesindeki taşlar bazen inflamasyona bağlı olarak safra kesesi duvarını **delip koledok veya bağırsaklara geçebilirler.**
- **Biliyoenterik fistülün en sık geliştiği yer duodenumdur,** ikinci sırada % 15 ile **kolonik fistüller** görülür. Fistül sıklıkla akut kolesistit veya ampiyem gibi ciddi bir inflamasyona sekonderdir. **Taşların en çok takıldığı yer terminal ileumdur.**
- Tanıda hikaye önemlidir; % 50-75 kolelitiyazis hikayesi vardır, akut kolesistit veya sarılık hikayesi % 25 vakada görülür. **Kusma, distansiyon ve kramplar olur. Preoperatif** doğru tanı genelde zordur.
- **İlk yapılması gereken,** hasta intestinal tıkanık bulguları ile geleceği için, **ayakta direkt karın grafisidir. ADKG'de obstrüksiyon düşündüren hava sıvı seviyeleri, safra yollarında hava (pnömobili)** ve **sağ alt kadranda taş görülebilir. Safra taşı ileusu için patognomonik olan bu üçlü bulguya Rigler triadı denir.**

Bouveret sendromu

- Kolesistogastrik fistül ile mideye geçen safra taşının mide çıkışı obstruksiyonuna neden olmasıdır.

- **Tedavide; hastanın genel durumu iyi ise, enterotomi ile taşın çıkarılması, bağırsak onarımı, kolesistektomi ve fistül onarımı (duodenal onarım) yapılmalıdır.** Ancak hastaların çoğu yaşlı olduğu için ve sağ üst kadrandaki yoğun inflamasyon fistül onarımı ve kolesistektomiye kolayca izin vermediği için, çoğu hastada sadece tıkanıklık giderilir. Esas onarım ertelenir.
- İleoçekal valvi geçmeyi başaran taşlar büyük olasılıkla gaita ile atılır.

AKALKÜLOZ KOLESİSTİT

- **Safra kesesinin taş olmaksızın inflamasyonudur. Yaklaşık %5-10 olguda görülür.** Çoğu zaman **yoğun bakımda yatan bir hastada sistemik ağır bir hastalığa bağlıdır.**
- Akut akalkülöz kolesistit genellikle parenteral beslenen veya yanık, sepsis yada travması olan, veya kollajen vasküler hastalığı olan, çoklu organ yetmezlikli, düşkün hastalarda ortaya çıkar. Safra kesesinin iskemisi ve safra stazına bağlı gelişir.
- Kronik formu bir çeşit **biliyer diskinezidir.**



Perkütan kolesistostomi

Tanı

✓ USG duvar kalınlaşmasını gösterir.

Tedavi

✓ Kolesistektomi veya genel durumu uygun değilse kolesistostomi yapılır.

✓ Kolesistektomi veya genel durumu bozuksa, kolesistostomi (perkütan drenaj) yapılır. Perkütan drenaj sonrasında semptomlar ve genel durum düzelir; 3 ila 6 ay sonra gecikmeli kolesistektomi mümkün olur.

✓ **Çocuklarda sadece kolesistostomi** yapılması yeterlidir.

İLGİLİ NOTLAR

Tüm soruya **detaylı cevap yazalım** desek ancak bu kadar olur… İşte güzelliğimiz burda, biz cevapları **sorudan önce yazarız…**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 178

178. Bilinen herhangi bir ameliyat öyküsü olmayan 40 yaşındaki erkek hasta, bulantı ve kusma nedeniyle acil servise başvuruyor. Öyküsünde son 3 yıldır ara ara tekrarlayan sağ üst kadran ağrısı dışında özellik olmayan hastanın muayenesinde, karında yaygın hassasiyet ve distansiyon saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde hafif beyaz küre yüksekliği olan hastanın abdominal bilgisayarlı tomografisinde safra kesesi lümeninde hava, ince bağırsaklarda yer yer hava-sıvı seviyelenmeleri ve jejunal ansta lümeni dolduran kalkül görünümü tespit ediliyor. Operasyon planlanan hasta servise yatırılıyor.
Bu hastadaki ileusun <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Duodenal ülser perforasyonu
B) Enfekte hidatik kist
C) Kolesistoenterik fistül
D) Aortoenterik fistül
E) Kronik pankreatit

Doğru Cevap: C

☑ **Tanı**

- Akut kolesistit tanısında da en pratik ve sık kullanılan yöntem **ultrasonografi**dir ve **ilk seçilecek test olmalı**dır.
  - ✓ USG; kesede hidrops/genişleme, kese duvarında ödem, kalınlaşma ve inflamasyon bulgularını gösterir.
- **Kolesintigrafi-HİDA** (Tc 99m iminodiasetik asit) akut kolesistit tanısında USG'den **daha sensitif ve güvenilirdir** ancak pratik olmadığından ve her merkezde uygulanamadığından tercih edilmemektedir.

☑ **Tedavi**

- Hastalar hospitalize edilerek oral alımları kesilir. IV sıvı ve antibiyotik başlanır.
- 24-36 saat içerisinde **klinik durumu gerilemeyen** veya **ampiyem, gangren, perforasyon** gibi komplikasyon düşünülen vakalara cerrahi uygulanır.
- Bir kez dahi akut kolesistit öyküsü olan hastalarda kolesistektomi önerilir.

☑ **Amfizematöz kolesistit**

- **Clostridium welchii** (veya perfringes)'e bağlı olarak özellikle **diyabetik hastalarda** gelişen ciddi bir kolesistit tablosudur.

Klinik Bilimler 178. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 479

☑ **Kolesistit komplikasyonları**

- Ampiyem, hidrops, gangren, perforasyon, fistül, porselen kese, safra taşı ileusu (taşın kolesistoenterik fistül ile bağırsağa geçmesi ve ileus oluşturmasıdır) görülebilir.

Safra kesesi ve Hava

- Safra kesesi içinde hava → Kolesistoenterik fistül
- Safra kesesi duvarı içinde hava → Amfizematöz kolesistit

- İleus tanısı taşla birlikte **safra yollarında hava** ve bağırsakta **hava-sıvı seviyesinin (direkt grafide)** görülmesi ile konur.

SAFRA KESESİ KANSERİ

- 60 yaş üzerinde sıklığı artar ve kadınlarda 2-3 kat daha sık görülür.
- **Risk faktörleri:**
  - ✓ Porselen kese **(en riskli durum)**
  - ✓ Safra kesesi taşı
  - ✓ Safra kesesi adenomu/polipi (> 10mm)
- En sık patolojik tipi **adenokanserdir** ve müsin salgılarlar.
- Çoğunlukla **fundustan başlar** ve lokal olarak çevre dokulara yayılırlar.
- **En sık** başvuru semptomu **karın ağrısı**dır. Bulantı, kusma, kilo kaybı ve sarılık sık eşlik eden semptomlardır.
- Safra tümörü şüphesi olan bir hastada öncelikle **abdominal USG** yapılır.
- **MRCP**, tümörün saptanması ve evrelendirilmesinde **en başarılı** tetkiktir.
- Tanı genellikle laparotomi sırasında kesinleşir.
- Tümör şüphesi olan vaka, **metastaz bulgusu yoksa cerrahiye** verilir. Böylece hem tanı **kesinleşir** hem de **rezektabıl** vakalar için tedavi gerçekleşir.

KOLEDOKOLİTİYAZİS VE KOLANJİT

☑ **Koledokolitiyazis**

- Safra yolu taşlarının çoğu; safra kesesinden düşüp, duodenuma geçemeyen ve safra yollarında kalan taşlardır **(sekonder taşlar)**.
- Safra yollarında oluşan taşlar **(primer taşlar)** ise kahverengi pigment taşlarıdır, safra yollarının uzun ekseni boyunca oluşurlar.
- Safra yollarındaki taşlar safra akımını engelleyerek lümen içi basıncı artırırlar ve **kolanjit** tablosuna yol açabilirler.
- Koledok taşı şüphesinde **abdominal USG** safra yollarında dilatasyonu ve varsa büyük taşları göstererek tanıda yardımcı olabilir, ancak **sensitivitesi düşüktür.**
- Safra kesesi taşı olan bir hastada **(1)** sarılık veya pankreatit öyküsü, **(2)** karaciğer testlerinde yükseklik, **(3)** USG'de koledokta dilatasyon varsa koledok taşından şüphelenilmeli ve **MRCP** yapılmalıdır.
- Ampullaya yerleşen taşları göstermede **EUS** daha sensitiftir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.I. 3 cm'den büyük safra kesesi taşı
II. 10 mm'den büyük safra kesesi polibi
III. Primer sklerozan kolanjit

Yukarıdakilerden hangilerinin varlığında safra kesesi kanseri riski artar?

A) Yalnız I
B) I ve II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ

- Kozmetik, kısa hospitalizasyon, işe erken dönüş gibi avantajlara sahiptir.
- En önemli dezavantajı; ek girişim şansının düşük olmasıdır. Laparoskopik kolesistektomide safra yolu yaralanmasının, açık ameliyatlara göre, çok az bir farkla daha fazla olduğu bilgisi, klasik kitaplarda hala yer alsa da, artık eski bilgi kabul edilmektedir.

Laparoskopik kolesistektomi kontrendikasyonları

Mutlak	Relatif
• Genel anesteziyi tolere edememe • Son evre karaciğer hastalığı (Child-Turcotte-Pugh C) • Kontrol edilemeyen koagülopati • Portal hipertansiyon • Belirgin peritonit • Hemodinamik instabilite	• Ciddi KOAH • Konjestif kalp yetmezliği • Akut kolesistit (gangren veya ampiyem) • Biliyoenterik fistül • Obezite • Gebelik • Ventrikülöperitoneal şantlar • Siroz • Geçirilmiş cerrahi

SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARININ NEOPLAZMLARI

- **Safra kesesinin benign kitleleri yaygındır** ve toplumun %12'sine kadarında görülür. **Polipler**, safra kesesi lümeni içine doğru uzanan hareketsiz çıkıntılardır ve **yalancı (psödopolip)** ve **gerçek polipler** olarak ikiye ayrılabilir.
- **Poliplerin çoğu yalancı poliptir** ve **kolesterol polipleri, fokal adenomyomatozis, hiperplastik polipler** ve **inflamatuvar polipler** olarak alt gruplara ayrılır. Bunların **hiçbirinin malign potansiyeli yoktur.**
- **Kolesterol polipleri,** safra kesesinde saplı (pedinküllü), ekojenik lezyonlar şeklinde görülür; genellikle 1 cm'den küçüktür ve sıklıkla multipldir. **Adenomyomatozis,** genellikle fundusta yerleşen, sessil (sapsız) bir lezyon olarak görülür, lezyon içinde karakteristik mikrokistler içerir ve sıklıkla 1 cm'den büyüktür.
- **Gerçek polipler** ise safra kesesi duvarında gelişen neoplastik oluşumlardır ve safra **kesesi kanseri içerebilme veya kansere dönüşme potansiyeline sahiptir.**
- **Malignite riski polip boyutuyla artar.** Uzman görüş birliğine göre, **10 mm ve üzerindeki polipleri olan** ya da **safra kesesine atfedilebilecek semptomları bulunan** tüm hastalara kolesistektomi önerilmelidir.
- Daha küçük polipleri (6–9 mm) olan hastalarda ise **Asya kökenli** olma ve **primer sklerozan kolanjit (PSC)** gibi klinik risk faktörleri ile **sessil yapı** ve **vaskülarite** gibi radyolojik özellikler, cerrahi kararını etkilemelidir.
- 10 mm'den küçük, ek risk faktörü olmayan ve ultrasonografide malignite düşündüren özellik taşımayan polipler, ultrasonografik izleme alınabilir.

Safra kesesi poliplerinde ameliyat endikasyonları

- 10 mm veya takipte büyüme
- Semptomatik
- Safra taşı ile birlikte
- > 50 yaş

SAFRA KESESİ KANSERİ

- **Biliyer sistemin en sık karsinomudur. Kadınlarda** 6 kat sıktır. Ortalama görülme yaşı **70'li yaşlardır.**
- Biliyer sistem cerrahisi geçiren hastaların % 1'inde görülür.
- **Çoğu adenokarsinomdur (%80-90),** nadiren adenoskuamöz, skuamöz, yulaf hücreli veya anaplastik karsinom ile karşılaşılır.

Patolojik tipleri

- ✓ Papiller, nodüler, tübüler tipleri vardır. En iyi prognoz papiller tiptedir.
- ✓ Tümör öncelikle lenfatik metastaz yapar, fakat transmural yayılımla karaciğer metastazı daha sık bir bulgudur. **Karaciğerde en sık segment 4 ve 5'e metastaz yapar.**

Klinik Bilimler 179. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 319

Safra kesesi kanseri risk faktörleri

- ➢ **Kolelitiyazis: En önemli risk faktörüdür.** Hastaların %80 – 95'inde taş vardır. Büyük taşların (>3 cm) kanser riski 10 kat yüksektir. Semptomatik kolelitiyazis hastalarının kanser olma olasılığı asemptomatik olanlardan yüksektir.
- ➢ **Diğer risk faktörleri; polipler (>10 mm), porselen kese** (kanser riski %10-20), koledok kistleri, pankreas ve safra kanalı birleşim anomalileri, sklerozan kolanjit ve kanserojen maruziyeti (azotoluen, nitrozaminler) olarak sayılabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.I. 3 cm'den büyük safra kesesi taşı
II. 10 mm'den büyük safra kesesi polibi
III. Primer sklerozan kolanjit

Yukarıdakilerden hangilerinin varlığında safra kesesi kanseri riski artar?

A) Yalnız I
B) I ve II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:E

☑ **Tanı**

- Akut kolesistit tanısında da en pratik ve sık kullanılan yöntem **ultrasonografi**dir ve **ilk seçilecek test olmalı**dır.
  - ✓ USG; kesede hidrops/genişleme, kese duvarında ödem, kalınlaşma ve inflamasyon bulgularını gösterir.
- **Kolesintigrafi-HİDA** (Tc 99m iminodiasetik asit) akut kolesistit tanısında USG'den **daha sensitif ve güvenilirdir** ancak pratik olmadığından ve her merkezde uygulanamadığından tercih edilmemektedir.

☑ **Tedavi**

- Hastalar hospitalize edilerek oral alımları kesilir. IV sıvı ve antibiyotik başlanır.
- 24-36 saat içerisinde **klinik durumu gerilemeyen** veya **ampiyem, gangren, perforasyon** gibi komplikasyon düşünülen vakalara cerrahi uygulanır.
- Bir kez dahi akut kolesistit öyküsü olan hastalarda kolesistektomi önerilir.

☑ **Amfizematöz kolesistit**

- **Clostridium welchii** (veya perfringes)'e bağlı olarak özellikle **diyabetik hastalarda** gelişen ciddi bir kolesistit tablosudur.
- Görüntüleme yöntemlerinde **safra kesesi duvarında gaz görülmesi** tanı koydurucudur.
- Tedavisi **antibiyotik+cerrahi**dir.

☑ **Kolesistit komplikasyonları**

- Ampiyem, hidrops, gangren, perforasyon, fistül, porselen kese, safra taşı ileusu (taşın kolesistoenterik fistül ile bağırsağa geçmesi ve ileus oluşturmasıdır) görülebilir.

Safra kesesi ve Hava

- Safra kesesi içinde hava → Kolesistoenterik fistül
- Safra kesesi duvarı içinde hava → Amfizematöz kolesistit

…sıvı seviyesinin (direkt grafide) görülmesi

Klinik Bilimler 179. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 479

SAFRA KESESİ KANSERİ

- 60 yaş üzerinde sıklığı artar ve kadınlarda 2-3 kat daha sık görülür.
- **Risk faktörleri:**
  - ✓ Porselen kese **(en riskli durum)**
  - ✓ Safra kesesi taşı
  - ✓ Safra kesesi adenomu/polipi (> 10mm)
- En sık patolojik tipi **adenokanserdir** ve müsin salgılarlar.
- Çoğunlukla **fundustan başlar** ve lokal olarak çevre dokulara yayılırlar.
- **En sık** başvuru semptomu **karın ağrısı**dır. Bulantı, kusma, kilo kaybı ve sarılık sık eşlik eden semptomlardır.
- Safra tümörü şüphesi olan bir hastada öncelikle **abdominal USG** yapılır.
- **MRCP**, tümörün saptanması ve evrelendirilmesinde **en başarılı** tetkiktir.
- Tanı genellikle laparotomi sırasında kesinleşir.
- Tümör şüphesi olan vaka, **metastaz bulgusu yoksa cerrahiye** verilir. Böylece hem tanı **kesinleşir** hem de **rezektabıl** vakalar için tedavi gerçekleşir.

KOLEDOKOLİTİYAZİS VE KOLANJİT

☑ **Koledokolitiyazis**

- Safra yolu taşlarının çoğu; safra kesesinden düşüp, duodenuma geçemeyen ve safra yollarında kalan taşlardır **(sekonder taşlar)**.
- Safra yollarında oluşan taşlar **(primer taşlar)** ise kahverengi pigment taşlarıdır, safra yollarının uzun ekseni boyunca oluşurlar.
- Safra yollarındaki taşlar safra akımını engelleyerek lümen içi basıncı artırırlar ve **kolanjit** tablosuna yol açabilirler.
- Koledok taşı şüphesinde **abdominal USG** safra yollarında dilatasyonu ve varsa büyük taşları göstererek tanıda yardımcı olabilir, ancak **sensitivitesi düşüktür.**
- Safra kesesi taşı olan bir hastada **(1)** sarılık veya pankreatit öyküsü, **(2)** karaciğer testlerinde yükseklik, **(3)** USG'de koledokta dilatasyon varsa koledok taşından şüphelenilmeli ve **MRCP** yapılmalıdır.
- Ampullaya yerleşen taşları göstermede **EUS** daha sensitiftir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.I. 3 cm'den büyük safra kesesi taşı
II. 10 mm'den büyük safra kesesi polibi
III. Primer sklerozan kolanjit

Yukarıdakilerden hangilerinin varlığında safra kesesi kanseri riski artar?

A) Yalnız I
B) I ve II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:E

Primer Biliyer Kolanjit (Siroz)

☑ **Tanım ve genel özellikleri:**
- Küçük ve orta boy **intrahepatik** safra kanallarının progresif hasarı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.
- Asıl olarak **kadınları** (% 90) etkiler ve genellikle **orta yaş**ta klinik bulgu verir.

☑ **Klinik:**
- Erken dönemde **yorgunluk en sık** semptomdur.
- Safra akımının bozulmasına bağlı kolestaz bulguları vardır.
- **Kaşıntı** hepatobiliyer hastalığı düşündüren **en önemli** semptomdur.
- Hastalarda **ksantom** ve **ksantelazma** görülebilir (artmış kolesterol düzeyine bağlı).
- En sık **Sjögren sendromu** (keratokonjuktivitis sikka) eşlik eder. Diğer birçok otoimmün hastalık (Hashimoto tiroiditi, skleroderma vb) birlikte görülebilir.

☑ **Laboratuvar ve tanı:**
- Kolestaz enzimleri ve direkt bilirubin **artmıştır.**
  - ✓ **Bilirubin düzeyi** prognoz tayininde en önemli belirleyicidir.
- **Serum Ig M düzeyleri** artmıştır.
- **Antimitokondriyal antikor (AMA)** sıklıkla pozitiftir.
- USG'de safra yolları **normal** beklenir. **Ekstrahepatik kolestaz yapan patolojilerden ayırımda önemlidir.**
- Ekstrahepatik kolestatik hastalıklardan ayırımda MRCP ve ERCP yararlı olabilir. PBK'de MRCP ve ERCP'de de safra yollarında **patoloji beklenmez**.
- **Kesin tanı,** KC biyopsisinde **orta ve küçük boy intrahepatik** safra kanallarında **lenfositik infiltrasyon** ve **granülomatöz hasarın** (florid duct lesions) gösterilmesiyle konur.

Karaciğer hastalıkları ve yükselen Ig tipleri
- Alkolik hepatit → **IgA**
- Otoimmün hepatit → **IgG**
- Primer biliyer kolanjit → **IgM**

☑ **Tedavi:**
- **Ursodeoksikolik asit (UDCA),** tedavide **ilk tercih**tir. Hastalığın gidişini yavaşlatır, semptomları azaltabilir. Ursodeoksikolik asit tedavisine cevap vermeyen hastalarda **obetikolik asit** önerilmektedir.
- **Elafibranor ve seladelpar** (PPAR alfa ve gama dual agonisti) PBK tedavisinde onay almıştır.
- **Kaşıntı için:** kolestiramin, rifampin, naltrekson, antihistaminikler kullanılabilir. Dirençli vakalarda karaciğer

Klinik Bilimler 179. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 417

...l kalsiyum ve vit-D replasmanı önerilir.
...n tedavide **yeri yoktur**.

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)

☑ **Genel özellikler**
- **İntra** ve **ekstra**hepatik safra yollarının **ilerleyici inflamasyon, fibrozis** ve **obstrüksiyonu** ile karakterizedir.
- En sık birlikte olduğu patoloji **ülseratif kolit**tir.
- **Orta yaş erkeklerde** daha sık görülür.
- Hastalar kolestaz semptomları, tekrarlayan kolanjit atakları veya sekonder biliyer siroza bağlı bulgularla başvurabilir.

☑ **Tanı:**
- Kolestaz (ALP, GGT, bilirubin) belirteçlerini pozitifliği ile birlikte MRCP/ERCP ile konur.
- Görüntülemede safra yollarında **tesbih dizisi** görünümü (darlık ve genişleme) tipiktir. Safra yollarındaki daralmalardan **soğan zarı şeklinde fibrozis** sorumludur.
- **p-ANCA** pozitifliği görülebilir.

	PBK	PSK
Yaş ve cinsiyet	Orta yaş kadın	Orta yaş erkek
Etkilenen safra yolları	İntrahepatik	İntrahepatik + Ekstrahepatik
Otoantikor	AMA	pANCA
En sık eşlik eden hastalık	Sjögren sendromu	Ülseratif kolit
Safra yolu görüntülemesi	Normal	Tezbih dizisi görüntüsü (darlık-genişlemeler)
UDCA'nın etkisi	Hastalık gidişatını yavaşlatır	Hastalık gidişatını yavaşlatmaz
Safra yolu ve safra kesesi kanseri riski	Yok	Var

☑ **Tedavi:**

Klinik Bilimler 179. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 417

...yonunu yavaşlatmaz.
- Hastalarda **kolanjiyokanser** ve **safra kesesi kanseri** görülme sıklığı artmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Aşağıdakilerden hangisinin endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi sonrası pankreatit gelişmesine neden olan risk faktörlerinden biri olması en az olasıdır?

A) İleri yaş
B) Çok sayıda kanülasyon denemesi
C) ERCP ilişkili pankreatit öyküsü
D) Pankreatik sfinkterotomi
E) Kadın cinsiyet

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

326 Klinik Bilimler 180. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 326

Klinik seyir, hastaların %90 ile %95'inde hafiftir.

✓ **ERCP sonrası pankreatit gelişme riski**, kadınlarda, gençlerde ve ERCP sonrası pankreatit öyküsü olanlarda daha yüksektir.

İlaca Bağlı Pankreatit

✓ Akut **pankreatit** vakalarının %2 kadarı ilaçlardan kaynaklanır. En yaygın ajanlar arasında sülfonamidler, metronidazol, eritromisin, tetrasiklinler, didanozin, tiyazidler, furosemid, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler), azatioprin, 6-merkaptopürin, 5-aminosalisilik asit, sülfasalazin, valproik asit ve insan immün yetmezlik virüsü antiretroviral ajanları bulunur.

- Akut pankreatit gelişmesinde **nükleer faktör kappa B** aktivasyonu kritik bir rol oynamaktadır.

✓ Ciddi akut pankreatitin patofizyolojisinde, lokal yaralanma TNF-α ve IL-1 salgısını tetikler. Her iki sitokin hem pankreas yaralanmasını şiddetlendirir hem de diğer **inflamatuvar medyatörleri salgılatarak inflamatuvar cevabı büyütür.** Uzak organ hasarları ortaya çıkar. Akut şiddetli pankreatitte görülen erken ölümlerden bu mekanizma sorumludur.

Herediter Pankreatit

✓ Herediter pankreatit **otozomal dominant** bir hastalık olup, genellikle **katyonik tripsinojen geninin (PRSS1) mutasyonu** ile ilişkilidir. Bu gendeki mutasyonlar, tripsinojenin tripsine aktivasyonunun prematür bir şekilde olmasına ve duktal sekresyon anomalilerine neden olur; her iki durum da akut pankreatit oluşumunu başlatır.

✓ Ayrıca tripsinin aktif bağlanma bölgesini bloke eden **SPINK1 proteinindeki mutasyonlar,** akut pankreatit gelişmesine yatkınlık yaratır.

TANI

- **Akut pankreatit tanısı, Gözden Geçirilmiş Atlanta Sınıflandırmasına (RAC) göre aşağıdaki üç özellikten ikisinin mevcut olmasını gerektirir.**
- **Amilazın serum yarı ömrü (10 saat)** lipazınkinden daha kısadır (6.9-13.7 saat) ve bu nedenle **daha hızlı normalleşir** (sırasıyla 3-5'e karşı 8-14 gün). **Lipaz** ayrıca akut pankreatitin **daha spesifik** bir belirtecidir çünkü **serum amilaz seviyeleri peptik ülser hastalığı, mezenterik iskemi, salpenjit ve makroamilazemi gibi bir dizi durumda yükselebilir.**
- Akut pankreatit hastaları tipik olarak **hiperglisemiktir. Lökositoz** olabilir. **Karaciğer enzimleri yükselmiş** olabilir.
- Akut pankreatitle karışabilecek diğer üst abdominal hastalıklar peptik ülser perforasyonu, gangrene ince bağırsak obstrüksiyonu ve akut kolesistittir.
- **ALT ve pankreas enzimlerinin birlikte yükselmesi** ve **ultrasonografide safra taşlarının varlığı, akut biliyer pankreatit tanısı** için yüksek bir sensitivite (%97) ve spesifiteye (%100) sahiptir.

Gözden Geçirilmiş Atlanta Sınıflandırması

- Akut panreatit ile uyumlu karın ağrısı (sıklıkla ani başlayan, sırta vuran, kalıcı, şiddetli epigastrik ağrı)
- 3 kat veya daha yüksek amilaz/lipaz yüksekliği (>300)
- Bilgisayarlı tomografi ile pankreatit bulgularının karakteristik özellikleri

- **Elli yaşından büyük kadın hastada yüksek ALP (>300), ALT (>100) ve amilaz (>4000) biliyer pankreatiti düşündürür.**

KLİNİK BULGULAR

Ağrı

✓ **En sık rastlanan bulgu epigastrik ağrıdır.** Ağrı şiddetli ve süreklidir, **sıklıkla sırta vurur ve kuşak şeklinde olabilir.** Sıklıkla ağır bir yemeği veya alkol alımını takiben ortaya çıkar; bulantı ve sürekli kusma eşlik eder.

✓ Ağrının şiddeti pankreatitin şiddeti ile orantılıdır.

Ateş

✓ Hafif yükselir. Ateş>38°C ise **enfektif komplikasyonlar** düşünülür.

Dehidratasyon Bulguları

✓ **Hipotansiyon**, taşikardi, taşipne ve hemokonsantrasyon gelişir.

İLGİLİ NOTLAR

İleri yaş değil, genç yaşta risk artar

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Aşağıdakilerden hangisinin endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi sonrası pankreatit gelişmesine neden olan risk faktörlerinden biri olması <u>en az olasıdır</u>?

A) İleri yaş
B) Çok sayıda kanülasyon denemesi
C) ERCP ilişkili pankreatit öyküsü
D) Pankreatik sfinkterotomi
E) Kadın cinsiyet

Doğru Cevap:A

İleri yaş değil, genç-orta yaşta risk artar

Karaciğerin Sentez Kapasitesini Ölçen Testler

☑ **Albümin:**
- Normal değeri 3.5-5 g/dl olup yarı ömrü 20 gündür.
- Yarı ömrü uzun olduğu için akut karaciğer hastalıklarında sentez fonksiyonunu iyi yansıtamaz.
- Kronik karaciğer hastalıklarında;
  - ✓ Albumin düzeyi düşer
  - ✓ Globulin düzeyi artar (poliklonal).

☑ **Protrombin Zamanı (PTZ) / INR:**
- Yarı ömrü **en kısa** olan koagülasyon faktörü **Faktör VII**'dir. Koagülasyonun **ekstrensek yolağında** görev alır.
- Ekstrensek yolak **PTZ (INR)** ile değerlendirilir; karaciğer sentez fonksiyon bozukluğunun **en erken** göstergesidir.
- Karaciğer fonksiyon testleri içerisinde akut karaciğer hasarını gösteren prognostik değeri **en yüksek** testtir.

Kolestaz varlığında da **PTZ/INR** uzayabilir (Bağırsaklara safra ulaşamaz → Yağ sindirim ve emilimi bozulur → Yağda eriyen ADEK vitaminlerinin emilimi azalır → K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörleri azalır → PTZ/INR uzar)

PTZ/INR uzun bir hastada **kolestaz** ve **parankimal KC hasarı** ayrımı: **İntramüsküler vitamin K uygulaması**
- PTZ/INR **düzeliyorsa** → **Kolestaz**
- PTZ/INR **düzelmiyorsa** → **Parankimal KC hasarı**

DİK ve Karaciğer Yetmezliği Ayrımı

Faktör VIII, esas olarak **endotelden** sentezlenir. Bu nedenle DİK ve karaciğer yetmezliği ayrımında kullanılabilir.
- **DİK:** Faktör VIII dahil tüm koagülasyon faktörleri azalır.
- **Karaciğer yetmezliği:** Faktör VIII hariç diğer koagülasyon faktörleri azalır.

Hepatobiliyer Görüntüleme Yöntemleri

☑ **Ultrasonografi:** Hepatobiliyer hastalıkların tanısında **sıklıkla** kullanılan ve **ilk tercih** edilecek görüntüleme yöntemidir. Safra kesesi taşlarının tanısında **en değerli** tanı yöntemidir.

☑ **Doppler USG** karaciğerdeki vasküler patolojileri değerlendirmede (Budd-Chiari sendromu, portal ven trombozu gibi) seçilecek öncelikli yöntemdir.

☑ **Endoskopik ultrasonografi (EUS)** ile değerlendirilen yapılar ve kullanıldığı durumlar:
- **Ampulla** → Küçük taş, tümör vb en duyarlı yöntemdir
- **Ekstra hepatik safra kanalları**
- **Pankreas** → Kistlerin tanısı ve tedavisi, kanserlerin lokal invazyonu ve rezektabilitenin değerlendirilmesi

☑ **BT ve MRI:** Karaciğerde yer işgal eden lezyonları değerlendirmede **en değerli** görüntüleme yöntemleridir.

☑ **Manyetik rezonans kolanjiyo-pankreatografi (MRCP):** Safra yollarının görüntülemesinde kullanılır (Girişim, tedavi şansı yoktur).

☑ **Endoskopik retrograd kolanjiyo-pankreatografi (ERCP):** Safra yollarının patolojilerinde tedavi amaçlı kullanılır (Taşların çıkarılması, stent yerleştirilmesi vb.).
- Eğer bir hastada ön tanı olarak **biliyer tedavi gerektirecek** bir patoloji (kolanjit, koledokolitiazis vb.)

Klinik Bilimler 180. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 400

- **En sık** komplikasyonu işleme bağlı **pankreatit**tir.
- ERCP'ye bağlı riski azaltmanın en etkili yolu uygunsuz endikasyonlarda işlemden kaçınmaktır.
  - ✓ Genç-orta yaş kadınlarda, biliyer sistem patolojisi olmayanlarda, uzun süren işlemlerde, zor kanülasyon yapılan vakalarda, pankreatik kanala fazla kontrast madde enjeksiyonunda risk daha yüksektir.
  - ✓ İşleme bağlı pankreatiti önlemede riskli vakalarda kısa süreli pankreatik **stent** veya **rektal yoldan indometazin** kullanılır.

☑ **Perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK):** Perkutan olarak dilate safra yollarına girilip kontrast madde ile görüntüleme işlemidir. Daha çok **proksimal** safra kanal patolojilerinde tercih edilir.
- **Kanama diyatezi, masif asit, gebelik ve hepatik apsesi** olanlarda yapılmamalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181. Elli yedi yaşındaki erkek hasta ani başlayan yırtıcı tarzda göğüs ağrısı ve sol bacak ağrısı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipertansiyon tanısıyla takip edildiği ve ilaçlarını düzensiz kullandığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde nabzı 127/dakika, arteriyel kan basıncı 85/47 mmHg ve inspiriyumda sistolik arteriyel basınçta 10 mmHg'den fazla düşüş saptanıyor. Oskültasyonda kardiyak üfürüm tespit edilmiyor ve kalp sesleri derinden duyuluyor. Hastanın sol alt ekstremitesinin soğuk ve soluk olduğu belirleniyor, sol femoral nabzı alınamıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Pulsus bisferiens
B) Pulsus parvus et tardus
C) Pulsus paradoksus
D) Pulsus alternans
E) Bifid pulse

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

32 Klinik Bilimler 181. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 328

Kardiyak Tamponad

- Kardiyak tamponad perikardiyal sıvı artışının intraperikardiyal basıncı belirgin artırmasıyla meydana gelir ve sonrasında hemodinamik bozulmaya sebep olur.
- Etyolojide kanama ve diğer kronik efüzyon sebepleri yer alır.
- Erken postoperatif dönemde kardiyak cerrahi sonrasında sık karşılaşılan durumlardan biridir ve tanısı zor olabilir.
- Intraperikardiyal basınç ve sıvı artışı diyastolik kompliyans kaybına ve kardiyak fonksiyonların depresyonuna sebep olur.
- Ventrikül dolumu için yüksek dolum basıncı gereksinimi vardır.
- Kompansatuvar mekanizmalar; vazokonstruksiyonla sistemik ve pulmoner arter basıncı yükselmesi, taşikardi, perikardiyal gerinim ve kan volümünde artıştır.
- Bütün oda basınçları, pulmoner kama basıncı ve intraperikardiyal basınç eşitlendiğinde kardiyovasküler kollaps meydana gelir.
- Klinik olarak hipotansiyon ve azalmış kardiyak output vardır, venöz basınçlar yükselir, juguler venöz distansiyon olur.
- Beck triadı olabilir;
  - ✓ Azalmış kalp sesleri
  - ✓ Artmış venöz basınç
  - ✓ Azalmış sistemik arteriyel basınç
- Muayende juguler venöz dolgunluk ve pulsus paradoksus (derin inspriumda sistolik kan basıncının 10 mmHg azalması) vardır.
- Tanıda ekokardiyografi faydalıdır.
- Tedavide sebebe yönelik olarak perikardiyosentez, perikardiyal pencere açılması ve perikardiyektomi uygulanmalıdır.

DAMAR HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

ANEVRİZMALAR

Genel Bilgiler

- ☑ **Anevrizma** arter duvarının herhangi bir nedenle genişlemesidir. Bir arterin normal çapından en az %50 daha genişlemesi olarak tanımlanabilir.
- ☑ **Ektazi** ise arterin normal çapından %50 altında olan genişlemeleri tanımlar.
- ☑ **Arteriomegali** birçok arteriyel segmenti diffüz olarak içeren ve %50'den daha fazla genişlemelerdir.
- ☑ **Lokalizasyonuna** göre anevrizmalar: Assenden aorta, torako-abdominal aorta, iliak, femoral, popliteal, subklavian, aksiller, brakial, radio-ulnar, visseral.
- ☑ Anevrizmalar ekstrakraniyal olarak tüm vücutta görülebilir ama **en sık görüldükleri lokalizasyon infrarenal aortadır (Abdominal Aort Anevrizmaları - AAA)** ve arteriyel anevrizma hastalıkları içinde ölümün primer sebebidirler.
- ☑ Anevrizmların insidansı yaşla artmakla birlikte her yaş grubunda görülebilirler.
- ☑ Aortik anevrizmalar emboli, organ basısı, fistül, rüptür ve kanama gibi komplikasyonlara sebep olurlar.
- ☑ Non-aortik anevrizmalarda ise sıklıkla emboli, tromboz ve etraf yapılara bası olur. Nadiren rüptüre ve kanamaya neden olurlar.
- ☑ Anevrizmaların rüptür riski boyutuna ve orjin aldığı yer ile ilişkilidir.
- ☑ Şekillerine göre fusiform ve sakküler (konsantrik veya eksantrik) olabilirler.

Psödoanevrizma;

- ☑ Arteriyel kaçak sonrası gelişmiş, etrafı yumuşak doku ya da arterin adventisyası ile çevrili hematom olup, içerisindeki kanın bir boyun aracılığı ile arterle ilişkisi devam etmektedir.
- ☑ Tanısal işlemlerde %0.2, girişimsel işlemlerde %8-11 oranında meydana gelir.
- ☑ Femoral bifurkasyon altından girilmesi, obezite, yetersiz kompresyon ve antikoagülan tedavi risk faktörleridir.
- ☑ İşlemden 1-2 gün sonra ortaya çıkan ağrı, şişlik, pulsatil kitle ve üfürüm klinik bulgularıdır.
- ☑ Küçük olanlar kendiliğinden tromboze olur.
- ☑ Tedavide; Uzun süreli kompresyon, ultrason kılavuzluğunda kompresyon, trombin, kollojen enjeksiyonu, psödoanevrizma boynunun etrafına serum fizyolojik enjeksiyonu ve cerrahi tamir uygulanabilir.

Anjiografi sonrası femoral girişim bölgesinde pulsatil kitle ve üfürüm varlığında psödoanevrizma düşünülmelidir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **pulsus paradoksusu, inspiryumda sistolik kan basıncının yaklaşık 10 mmHg azalması** şeklinde doğrudan tanımlamıştık. **Soru bu tanımı vaka içinde birebir vererek aynı bulguyu sorguladı.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181. Elli yedi yaşındaki erkek hasta ani başlayan yırtıcı tarzda göğüs ağrısı ve sol bacak ağrısı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipertansiyon tanısıyla takip edildiği ve ilaçlarını düzensiz kullandığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde nabzı 127/dakika, arteriyel kan basıncı 85/47 mmHg ve inspiriyumda sistolik arteriyel basınçta 10 mmHg'den fazla düşüş saptanıyor. Oskültasyonda kardiyak üfürüm tespit edilmiyor ve kalp sesleri derinden duyuluyor. Hastanın sol alt ekstremitesinin soğuk ve soluk olduğu belirleniyor, sol femoral nabzı alınamıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Pulsus bisferiens
B) Pulsus parvus et tardus
C) Pulsus paradoksus
D) Pulsus alternans
E) Bifid pulse

Doğru Cevap: C

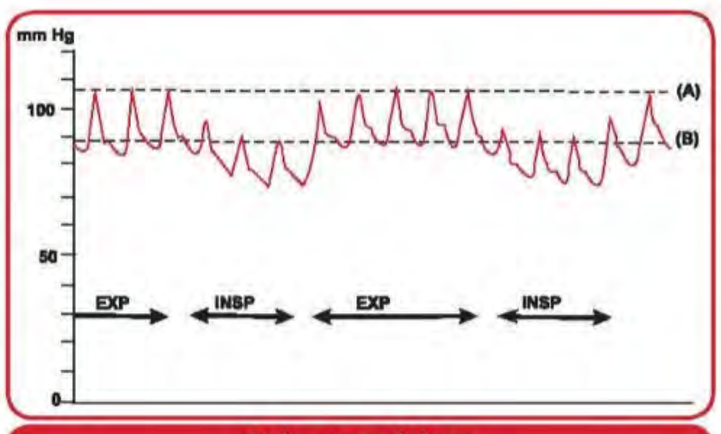
Soruda verilen şu ifadeye dikkat: "inspiriyumda sistolik arteriyel basınçta 10 mmHg'den fazla düşüş"
Çok net olarak bu tanımı vermişiz :)
Cevap açık bir şekilde pulsus paradoksus :)

Klinik Bilimler 181. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 194

- **Pulsus paradoksus: İnspiryumda sistolik basınçtaki azalmanın 10 mmHg'dan fazla olmasıdır** (restriktif kardiyomiyopati, konstriktif perikardit, perikardiyal efüzyon, pulmoner amfizem, pulmoner emboli, akut astım atağı).

  Pulsus paradoksus iki ayrı mekanizma ile meydana gelir:

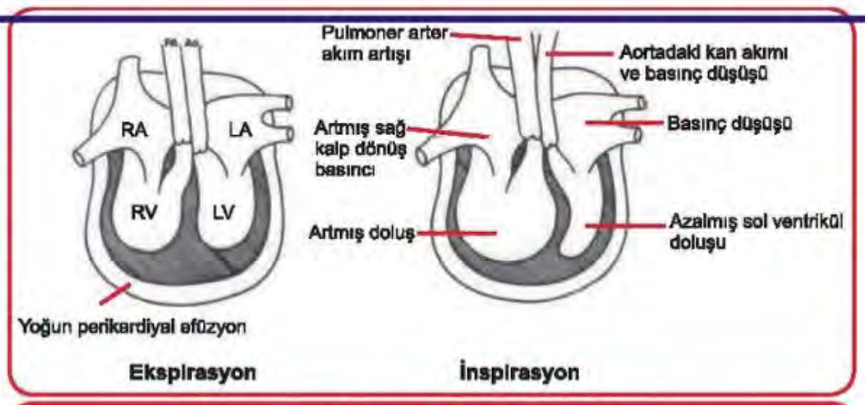
  1. **Mekanizma:** İnspiryumda artmış sağ kalp volümü, septumun sola doğru bombeleşmesi ile sol ventrikül diastolik doluşunu azaltır ve sol ventrikül stroke volümü azalır.
  2. **Mekanizma:** İnspiryumda akciğerde kanın göllenerek sol ventrikül preload azalmasıdır.



Pulsus paradoksus

Nabız basıncının arttığı ve azaldığı durumlar (Nabız basıncı = sistol - diyastol)

Nabız basıncının arttığı durumlar	Nabız basıncının azaldığı durumlar
- PDA - Aort yetersizliği - Hiperdinamik kalp yetmezliği (Anemi ve diğerleri) - Komplet dal bloğu	- Perikard tamponatı - Aort stenozu - Konjestif kalp yetersizliği - Dilate kardiyomiyopati



Pulsus paradoksus gelişimi mekanizması

OSKÜLTASYON

Birinci kalp sesi (S1)

- **Mitral** ve **triküspit** kapağın **kapanma** sesidir.

S1'in şiddetine etki eden durumlar	
Şiddetinin arttığı durumlar	Şiddetinin azaldığı durumlar
- Mitral darlık - Triküspit darlığı	- Mitral yetmezlik - Triküspit yetmezliği

İkinci kalp sesi (S2)

- **Aort** ve **pulmoner** kapağın **kapanma** sesidir.

S2'nin şiddetine etki eden durumlar	
Şiddetinin arttığı durumlar	Şiddetinin azaldığı durumlar
- Sistemik hipertansiyon - Pulmoner hipertansiyon	- Aort darlığı - Pulmoner darlık

S2'nin tek duyulduğu durumlar		
Tek kapak var	A2 duyulmuyor	P2 duyulmuyor
Aort atrezisi	Ağır aort darlığı	Ağır pulmoner darlık
Pulmoner atrezi	Aort koarktasyonu	Büyük arter transpozisyonu
Trunkus arteriyozus	Hipoplastik sol kalp	Triküspit atrezisi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181. Elli yedi yaşındaki erkek hasta ani başlayan yırtıcı tarzda göğüs ağrısı ve sol bacak ağrısı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipertansiyon tanısıyla takip edildiği ve ilaçlarını düzensiz kullandığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde nabzı 127/dakika, arteriyel kan basıncı 85/47 mmHg ve inspiriyumda sistolik arteriyel basınçta 10 mmHg'den fazla düşüş saptanıyor. Oskültasyonda kardiyak üfürüm tespit edilmiyor ve kalp sesleri derinden duyuluyor. Hastanın sol alt ekstremitesinin soğuk ve soluk olduğu belirleniyor, sol femoral nabzı alınamıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Pulsus bisferiens
B) Pulsus parvus et tardus
C) Pulsus paradoksus
D) Pulsus alternans
E) Bifid pulse

Doğru Cevap: C

Perikart Tamponadı

☑ Effüzyon artarsa kardiyak tamponada neden olur. Akut 150 ml sıvı birikimi kalp tamponadına neden olurken **yavaş biriken 2-3 litre** sıvı bile tamponada neden olmayabilir.

☑ Perikardiyal tamponadda perikardiyal effüzyondan farklı olarak intraperikardiyal basınç sağ kalbin sıkışmasına

Klinik Bilimler 181. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 223

☑ **Kardiyak Tamponadda:**

- Juguler venöz basınç yüksek, arteriyel basınç düşüktür.
- Nabız basıncı daralmıştır.
- Nabız tipi **pulsus paradoksus**tur.
- Hastada **dispne** olmasına rağmen akciğer dinlemekle tamamen normaldir.
- Hastada **sağ yetmezlik** bulguları ön plandadır.
- Hipotansiyon, azalmış kalp sesleri ve yüksek juguler basıncın bir arada olmasına **Beck triadı** denir. Ciddi tamponatı düşündürür.
- Boyun ven dalgalarından y dalgası kaybolur, bu nedenle **x dalgası belirgindir**

☑ **EKG:** **Düşük voltaj** saptanır. Elektriksel (Atımdan atıma R dalga boyunun değişmesi) alternans görülebilir.

☑ **Telekardiyografi:** Çadır kalp manzarası görülür.

☑ **EKO:** Tanı için öncelikli yapılması gereken tetkiktir. Kalp etrafındaki sıvı ve diyastolik doluş bozukluğu gösterilir.

☑ **Etiyolojik Tanı ve Tedavi:**

- **Perikardiyosentez** ile konur. Perikardiyosentez ksifoidin sol tarafından 45 derecelik açı ile iğne ucu sol koltuk altına bakacak tarzda yapılır. Hasta monitörize edilmelidir. Miyokarda temas eden iğne aritmiye neden olur.
- Perikardiyosentez ile alınan sıvıdan biyokimyasal, sitolojik, mikrobiyolojik ve özel incelemeler yapılarak etiyolojik neden aydınlatılmaya çalışılır. Şilöz sıvı travma ya da cerrahi sonrasında görülür, kolesterolden zengin sıvı hipotiroidide saptanır.

Öne eğilmekle azalan ağrı **akut perikardit** ve **akut pankreatitte** görülür.

KONSTRİKTİF PERİKARDİT (KP)

☑ **Etiyoloji:** Konstriktif perikarditin gelişmiş ülkelerde sık sebepleri; **idiyopatik, ameliyat sonrası ve radyasyon**dur.

Gelişmekte olan ülkelerde en sık neden **tüberküloz**dur. Diğer nedenleri tümör, radyasyon, postravmatik, geçirilmiş kalp cerrahisi ve kollajen doku hastalıklarına bağlıdır. Piyojenik enfeksiyonlara sekonder gelişebilir.

☑ **Patofizyoloji:** Perikartta progresif kalınlaşma, fibrozis ve perikardiyumda kalsifikasyon sonucunda oluşur. Kalp katı bir kabuk içerisine hapsedilmiştir. Kalbin diyastolik fazda doluşunu engeller.

☑ **Klinik:**

- **Sağ kalp yetmezliği bulguları vardır.** Hepatomegali (Kardiyak siroz) ve alt ekstremite ödemi belirgin olabilir.
- Klinik bulguları tamponad ve restriktif kardiyomiyopatiye benzer. Tamponadda, tüm diyastol boyunca ventrikül doluşu kısıtlanırken, konstriktif perikarditte geç doluş kalınlaşmış perikart nedeniyle kısıtlanır.
- Kontriktif perikardite özgün dinleme bulgusu **perikardial knock** (perikardial vurma) sesidir.
- **Kusmall belirtisi pozitiftir:** İnspiryumda venöz dolgunluktaki artış
- Boyun ven dalgalarından **hem x hem de y dalgasında belirginleşme** tipiktir.
- İleri dönemde özellikle sıkışmış sağ ventrikül sebebi ile azalmış kardiyak outputa bağlı olarak **halsizlik ve kilo kaybı** gelişir.
- Hastaların 1/3'ünde **pulsus paradoksus** gözlenir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181. Elli yedi yaşındaki erkek hasta ani başlayan yırtıcı tarzda göğüs ağrısı ve sol bacak ağrısı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipertansiyon tanısıyla takip edildiği ve ilaçlarını düzensiz kullandığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde nabzı 127/dakika, arteriyel kan basıncı 85/47 mmHg ve inspiriyumda sistolik arteriyel basınçta 10 mmHg'den fazla düşüş saptanıyor. Oskültasyonda kardiyak üfürüm tespit edilmiyor ve kalp sesleri derinden duyuluyor. Hastanın sol alt ekstremitesinin soğuk ve soluk olduğu belirleniyor, sol femoral nabzı alınamıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Pulsus bisferiens
B) Pulsus parvus et tardus
C) Pulsus paradoksus
D) Pulsus alternans
E) Bifid pulse

Doğru Cevap: C

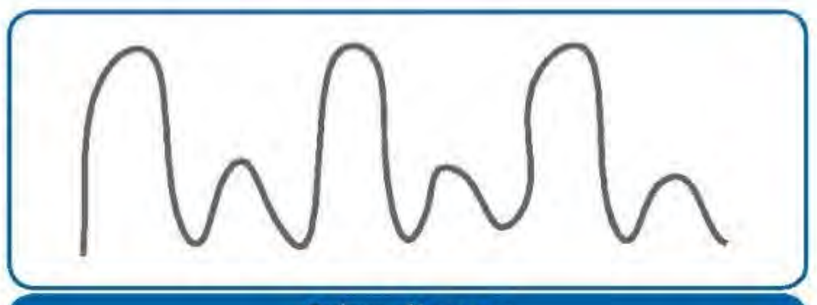
☑ **Ekstremiteler Arası Nabız Uyumsuzluğu:**

- **Aort koarktasyonu:** Tansiyon ve nabız farkı (Alt ekstremite ile üst ekstremite arasında) + sistolik ejeksiyon üfürümü (İnterskapular)
- **Takayasu hastalığı:** Tansiyon ve nabız farkı (Genelde üst ekstremiteler arasında) + vaskülit bulguları (Ateş, sedimentasyon yüksekliği...)
- **Aort diseksiyonu:** Tansiyon ve nabız farkı + şiddetli göğüs ağrısı ve sırt ağrısı vardır.

> **Aort diseksiyonu:** İntimal hasar sonucu, aortik media tabakasının ikiye ayrılarak çoğu zaman ileriye doğru yırtılmasıdır. Yırtık ilerledikçe aort dallarının girişleri kapanabilir.

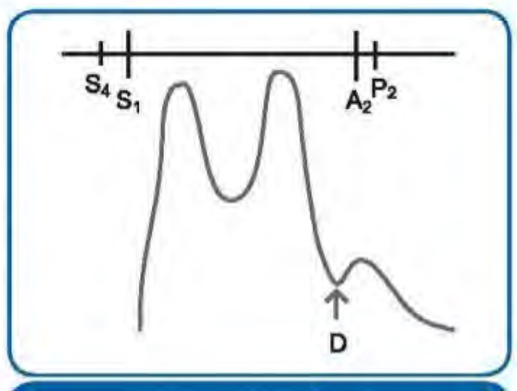
☑ **Nabız Tipleri:**

- **Pulsus Parvus Et Tardus (Anakrotik Çentik):** Amplitüdü azalmış ve geciken nabız tipidir. Tipik olarak **aort stenozu**nda görülür.
- **Pulsus Alternans:** Nabız amplitüdünün atımdan atıma değiştiği nabız tipidir. Genelde ciddi k**alp yetmezliği**nde görülür.



Pulsus alternans

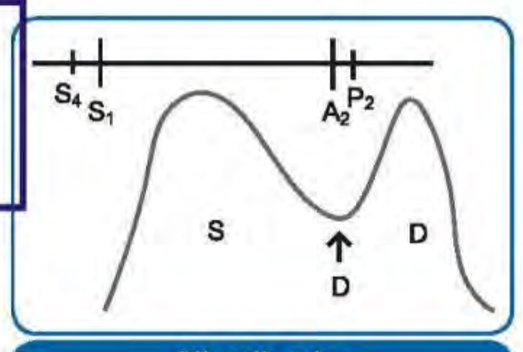
- **Bisferien Nabız (Bifid Nabız):** Sistol sırasında **iki zirve (vuru)** görülen nabız tipidir. Normal kişilerde ateş ya da egzersiz sonrasında olabilir. Ciddi ileri aort yetmezliğinde (hipertansiyon veya ileri yaş) olması durumunda meydana gelir. Ayrıca **hipertrofik kardiyomiyopatide** görülebilir.
- **Dikrotik Nabız: Biri sistol, biri diyastolde olmak üzere çift vuru** görülen nabız tipidir. **Dilate KMP** (Düşük kardiyak output), sepsis ve tamponatta görülebilir.
- **Pulsus Celer Et Altus:** Ani oluşan, hızlı çıkış ve iniş ile karakterize nabız tipidir. En iyi örnek **kronik aort** yetmezliğidir. **Sıçrayıcı nabız** (Corrigan nabız, Water Hammer nabzı) olarak da bilinir. Sıçrayıcı



Pulsus bisferiens

Klinik Bilimler 181. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 166

- **Pulsus Paradoksus:**
  - ✓ Sistolik tansiyonun inspirasyonda 10 mmMg' dan fazla düşmesi, pulsus paradoksus olarak değerlendirilir. Patolojik olarak perikardiyal ve pulmoner hastalıklarda görülür. Gebelik ve obezitede görülebilir.
  - ✓ Tansiyon aleti ile saptanır. Basınç farkı 15-20 mmHg'nın üzerine çıkarsa palpe edilebilir. Özellikle **perikart tamponadında** görülmekle birlikte masif pulmoner emboli, hemoajik şok, ileri KOAH, tansiyon pnömotoraks, konstriktif perikardit, ve restriktif kardiyomiyopatide de görülebilir.



Dikrotik nabız

Pulsus pardoksus olasada gizlendiği durumlar;
1. Ciddi Aort yetersizliği
2. Geniş ASD
3. İleri derecede sistolik sol kalp yetmezliği

- **Pulsus Defisit:** Kalp atımlarının tamamının periferik arterlere yansımaması sonucunda oluşur. Karakteristik olarak **atriyal fibrilasyonda** görülür.
- **Pulsus Filiformis: Şokta** görülen zayıf amplitüdlü hızlı nabızdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 182

182.Anestezik etkinliğini NMDA reseptörleri üzerinden gösteren inhalasyon ajanları aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Sevofluran – İzofluran
B) Nitröz oksit – Ksenon
C) Sevofluran – Nitröz oksit
D) Ksenon – Desfluran
E) Halotan – Sevofluran

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Miyokard infarktüsü

- Miyokard infarktüsü ameliyattan sonra sıklıkla 3. günde görülür ve %80 olguda ağrısızdır.
- Bu dönemde gelişen ani hipotansiyon, sol kalp yetmezliği ve aritmi infarktüsü düşündürmelidir.

Kardiyak disritmiler

- Bradikardi, sinus taşikardisi, supraventriküler taşikardi, nodal ritim, atriyal ve ventriküler prematüre atımlar. **TUS**
- **Hipotansiyon** erken dönemde **en sık görülen komplikasyondur.**
- Hipovolemi, vazodilatör tedavi veya anesteziklerin etkisi, derin anestezi, anoksi, spinal anestezi, miyokard infarktüsü, hipoksi, pulmoner emboli ve pnömotoraks, vazovagal refleks ve anaflaktik reaksiyonlar gibi

Hipertansiyon

- Siklopropan anestezisi, intrakraniyal lezyonlar, tirotoksikoz, CO_2 retansiyonu, pozisyon değişiklikleri veya biçimsiz pozisyon ve ağrı nedeniyle oluşabilir.

Genel anestezi altındaki bir hastada taşikardi ve hipertansiyon yapabilen durumlar

Hiperkarbi ve hipoksi: Hastada meydana gelen stres nedeniyle sempatik deşarj meydana gelir. Bunun neticesinde öncelikli olarak genel anestezi altında da olsa hastada taşikardi ve hipertansiyon meydana gelir.

Anestezi derinliği azaldığı (yüzeyel anestezi) durumlarda hastada taşikardi ve hipertansiyon şeklinde yanıt meydana gelir. (Derin anestezide bu stres yanıt olmaz)

Malign hipertermi

Tiroid fırtınası

Diğer sorunlar

Titreme: Tedavide spesifik ilaç meperidin / petidin

Oftalmolojik problemler: En sık kornea abrazyonu görülür.

GENEL ANESTEZİK İLAÇLAR

GENEL BİLGİLER

Genel Anesteziklerin Etki Mekanizması

Klinik Bilimler 182. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 283

- **Ketamin, nitröz oksid (N_2O), siklopropan ve xenon** Glutamatın NMDA reseptörlerini inhibe ederek etki gösterirler.

Genel Anesteziklerin Etkisinin Sonlandırılması

- **Redistribüsyona** uğrayarak beyinden uzaklaştırılmaları; anestezik maddelerin etkilerinin sonlandırılmasında en önemli faktördür.
- **Genel anestezikler,** ilk uygulamayla **santral sinir sistemine** (etki yeri), **sonra** iskelet **kasına**, oradan da **adipoz** dokuya geçer.

Atılım ve Metabolizma

- İntravenöz genel anestezikler karaciğerde metabolize edilir ve vücuttan atılırlar.
- Halojenli inhalasyon anestezikleri, karaciğerde değişik derecelerde metabolize edilirler.
- Bu ilaçların metabolize edilme dereceleri ile toksisite dereceleri arasında ilişki vardır. Metoksifluran ve halotan sırasıyla kanda en fazla çözünen ve bu nedenle en fazla metabolize edilen genel anesteziklerdir.
- Metabolize edilmeleri ile birlikte flor açığa çıkmaya başlar ve oluşan flor da böbreğe toksisite gösterir. **Halojenli eter türevi olan metoksifluran en fazla flor açığa çıkmasına neden olan genel anesteziktir. Halotan metabolizması sonucu hepatotoksik triflor asetik asid ve brom oluşur.** Nitrik oksit, xenon, izofluran, desfluran ve sevofluran ise oldukça az metabolize edilirler.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda genel anesteziklerin etki mekanizmaları anlatılırken **nitröz oksit ve ksenonun NMDA reseptör inhibisyonu** üzerinden etki gösterdiğini doğrudan ve birlikte vermiştik. **Soru, notumuzda açıkça vurgulanan bu mekanizma–ajan eşleşmesini birebir sorguladı.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 182

182.Anestezik etkinliğini NMDA reseptörleri üzerinden gösteren inhalasyon ajanları aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Sevofluran – İzofluran
B) Nitröz oksit – Ksenon
C) Sevofluran – Nitröz oksit
D) Ksenon – Desfluran
E) Halotan – Sevofluran

Doğru Cevap:B

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…

- İlaçların pekiştirici özellikleri, genellikle beyin mezolimbik ödül yolundaki nöronal aktiviteyi artırma kapasiteleriyle ilişkilendirilir. Kokain, amfetamin, etanol, opiyatlar, kannabinoidler ve nikotin, ventral tegmental bölgede ortaya çıkan ve ventral striatumda, özellikle de nükleus akumbens bölgesinde son bulan nöronlardan oluşan ödül yolundaki hücre dışı **dopamin (DA) seviyelerini arttırır.** Aksine, DA reseptörlerini bloke eden ilaçlar genellikle kötü duygular (yani disforik etkiler) üretir.
- **İki tip pekiştirici etki vardır:**
  - **Pozitif pekiştiri:** Kişinin maddeyi tekrar alma olasılığını artıran olumlu etkiler üretme kapasitesini ifade eder. Örn; öforinin indüklenmesi madde kullanımını devam ettirir.
  - **Negatif pekiştiri:** Maddeyi bırakmanın yaratacağı olumsuz duyguları önlemek için maddeyi kullanma isteği. Örnek; yoksunluk belirtileri madde kullanımının devam etmesini sağlar.

Kötüye Kullanımı Olan (Suistimal edilen) İlaçlar					
G Protein Kenetli Reseptör Aracılı Etki Edenler		İyon Kanalları Üzerinden Etki Edenler		Biyojenik Amin Taşıyıcılarına Bağlananlar	
İlaç	Reseptör/ Mekanizma	İlaç	Reseptör/ Mekanizma	İlaç	Reseptör/ Mekanizma
Opioidler	Mü agonist	Nikotin	Ni-ACh ($\alpha4\beta2$) agonist	Kokain	DAT SERT NET
Kannabinoidler	CB-1 agonist	Alkol	Alkol GABA 5-HT3 Ni-ACh NMDA K kanalları	Amfetamin	DAT NET SERT VMAT

Klinik Bilimler 182. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 271

GENEL ANESTEZİKLER

- Genel anestezik ilaçlar **önce analjezi** sonra **amnezi** oluştururlar. Son etkileri dolaşım ve solunum merkezlerinde depresyondur.



Genel Anesteziklerin Etki Mekanizması

- Halojenlenmiş **inhalasyonel** anestezikler, ksenon ve nitröz oksit; **potasyum kanallarını aktive** ederek **hiperpolarizasyon** ve anestezi oluştururlar.
- **$GABA_A$ reseptör aktivitesini artırarak** etki oluştururlar.
  - İnhalasyon anestezikleri
  - Benzodiazepinler
  - Barbitüratlar
  - Etomidat
  - Propofol
- **Ketamin, nitröz oksit (N_2O), siklopropan ve ksenon; glutamatın NMDA reseptörlerini inhibe** ederek etki gösterirler. **GABA ve glisin** reseptörleri üzerinde anlamlı **etkileri yoktur.**

Genel Anesteziklerin Etkisinin Sonlandırılması

Redistribüsyon: Yeniden dağılım, anestezik maddelerin etkilerinin sonlandırılmasında en önemli faktördür.

Atılım ve Metabolizma

- İntravenöz genel anestezikler **karaciğerde** metabolize edilir ve vücuttan atılırlar.
- Halojenli inhalasyon anestezikleri, karaciğerde değişik derecelerde metabolize edilirler.
- **Bu ilaçların metabolize edilme dereceleri ile toksisite dereceleri arasında ilişki var**dır.
- **Metoksifluran ve halotan** sırasıyla kanda en fazla çözünen ve bu nedenle **en fazla metabolize** edilen genel anesteziklerdir.
- **Metoksifluran, en fazla flor** açığa çıkmasına neden olan genel anesteziktir.
- **Halotan** metabolizması sonucu **hepatotoksik triflor asetik asit** ve **brom** oluşur.
- **Nitröz oksit, sevofluran**, ksenon, izofluran ve desfluran ise **oldukça az metabolize edilirler**.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 183

183. Yirmi yedi yaşındaki erkek hasta, öksürük ve kanlı balgam şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Fizik muayenesinde dinlemekle sol altta belirgin bilateral ronküs ve solunum seslerinde kabalaşma saptanıyor. Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografide bilateral akciğerde yer yer infiltrasyon alanları, sol akciğer alt lob posteromedialde intraparankimal, kistik ve konsolide komponent alanları içeren lezyon saptanıyor. Lezyonun inen aorta kaynaklı aberran arteriyel beslenmesinin olduğu tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bronşiektazi
B) Trakeobronkomalazi
C) İdiyopatik pulmoner fibrozis
D) Bronkopulmoner sekestrasyon
E) Lober amfizem

Doğru Cevap: D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- Tanı biyopsi ile konulur. Solunum yollarında artmış sayıda bombesinle pozitif boyanan hücreler görülür.
- **Tomografide perihiler bölgede, sağ orta lobda ve lingulada buzlu cam görünümünde opasiteler izlenir.**
- **Solunum fonksiyon testlerinde bronkodilatörlere yanıtsız obstrüktif patern görülür.**
- Spesifik tedavisi yoktur, destek tedavisi verilir.
- Semptomlarda gerileme ya da alevlenmeler olabilir.
- **Hastalar genellikle birkaç yıl içerisinde kendiliğinde düzelirler.**
- Bu vakalardan solunum yetmezliği gelişen, akciğer nakli ihtiyacı olan ya da ölen bildirilmemiştir.

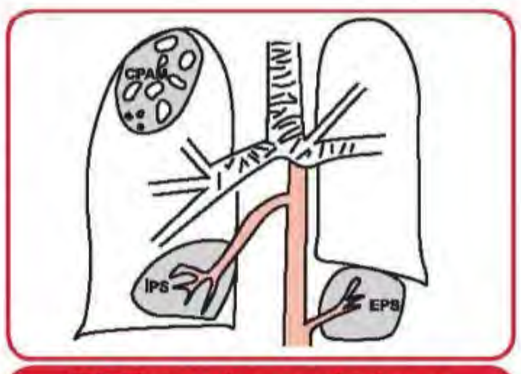
Pulmoner fibrozis ile ilişkili hastalıklar

- Eozinofilik granülomatöz polianjitis (Churg-Strauss)
- Granülomatöz polianjitis (Wegener)
- Diğer bağ doku hastalıkları (SLE, Dermatomiyozit)
- Progresif sistemik sklerozis
- Miyelodisplastik sendrom
- IgG4 ilişkili immün hastalıklar
- Lizinürik protein intoleransı
- Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi
- Nieman Pick
- Gaucher
- Tüberskleroz
- Diskeratozis konjenita
- Langerhans hücreli histiyositoz
- Eozinofilik pnömoni
- Sarkoidoz
- Hermansky Pudlak sendromu
- Plevraparankimal fibroelastozis
- Tedavi yan etkileri (ilaçlar ve radyasyon)
- Kriptojenik organize pnömoni
- Hipersensitivite pnömonisi

Klinik Bilimler 183. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 265

PULMONER SEKESTRASYON

- **Arterini direkt sistemik dolaşımdan alan,** embriyonik, kistik, **fonksiyon görmeyen** ve normal fonksiyon gören akciğerden ayrı olan bir akciğer dokusudur.
- **İntrapulmoner tipi akciğer parankimi ile bağlantılı, ekstrapulmoner (aksesuar tipi) ise ayrıdır.** Sekestre akciğer dokusu fetal yapıda, kistik, organize olmayan yapılar içerdiğinden, histopatolojik olarak normal akiğer dokusundan kolayca ayrılır.
- **%90 sol alt akciğer alanındadır.**
- Sekestre lob, solunum sistemine veya gastrointestinal sisteme fistülize olabilir.
- **Solunum sıkıntısı, persistan wheezing, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, akciğer apseleri görülebilir.**
- Tanıda bronkografiler ile **normal yolla dolmayan bronş yapısı görülür.**



EPS: Ekstra pulmoner sekestrasyon
İPS: İntra pulmoner sekestrasyon
CPAM: Kistik pulmoner adenomatoid malformasyon

- Aortografilerde **sekestre dokunun sistemik dolaşımdan beslendiği** gösterilir.
- **Tedavide cerrahi yaklaşım ile sekestrasyon dokusu çıkarılır.** İntralober tipte sağlam akciğer dokusu ile ayrım yapılamadığından, lobektomi uygulanmalıdır.
- **Scimitar sendromu;** sağ akciğer alt lob sekestrasyonu ile sağdaki üst ve alt pulmoner venlerin vena kava inferiyora açılmasıdır.



Scimitar Sendromu (Anjiyografide "Türk palası" görünümü)

İLGİLİ NOTLAR

Sorunun keyword'lerine bakalım:
-Akciğer sol alt lobda kitle var
-Aortadan besleniyor
-Komplikasyon olarak enfekte oluyor

Çok net bir şekilde herşeyiyle yazmışız Kolayca pulmoner sekestrasyon cevabını bulabiliyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 183

183. Yirmi yedi yaşındaki erkek hasta, öksürük ve kanlı balgam şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Fizik muayenesinde dinlemekle sol altta belirgin bilateral ronküs ve solunum seslerinde kabalaşma saptanıyor. Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografide bilateral akciğerde yer yer infiltrasyon alanları, sol akciğer alt lob posteromedialde intraparankimal, kistik ve konsolide komponent alanları içeren lezyon saptanıyor. Lezyonun inen aorta kaynaklı aberran arteriyel beslenmesinin olduğu tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bronşiektazi
B) Trakeobronkomalazi
C) İdiyopatik pulmoner fibrozis
D) Bronkopulmoner sekestrasyon
E) Lober amfizem

Doğru Cevap: D

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota… Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua** ederler.İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza** değer…

10 SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

Bu dersi, hem TUSDATA online hem de e-TUSDATA mobil uygulamalarında yer alan "**Entegre Temel Solunum Sistemi**" dersi birlikte dinlemenizi/çalışmanızı öneriyoruz. Böylece **sinerjistik** etki **1 + 1**'in nasıl 2 değil de **3** yaptığına şahit olacaksınız.

KONJENİTAL ANOMALİLER

- Akciğerlerin **bilateral** gelişim kusuru sonucu boyutlarının **küçük** kalmasıdır. **Oligohidroamniyoz (genişlemeyi engeller)** veya **intrauterin diyafram hernisine (bası yapar)** eşlik eder. Ciddi formları **ölümcüldür**.

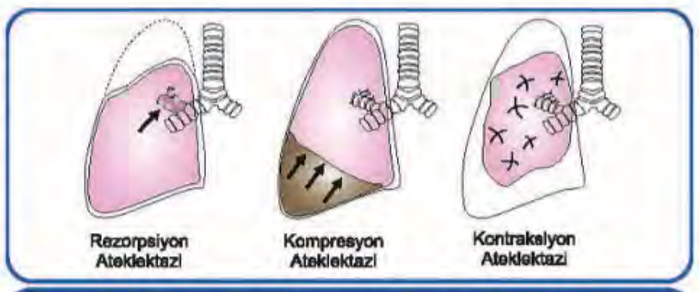
Klinik Bilimler 183. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 104

- **Pulmoner sekestrasyon: Havayolu ile bağlantısı olmayan** akciğer lojudur. Pulmoner arterden beslenmez, **aorttan beslenir. Ekstralober** formu kitle lezyonu yapar ve diğer konjenital anomalilere eşlik edebilir. **İntralober** ise büyük çocuklarda **tekrarlayan enfeksiyon sonucu bronşiektazi** ile klinik verir.

ATELEKTAZİ

- Akciğerde, hava boşluklarının **genişleyebilme yeteneğinde kaybı** tanımlar, kısaca kollaps olarak bilinir. Parankimde **havalanma azlığı** olan ve **enfeksiyona zemin** açan alanlar görülür. Sonuçta pulmoner arter ile gelen kanın oksijenizasyonunda bozulma (ventilasyon- perfüzyon oranında bozulma) ve hipoksi gelişir.

- **Rezorpsiyon Atelektazisi:**
  - Bir **obstrüksiyonun**, havanın distal hava yollarına ulaşmasını önlediği durumu tanımlar. Bu tablo mukus tıkacı, tümör, bronşa bası yapan LAP, yabancı cisim aspirasyonları ile oluşur. Periferde bulunan hava absorbe edilir ve derece derece alveoler kollaps gelişir. **En sık gözlenen atelektazidir. Postoperatif ilk 24 saatte ateşin en sık nedeni atelektazidir.** Mediasten **etkilenen akciğere doğru** kayar.



Erişkinde Atelektazinin Değişik Formları

- **Kompresyon Atelektazisi:**
  - Pasif veya rölaksasyon atelektazisi olarakta bilinir. Plevral kavitede **sıvı, kan veya havanın birikimi** ve bunun komşu akciğeri **mekanik olarak basıya** uğratmasıyle gelişir. **En sık neden konjestif kalp yetmezliğidir.** Mediasten **etkinen akciğerin karşısına** kayar.
- **Kontraksiyon Atelektazisi:**
  - **Skarların neden olduğu**, dolayısıyla **irreversibl** olan atelektazidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184. Ani başlayan şiddetli karın ağrısı ve safralı kusma şikâyetleriyle acil servise getirilen 6 yaşındaki kız çocuğunun muayenesinde karında yaygın hassasiyet saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde; lökositoz, direkt hiperbilirübinemi ve GGT değerleri yüksek saptanıyor. Abdominal ultrasonografide batında yaygın asit ve portal bölgede 7 cm çapa ulaşan kalın cidarlı kist saptanıyor.
Akut karın düşünülen bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Koledok kisti perforasyonu
B) Perfore apandisit
C) Duodenal ülser perforasyonu
D) Pankreatik psödokist
E) Caroli hastalığı

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Tedavi

- Tedavisi ilk iki ay içinde yapılmazsa, biliyer siroz ve ölüm gerçekleşir.
- Hepatik portoenterostomi ne kadar küçük yaşta yapılırsa prognoz o kadar iyidir.
- Portoenterostomi sonrası morbiditeyi belirleyen en önemli etken intrahepatik safra kanallarının tahribat derecesidir.

Klinik Bilimler 184. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 265

SAFRA YOLLARININ KONJENİTAL DİLATASYONLARI

☑ Kolanjiyografik görüntülerine göre 5 tiptir:

Tip I: Ekstrahepatik safra yollarının fuziform veya sakküler dilatasyonu

Tip II: Ekstrahepatik safra kanallarının divertiküler dilatasyonu

Tip III: Koledokosel (duodenum içinde kalan koledokta dilatasyon)

Tip IVa: Ekstrahepatik ve intrahepatik safra kanallarında multipl kistler

TipIVb: Ekstrahepatik safra kanallarında multipl kistler

Tip V: Tek veya multipl intrahepatik kistler

☑ Tip V'te intrahepatik safra kanalı kistleri ile birlikte hepatik fibrozis de varsa buna **"Caroli hastalığı"** denir.

Tanı

- **İlk yapılması gereken** görüntüleme yöntemi safra yollarının **ultrasonografisidir**.

Klinik Bilimler 184. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 265

Tedavi

- Kistektomi ve hepatikoenterostomi yapılır.
- Kist perforasyonu dışında elektif şartlarda opere edilir.

AKUT APANDİSİT

☑ Karın ağrısıyla gelen çocuklarda çoğunlukla ağrı gastroenterit, üriner enfeksiyon, parazitoz veya kabızlığa bağlıdır.

☑ 6-12 yaş arası sık görülür.

☑ **İki yaştan büyük çocuklarda en sık akut karın nedenidir.**

☑ Apendiks lümeninin herhangi bir sebeple tıkanması bu organın inflame olmasında tetiği çeken olaydır.

☑ Çocuklarda apendiksin boyu uzun, lümen çapı daha dar, duvar kalınlığı da incedir. Bu yüzden çocuklarda daha çabuk perfore olur.

☑ Yenidoğanlarda apendiks tabanı geniş olduğu için, tıkanma olasılığı daha azdır.

☑ Fekalit, parazit, yabancı cisim, submukozal lenfoid hiperplazi veya karsinoid tümörlerdir.

Klinik Bilimler 184. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 265

Klinik

- Tanısı esas olarak hikaye ve fizik muayene ile konur.
- Çocuklarda klinik bulgular yaş grubuna göre farklılık gösterir;
  - ✓ Neonatallerde distansiyon
  - ✓ 5 yaş altı çocuklarda karın ağrısı
  - ✓ 5-12 yaş arası (en sık gözüktüğü yaş aralığı) ise iştahsızlık en sık bulgudur.
- Kusma ağrıdan sonra ortaya çıkar.
- Ağrı daha sonra sağ alt kadrana lokalize olur.
- Perforasyon gelişmediği sürece ateş 38°C'nin altındadır.
- Ayırıcı tanıda en çok karışan hastalıklar gastroenterit ve konstipasyondur. Ayrıca üriner system enfeksiyonu ve mezenter lenfadenite de dikkat etmek gerekir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **"Safra Yollarının Konjenital Dilatasyonları"** başlığında koledok kistlerinin sınıflaması ayrıntılı olarak verilmiş. Daha da önemlisi tedavi bölümünde **"Kist perforasyonu dışında elektif şartlarda opere edilir."** ifadesi özellikle bulunuyor. Yani **koledok kistinin perforasyonunun akut/acil bir komplikasyon olduğu notumuzda doğrudan vurgulanmış.**

Soruda ise bu bilgi doğrudan "perforasyon" diye söylenmeyip **ani akut karın + yaygın asit + portal bölgede büyük kist** şeklinde vaka içine yerleştirilmiş. Dolayısıyla öğrencinin notumuzdaki **koledok kisti + perforasyon** bilgisini klinik tabloyla birleştirmesi gerekiyor.

Ayrıca **Caroli hastalığı**, notumuzda **intrahepatik safra kanalı kistleri + hepatik fibrozis** olarak tanımlandığından E seçeneği; yine aynı sayfada yer alan **akut apandisit de kliniği uyumlu olmaması** nedeniyle **nottan elenebilir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184. Ani başlayan şiddetli karın ağrısı ve safralı kusma şikâyetleriyle acil servise getirilen 6 yaşındaki kız çocuğunun muayenesinde karında yaygın hassasiyet saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde; lökositoz, direkt hiperbilirübinemi ve GGT değerleri yüksek saptanıyor. Abdominal ultrasonografide batında yaygın asit ve portal bölgede 7 cm çapa ulaşan kalın cidarlı kist saptanıyor.
Akut karın düşünülen bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Koledok kisti perforasyonu
B) Perfore apandisit
C) Duodenal ülser perforasyonu
D) Pankreatik psödokist
E) Caroli hastalığı

Doğru Cevap:A

Hastanın şikayetlerinin ani başlaması bizlere perforasyonu düşündürür. Hastanın portal bölgede kistinin bulunması da seçenekleri ikiye indirmemize yol açar. Caroli hastalığı hem nadir görülmesi hem de intrahepatik tutulum yapması itibari ön planda düşünülmez iken daha sık görülen koledok kisti en makul seçenek olacaktır.

- Tuttuğu safra yolunun seviyesine bağlı olarak **intrahepatik, ekstrahepatik, kombine** veya **küçük kanal hastalığı** olmak üzere **dört anatomik alt tipe** ayrılabilir.
- Safra yolları **duvar kalınlaşmasına bağlı daralmıştır.** Safra yollarında **darlıklar** ve **genişlemelerle** karakterizedir.
- HLA-B8, DR3, DQ2 ve DRw52A doku tipleriyle ilişkilidir.

Klinik

- ✓ Genelde 30-45 yaş arasında görülür. **Erkeklerde 2 kat sıktır.**
- ✓ Tekrarlayan sağ üst kadran ağrısı ve sarılık ile gelirler.
- ✓ **Biliyer siroza** ve **portal hipertansiyona** ilerleyebilir.
- ✓ **Ülseratif kolitli hastada, KCFT'de bozulma olursa, sklerozan kolanjit** akla gelmelidir. Sklerozan kolanjitte kolanjiyokarsinom gelişme olasılığı da artar.
- ✓ Hastaların %80'inde, **perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA) yükselir.**

Tanı

- ✓ **Görüntüleme ve sfinkterotomi + drenaj amacı ile ERCP yapılır**. Safra yollarında yaygın **genişlemeler ve darlıklar** vardır. Bu görüntüye **tespih dizilişi** denir. Hepatik kanal bifurkasyonu en sık tutulan bölgedir.
- ✓ Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konur. **Patolojik incelemede safra yollarında mukoza normal; submukozada yoğun fibrozis vardır.** Karaciğer biyopsisinde soğan zarı şeklinde konsantrik **periduktal fibrozisin** gösterilmesi önemlidir.
- ✓ **PTK sıklıkla başarısızdır**, çünkü proksimal kanallar fibroze ve genellikle dilate değildir.

Klinik Bilimler 184. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 317

KOLEDOK KİSTLERİ

- **Tip 1:** Koledokun fuziform dilatasyonu (en sık tip %80-90)
- **1a:** Kistik dilatasyon, **1b:** fokal segmenter dilatasyon, **1c:** füziform dilatasyon
- **Tip 2:** Koledokta divertikül
- **Tip 3:** İntraduodenal koledokta koledokosel
- **Tip 4a:** İntra ve ekstrahepatik kanallarda yaygın kistik dilatasyonlar
- **Tip 4b:** Sadece ekstrahepatik kanallarda yaygın kistik dilatasyonlar
- **Tip 5: Yaygın intrahepatik duktal dilatasyonlar (Caroli Hastalığı)**: Çok nadir görülür. İntrahepatik kanallarda konjenital segmenter sakküler dilatasyonlar vardır. Kistik renal hastalıkla ilişkilidir. Tedavide öncelikle ERCP ve PTK ile drenaj yapılır. Hastaların %50'sinde Caroli hastalığı izole sol lobdadır. **Tek lobda sınırlı ise rezeksiyon denenebilir. Karaciğer transplantasyonu da gerekebilir.**
- **Ana safra kanalı ve pankreas kanalının duodenal duvardan geçmeden önce anormal füzyonu** ile pankreas salgıları ortak safra kanalına geri akabilir ve **basınç veya kimyasal yaralanma yoluyla ortak kanala zarar verebilir.**
- Tip 1 ve tip 4'de bu durum görülürken malignite riski mevcuttur. Tip 2 ve tip 3'de malignite riski yoktur.

Klinik

- ✓ **Kadınlarda** 4 kat sıktır.
- ✓ **Klasik triad**, karın ağrısı, kitle ve sarılık görülür. Bu triad hastaların yarıdan azında vardır.
- ✓ Hastalar daha sık olarak, aylar, yıllar içinde tekrarlayan aralıklı karın ağrısı, çoğu zaman gözden kaçan hafif sarılık ile başvurur.
- ✓ Eğer tanı konmazsa **kolanjit** ve **pankreatit** gelişebilir. Kolanjit **siroz ve portal hipertansiyona ilerleyebilir.**
- ✓ **Kolanjiyoselüler karsinom için risk** faktörüdür.

Tanı

- ✓ USG, ERCP, PTK ile konur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184. Ani başlayan şiddetli karın ağrısı ve safralı kusma şikâyetleriyle acil servise getirilen 6 yaşındaki kız çocuğunun muayenesinde karında yaygın hassasiyet saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde; lökositoz, direkt hiperbilirübinemi ve GGT değerleri yüksek saptanıyor. Abdominal ultrasonografide batında yaygın asit ve portal bölgede 7 cm çapa ulaşan kalın cidarlı kist saptanıyor.
Akut karın düşünülen bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Koledok kisti perforasyonu
B) Perfore apandisit
C) Duodenal ülser perforasyonu
D) Pankreatik psödokist
E) Caroli hastalığı

Doğru Cevap: A

- ✓ **Epigastrium:** Mide ve pankreas patolojileri
- ✓ **Sağ üst kadran:** Safra kesesi ve karaciğer patolojileri
- ✓ **Sol üst kadran:** Dalak patolojileri
- ✓ **Umbilikal bölge:** İnce bağırsak patolojileri ve apandisitin
- ✓ **Suprapubik bölge:** Kolon, rektum ve genitoüriner patolojiler
- ✓ **Sağ alt kadran:** Akut apandisitin geç aşaması

Klinik Bilimler 184. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 170

Ağrının başlama zamanı / şekli

- Yavaş yavaş veya ani olarak başlar.
- **Aniden ortaya çıkan ağrı perforasyon, volvulus** veya iskemi düşündürür. **Üriner kolik, biliyer kolik** gibi bazı durumlar da ani başlangıçlı olabilir.
- **Başladıktan birkaç saat içerisinde şiddetlenen ağrı**, kolesistit, kolit ve bağırsak obstrüksiyonu gibi progresif inflamasyon ve enfeksiyonlar için tipiktir. **Yavaş yavaş ortaya çıkan ağrı** inflamasyon lehinedir.

Ağrının niteliği

- **Delici tarzdaki ağrı** vasküler tıkanma veya perforasyon lehinedir. **Yanıcı tarzdaki ağrı** ülser lehinedir. Künt ağrı lokalize edilemez.; yaygın bir bölgede hissedilir. Çoğunlukla inflamatuvar hastalıklarda görülür.
- **Kolik ağrı** düz kas içeren organların lümeni tıkandığı zaman karşılaşılır; (üriner, biliyer veya intestinal kolik) artan ve azalan bir ağrı söz konusudur. **Kramp** kolik ağrının çok sık aralıklarla gelmesidir.

Ağrının zamanla değişmesi

- Özellikle **akut apandisit** için önemlidir. **Akut apandisitte** ağrı başlangıçta periumbilikal bölgede hissedilir. Visseral ağrı somatize olup, lokalizasyon verdiği zaman ağrı sağ alt kadrana lokalize olur.

Ağrının vurduğu yer

- Ağrının radyasyonu, yayılımı önemli ipuçları verir.
- **Sağ üst kadrandaki** patolojilerde ağrı, iki omuz arasına veya sağ omuza vurur. Diyafram komşuluğu yoluyla ya da sempatik sinir sistemi aracılığıyla olur.
- **Sol üst kadran ve dalak patolojilerinde** ağrı, sol omuza vurur; buna **Kehr belirtisi** denir.

Yansıyan ağrı nedenleri ve lokalizasyonları	
Sol omuz	Kalp, sol hemidiyafragma, dalak, pankreas kuyruğu
Sağ omuz	Safra kesesi, karaciğer, sağ hemidiyafragma
Skrotal bölge ve testis	Üreter

- **Üriner sistem patolojilerinde** ağrı, üreter trasesi boyunca ve kasık bölgelerine yayılır.
- **Pankreas** patolojilerinde ise ağrı, belde kuşak gibi ve sırtta ortada olur.

Ağrının diğer semptomlarla ilişkisi

- **Akut apandisitte önce iştahsızlık** sonra karın ağrısı, daha sonra bulantı-kusma olur **(refleks bulantı-kusma)**. Eğer bunun tersi olmuşsa, bu bizi akut apandisitten uzaklaştırır.
- Ağrıyı şiddetlendiren veya hafifleten aktiviteler de önemlidir. **Oral alım genellikle** intestinal obstruksiyon, biliyer kolik, pankreatit, divertikülit veya perforasyon **ağrısını şiddetlendirir**. **Oral alım genellikle** perfore olmayan peptik ülser ve gastritte ağrıyı azaltır veya geçirir.

Ateş

- Ani başlaması veya uzun süredir sürmesi, ataklar halinde gelmesi ipuçları olabilir. **Ciddi ateş** ve **16000/mm^3 üstü lökositoz** herhangi bir hastalık **komplikasyonunu** düşündürür.

Bulantı-Kusma

- Obstrüksiyonlarda önce **mide içeriğinden** oluşan refleks kusma, sonra da obstrüksiyon seviyesine göre **fekaloide** kadar değişebilen farklı özellikte kusma gelişir. Ayrıca, kusmuğun **kanlı veya safralı** olup olmadığına da dikkat edilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184. Ani başlayan şiddetli karın ağrısı ve safralı kusma şikâyetleriyle acil servise getirilen 6 yaşındaki kız çocuğunun muayenesinde karında yaygın hassasiyet saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde; lökositoz, direkt hiperbilirübinemi ve GGT değerleri yüksek saptanıyor. Abdominal ultrasonografide batında yaygın asit ve portal bölgede 7 cm çapa ulaşan kalın cidarlı kist saptanıyor.
Akut karın düşünülen bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Koledok kisti perforasyonu
B) Perfore apandisit
C) Duodenal ülser perforasyonu
D) Pankreatik psödokist
E) Caroli hastalığı

Doğru Cevap:A

Akut apandistte daha çok mide içeriğinin kusulduğunu görüyoruz ve şıkkımızı eliyoruz...

BAKTERİYOLOJİ

- Multibakteriyeldir. En sık sırasıyla B. fragilis ve E. coli görülür. **Escherichia coli** en sık **aerobik** ve **Bacteroides fragilis** en sık **anaerobik** bakteridir.

AKUT APANDİSİTİN FAZLARI

Visseral Faz

✓ Olay apendiks vermiformistedir. Çevre dokular ve seroza henüz iştirak etmemiştir. **Umbilikus etrafında künt bir ağrı vardır.** Ağrı iyi lokalize edilemez. Visseral ağrıdır.

Somatik Faz

✓ İnflamasyon apendiks vermiformisi aşmıştır. **Seröz ve çevre dokular da enfektedir.** Pariyetal peritonun enfeksiyonu ile **iyi lokalize edilebilen, keskin ağrı** ortaya çıkar. Ağrı çoğunlukla **McBurney noktasın**dadır. Fakat, apendiksin lokalizasyonuna göre ağrı yeri değişebilir.

KLİNİK BELİRTİLER

- **Anokreksi, bulantı, kusma ve ateş** görülür. Bölgesel inflamasyon ayrıca **ileus, diyare, ince bağırsak tıkanıklığı ve hematüriye** neden olur.

Karın Ağrısı

✓ **Visseral fazda** ağrı künt ve umbilikus etrafındadır. Ortalama 4-6 saat (1-12 saat) sonra ağrı lokalize olur ve şiddetlenir. Bu durum, **somatik faz** başlangıcını gösterir. Ağrı sağ alt kadrana lokalize olur.

Klinik Bilimler 184. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 258

Bulantı, Kusma

✓ Hastaların % 75'inde vardır. Kusma şiddetli değildir (şiddetli kusma varsa, başka nedenler düşünülür). **Kusma ağrıdan sonra ortaya çıkar. Eğer önce kusma, sonra ağrı olmuşsa, genellikle bu akut apandisit değildir.** Kusma nedeni, periton irritasyonudur. Mide içeriği kusulur.

BULGULAR

Ateş

✓ Orta derecede ateş görülür. Genellikle 38 derecenin üzerine çıkmaz. **Eğer 39 dereceden yüksek ateş varsa, bir komplikasyon ortaya çıkmış demektir.**

Taşikardi

✓ Hafif taşikardi vardır, 120-140/dakikalık aşırı bir taşikardi varsa, yine komplikasyon lehinedir.

AKUT APANDİSİTTE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Defans (İstemsiz Kas Direnci)

✓ **İstemsiz defans en değerli** periton iritasyon bulgusudur.

Rovsing Belirtisi

✓ **Sol alt kadrana basıldığında** inen kolondaki gaz yukarı doğru elle karın üzerinden itilince, **sağ alt kadranda ağrı ortaya çıkmasıdır.**

Obturator Testi

✓ Obturator bulgusu, apendiks pelvise dönük olanlarda görülür. Sağ uyluğa fleksiyon ve iç rotasyon yaptırılır. Ağrı varsa pozitiftir.

İliopsoas (psoas) Testi

✓ İliopsoas testi **retroçekal** yerleşimli apandisitte pozitiftir. Bunun için hasta sol yanına yatar ve sağ uyluk arkaya çekilir, Psoas kası gerilir ve üzerindeki apendiks vermiformisi uyarıp ağrıya neden olur.

Ten-Horn Bulgusu

✓ Sağ testis aşağı doğru çekildiğinde sağ alt kadranda ağrı hissedilmesidir.

Dunphy Bulgusu

✓ **Öksürmekle** sağ alt kadranda ağrı olmasıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184. Ani başlayan şiddetli karın ağrısı ve safralı kusma şikâyetleriyle acil servise getirilen 6 yaşındaki kız çocuğunun muayenesinde karında yaygın hassasiyet saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde; lökositoz, direkt hiperbilirübinemi ve GGT değerleri yüksek saptanıyor. Abdominal ultrasonografide batında yaygın asit ve portal bölgede 7 cm çapa ulaşan kalın cidarlı kist saptanıyor.
Akut karın düşünülen bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Koledok kisti perforasyonu
B) Perfore apandisit
C) Duodenal ülser perforasyonu
D) Pankreatik psödokist
E) Caroli hastalığı

Doğru Cevap:A

Açlıkta ağrı semptomu gibi kilit bir veri vakamızda yok. Bu yüzden duodenal ülseri de eleyebiliriz.

Klinik Bilimler 184. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 197

Klinik

- ✓ Duodenal ülserli hastaların çoğunda **asit salgısı normalden fazladır.**
- ✓ Duodenal ülserin en önemli belirtisi epigastrik ağrıdır. **Ağrı genellikle açken ortaya çıkar**, yemek ve antiasit ile geçer. Yemekten birkaç saat sonra yiyeceklerin ve asidik mide içeriğinin duodenuma geçmesi ile tekrar ağrı gelişir.
- ✓ Ağrı tipik olarak yayılım göstermez, ancak **ağrının sırta doğru yayılması** ülserin **pankreasa penetrasyonunu** düşündürür.
- ✓ Diğer semptom ve bulgular arasında bulantı, şişkinlik, kilo kaybı, gaitada gizli kan pozitifliği ve anemi bulunabilir.
- ✓ Klinik tabloda bunların dışında ülserin komplikasyonlarına ikincil belirtiler gözlenebilir. **En sık görülen komplikasyonları** kanama, perforasyon, obstrüksiyon ve penetrasyondur.

Komplikasyonları

Kanama

- ➢ **Duodenum ülserinin en sık komplikasyonu kanamadır.**
- ➢ Peptik ülserlilerin **%15-20'sinde masif kanama** gelişir. **Mikroskobik kanama daha sıktır.**
- ➢ Kanama genellikle duodenum arka yüzüne yerleşik ülserlerin gastroduodenal arter duvarını erode etmesiyle gelişir.
- ➢ Kanama için **baskın risk faktörü NSAİİ kullanımıdır; H. pylori enfeksiyonu, ileri yaş, önemli tıbbi komorbiditeler** ve **antikoagülan kullanımı** bilinen diğer risklerdir
- ➢ **Kanama ile başvuran hastaların %75'i basit medikal tedavi ile ve asit süpresyonu ile tedavi edilebilir.** Ne var ki %25'i kanamaya devam edecek veya hastanede iken yeniden kanayacaktır. Klinik ve endoskopik parametreler ile bu yüksek riskli grup tanınmalıdır.
- ➢ **Peptik ülser ile ilişkili ölümlerin en sık nedeni kanamadır.**

Forrest klasifikasyonu			Prevelans %	Tekrar kanama riski %
1	A	Arteryel fışkırır tarzda kanama	10	**90**
	B	Sızıntı tarzında kanama	10	10-20
2	A	**Görünen damar (Visible vessel) kanamayan ülser**	**25**	**50**
	B	Lezyonun pıhtı ile kaplı olması	10	25-30
	C	Lezyonun hematin ile kaplı olması (pigmente noktalar)	10	5-10
3		Lezyonun eksuda ile kaplı olması (kanama bulgusunun olmaması, temiz tabanlı ülser)	**35**	3-5

Erken ameliyat düşünülmesi gereken hasta grupları

- **Şok ile başvuranlar**
- **24 saatte 4 üniteden veya 48 saatte 8 üniteden fazla transfüzyon gerektirenler**
- **Tekrar kanaması olanlar**
- **>2 cm ülseri bulunanlar**
- Gastroduodenal arteri erode eden posterior duodenal ülser
- Sol gastrik arteri erode eden küçük kurvatur yerleşimli mide ülseri
- İki kez endoskopik girişime rağmen multipl transfizyon gerektiren hastalar
- Endoskopik girişime rağmen kanamanın devam etmesi
- Endoskopi yapılamayan merkezlerdeki hastalar

Perforasyon ve Penetrasyon

- ➢ **Perforasyon ikinci sık peptik ülser komplikasyonudur.** Peptik ülser komplikasyonları içinde **en yüksek mortalite oranına (%30)** sahip olan perforasyon, peptik ülserlerin %2-10 kadarında görülür. Perforasyonda asidik içeriğin peritonu irrite etmesine bağlı ani başlangıçlı karın ağrısı, **"tahta karın"** bulgusu olarak ifade edilen akut karın bulguları ve paralitik ileus gelişir. Perforasyona bağlı pnömoperiton hastaların %80'inde bulunur. Ayakta direkt karın grafileri ve akciğer grafilerinde **sağ diyafram altında serbest hava görülür.** Direkt grafide serbest hava yoksa, hastaya **BT çekilmesi uygundur.**
- ➢ **Perforasyon için cerrahi tedavi hemen her zaman gerekir.** Ancak nadiren, peritonit bulguları olmayan, hemodinamisi stabil olan ve perforasyonun kendiliğinden kapandığının radyolojik olarak gösterildiği hastalarda **cerrahi dışı tedaviler kullanılabilir.** Bu hastalar, nazogastrik drenaj, i.v. sıvı tedavisi ve antibiyotik tedavisi ile takip edilebilir. Bu uygulamaya **Taylor metodu** denir. Mide perforasyonlarının prognozu duodenum ülser perforasyonlarına göre daha kötüdür. Bunun nedeni bu hastaların daha yaşlı ve komorbiditenin daha fazla olmasıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184. Ani başlayan şiddetli karın ağrısı ve safralı kusma şikâyetleriyle acil servise getirilen 6 yaşındaki kız çocuğunun muayenesinde karında yaygın hassasiyet saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde; lökositoz, direkt hiperbilirübinemi ve GGT değerleri yüksek saptanıyor. Abdominal ultrasonografide batında yaygın asit ve portal bölgede 7 cm çapa ulaşan kalın cidarlı kist saptanıyor.
Akut karın düşünülen bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Koledok kisti perforasyonu
B) Perfore apandisit
C) Duodenal ülser perforasyonu
D) Pankreatik psödokist
E) Caroli hastalığı

Doğru Cevap:A

Panktreatik psödokist için önce bir pankreatit atağı geçirmek gerekir. Yine hastanın tanımlamış olduğu ağrı paterni pankreatit ile uyumlu değil

Klinik seyir, hastaların %90 ile %95'inde hafiftir.

✓ **ERCP sonrası pankreatit gelişme riski**, kadınlarda, gençlerde ve ERCP sonrası pankreatit öyküsü olanlarda daha yüksektir.

İlaca Bağlı Pankreatit

✓ Akut **pankreatit** vakalarının %2 kadarı ilaçlardan kaynaklanır. En yaygın ajanlar arasında sülfonamidler, metronidazol, eritromisin, tetrasiklinler, didanozin, tiyazidler, furosemid, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler), azatioprin, 6-merkaptopürin, 5-aminosalisilik asit, sülfasalazin, valproik asit ve insan immün yetmezlik virüsü antiretroviral ajanları bulunur.

- Akut pankreatit gelişmesinde **nükleer faktör kappa B** aktivasyonu kritik bir rol oynamaktadır.

✓ Ciddi akut pankreatitin patofizyolojisinde, lokal yaralanma TNF-α ve IL-1 salgısını tetikler. Her iki sitokin hem pankreas yaralanmasını şiddetlendirir hem de diğer **inflamatuvar medyatörleri salgılatarak inflamatuvar cevabı büyütür**. Uzak organ hasarları ortaya çıkar. Akut şiddetli pankreatitte görülen erken ölümlerden bu mekanizma sorumludur.

Herediter Pankreatit

✓ Herediter pankreatit **otozomal dominant** bir hastalık olup, genellikle **katyonik tripsinojen geninin (PRSS1) mutasyonu** ile ilişkilidir. Bu gendeki mutasyonlar, tripsinojenin tripsine aktivasyonunun prematür bir şekilde olmasına ve duktal sekresyon anomalilerine neden olur; her iki durum da akut pankreatit oluşumunu başlatır.

✓ Ayrıca tripsinin aktif bağlanma bölgesini bloke eden **SPINK1 proteinindeki mutasyonlar,** akut pankreatit gelişmesine yatkınlık yaratır.

TANI

- **Akut pankreatit tanısı, Gözden Geçirilmiş Atlanta Sınıflandırmasına (RAC) göre aşağıdaki üç özellikten ikisinin mevcut olmasını gerektirir.**
- **Amilazın serum yarı ömrü (10 saat)** lipazınkinden daha kısadır (6.9-13.7 saat) ve bu nedenle **daha hızlı normalleşir** (sırasıyla 3-5'e karşı 8-14 gün). **Lipaz** ayrıca akut pankreatitin **daha spesifik** bir belirtecidir çünkü **serum amilaz seviyeleri peptik ülser hastalığı, mezenterik iskemi, salpenjit ve makroamilazemi gibi bir dizi durumda yükselebilir.**
- Akut pankreatit hastaları tipik olarak **hiperglisemiktir**. **Lökositoz** olabilir. **Karaciğer enzimleri yükselmiş** olabilir.
- Akut pankreatitle karışabilecek diğer üst abdominal hastalıklar peptik ülser perforasyonu, gangrene ince bağırsak obstrüksiyonu ve akut kolesistittir.
- **ALT ve pankreas enzimlerinin birlikte yükselmesi** ve **ultrasonografide safra taşlarının varlığı, akut biliyer pankreatit tanısı** için yüksek bir sensitivite (%97) ve spesifiteye (%100) sahiptir.

Gözden Geçirilmiş Atlanta Sınıflandırması

- Akut panreatit ile uyumlu karın ağrısı (sıklıkla ani başlayan, sırta vuran, kalıcı, şiddetli epigastrik ağrı)
- 3 kat veya daha yüksek amilaz/lipaz yüksekliği (>300)
- Bilgisayarlı tomografi ile pankreatit bulgularının karakteristik özellikleri

Klinik Bilimler 184. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 326

KLİNİK BULGULAR

Ağrı

✓ **En sık rastlanan bulgu epigastrik ağrıdır.** Ağrı şiddetli ve süreklidir, **sıklıkla sırta vurur ve kuşak şeklinde olabilir.** Sıklıkla ağır bir yemeği veya alkol alımını takiben ortaya çıkar; bulantı ve sürekli kusma eşlik eder.

✓ Ağrının şiddeti pankreatitin şiddeti ile orantılıdır.

Ateş

✓ Hafif yükselir. Ateş>38°C ise **enfektif komplikasyonlar** düşünülür.

Dehidratasyon Bulguları

✓ **Hipotansiyon**, taşikardi, taşipne ve hemokonsantrasyon gelişir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184. Ani başlayan şiddetli karın ağrısı ve safralı kusma şikâyetleriyle acil servise getirilen 6 yaşındaki kız çocuğunun muayenesinde karında yaygın hassasiyet saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde; lökositoz, direkt hiperbilirübinemi ve GGT değerleri yüksek saptanıyor. Abdominal ultrasonografide batında yaygın asit ve portal bölgede 7 cm çapa ulaşan kalın cidarlı kist saptanıyor.
Akut karın düşünülen bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Koledok kisti perforasyonu
B) Perfore apandisit
C) Duodenal ülser perforasyonu
D) Pankreatik psödokist
E) Caroli hastalığı

Doğru Cevap:A

BÜYÜK ÇOCUKLARDA KOLESTAZ

- **Yenidoğan döneminden sonra ortaya çıkan kolestazın en sık nedeni akut viral hepatitler veya hepatotoksik ilaç maruziyetidir.** Ancak neonatal kolestaz yapan birçok durum, daha büyük çocuklarda da kronik kolestaz nedeni olabilir.
- Konjuge hiperbilirubinemisi olan büyük çocuk ve adölesanlar, kronik viral hepatitler, α1-antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, KC hastalığı ilişkili inflamatuvar bağırsak hastalıkları, otoimmün hepatitler, ilaca bağlı KC hasarı ve intrahepatik kolestaz sendromları açısından araştırılmalıdır. Bunun yanında kolelitiyazis, abdominal tümörler, büyümüş lenf nodları veya ilaç alımına sekonder hepatik inflamasyon yapan nedenler gibi safra yollarında tıkanıklık yapan durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır.
- Büyük çocuklarda kolestazın tedavisi, neonatal kolestaza benzerdir.

SAFRA YOLLARININ-KARACİĞERİN KİSTİK VE FİBROTİK HASTALIKLARI

Klinik Bilimler 184. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 135

KOLEDOK KİSTİ

- Koledok kistleri, progresif tıkanıklık ve biliyer siroza neden olabilen, ana safra kanalının konjenital dilatasyonlarıdır. Segmental veya diffüz dilatasyon olabilir. Vakaların %75'i çocukluk çağında semptom verir.
- İnfantlarda kolestatik sarılık ve şiddetli KC fonksiyon bozukluğu (asit, koagülopati) görülebilir.
- **Büyük çocuklarda ise klasik triad; karın ağrısı, sarılık ve batında kitledir.** Akut kolanjit bulguları (Ateş, sağ üst kadran hassasiyeti, sarılık ve lökositoz) olabilir.
- Tanı USG ile konur. Tedavi, kistin eksizyonu ve Roux en-Y koledekojejunostomidir.

İNTRAHEPATİK SAFRA KANALLARININ KİSTİK DİLATASYONU (CAROLI HASTALIĞI)

- **İntrahepatik safra kanallarının kistik dilatasyonu birçok segmentte görülebilir.** Dilate kanallar, küboidal epitelle döşelidir ve ana kanal sistemiyle devamlılık gösterir. Koledok kistleri de bazen Caroli hastalığı ile birliktelik gösterebilir. Kanal dilatasyonu, safra çamuru ve sekonder taş oluşumuna neden olabilir.
- Etkilenen hastalarda genellikle akut kolanjit bulguları görülür. Ateş, **karın ağrısı, hafif sarılık** ve kaşıntı vardır.
- KC hafifçe büyümüş ve **palpasyonda** hassastır. Akut enfeksiyon atakları sırasında ALP ve direkt bilirubin seviyesi artar ve lökositoz görülür.
- **Kolanjiokarsinoma riski artmıştır.**
- USG'de genişlemiş intrahepatik kanallar görülür; ancak kesin tanı için perkütan transhepatik, endoskopik veya manyetik rezonans kolanjiografi ile konur.
- **Tedavide** kolanjit ve sepsis için uygun antibiyotik tedavisi verilir. Taş varsa cerrahi olarak çıkarılır. Tek lobun tutulduğu vakalar parsiyel hepatektomiden yarar görür.

KONJENİTAL HEPATİK FİBROZİS

- Periportal ve perilobuler fibrozis ile karakterize bu hastalık **otozomal resesif** geçişlidir.
- Caroli hastalığı ve koledok kistleri ile beraber görülebilir.
- %75 hastada en **sık otosomal resesif polikistik böbrek hastalığı** ve nadir olmak üzere nefronoftizi olmak üzere böbrek hastalığı eşlik eder.

Konjenital hepatik fibrozis ile ilişkili sendromlar;

- ✓ Jeune sendromu
- ✓ Joubert sendromu
- ✓ COACH sendromu
- ✓ Meckel sendromu tip 1
- ✓ Fosfomannoz izomeraz1 eksikliği
- ✓ Ivemark sendromu tip 2
- ✓ İntestinal lenfanjiektazi
- ✓ Beemer-langer sendromu
- ✓ Ostekondrodisplazi

- Çoğunlukla çocukluk çağında **hepatosplenomegali** veya **portal hipertansiyona bağlı kanama** ile bulgu verir. Vakaların %60'ı 5 yaşından önce splenomegali-portal hipertansiyon geliştirir.
- Safra kanalı patoloileri eşlik eden hastalarda kolanjit görülebilir.
- **Hepatoselüler fonksiyonlar iyi korunur.** Serum aminotranseferaz düzeyleri ve bilirubin düzeyleri çoğunukla normaldir. Alkalen fosfataz hafif yüksek olarak saptanabilir. Serum albumin düzeyi ve protrombin zamanı normaldir.
- Tanı için **karaciğer biyopsisi** gereklidir.

Notumuzda **koledok kisti** için, ana safra kanalının **konjenital kistik dilatasyonu** olduğu; vakaların %75'inin çocukluk çağında semptom verdiği; büyük çocuklarda **karın ağrısı + sarılık + batında kitle** triadının görüldüğü; l**ökositoz ve kolestatik bulguların** eşlik edebildiği, tanının **USG ile** konabileceği açıkça belirtilmiş.

Notumuzun kolestaz nedenleri arasında **"safra kanalının spontan perforasyonu"** da ayrıca yer alıyor.

Dolayısıyla vakadaki **6 yaş + direkt hiperbilirubinemi/GGT ↑ + portal bölgede 7 cm kist, koledok kisti olarak değerlendirilip** buna eklenen **ani şiddetli karın ağrısı + yaygın hassasiyet + yaygın asit de perforasyon** şeklinde yorumlanarak doğru cevaba ulaşılabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184. Ani başlayan şiddetli karın ağrısı ve safralı kusma şikâyetleriyle acil servise getirilen 6 yaşındaki kız çocuğunun muayenesinde karında yaygın hassasiyet saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde; lökositoz, direkt hiperbilirübinemi ve GGT değerleri yüksek saptanıyor. Abdominal ultrasonografide batında yaygın asit ve portal bölgede 7 cm çapa ulaşan kalın cidarlı kist saptanıyor.
Akut karın düşünülen bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Koledok kisti perforasyonu
B) Perfore apandisit
C) Duodenal ülser perforasyonu
D) Pankreatik psödokist
E) Caroli hastalığı

Doğru Cevap:A

Neonatal ve infantil kolestaz ayırıcı tanısı

ENFEKSİYÖZ NEDENLER
TOKSİK NEDENLER
- Sepsis
- Parenteral beslenme
- İlaçlar, bitkiler

METABOLİK NEDENLER
- Aminoasit metabolizması bozuklukları
  - Tirozinemi
- Lipid metabolizması bozuklukları
  - Wollman hastalığı
  - Niemann-Pick hastalığı (Tip C)
  - Gaucher hastalığı
- Kolesterol ester depo hastalıkları
- Karbonhidrat metabolizması bozuklukları
  - Galaktozemi
  - Fruktozemi
  - Glikojenozis Tip 4
- Safra asidi biyosentez bozuklukları
- Diğer metabolik hastalıklar
  - α1-Antitripsin eksikliği
  - Kistik fibrozis
  - Hipopituitarizm
  - Hipotiroidizm
  - Zellweger sendromu (Serebrohepatorenal sendrom)
  - Wilson hastalığı
  - Neonatal demir depo hastalığı
  - Konjenital glikolizasyon defektleri
  - Mitokondriyal hepatopatiler
  - Sitrin eksikliği

GENETİK VEYA KROMOZOMAL NEDENLER
- Trizomi 17, 18, 21

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ SENDROMLARI
- İdiyopatik neonatal hepatit
- Alagille sendromu
- İntrahepatik kolestaz [progresif familyal intrahepatik kolestaz (PFIC)]
  - FIC-1 eksikliği
  - BSEP (safra asidi eksport pompa) eksikliği
  - MDR3 eksikliği
- Familyal benign rekürren kolestaz ilişkili lenfödem (Aagenaes sendromu)
- ARC (artrogripozis, renal disfonksiyon ve Kolestaz) sendromu
- Caroli hastalığı (intrahepatik safra kanallarının kistik dilatasyonu)

EKSTRAHEPATİK HASTALIKLAR

Klinik Bilimler 184. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 130

- Safra kanalının spontan peforasyonu
- Koledok kisti
- Kitle (tümör, taş)
- Safra/mukus çamuru

SINIFLANDIRILMAYAN
- Şok ve hipoperfüzyon
- Enterit ile ilişkili
- Barsak tıkanıklıkları ile ilişkili
- Neonatal lupus eritematozus
- Miyeloproliferatif hastalık (Trizomi 21)
- Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)
- COACH sendromu (Koloboma, Oligonefri, Ataksi, Serebellar vermis hipoplazisi, Hepatik fibrozis)
- Kolajiyosit siliya defektleri

NEONATAL KOLESTAZ

- Neonatal kolestaz, **direk bilirubin düzeyinin, hayatın 14. gününden sonra da yüksek** düzeylerde olması durumudur. Yenidoğanlarda kolestaz; enfeksiyöz, genetik, metabolik veya safra akımında mekanik obstruksiyon veya hepatik veya safra ekskresyonunda fonksiyonel bozukluk yapan tanımlanamayan nedenlere bağlı ortaya çıkabilir.
- Kolestazı olan bebeklerde sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli veya **akolik gayta** ve hepatomegali görülür. KC fonksiyonlarındaki bozulma hipoprotrombinemi ve kanamaya neden olabilir. Bu nedenle kolestazlı çocukların başlangıç tedavisinde K vitamini replasmanı da yer almalıdır.
- İndirek hiperbilirubinemiden farklı olarak (fizyolojik de olabilir), **yenidoğanda kolestaz her zaman patolojik bir durumdur** ve bu yüzden kolestaz saptanan yenidoğanlarda acilen kolestazın nedeni araştırılıp, nedene yönelik spesifik tedavi verilmeli ve uzun dönemli komplikasyonlar [Sepsis, endokrinopatiler (hipotiroidizm, panhipopituitarizm), hepatotoksisite (Galaktozemi veya tirozinemi gibi metabolik hastalıklara bağlı)] önlenmelidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185. Otuz dört yaşındaki kadın hasta hipofiz makroadenomu nedeniyle transsfenoidal yolla opere ediliyor. Ameliyat sonrası hastanın idrar çıkışında artış (400 mL/saat) gözleniyor. İdrar tetkiklerinde ozmolarite 100 mOsm/kg, dansite 1.002 bulunuyor. Serum ozmolaritesi normal ve serum sodyum düzeyi 153 mEq/L saptanıyor.
Bu hastada gelişen tabloya aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Diabetes insipidus
B) Diabetes mellitus
C) Serebral tuz kaybettirici sendrom
D) Uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı
E) Pontin demiyelinozis

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Dobutamin: Kardiyak disfonksiyonu olan (dolum basınçları yüksek ve kalp debisi düşük) hastalarda **dobutamin** verilir. **Vazopressörler ve sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansif kalan hastalarda** faydalıdır. Ancak bu hasta grubunda mortalite çok yüksektir. **Dopamin kullanılmaz.**

Vazopresin: Katekolaminlere dirençli septik şok tedavisinde faydalıdır ve katekolamin dozlarının azaltılmasını sağlar.

Kortikosteroidler: Uygun sıvı ve vazopressör tedaviye rağmen kan basıncı **90 mmHg altında** kalan hastalarda **steroid** uygulanmalıdır. Rutin steroid uygulanması mortaliteyi artırabilir.

Sepsiste sağkalım kılavuzu (İlk 1 saat içinde yapılacaklar)

- **Laktat** seviyesini ölç (ilk laktat >2 mmol/L ise tekrar ölç)
- Antibiyotik tedavisine başlamadan önce **kan kültürleri al**
- **Geniş spektrumlu antibiyotik başla**
- Hipotansiyon / laktat > 4 mmol/L ise 30 **mL/kg kristaloid başla**
- **Ortalama arter basıncı (MAP)** >65 mmHg sağlamak için (başlangıç sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen hipotansiyon için) vazopressör **(norepinefrin)** uygula

Kan şekerinin kontrolü

- Septik hastalarda ve ciddi stres altındaki hastalarda, **hiperglisemi ve insülin direnci tipiktir.** Durumu kritik hastalarda sıkı glukoz kontrolünün sonuca olumlu etkisi olduğu belirtilmektedir.
- Yoğun insülin tedavisi ile **kan glukozu 80-110 mg/dL arasında** tutulan hastalarda **mortalitenin** klasik tedavi uygulananlara göre %42 **azaldığı** saptanmıştır. Ancak **ölümcül hipoglisemi riski** de mevcuttur.

İNSAN, KEDİ VE KÖPEK ISIRIKLARI

- İnsan ısırıkları; potansiyel olarak kedi veya köpek ısırıklarına göre daha zarar vericidir. Isırık sonrası tedavi yaklaşımları benzerdir.
- **Kedi, köpek --- Pasteurella multocida** genel olarak etken İnsan --- Eikenella corrodens genel olarak etken
  - **Amoksisilin / Klavulanik asit tedavisi** önceliklidir. Son doz üzerinden 5 yıl geçtiyse tetanoz aşısı

SIVI - ELEKTROLİT DENGESİ VE BOZUKLUKLARI

HİPONATREMİ

- Plazma sodyum konsantr
- Hücre dışı bölmenin ozmol emi genellikle **hipoozmolardır.** Bu durumda ozmotik den eye geçer. **Beyin ödemi** gelişir.
- ik bir
- **Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu (SIADH):** Övolemik hiponatreminin **en sık** nedenidir.

Klinik Bilimler 185. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül
Sayfa 467

Klinik Bilimler 185. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 467

Hiponatremi bulguları	
Santral sinir sistemi	Baş ağrısı, konfüzyon, hiperaktif veya hipoaktif DTR, nöbet, koma, artmış kafa içi basınç, konvülsiyon, beyin ödemi
Kas-iskelet	Güçsüzlük, yorgunluk, kas krampları, seğirmeler
Gastrointestinal	İştahsızlık, bulantı, kusma, sulu ishal
KVS	Kan basıncı ve nabızda kafa içi basınç artışına bağlı değişiklikler (hipertansiyon, bradikardi)
Doku	Tükürük ve gözyaşı artışı
Böbrek	Oligüri (hem hiponatremide hem hipernatremide)

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda hipernatremi nedenleri arasında **ADH yetersizliği ve diabetes insipidus** açıkça verilmiş. Ayrıca hipernatremi, plazma sodyumunun **145 mEq/L üzerinde olması** şeklinde tanımlanmış.

Diğer taraftan notumuzda **SIADH ve serebral tuz kaybettirici sendromun hiponatremi ile ilişkili** olduğu da gösteriliyor. Bu nedenle C ve D seçenekleri, hastadaki **Na 153 mEq/L** nedeniyle not üzerinden elenebiliyor. Ayrıca
Diabetes mellitus → hiperglisemi nedeni.
Notumuzda da görüldüğü gibi glukoz düzeyinde artış sodyum düzeyinde azalmaya neden olacaktır.
Bu nedenle belirgin hiperglisemide başlangıçta beklenen tipik Na^+ paterni hipernatremi değildir. Bu nedenle A seçeneği de buradan elenebilir.
Pontin miyelinolizisin ise **hiponatreminin hızlı düzeltilmesi sonrasında** geliştiği ayrıca belirtilmiş; E de buradan elenebilir.

Ameliyat sonrası gelişen belirgin poliüri, **çok dilüe idrar ve hipernatremi** birlikte değerlendirildiğinde soru notumuzdaki bilgilerle basit bir klinik yorum

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185. Otuz dört yaşındaki kadın hasta hipofiz makroadenomu nedeniyle transsfenoidal yolla opere ediliyor. Ameliyat sonrası hastanın idrar çıkışında artış (400 mL/saat) gözleniyor. İdrar tetkiklerinde ozmolarite 100 mOsm/kg, dansite 1.002 bulunuyor. Serum ozmolaritesi normal ve serum sodyum düzeyi 153 mEq/L saptanıyor.
Bu hastada gelişen tabloya aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Diabetes insipidus
B) Diabetes mellitus
C) Serebral tuz kaybettirici sendrom
D) Uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı
E) Pontin demiyelinozis

Doğru Cevap:A

- Semptomatik hastalarda ve serum sodyum konsantrasyonu 120 mEq/L altında olduğunda, asemptomatik olsa bile sodyum replasmanı gerekir.
- **Sodyum açığı şu formül ile hesaplanır:** (140 – Na düzeyi) x Vücut Ağırlığı x 0.6 (kadınlarda 0.5)
- Uygunsuz ADH sendromunun da temel tedavisi **su kısıtlamasıdır**. Yanıt alınamayan vakalarda furosemid + sodyum tableti kullanılabilir, yanıt yoksa vazopresin antagonisti tolvaptan da alternatif olarak kullanılabilir (tolvaptan, kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılır).
- Nörolojik bulgular gelişmişse, **%3'lük tuzlu su (salin)** 1
130 mEq/L'ye ulaşana dek verilir.
- Asemptomatik hiponatremide sodyum yükseltme **hızı <1**
0.5-1 mEq/L'dir.
- Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi 1-6 gün sonra ortaya çıkan **santral pontin miyelinolizise** neden olabilir.

Klinik Bilimler 185. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül
Sayfa 468

Hi

Klinik Bilimler 185. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül
Sayfa 468

- masıdır; > 160 mEq /L olması ise ciddi hipernatremi olarak
- **Nedenler; aşırı su kaybı (en sık),** aşırı tuz yüklenmesi (gastrostomi, jejunostomi beslenmesi), ADH yetersizliği (diabetes inspidus, beyin travmasında), akut tübüler yetersizlik...

Hipernatremi bulguları	
Santral sinir sistemi	Huzursuzluk, letarji, ataksi, irritabilite, tonik kasılmalar, deliryum, nöbet, koma
Kas-iskelet	Güçsüzlük
KVS	Taşikardi, hipotansiyon, senkop
Doku	Kuru, yapışkan mukus membranlar, kırmızı, şiş dil, Gözyaşı ve tükürükte azalma
Böbrek	Oligüri
Metabolik	Ateş

Tedavi

- **İlk yapılması gereken**, hastanın volüm durumunun belirlenmesidir.
- **Sıvı açığı = [(Plazma Na-140)/140] x Vücut ağırlığı x 0.6 (kadınlarda 0.5)**
- Hipovolemisi olan hastalarda **hacim izotonik sıvılar ile yerine konmalıdır.** Yeterli hacim sağlandığında hipotonik sıvılar verilmelidir. Su kaybı olmadan ortaya çıkan hipernatremilerde tuzdan fakir diyet verilirken, cıvalı ya da klorotiyazid grubu diüretikler kullanılmalıdır. Akut hipernatremi tedavisinde **uygulanan sıvı miktarı serum sodyumunda 1 mEq/saat ve 12 mEq/ gün'lük bir düşme sağlanacak şekilde ayarlanmalıdır**.
- **Hızlı düzeltme beyin ödemi ve herniasyon ile sonuçlanabileceği** için kronik hipernatremide Hipernatremi daha da yavaş bir şekilde düzeltilmelidir. Hipernatremi hiponatremiden daha seyrek görülür ve daha kötü prognozludur. Hipernatremi kritik hastalarda **mortalitenin** bağımsız bir prediktörüdür. Hipernatremide plazma sodyum değerine bakarak su eksikliği hesaplanır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185. Otuz dört yaşındaki kadın hasta hipofiz makroadenomu nedeniyle transsfenoidal yolla opere ediliyor. Ameliyat sonrası hastanın idrar çıkışında artış (400 mL/saat) gözleniyor. İdrar tetkiklerinde ozmolarite 100 mOsm/kg, dansite 1.002 bulunuyor. Serum ozmolaritesi normal ve serum sodyum düzeyi 153 mEq/L saptanıyor.
Bu hastada gelişen tabloya aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Diabetes insipidus
B) Diabetes mellitus
C) Serebral tuz kaybettirici sendrom
D) Uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı
E) Pontin demiyelinozis

Doğru Cevap:A

Yardımcı bulgular:

1- Diplopi:
- ✓ III., IV. ve VI. sinir kraniyal sinirlerin bası altında kalması veya gerilmesi sonucu oluşur.

*** **Özellikle VI. kraniyal sinir bulgusuna dikkat edilmelidir.**

2. Kardiyovasküler:
- ✓ Kan basıncı yüselmesi, bradikardi, solunum yavaşlaması.**TUS**
- ✓ Bu üçlüye, "**Cushing triadı**" denir.
- ✓ Kafa içi basınç artışı çok belirginleşince görülür.

3. Gastrointestinal:
- ✓ Gastrik ülserlerden **(Cushing ülseri)** kanamalar

4. Pulmoner:
- ✓ Hemorajik pulmoner ödem

5. Nörolojik:
- ✓ Kafa içi basınç artma sendromunda, iskemiden dolayı klinik bulgular ortaya çıkar.
- ✓ KİBAS'ın radyolojik bulgusu **sellada erozyondur** **TUS**, çocuktaki bulgusu **sütürlerde genişleme**dir.
- ✓ KİBAS'ta ölüm nedeni **herniasyondur**.

Kafa İçi Basınç Artma Sendromunda Tedavi
- ✓ **En etkili tedavi,** etiyolojiyi ortadan kaldırmaktır.
- ✓ Tedavi hedefleri:
  - Kafa içi basıncı **<20-25 mmHg** tutmak
  - Serebral perfuzyon basıncını **> 60 mmHg** tutmak
- ✓ Tansiyon normal tutulmalı, normal arterial oksijenasyon ve normotermi sağlanmalıdır.
- ✓ Hastanın başı biraz yüksekte tutulmalıdır **(Semi-Fowler pozisyonu)**
- ✓ **Normoventilasyon** sağlanmalıdır.
- ✓ Hipotermi, serebral metabolizmayı düşürür, kafa içi basıncını azaltır.
- ✓ Hipertermi, kafa içi basıncını artırır.
- ✓ **Mannitol infüzyonu:** 24-48 saate kadar kullanılabilir; ama kan basıncında ölümcül yükselmelere yol açtığı, akut tübüler nekroza neden olduğu bildirilmiştir.
- ✓ **Steroidler (deksametazon)**
- ✓ **Sedasyon:** Kafa içi basıncı yüksek olan hastalarda ani, aşırı ve zorlayıcı hareketler basıncın daha da yükselmesine neden olacağı için engellenmelidir.
- ✓ Cerrahi tedaviler:
  - Lezyon eksizyonu
  - BOS drenajı
  - Dekompresif kraniyektomi

Serebral Ödem Tipleri

	Patofizyoloji	Etiyololoji	Tedavi
Vazojenik	• Kan beyin bariyeri yıkımı	• Tümör, apse	• Kortikosteroid
Sitotoksik	• Hücre zarı hasarı	• İskemi, toksinler	• Ca kanal blokerleri • NMDA antagonistleri Barbitüratlar Antihipertansif tedavi Cerrahi
Hipoosmotik	• Hiponatremi	• Uygunsuz ADH sendromu • Serebral tuz kaybı sendromu	• Su kısıtlaması • Fludrokortizon
İnterstisyel	• Obstrüktif hidrosefali	• Serebellar kitle • Subaraknoid kanama	• Etiyolojiye yönelik tedavi • BOS drenajı • Şant uygulaması
Beyin şişmesi	• Artmış kan hacmi	• Arteryel dilatasyon • Venöz konjesyon	• Hiperventilasyon • Diüretikler • BOS drenajı

Klinik Bilimler 185. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 049

- ✓ Diffüz serebral hasara bağlı gelişen beyin ödeminin tedavisinde kortikosteroidler etkisizdir. Kortikosteroidler özellikle yer kaplayan oluşuma bağlı gelişen beyin ödeminin tedavisinde etkilidirler.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185. Otuz dört yaşındaki kadın hasta hipofiz makroadenomu nedeniyle transsfenoidal yolla opere ediliyor. Ameliyat sonrası hastanın idrar çıkışında artış (400 mL/saat) gözleniyor. İdrar tetkiklerinde ozmolarite 100 mOsm/kg, dansite 1.002 bulunuyor. Serum ozmolaritesi normal ve serum sodyum düzeyi 153 mEq/L saptanıyor.
Bu hastada gelişen tabloya aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Diabetes insipidus
B) Diabetes mellitus
C) Serebral tuz kaybettirici sendrom
D) Uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı
E) Pontin demiyelinozis

Doğru Cevap:A

Poliüri ve polidipsinin ayırıcı tanısı:

Hipotonik Poliüri Nedenleri
Santral Diabetes İnsipidus
• Konjenital (konjenital malformasyonlar, Wolfram sendromu, AVP gen mutasyonları • [illegible]eri, metastaz) • Travma (cerrahi, kazalar) • Vasküler (serebral hemoraji veya infarkt, beyin ölümü) • İdiyopatik
Nefrojenik Diabetes İnsipidus
• Konjenital (X'e bağlı resesif, AVP V2 reseptör gen mutasyonu, otozomal resesif veya dominant aquaporin-2 su kanalı geninde mutasyon) • İlaçlar (demeklosiklin, lityum, sisplatin, metoksifluran) • Hiperkalsemi • Hipokalemi • İnfiltrasyon (sarkoidoz, amiloidoz) • Vasküler (orak hücreli anemi) • Mekanik (polikistik böbrek hastalığı, bilateral ureteral obstrüksiyon) • Solüt diürez (glukoz, mannitol, sodyum, radyokontrast) • İdiyopatik
Primer Polidipsi
Osmoreseptör Bozukluğu
• Granülomatöz veya neoplastik hastalıklar, • Vasküler malformasyonlar

Klinik Bilimler 185. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 367

Klinik Bilimler 185. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 367

Klinik:

- **Polidipsi ve poliüri belirleyici şikayetler olmasına karşın hastalar çoğunlukla dehidratasyon tablosu ile başvurur.**
- Bebeklerde çoğunlukla irritabilite, emme bozukluğu, görme bozuklukları, gelişme geriliği, **aralıklı ateş yükselmesi** vardır.
- Farkedilmezse **dehidratasyon ve hipernatremi** nedeniyle beyin harabiyeti ve beyin kanaması, mental fonksiyonlarda kayıp, davranış bozukluğu, hiperaktivite gelişir.
- **Enürezis bazen başlangıç semptomu olabilir.** Hastalar az terler, ciltleri kurudur, iştahsızlık sık görülür.
- Uzun süre devam ederse mesanede genişleme, hidroüreter, **hidronefroz** gelişebilir.
- Bebeklerde tekrarlayan **hipernatremik dehidratasyon atakları** tipiktir.

Tanı:

- **İdrar volümü artmıştır.**
- **İdrar açık renkli ve dansitesi 1001-1005 arasındadır.**
- **İdrar osmolalitesi her zaman plazma osmolaritesinden düşüktür.**
- Ciddi dehidratasyon tablosunda bile idrar densitesi 1010'un üzerine, osmolalitesi de 300'ün üzerine çıkmaz.
- **Su kısıtlama testi ile DI ve psikojenik polidipsi ayrımı yapılır.**
  - Test sonunda normal kişilerde plazma osmolaritesi 295'i aşmaz, idrar osmolaritesi 600'e yükselir **(Uosm/Posm >2).**
  - Dİ hastalarında test sonrası plazma osmolaritesi 300'ün üzerine çıkar, idrar osmolaritesi 300'ü aşmaz **(Uosm/Posm <1).**
  - Su kısıtlama testi sonrasında idrar osmolaritesi artmadıysa, hastaya IV vazopressin verilir. **İdrar osmolaritesi artarsa (>600) santral Dİ, artmazsa nefrojenik Dİ tanısı konur.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185. Otuz dört yaşındaki kadın hasta hipofiz makroadenomu nedeniyle transsfenoidal yolla opere ediliyor. Ameliyat sonrası hastanın idrar çıkışında artış (400 mL/saat) gözleniyor. İdrar tetkiklerinde ozmolarite 100 mOsm/kg, dansite 1.002 bulunuyor. Serum ozmolaritesi normal ve serum sodyum düzeyi 153 mEq/L saptanıyor.
Bu hastada gelişen tabloya aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Diabetes insipidus
B) Diabetes mellitus
C) Serebral tuz kaybettirici sendrom
D) Uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı
E) Pontin demiyelinozis

Doğru Cevap:A

☑ **Nelson Sendromu:**

- **Kontrol edilemeyen hipofizer ACTH salgılayan adenom tedavisi için bilateral sürrenalektomi** yapılan hastalarda gelişen tablodur.
- Sürrenalektomi sonrasında hipofizer **adenom hızla büyür** (Kortizolün negatif feedback etkisi ortadan kalkar) ve ACTH salgısı artar.

Klinik Bilimler 185. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 312

DIABETES INSIPIDUS

☑ ADH varlığında, toplayıcı kanallardan su geri emilir ve **düşük volümde konsantre idrar** oluşur.

☑ ADH salınımında azalma ya da ADH etkisine renal cevapta yetersizlik sonucunda ise **yüksek volümde hipotonik (dilüe) idrar** oluşur **(Diabetes insipidus):**

- 24 saatlik idrar volümü **> 40-50 ml/kg/gün veya > 3 lt/gün**
- İdrar ozmolarite **< 300 mosmol/L**
- Hastalar çok idrar çıkardığı (**poliüri**) için çok su içerler (**polidipsi**).

☑ **Etiyoloji:**

- **Santral (hipotalamik) diabetes insipidus:**
  - ✓ **ADH eksiktir** veya **yoktur.**
  - ✓ Santral sinir sistemini etkileyen patolojiler (tümör, travma, enfeksiyöz, vasküler, inflamatuvar, granülomatöz vb.) sonucu gelişir.
- **Nefrojenik diabetes insipidus:**
  - ✓ **ADH reseptör (Vazopressin 2 reseptörü)** ve/veya **akuaporin-2** (vazopressin bağımlı su kanalları) **defekti** vardır.
- **Gestasyonel diabetes insipidus:** Bazı gebeliklerde **vazopressinaz** enzimi nedeniyle ADH yıkımı artar ve DI gelişir. Doğum sonrası spontan düzelir.
- **Primer polidipsi:**
  - ✓ Aşırı sıvı alımına (polidipsi) bağlı aşırı sıvı çıkarılmasıdır (poliüri).
  - ✓ **Hiponatremiye** eğilim ve **hipotonik idrar** görülür.
  - ✓ Psikiyatrik hastalıklarla (şizofreni, OKB) birlikte görülebilir. Bu sebeple **psikojenik polidipsi** olarak da tanımlanmaktadır.

Nefrojenik Diabetes İnsipidus Nedenleri	
İlaçlar	✓ Demekloksiklin ✓ Amfoterisin B ✓ Metoksifluran ✓ Lityum ✓ Aminoglukozid ✓ **Diğer:** Sisplatin, rifampin, foskarnet
Metabolik	✓ Hiperkalsemi, hipokalemi
Vasküler	✓ Orak hücreli anemi ✓ Akut tübüler nekroz
Diğer	✓ Sjögren sendromu ✓ Polikistik böbrek hastalığı ✓ Medüller kistik böbrek hastalığı ✓ **Diğer:** Gebelik, amiloidoz, sarkoidoz

☑ **DI'da Klinik ve Laboratuvar**

- Hasta yeterince su içerse; sadece polidipsi ve poliüri görülür. Serum sodyum düzeyi genelde **normaldir.**
- **Yeterince sıvı alınamaması durumunda ise dehidratasyon, hipernatremi** ve buna bağlı konfüzyon - koma gelişebilir.

☑ **Ayırıcı tanı**

1. **24 saatlik idrar toplanır** (Sıvı kısıtlanmadan): İdrar hacmi > 40–50 mL/kg/gün veya > 3 L/gün ve idrar ozmolaritesi < 800 mosm/L ise ileri testler yapılır.
2. **Serum sodyum değeri**
   - ✓ < 135 mmol/L → Primer polidipsi
   - ✓ > 145 mmol/L → ADH eksikliği / direnci
   - ✓ 135-145 mmol/L → İleri testler yapılır

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 186

186. Kırk yaşındaki erkek hasta 3 haftadır sağ dirsek lateralinde ağır kaldırmakla artan ağrı şikâyetiyle başvuruyor. Muayenesinde dirseği ekstansiyondayken el bileği dirence karşı ekstansiyona getirildiğinde dirsek lateralinde ağrı tespit ediliyor. Hastanın dirsek grafisinde patolojik bir bulgu saptanmıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Posterior interosseöz sendrom
B) Lateral epikondilit
C) Triseps tendiniti
D) Radiokapitellar osteoartrit
E) Kübital tünel sendromu

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

El Tendon Yaralanmaları

Çekiç Parmak (Mallet Finger)

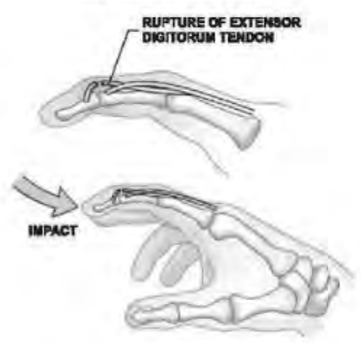
- ✓ Elin kapalı tendon yaralanmaları arasında en yaygın olanı mallet parmaktır.
- ✓ Bu, ekstansiyonda olan distal interfalangeal ekleme (DIP) doğrudan darbe alınmasıyla oluşur.
- ✓ Hasta, eklemin dorsumunda ağrı, şişlik ve eklemi ekstansiyon yapamama şikayetleriyle başvurur.
- ✓ Bu yaralanma genellikle terminal **ekstansör tendonu** içerir, ancak DIP ekleminde distal falanksın dorsal kısmında avülziyon kırığıyla da ilişkili olabilir.

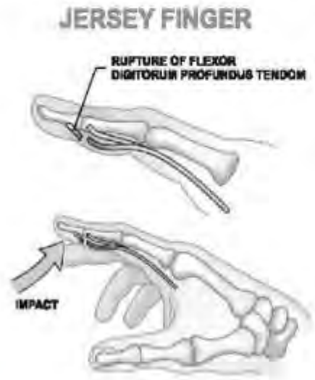
Jersey Parmağı

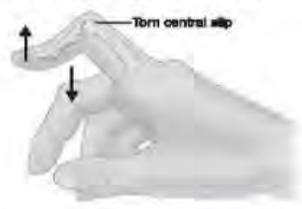
- ✓ Flexor digitorum profundus (FDP) tendonunun avülsiyonu, "Jersey" parmağı olarak da bilinir ve birçok sporda görülen nispeten yaygın bir yaralanmadır.
- ✓ Genellikle yüzük parmağında meydana gelir ve yaralanma mekanizması, FDP'nin maksimum kasılması sırasında parmağın zorlayıcı bir şekilde ekstansiyona uğramasıdır.
- ✓ Sporcu, elin palmar yüzünde şişlik ve ağrı ile birlikte, etkilenen parmağın DIP eklemini aktif olarak fleksiyon yapamama şikayetiyle akut olarak başvurur.

Boutonnière (Düğme İliği) Deformitesi

- ✓ Travmaya bağlı boutonnière deformitesi, ekstansör tendonun orta falanks tabanına insersiyonu ya da yakınında bulunan **santral slip** bölümünün yaralanması sonucu oluşur.
- ✓ Bu durumun nedeni genellikle, PIP eklemini aktif olarak ekstansiyona getirmeye çalışan bir sporcunun orta falanksın dorsal yüzeyine aldığı bir darbenin parmağı fleksiyona zorlamasıdır.
- ✓ Boutonnière deformitesinin klinik bulguları arasında, PIP ekstansiyonunda zayıflık veya ekstansör yetmezliği ile birlikte eklemin dorsal yüzeyinde şişlik, ağrı ve hassasiyet yer alır.
- ✓ **PIP ekleminde fleksiyon ve DIP ekleminde hiperekstansiyon**
- ✓ Yaralanma tedavi edilmeden bırakılırsa santral slip geriye çekilir, triyangüler ligament gerilir ve lateral bantlar, rotasyon ekseninin palmarına düşerek PIP eklemini fleksiyona, DIP eklemini ise hiperekstansiyona zorlar.

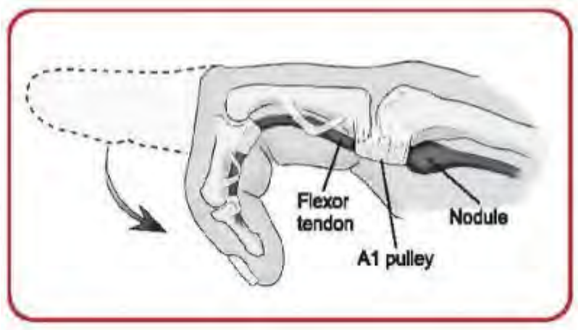






Trigger Finger (Tetik Parmak)

- Tetik parmak (ya da **fleksor digitorum** tendonunun stenozan tenosinoviti), elde aşırı kullanım sendromu olarak bilinir ve raket sporları gibi tekrarlayıcı kavrama içeren aktivitelerle ilişkilendirilebilir.
- **Metakarpofalangeal** eklem düzeyinde meydana gelen tekrarlayıcı darbeler, **A1 pulley** kalınlaşmasına neden olabilir; bu da **fleksor tendon** kılıfı üzerine **şişlik** ve baskı oluşturur. Parmak açılırken takılma.
- Fleksor tendonlardaki nodule Notta nodulu denir.



Klinik Bilimler 186. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 411

Lateral epikondilit (tenisçi dirseği)

- Çoğu hastada ağrı sebebi olarak ortak ekstansör tendonun lateral epikondile yapıştığı yerde veya çevresinde gelişen muskulotendinöz lezyonlar görülmektedir. (Özel olarak **ekstansör carpi radialis brevis** kası suçlanmaktadır)
- Elle çalışan işçilerde, el bileklerinin ve el ekstensör kaslarının yoğun kullanımı semptomları ortaya çıkarabilir.
- Ağrı lateral epikondilde lokalizedir ancak ön kola doğru yayılım gösterebilir.
- El bileğinin **dirençli ekstansiyonu** ile ağrı proveke edilebilir.
- **Cozen's testi** pozitiftir.

Golfçü Dirseği (Medial Epikondilit)

- Golfçü dirseği, medial dirsek tendinozisi olarak da bilinir.
- Golfçü dirseğinin primer oluşma bölgeleri, pronator teres, **fleksor karpi radialis** ve/veya palmaris longus kaslarındadır.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda lateral epikondilit için **lateral epikondil ağrısının el bileğinin dirençli ekstansiyonu ile provoke edilmesini** özellikle vurgulamıştık. **Soru, notumuzda verdiğimiz bu karakteristik muayene bulgusunu doğrudan klinik vaka şeklinde sorguladı.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 186

186. Kırk yaşındaki erkek hasta 3 haftadır sağ dirsek lateralinde ağır kaldırmakla artan ağrı şikâyetiyle başvuruyor. Muayenesinde dirseği ekstansiyondayken el bileği dirence karşı ekstansiyona getirildiğinde dirsek lateralinde ağrı tespit ediliyor. Hastanın dirsek grafisinde patolojik bir bulgu saptanmıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

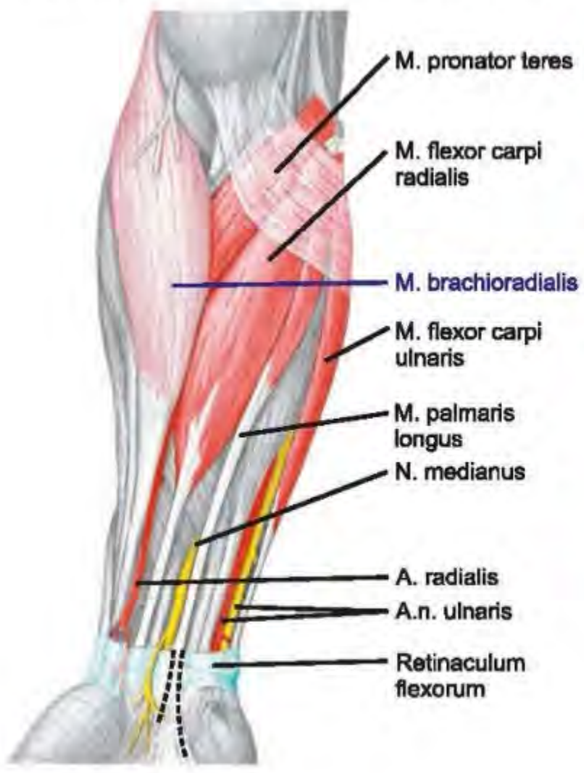
A) Posterior interosseöz sendrom
B) Lateral epikondilit
C) Triseps tendiniti
D) Radiokapitellar osteoartrit
E) Kübital tünel sendromu

Doğru Cevap:B

ÖN KOL KASLARI

ÖN KOLUN ÖN BÖLGE YÜZEYEL TABAKA KASLARI

- Ön kolun ön bölge kaslarından sadece m. flexor carpi ulnaris ile m. flexor digitorum profundus'un ulnar yarısı n. ulnaris tarafından uyarılır. Diğerlerinin motor siniri **n. medianus**'tur. Ortak fleksör tendonla epicondylus medialis'den başlarlar.



M. PRONATOR TERES

- Pronasyona hız ve güç katan kastır. Ön kola **fleksiyon** da yaptırır.
- Başları arasından **n. medianus** geçer **(pronator sendrom).**

M. FLEXOR CARPI RADIALIS

- Radial nabız oluğu bu kas ile m. brachioradialis'in tendonları arasındadır.

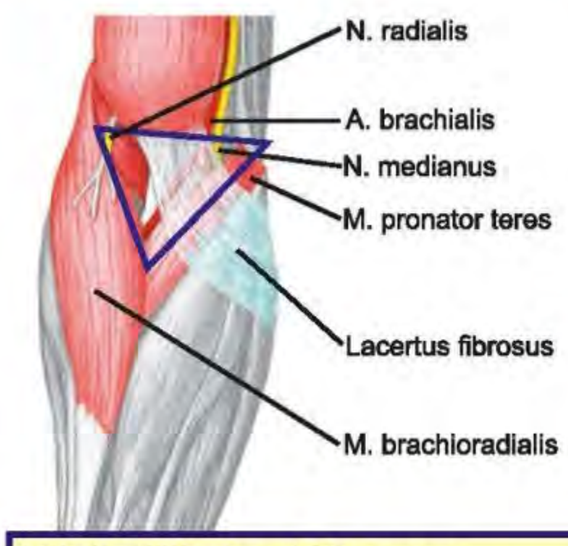
M. PALMARIS LONGUS

- Aponeurosis palmaris'e insersiyo yapar (kemiğe tutunmaz).
- N. medianus el bileğinde bu kasın tendonunun altındadır.
- Retinaculum musculorum flexorum'un **yüzeyelinden** geçer.

M. FLEXOR CARPI ULNARIS

- **Ön kolda n. ulnaris tarafından uyarılan tek kastır.**
- Başları arasındaki kübital tünelden n. ulnaris geçer.
- **Os pisiforme, bu kasın tendonu içindedir.**
- A. n. ulnaris, el bileğinde bu kasın tendonunun lateralindedir.
- M. palmaris longus gibi bu kas da karpal tünelden **geçmez**.

FOSSA CUBITALIS



Sınırları

- **Lateralde;** m. brachioradialis'in medial kenarı
- **Medialde;** m. pronator teres'in lateral kenarı
- **Tabanı;** humerus epikondillerini birleştiren hayali transvers çizgi
- **Çatısı;** deri, fasya ve aponeurosis bicipitalis (lacertus fibrosus)
  - V. mediana cubiti çukurun yüzeyelinde yer alır.
- **Döşemesini;** dışta m. supinator, içte m. brachialis yapar.

İçindekiler

- N. medianus
- A. brachialis ve uç dalları olan a. ulnaris ile a. radialis
- M. biceps brachii'nin esas tendonu
- N. radialis ve derin dalı (n. interosseus posterior)

Klinik Bilimler 186. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 068

Tenisçi dirseği epicondylus lateralis'den başlayan ekstansör kasların aşırı kullanımına bağlı bölgede ağrı ile karakterize bir durumdur. Tenisçi dirseğine benzer olan **golfçü dirseği** ise epicondylus medialis'den başlayan fleksör kas tendonlarının inflamasyonu ile oluşur.

''Anatomi dersinde'' yapmış olduğumuz **muhteşem klinik korelasyonlardan** sadece bir tanesi bu.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 187

187. Kırk dokuz yaşındaki kadın hasta, abdominoplasti ameliyatından yaklaşık altı ay sonra, uyluk dış kısmında yanma ve hissizlik şikâyetleriyle başvuruyor. Hastaya meralgia parestetika tanısı konuyor.
Bu hastada abdominoplasti operasyonu sırasında aşağıdaki anatomik yapılardan hangisinin yaralanmış olması <u>en olasıdır</u>?

A) Lateral femoral kutanöz sinir
B) Genitofemoral sinir
C) İlioinguinal sinir
D) Eksternal oblik kas
E) Tensor fascia lata

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bilimler 187. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 063

MARALJİA PARESTETİKA

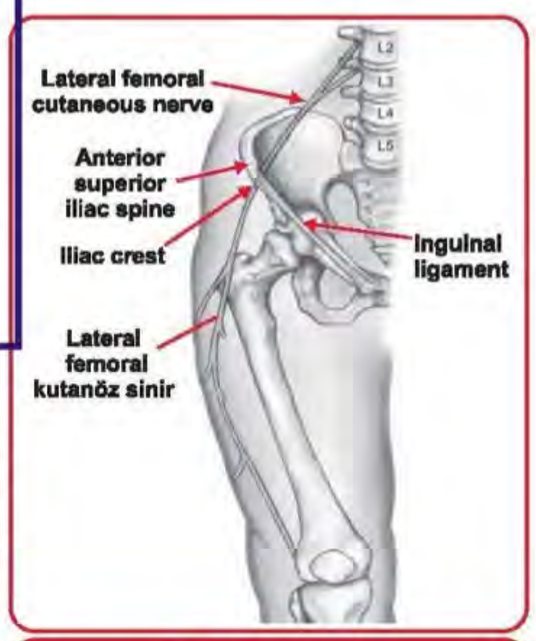
- ☑ **N.cutaneus femoralis lateralis superfisialis** etkilenir.
- ☑ **En sık inguinal bölgede** sıkışır. Çok ağrılıdır.
- ☑ Genellikle **kilolu** hastalarda görülür.
- ☑ Sıkı kemer veya korse kullanılması ile ve uzun süre ayakta durmak ya da yürümekle şiddetlenebilir.
- ☑ Kas gücü etkilenmez **TUS**

KRANİOSİNOSTOZİS

- ☑ Kraniyal sütürlerin erken kapanmasıdır
- ☑ Kraniosinostozis ile mikrosefali değerlendirmede, radyolojik olarak kafa ve parankim hacminde global küçülme olmaksızın süturların kapandığının gösterilmesi ayrım için önemlidir. Direkt grafi ile süturları görüntülemek mümkünse de, kemiğin daha iyi değerlendirilmesinin yanısıra parankimi de inceleyebileceğimiz için BT daha yararlıdır.

1. **Brakisefali** → Bilateral koronal sütürlerin erken kapanması ile oluşur.
2. **Skafosefali** → Saggital sütürlerin kapanması ile oluşur **(en sık)**.
3. **Oksisefali** → Saggital ve koronal sütürler daima, lamboid sütürler ise çoğu zaman kapalıdır.
4. **Trigonosefali** → Metopik (frontal) sütürün erken kapanması ile oluşur.
5. **Plagiosefali** → Sutura koronalisin bir yarısı erken kapanmıştır.

ONULARI



Maraljia parestetika

Nöral Tüp Defektleri ve İlişkili Malformasyonlar			
Patoloji	Tanım / Özellikler	Klinik / Ek Bilgiler	AFP
Anensefali	Beyin dokusunun olmaması veya hipoplazisi	Hayatla bağdaşmaz	↑
Ensefalosel	Beyin dokusunun oksipital kemik defektinden herniye olması	Posterior yerleşimlidir	N
Akranya	Kranyal kemiklerin olmaması	Hayatla bağdaşmaz	↑

ÖN BEYİN ANOMALİLERİ

Kafa ve Beyin Anomalileri

- **Mikrosefali:** Küçük **kafa**
- **Makrosefali:** Büyük **kafa**
- **Mikroensefali:** Küçük **beyin**
- **Makroensefali:** Büyük **beyin**

Polimikrogri

- **Tanım: Girus** sayısının **fazla** olması
- **Klinik:**
  - ✓ Mental motor retardasyon
  - ✓ Farklı tiplerde **epilepsi (ilaca dirençli olabilir)**

Holoprosensefali

- **Mekanizma:** Ön beyin **gelişim defekti + Serebral hemisferlerin ayrılamaması**
- **Tipleri:**
  - ✓ **Lober tip:** Beyin ön lobları **oluşmamıştır.**
  - ✓ **Semilober tip:** Beyin ön loblarının **bir bölümü** oluşmuştur.
  - ✓ **Sintelensefali tipi:** Beyin ön lobları **hipoplaziktir.**
  - ✓ **Corpus callosum agenezi içeren tip: Corpus callosum** hiç yoktur ya da hipoplaziktir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **meralgia parestetikanın lateral femoral kutanöz sinir** etkilenmesine bağlı geliştiğini doğrudan vurgulamıştık. **Soruda tanı açıkça verildiği için**, notumuzdaki hastalık–sinir eşleşmesi bilinerek **doğru cevaba ek bir yorum gerektirmeden ulaşılabiliyor**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 187

187. Kırk dokuz yaşındaki kadın hasta, abdominoplasti ameliyatından yaklaşık altı ay sonra, uyluk dış kısmında yanma ve hissizlik şikâyetleriyle başvuruyor. Hastaya meralgia parestetika tanısı konuyor.
Bu hastada abdominoplasti operasyonu sırasında aşağıdaki anatomik yapılardan hangisinin yaralanmış olması en olasıdır?

A) Lateral femoral kutanöz sinir
B) Genitofemoral sinir
C) İlioinguinal sinir
D) Eksternal oblik kas
E) Tensor fascia lata

Doğru Cevap: A

Fıtık ameliyatı sonrası görülen komplikasyonlar	
• Kanama • Testis kan akımının bozulması • Vas deferens kesilmesi • Bağırsak yaralanması • Strangülasyon • Mesane yaralanması • Femoral ven sıkışması • Üriner retansiyon	• Skrotal ekimoz • Testis ödemi ve atrofisi • Hidrosel • Yara enfeksiyonu • Nöroma ve sinir kesisi • Gözden kaçan fıtık • Rekürrens • Kronik kasık ağrısı

- Kronik rezidüel nevralji ameliyat sırasında kasığın duyusal sinirlerinin manipülasyonuyla, skar dokusunun sıkıştırması nedeniyle veya inflamatuvar granülomlar nedeniyle gelişebilir.
- İnguinal bölge ile ilişkili sinirler; **ilioinguinal, iliohipogastrik, genitofemoral** ve **lateral femoral kutanöz** sinirlerdir.

Klinik Bilimler 187. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 370

- Lateral femoral kutanöz sinirin yaralanması sonucunda uyluğun dış kısmında karıncalanma ve yanıcı bir ağrı ortaya çıkabilir ki bu duruma **meralgia paresthetica** adı verilir.
- **Fıtık onarımı sonrası ortaya çıkan kronik ağrıların ayırıcı tanısında en yararlı tetkik MRG'dir.**

İSKEMİK ORŞİT VE TESTİKÜLER ATROFİ

- **İskemik orşit** genellikle **pampiniform pleksusa ait küçük venlerin trombozu** sonucunda oluşur. Bu, testisin venöz konjesyonuna yol açar; testisin **ameliyattan sonra 2-5 gün içinde şişmesi ve hassasiyeti ile** sonuçlanır. Bu süreç ameliyattan sonra, 6-12. haftaya kadar devam edebilir; genellikle testis atrofiye gider.
- İskemik orşit ayrıca testiküler arterin ligasyonu ile görülebilir. Antiinflamatuvar ajanlar ve analjezikler ile tedavi edilir, orşiektomi nadiren gerek olur.
- **Testiküler artere zarar vermek de testiküler atrofiye neden olur**, bu uzun zaman sonra bulgu verir.
- **Doppler USG** iskemi ve nekrozu birbirinden ayırmak için testiküler kan akışını gösterir.
- **Spermatik kordun gereksiz disseksiyonundan kaçınılması** ile iskemik orşit insidansı azaltılabilir. Daha önce nüks fıtık için anteriyor cerrahi geçiren veya spermatik kord operasyonu olan hastalarda geniş fıtık kesesinin distal kısmının disseksiyonu ile insidans artar. Bu nedenle, bu gibi durumlarda posterior yaklaşım tercih edilmelidir.
- **Testiküler atrofi, iskemik orşitin bir sonucudur.** Nüks vakalarda, özellikle anteriyor yaklaşım tercih edilmişse, daha sık izlenir. İskemik orşit insidansı, her nüks fıtık girişiminde 3-4 kat artar.
- **Vas deferensin** kordon içinde zarar görmesi infertiliteye neden olabilir.
- **Kadınlarda, uterusun round ligamanı** spermatik kordonun analoğudur. Round ligamanın, ya da arterinin hasarlanması klinik olarak önemli morbidite ile sonuçlanmaz.

VENTRAL HERNİLER

- İnguinal bölge dışındaki ön duvar fıtıkları ventral herni olarak adlandırılır. **En sık şekli insizyonel herni**dir.

İNSİZYONEL HERNİ

- İnsizyondaki yara iyileşme problemleri nedeniyle gelişir.
- **Vertikal insizyonların** transvers veya oblik insizyonlara oranla, **üst abdominal insizyonların** da alt abdominal insizyonlara oranla daha fazla insizyonel herni geliştirme olasılığı vardır.
- **Küçük insizyonel hernilerin semptomatik olma olasılığı daha fazladır.**
- **Basit kapatma %50'den fazla rekürens riskine sahiptir.**
- Onarımda yama kullanımının artması ile, nüks azalmış, ancak enfeksiyon oranları artmıştır.
- Laparoskopik cerrahi sonrası insizyonel herni en sık umbilikal bölgede olur.

İnsizyonel herni gelişme olasılığını artıran faktörler	
• Postoperatif yara enfeksiyonu • Malnütrisyon • Diyabet • Sigara • Obezite	• İmmünsupresyon • Bağ dokusu hastalıkları • Artmış intraabdominal basınç • Gergin kapatma

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 187

187. Kırk dokuz yaşındaki kadın hasta, abdominoplasti ameliyatından yaklaşık altı ay sonra, uyluk dış kısmında yanma ve hissizlik şikâyetleriyle başvuruyor. Hastaya meralgia parestetika tanısı konuyor.
Bu hastada abdominoplasti operasyonu sırasında aşağıdaki anatomik yapılardan hangisinin yaralanmış olması en olasıdır?

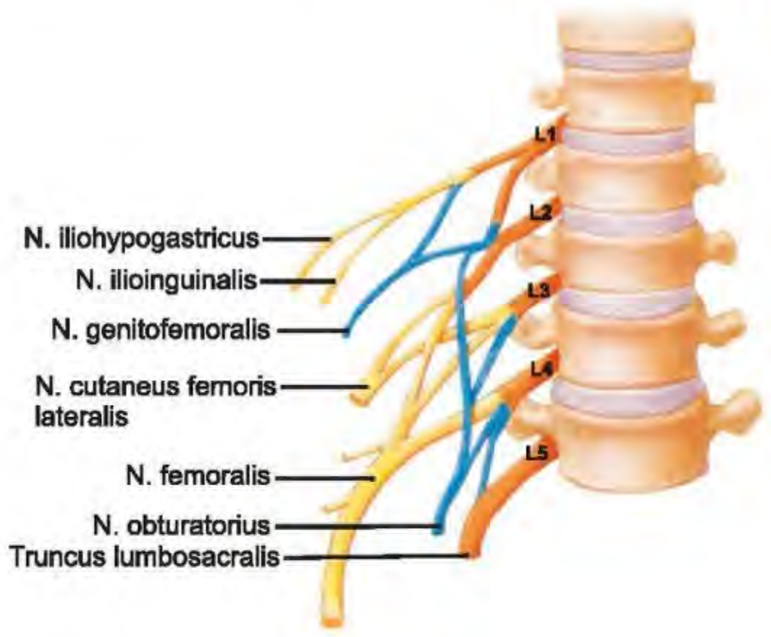
A) Lateral femoral kutanöz sinir
B) Genitofemoral sinir
C) İlioinguinal sinir
D) Eksternal oblik kas
E) Tensor fascia lata

Doğru Cevap: A

Kitabımızdan yine net bir referans

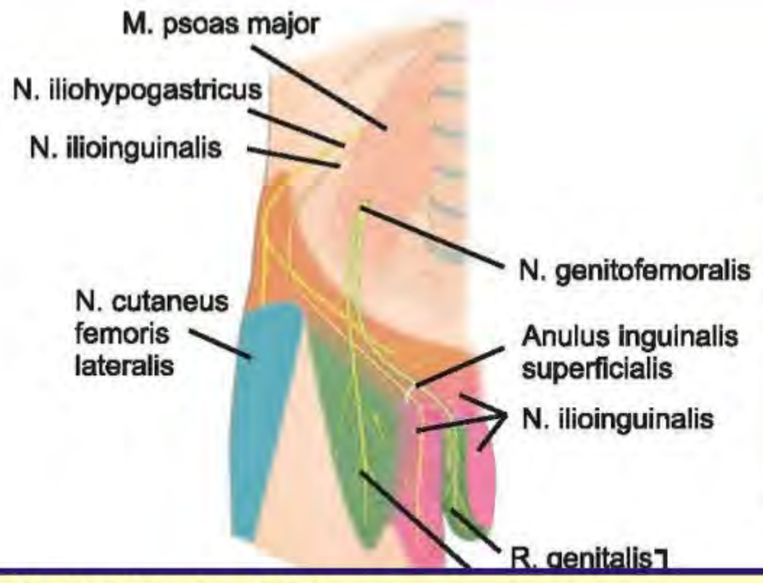
PLEXUS LUMBALIS (L_1-L_4)

İlk üç lumbal sinirin ön dalları ile dördüncü lumbal sinirin ön dalının büyük bölümünün birleşmesi ile oluşur. Lumbal pleksusa, T_{12} spinal sinirin ön dalından (n. subcostalis) gelen bir dal da katılır. M. psoas major'un arka parçasında gömülüdür.



- **N. iliohypogastricus** (L_1)
  - Karın kaslarına motor innervasyon sağlar.
  - Appendektomiler sırasında hasar görebilir.
  - Karın alt bölgesinden duyu alır.
- **N. ilioinguinalis** (L_1)
  - **Canalis inguinalis**'den, funiculus spermaticus'un dışında olarak geçer.
  - İndirekt inguinal herni tamirinde risk altındadır.
  - **Uyluk üst-iç yüzü**nün ve inguinal bölgenin duyusunu alır.
  - Scrotum ve labium majus'dan da duyu alır.
- **N. genitofemoralis** (L_{1-2})
  - **M. psoas major'u delip** ön yüzünden çıkar.
  - **Genital dalı, inguinal kanalda** spermatik kordun tabakaları arasında seyreder.
  - **M. cremaster** ve m. dartos'u uyarır.
  - **Femoral dalı**, trigonum femorale'den **duyu** alır.

Kremaster refleksi (L_{1-2}): Erkeklere ait bir reflekstir. Uyluğun üst iç kısmı hafifçe çizildiğinde (**afferenti** n. ilioinguinalis ve n. genitofemoralis'in ramus femoralis'i) m. cremaster'in kontraksiyonu ile (**efferenti** n. genitofemoralis'in ramus genitalis'i) testis'ler refleks olarak yukarı doğru çekilirler.



- Pleksusa ait sinirlerden **n. genitofemoralis**, m. psoas major'u delip ön yüzünden çıkar.

Klinik Bilimler 187. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 116

- **N. cutaneus femoris lateralis** (L_{2-3})
  - **SIAS** ile **lig. inguinale** arasından geçer.
  - Burada sıkışabilir **(meralgia paresthetica)**.
  - **Uyluk dış** ve **ön yüzü**nün duyusunu alır.

Klinik Bilimler 187. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 116

Meralgia paresthetica: Hızlı zayıflama, aşırı egzersiz, kemer basısı veya emniyet kemeri yaralanması sonucu, n. cutaneus femoris lateralis, **lig. inguinale içinden** veya bu bağ ile **SIAS arasından** geçerken sıkışırsa, sinirin dağıldığı bölgede ağrı ve yanma olur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188.Aşağıdaki skrotum katmanlarından hangisi pariyetal periton tarafından oluşturulur?

A) Tunica vaginalis
B) Colles fasyası
C) Dartos fasyası
D) Tunica albuginea
E) Buck fasyası

Doğru Cevap:A

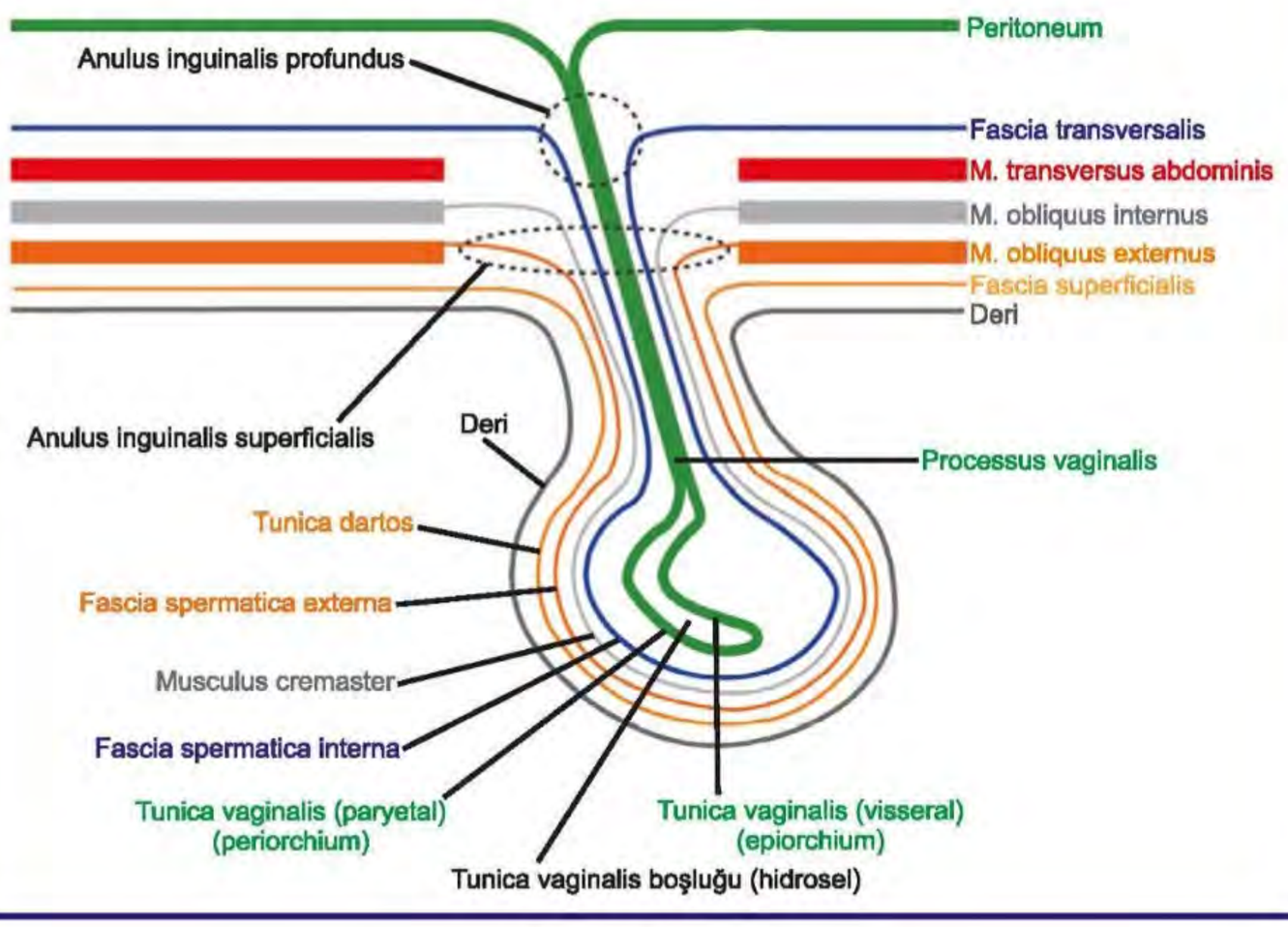
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

KARIN DUVARI TABAKALARI VE DERİVASYONLARI

Karın duvarı	Scrotum
Cutis (deri)	Cutis
Fascia superficialis (Camper ve Scarpa)	Tunica dartos - Lig. fundiforme penis (clitoridis)
Fascia profunda	Lig. suspensorium penis (clitoridis)
M. obliquus externus abdominis fasyası	Fascia spermatica externa
M. obliquus internus abdominis ve fasyası	M. cremaster ve fascia cremasterica
Peritoneum	Tunica vaginalis testis (processus vaginalis) - Lamina visceralis (epiorchium) - Lamina parietalis (periorchium)

Klinik Bilimler 188. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 097



İLGİLİ NOTLAR

Güzel bir tablo, güzel bir resim. Soruyu çözmek için gerekli tüm bilgiler kitabımızda mevcut.

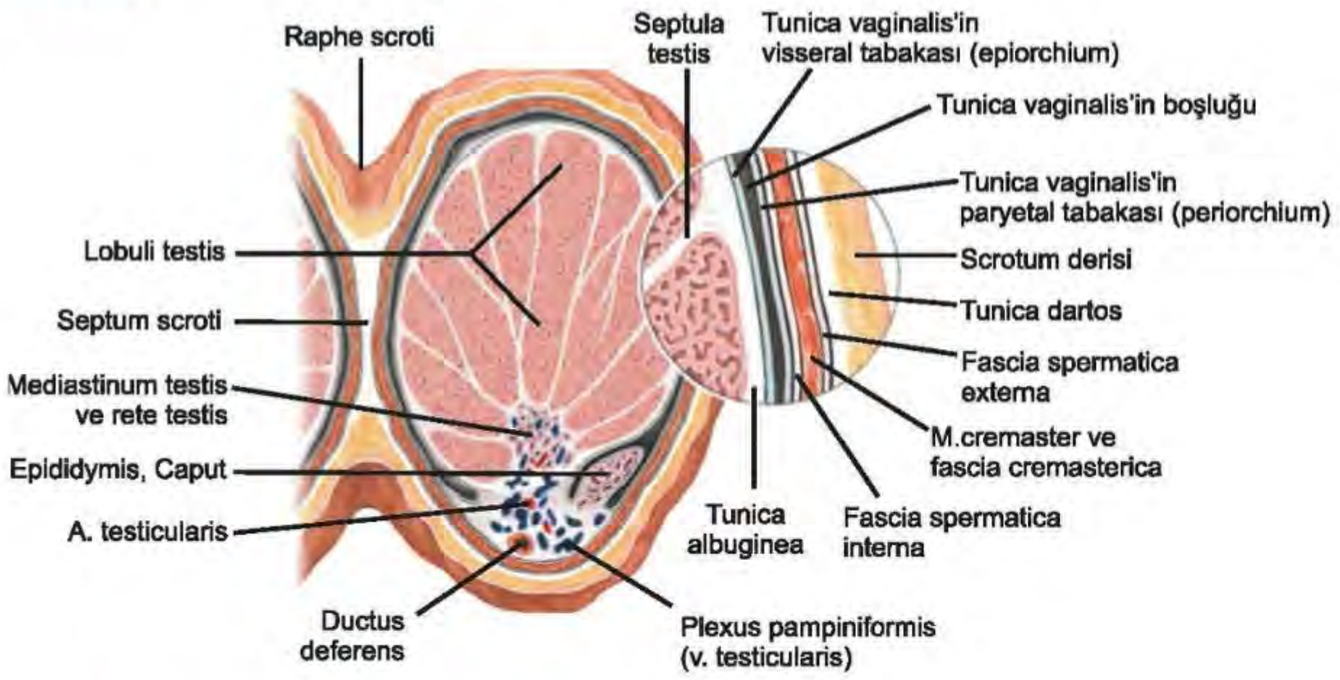
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188.Aşağıdaki skrotum katmanlarından hangisi pariyetal periton tarafından oluşturulur?

A) Tunica vaginalis
B) Colles fasyası
C) Dartos fasyası
D) Tunica albuginea
E) Buck fasyası

Doğru Cevap:A

SCROTUM



Scrotum'un tabakaları (Dıştan-içe);

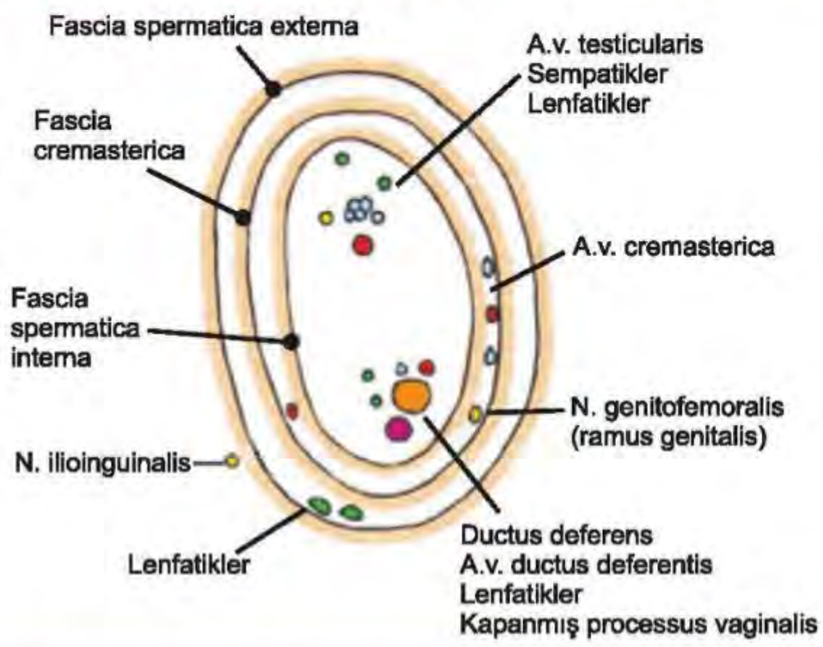
1. **Deri duyusunu;** n. genitofemoralis (ön-dış), n. ilioinguinalis (nn. scrotales anteriores, ön-üst), n. pudendus (nn. scrotales posteriores, arka) ve n. cutaneus femoris posterior (nn. clunium inferiores, alt) taşır.
2. **Tunica dartos (musculus dartos);** yağ dokusunu kaybetmiş fascia superficialis'den derive olur. Düz kastır. Scrotum derisine buruşuk görünümü verir. M. dartos'u, n. genitofemoralis'in genital dalı içinde gelen simpatik sinirler uyarır.

Klinik Bilimler 188. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 211

6. **Tunica vaginalis testis'in paryetal yaprağı (periorchium);** peritoneum'un paryetal yaprağıdır.

n derive olur.

FUNICULUS SPERMATICUS



Tabakaları; dıştan-içe;

- **Fascia spermatica externa**
- **M. cremaster** ve **fascia cremasterica**
- **Fascia spermatica interna**

İçindeki yapılar;

- **3 arter;** a. testicularis, a. ductus deferentis ve a. cremasterica
- **3 ven;** plexus pampiniformis (v. testicularis), v. ductus deferentis ve v. cremasterica
- **3 sinir yapı;** plexus testicularis, plexus ductus deferentis ve n. genitofemoralis'in ramus genitalis'i
- **3 diğer yapılar;** ductus deferens, lenf damarları ve processus vaginalis kalıntıları.
- Funiculus spermaticus'ta palpe edilebilen yapı, ductus deferens'tir.

N. ilioinguinalis funiculus spermaticus'un (fascia spermatica externa'nın) dışında olmak üzere canalis inguinalis'den geçer.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

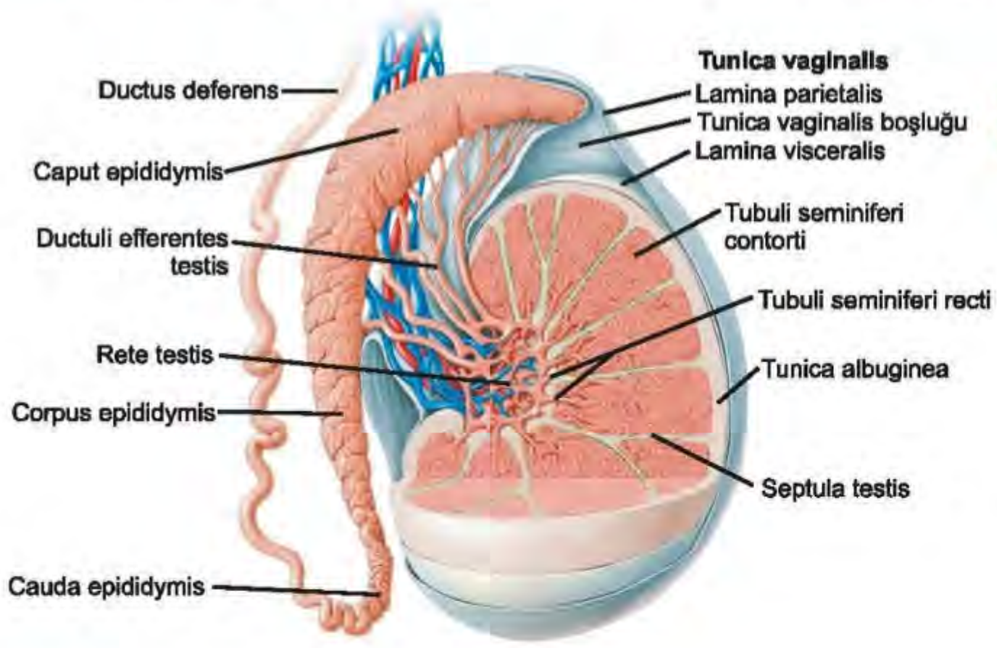
188.Aşağıdaki skrotum katmanlarından hangisi pariyetal periton tarafından oluşturulur?

A) Tunica vaginalis
B) Colles fasyası
C) Dartos fasyası
D) Tunica albuginea
E) Buck fasyası

Doğru Cevap:A

ERKEK İÇ GENİTAL ORGANLARI

Testis, epididymis, ductus deferens, glandula vesiculosa, ductus ejaculatorius, prostata ve gl. bulbourethralis'tir.



Spermium'ların taşındığı kanallar

- **Tubuli seminiferi contorti** (spermatogenesis'in yeridir)
- **Tubuli seminiferi recti**
- **Rete testis**
- **Ductuli efferentes testis** (tunica albuginea'yı deler)
- **Epididymis**
- **Ductus deferens** (funiculus spermaticus'da tek palpe edilebilen yapıdır)

TESTIS

Klinik Bilimler 188. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 212

- **Tunica vaginalis;** processus vaginalis'in alt ucudur. Peritoneum'un devamıdır. İki tabakalıdır.
  - **Lamina visceralis (epiorchium);** testis'in tüm yüzeylerini örter.
  - **Lamina parietalis (periorchium);** testis üzerinden scrotum'un iç yüzüne atlayan tabakadır.
  - **Tunica vaginalis boşluğu;** iki tabaka arasındadır. Bu boşlukta sıvı birikmesi **hidrosel** olarak bilinir.
- **Tunica albuginea;** bu tabaka, testis'in arka-dış tarafından içeri doğru **mediastinum testis** adı ile girer. Mediastinum testis'ten çıkan uzantılara **septula testis** denir. Bu uzantılarla testis, 200-300 tane lobçuğa **(lobuli testis)** ayrılır.
- **Tunica vasculosa;** interstisyel hücreler (Leydig hücreleri), spermatogenik hücreler (primordiyal germ hücreleri) ve Sertoli hücreleri (sustentakular hücreler, destek hücreler) **tubuli seminiferi contorti**'lerdedir. Bu tüpçükler testis'in arka bölümünde birleşerek, 20-30 tane **tubuli seminiferi recti** denilen kısa ve düz tüpçükleri oluşturur.

Testis ve epididymis'in damar ve sinirleri

- Testis ve epididymis, aorta abdominalis'in lateral dalları olan **a. testicularis**'lerden beslenir.
- Testis'ten ve epididymis'ten başlayan venler, **plexus pampiniformis** denilen bir venöz ağ yaparlar. Ductus deferens'in önünde yer alan bu ağın üst ucundan v. testicularis başlar.
- **V. testicularis**, sağda **v. cava inferior**'a, solda ise **v. renalis sinistra**'ya dökülür.
- Testis ve epididymis'in lenf damarları, başlıca lateral aortik lenf düğümlerine gider.
- Testis ve epididymis'in sinirleri, a. testicularis'in çevresindeki plexus testicularis'ten gelir.
- Simpatikler; testis'e T_{10-11}'den, epididymis'e ise T_{11-12}'den gelir.

- Testis kanserleri **lateral aortik (paraaortik)** lenf nodlarına metastaz yaparlar.
- Scrotum kanserleri **yüzeyel inguinal** lenf nodlarına metastaz yaparlar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 189

189. Otuz iki yaşındaki kadın hasta, sağ kulakta işitme azlığı şikâyetiyle başvuruyor. Hasta sağ kulakta işitme azlığını ilk defa 5-6 yıl önce fark ettiğini, zaman içinde yavaş yavaş arttığını ve gürültülü ortamlarda daha iyi duyduğunu ifade ediyor. İşitme azlığı ile birlikte çınlama şikâyeti de olduğu öğrenilen hastada ek hastalık veya ilaç kullanım öyküsü bulunmuyor. Otoskopik ve otomikroskopik muayenesinde aurikula, dış kulak yolu ve timpanik membranlar bilateral normal olarak değerlendiriliyor. Yapılan odyolojik tetkiklerde sağ kulakta 40 dB iletim tipi işitme kaybı olduğu ve akustik reflekslerin alınamadığı tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Meniere hastalığı
B) Kronik otitis media
C) Vestibüler nörit
D) Presbiakuzi
E) Otoskleroz

Doğru Cevap: E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Vestibüler Ototoksisite

Klinik Bilimler 189. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 154

Otoskleroz

- Otik kapsülde **(iç kulak ve labirenti saran sert kemik doku)** spongiöz kemik **oluşumu**
- **Genellikle bilateral,** en sık oval pencereden **(fissula ante fenestram) başlar.**

Etiyoloji:

- ✓ %50 otozomal dominant geçiş
- ✓ Flor-çinko eksikliği, puberte, menapoz
- ✓ Hamilelik semptomları alevlendirir.
- ✓ **Osteogenezis imperfektada** sık görülür.
- ✓ KIZAMIK VİRUSU



- **Oval pencerede yerleşenler:** İletim tipi işitme kaybı ile başlar, ilerleyen dönemlerde **sensoryal işitme kaybı** oluşturur.
- **Kokleayı tutan (başlayan) otoskleroz: Sensörinöral işitme kaybına yol açar.**
- **Parakuzi: Gürültülü ortamda daha iyi duyma,** bütün iletim tipi kayıplarda vardır.
- Belirgin vertigo, nistagmus, **kulak ağrısı beklenmez.**

Tanı:

- ✓ **İletim-mikst-sensörinöral olabilen işitme kaybı**
- ✓ **Akustik refleks testi bozulur.**
- ✓ **Carhart çentiği:** Odiometride 2000 Hz'de kemik yolunda düşme olur.
- ✓ **Schwartz işareti (zarda pembelik olması)** Promontuarın üzerindeki metabolik odağın vaskülaritesinin reflesine bağlıdır. Erken dönemde olur.
- ✓ Aile hikayesi olması
- ✓ Simetrik progresif işitme kaybı
- ✓ Oval pencere otosklerozunda **stapedektomi** yapılarak protez konur.
- ✓ Cerrahisinin en korkulan komplikasyonu **kalıcı sinirsel tipte işitme kaybı**dır.

Cogan Sendromu

- **Klamidya** enfeksiyonuna bağlı ÜSYE sonrası gelişir.
- **İnterstisyel keratit, sensörinöral işitme kaybı, epizodik vertigo ile karakterizedir.**
- Meniere sendromu ile karışabilir.

Perilenfatik Fistül

- **Tanım:** İç kulaktaki perilenfatik boşluk ile orta kulak, mastoid veya intrakraniyal boşluk arasında anormal bir bağlantının olması ve bunun sonucunda perilenfatik sızıntının oluşması.
- **Etiyoloji:** Travma (temporal kırıklar), barotravma (Valsalva manevrası), penetran kulak travması, kulak ameliyatı (stapedektomi), doğuştan temporal kemik anormallikleri, idiyopatik.
- **Klinik özellikler:** Akut başlangıçlı vertigo, dengesizlik, kulak çınlaması, SNİK ve/veya kulak dolgunluğu. Vestibüler semptomlar (vertigo, nistagmus) genellikle yüksek seslerle (Tullio fenomeni) ve orta kulak veya dış kulak kanalındaki basınç değişiklikleriyle (Hennebert işareti) kötüleşir.

Süperior Semisirküler Kanal Dehissansı

- Kemik yapıda erime olur ve kemikte pencere açılır. Dehisans en sık süperior semisirküler kanalda olur.
- İTİK oluşabilir. Vestibüler semptomlar (vertigo, nistagmus) genellikle yüksek seslerle (Tullio fenomeni) ve orta kulak veya dış kulak kanalındaki basınç değişiklikleriyle (Hennebert işareti) kötüleşir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda otoskleroz için **progresif iletim tipi işitme kaybı, gürültülü ortamda daha iyi duyma (parakuzi) ve akustik refleks bozukluğunu** özellikle vurgulamıştık. **Soru, bu karakteristik bulguları aynı vaka içinde bir araya getirerek otoskleroz tanısını doğrudan sorguladı.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 190

190.Kontakt lenslerin uygunsuz kullanımına bağlı olarak aşağıdaki komplikasyonlardan hangisinin gelişmesi en olasıdır?

A) Üveit
B) Sklerit
C) Keratit
D) Retinit
E) Koroidit

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Ptergium

- Bulber konjunktivanın genelde **nazal** tarafından **kornea üzerine** ilerleyen konjunktiva kıvrımıdır.
- Korneaya ilerleyen baş kısmına komşu Bowman membranı hizasında sarı-yeşil yarımay şeklinde demir birikimine **Stocker çizgisi** denir.



Pterigium

KORNEA HASTALIKLARI

☑ Kornea mikroskopik olarak dıştan içe sırayla
1. **Epitel,**
2. **Bowman tabakası,**
3. **Stroma,**
4. **Descemet's membranı**
5. **Endotel** tabakasından oluşur.

☑ Epitel tabakasının mükemmel düzeni ve damarsız oluşu, stromadaki kollajen liflerin oluşturduğu lameller sistemin düzeni ve endotelinin sıvı dinamiği üzerindeki belirgin etkisiyle intrastromal su düzeyinin sabit tutuluşu (% 76) korneanın saydamlığını sağlar. **Korneanın saydamlığının sağlanmasında en etkin role sahip tabaka endoteldir.**

☑ Hasara uğradığında epitel rejenere olurken, Bowman tabakası ve endotel rejenere olmaz.

☑ **Limbus** 1-2 mm kalınlığındadır ve trabeküler ağ örgüsünü içerir.

☑ Kornea epitelinde rejenrasyondan sorumlu pluripotent kök hücreler limbusta yer alır.

KORNEANIN ENFEKSİYON VE İLTİHAPLARI (KERATİTLER)

☑ Kornea epitelinin iki önemli özelliği, mikroorganizmalara karşı bariyer görevi ve rejenere olabilme yeteneğidir. Ancak **difteri basili, Neisseria, Listeria** ve **Haemophilus türleri** sağlam epitelden de penetre olabilirler.

☑ Korneanın derin katmanlarını tutan yaralanma, enfeksiyon ve allerji, inflamatuvar reaksiyonları stimüle ederek yapısal değişikliklere (ülser, nekroz, neovaskülarizasyon) ve bunun sonucu oluşan kornea opasiteleriyle kalıcı görme bozukluklarına neden olurlar.

☑ **Nebula, nefelyon** ve **lökom** olmak üzere üç türlü korneal opasite vardır.
- İlk ikisi görmeyi fazla etkilemez. Lökom ise korneanın tüm katmanlarını tutar ve pupil alanını kapatırsa görme ileri derecede azalır. Bu durumda kornea transplantasyonu (keratoplasti) gerekebilir.

YÜZEYEL PUNKTAT KERATİT

- Kornea epitelinde küçük, toplu iğne ucu kadar boya tutan defektler mevcuttur. **Nonspesifik bir tablo** olduğundan etiyolojisi çeşitlidir.
  - ✓ Kuru göz sendromu, blefarit
  - ✓ Stafilokoklara karşı hipersensitivite reaksiyonları



Yüzeysel punktat keratit

Klinik Bilimler 190. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 187

BAKTERİYEL KERATİTLER

Klinik Bilimler 190. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 187

- Risk faktörleri: Kontakt lens kullanımı (**özellikle Pseudomonas**)
  - ✓ Travma (refraktif cerrahi vb.)
  - ✓ Oküler yüzey hasarı (kuru göz vb.)
  - ✓ Diğer (immünosüpresyon, diyabet, A vitamin yetmezliği vs.)



Enfeksiyöz korneal ülser

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda **kontakt lens kullanımını bakteriyel keratit** için önemli bir risk faktörü olarak özellikle belirtmiş, ayrıca **kontamine kontakt lens kullanımını Acanthamoeba keratitiyle** ilişkilendirmiştik. S**oru, notumuzda doğrudan vurgulanan kontakt lens–keratit ilişkisini sorguladı.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 190

190.Kontakt lenslerin uygunsuz kullanımına bağlı olarak aşağıdaki komplikasyonlardan hangisinin gelişmesi en olasıdır?

A) Üveit
B) Sklerit
C) Keratit
D) Retinit
E) Koroidit

Doğru Cevap:C

- Etiyolojide en sık rastlanan ajanlar **stafilokoklar (S.aureus, S.epidermidis)**, streptokoklar (S.pneumoniae ve diğerleri), Pseudomonas aeruginosa ve enterobacterlerdir (Proteus, Enterobakter, Serratia).
- Klinik semptomlar arasında **ağrı,** fotofobi, bulanık görme, mükopürülan ya da pürülan akıntı yer alır.
- Klinik bulgular; kemozis (konjunktival ödem), konjunktival derin siliyer hiperemi, korneal stromal ödem, **korneal ülser** ve perforasyonlar, anterior üveit, **hipopiyon**, posterior sineşi, endoftalmi vs.
- Tedavide **topikal** fortifiye (güçlendirilmiş) **vankomisin+seftazidim** kombinasyonu ile **sistemik kinolon türevleri** kullanılır.

VİRAL KERATİTLER

Herpes simplex keratiti (dendritik keratokonjunktivit)

- **HSV tip I** sorumludur.
- Blefarokonjunktivitis, yanı sıra preauriculer lenfadenopati vardır.
- Hastalarda **yabancı cisim hissi**, fotofobi, gibi semptomlar vardır.
- **Kornea duyarlılığı azalmıştır.** Korneal anestezi nedeniyle **nörotrofik keratit** ve ülserasyon gelişebilir. **Ağrısız korneal ülserlerle karakterizedir.**
- **Epitelyal, diskiform** (endotelit) ve **stromal** (interstisyel) olmak üzere 3 formu vardır.


Herpes keratitinde dendritik lezyonlar

Varicella zoster keratiti

- Herpes simplex dendritlerine benzer, **dendritik lezyonlar** ile karakterizedir.
- Semptomatoloji ve klinik tipler herpetik keratit ile benzerlik gösterir.


Dendritik lezyonlar

Fungal keratitler (keratomikozlar)

- Kortikosteroid kullanımı riski artırır.
- En sık etkenler **Candida** ve **filamentöz mantarlardır (Aspergillus, Fusarium)**
- Candida keratiti genellikle daha önceden var olan kronik kornea hastalığı ile ilişkili olarak veya **immünsüprese** ve düşkün hastalarda ortaya çıkar.
- Filamentöz fungal keratit yaygın olarak tarım alanlarında organik bir maddenin neden olduğu (ağaç dalı vb.) **oküler travma** sonucu oluşur.


Keratomikoz

Protozoal keratit (acanthamoeba)

- **Halka şeklinde korneal abse** Toplumda **en sık görülen protozoal keratittir**

Klinik Bilimler 190. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 188

- Gelişmiş ülkelerde en sık bulaş yolu musluk suyu ile kontamine olmuş kontakt lens kullanımıdır.


Halka şeklinde korneal abse

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 190

190.Kontakt lenslerin uygunsuz kullanımına bağlı olarak aşağıdaki komplikasyonlardan hangisinin gelişmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Üveit
B) Sklerit
C) Keratit
D) Retinit
E) Koroidit

Doğru Cevap:C

lens ve keratit ilişkisini referansımızla doğrudan yakalıyoruz

- **Protozoonlar:**
  - ☑ *Toxoplasma gondii*: Konjenital toksoplazmozda hidrosefali, serebral kalsifikasyon ve bilateral koriyoretinit; AIDS'li erişkinde fokal, apse formunda ensefalite neden olur.
  - ☑ *Trypanosoma brucei rhodesiense*: Doğu Afrika uyku hastalığı etkenidir. Tsetse sineğiyle bulaşır. Hızlı seyirli ensefalitle, yüksek fataliteli bir tablodur. Akut olguda süramin, geç-ensefalitik dönemde melarsoprol kullanılır.
  - ☑ *Trypanosoma brucei gambiense*: Batı Afrika uyku hastalığı etkenidir. Tsetse sineğiyle bulaşır. Yavaş seyirli, düşük fataliteli bir

Klinik Bilimler 190. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 511

...urundan bulaşır. Çok fatal bir tablodur.
  - ☑ *Acanthamoeba castellanii*: Sularda yaşayan, klora dirençli bir amiptir. Kirli lens keratiti ve immün yetmezliklilerde granülomatöz ensefalitlere neden olur.
  - ☑ *Balamuthia mandrillaris*: İmmün yetmezliklilerde granülomatöz ensefalitlere neden olan bir amiptir.
  - ☑ *Entamoeba histolytica*: İntestinal amebiyaz olgularında, sistemik yayılım sonucunda nadiren gelişen bir ensefalit ve apse nedenidir.
- **Non-enfeksiyöz nedenler:** Neoplazmlar, vaskülitler, nöroleptik ilaçlar da ensefalit ya da meningoensefalit gelişimine neden olabilir.

KRONİK PÜRÜLAN MENENJİTLER:

- **Fungal menenjitler**, büyük çoğunlukla AIDS gibi immün defektif hastalarda görülür. Çok sinsi ve tedavisiz olgularda fatal seyirli tablolardır.
- Menenjite yol açan en sık fungal patojen, fırsatçı enfeksiyon yapan kökenleriyle *Cryptococcus neoformans*'tır. A, D ve AD kökenleri, akciğerlerden disseminasyonu sırasında en sık merkez sinir sistemine oturur. Tipik olarak oldukça yavaş seyirlidir. Baş ağrısı ve karakter değişikliği vardır. Özellikle frontal beyin tümörleri ile karıştırılabilir. BOS **Çini Mürekkebi** ile negatif (zıt) boyandığında olguların en az yarısında (%50-75) geniş kapsül ve ekzantrik maya blastosporları görülür. Kapsül, **Mayer'in Musikarmin** boyasıyla da boyanabilir. **Fontana-Masson** boyası ile de duvardaki **melanin** boyanabilir. Tedavide amfoterisin B + 5-flusitozin kullanılır. Genel durumu oral tedaviyi tolere edebilecek olgularda 8 haftalık oral **flukonazol** tedavisi önerilir.
- *Coccidioides immitis* de, hücre duvarında taşıdığı **progesteron** ve **östradiol bağlayan proteinleri** sayesinde **gebelerde fatal menenjitlere** neden olabilir. Tedavisinde parenteral flukonazol iyi bir seçenektir.
- Fungal menenjitlerde BOS profili genelde **akut pürülan menenjitlere benzer**. Bununla birlikte, olay eskidikçe lenfosit akümülasyonu belirgin hale gelir.

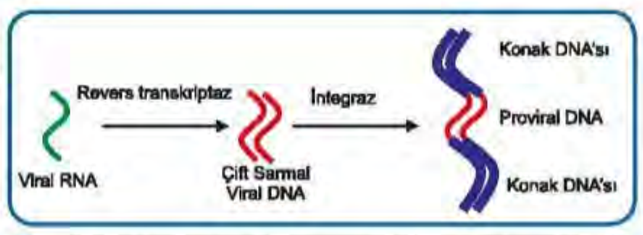
KRONİK ASEPTİK (TBC) MENENJİTLER:

- **Tüberküloz menenjit**, esasen bir meningoensefalittir. Primer bakteriyemi sırasında ilk tutulan bölge beyin subkorteksidir. Buradaki nekroz SAA'ya açılınca inflamasyon burada da başlar. Tutulum daha çok pO_2'nin yüksek olduğu beyin tabanındadır.
- Hastalığın **ilk döneminde** baş ağrısı, halsizlik gibi nonspesifik belirtiler görülür. **İkinci dönemde** letarji, davranış değişiklikleri, meninks irritasyon belirtileri, bulguları ve kafa çifti tutulumları gelişir. **Son dönemde** ise ciddi nörolojik belirtiler, koma ve nöbetler görülür.
- Baskın belirtiler **kafa çiftlerine** aittir. **En çok tutulan sinir**, kafa tabanında çıplak ve düz bir seyir izleyen **nervus abducens'tir**, içe şaşılık görülür. Retinada **tüberkülom** görülebilir. **Oldukça değerli ve tanıyı destekleyici bir bulgudur.**
- Tüberküloz menenjitte BOS'a nekroz odaklarından bol miktarda protein debris dökülür. Bekletilen BOS'ta **örümcek ağı** görünümünde fibrin pıhtısı gelişir. Pıhtıdan yapılan Aside Dirençli Boyama ile basil görme şansı daha fazladır. Triptofan testi pozitiftir. Moleküler tanı başarılıdır. **Hidrosefali** en sık komplikasyondur. Yaşayabilen hastalarda sekel oranı yüksektir. Erişkinlerde tedavi:
  - ➢Başlangıç: İki ay INH + rifampisin + pirazinamid + etambutol
  - ➢İdame: On ay INH + rifampisin
  - ➢Nörolojik defisit var ise bir ay, devamı halinde daha uzun süre deksametazon ya da dengi dozda prednizolon verilir. Tablo düzelince de azaltılarak kesilir.

RETROVIRIDAE ENFEKSİYONLARI

GENEL VİROLOJİK YAPI:

Retroviridae ailesinde yer alan virüsler zarflı, etere duyarlı, 90-120 nm irilikte, iki adet tek sarmal RNA genomu içeren **(diploid)** virüslerdir. HBV gibi revers transkriptaz (RT) enzimi bulundururlar (Şekil-10).



Şekil-10: Revers transkriptaz ve integraz enziminin aktivitesi

RETROVIRIDAE ALT AİLELERİ:

Oncovirinae Alt Ailesi (RNA Tümör Virüsleri):

- **İnsan T lenfotropik virüsü-1 (HTLV-I):** Bu alt aile içerisinde insan için kanıtlanmış tek onkojen virüstür. **Erişkin T hücreli lösemi** etkenidir. Bulaş özellikleri HIV gibidir.

HIV ve HTLV-1 aynı hücreleri tutar; ancak **HIV CD4+ T lenfositleri öldürürken HTLV-1 çoğalmalarını stimüle eder.** Virüsün kodladığı **tax proteini, IL-2 ve IL-2 reseptör genleri** için mRNA üretimini sağlayan bir transaktivatördür. Böylece hücre çoğalması indüklenmiş olur. **HTLV-1'in lösemi geliştirmesi** için 30 yılın üstünde duraklama periyodu gerekir. Uzun süre sessiz kalsa da 30-50 yılda, cilt lezyonları ve hepatosplenomegali ile ortaya çıkan semptomatik hastalığa ilerler. Hastalık geliştikten sonra ise tedavisiz olgularda hızlı gidişle bir yılda ölümle sonlanır. **Multilobüle T lenfositlerle** (çiçek hücreleri) ünlüdür. AZT ve IFN-alfa kombinasyonu etkili olabilir. Üveit ve miyelopati (tropikal spastik paraparezi), neden olduğu diğer tablolardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 190

190.Kontakt lenslerin uygunsuz kullanımına bağlı olarak aşağıdaki komplikasyonlardan hangisinin gelişmesi en olasıdır?

A) Üveit
B) Sklerit
C) Keratit
D) Retinit
E) Koroidit

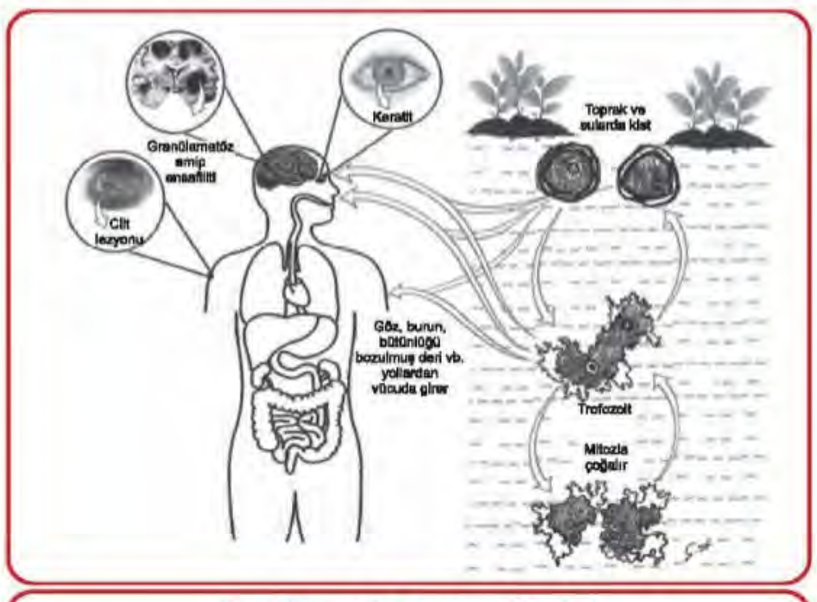
Doğru Cevap:C

Kontakt lens ve keratit ilişkisini referansımızla doğrudan yakalıyoruz

Klinik Bilimler 190. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 261

ACANTHAMOEBA CASTELLANİ

- Bu amipler **kontakt lens kullananlarda ağrılı keratit** etkenidir. İmmün supresiflerde **granülomatöz amip ensefaliti**, akciğer ve deride lezyonlar oluştururlar. Naegleria'dan farklı olarak klorlu sulardan bulaşır.
- Dokuda **trofozoit** ve **kist formu** görülebilir ve **dikensi çıkıntıları ile** diğer amiplerden ayrılabilir. Trofozoid **monofaziktir**, sadece **ameboid** formu vardır.
- **Keratit tedavisinde** topikal polihekzametilen biguanid (PHMB), propamidin izetionat, katyonik antiseptikler, **pentamidin**, polimiksin-B ve azol türevleri kullanılır. Sistemik enfeksiyonlarda ise **miltefosin** etkili olabilir.



Acanthamoeba yaşam döngüsü

BALAMUTHIA MANDRILLARIS

- Serbest yaşayan amiplerdendir. İnsanlara, kist ya da trofozoitlerinin cilt yaralarından ya da inhalasyon ile alınması sonucunda bulaşır. İmmünsüpresif kişilerde **granülomatoz amibik ensefalite** neden olabilir. Klaritromisin, flukonazol, sülfadiazin ve flusitozin ile tedavi edilebilir.

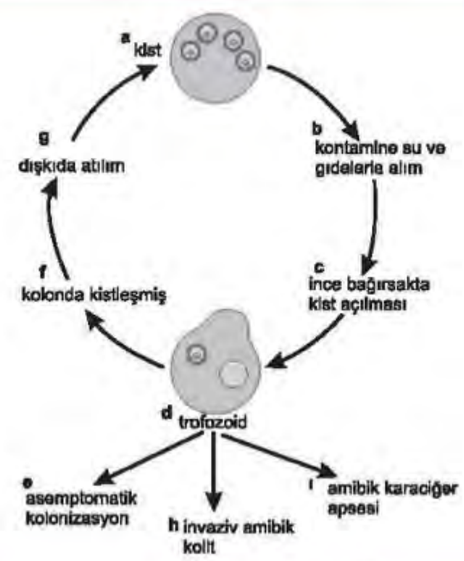
SAPPİNİA PEDATA

- **Amibik ensefalit** etkenidir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PROTOZOONLARI

ENTAMOEBA HISTOLYTICA

- Amipler (Sarcodina) arasında yer alırlar ve anaeropturlar. Anaerop amiplerde **mitokondri bulunmaz**.
- **Rezervuarı insandır.** Hayvan rezervuarı yoktur.
- Kontamine olmuş su ve gıdalardaki **4 çekirdekli matür kistlerin, feko oral** yolla alınmasıyla bulaşır. **Oral anal** ilişki nedeniyle **homoseksüellerde** sık görülür. Kistler mide asidinin etkisiyle duodenumda trofozoitlere serbestleşirler.
- Trofozoidler hastalık oluşturmadan sorumludur. Trofozoidler yüzeylerinde bulunan galaktoz ve N-asetil galaktozamin **(Gal/GalNAC) spesifik lektin** sayesinde kolon epitelindeki **galaktoz** ve **N-asetil galaktozamin** moleküllerine tutunur.
- **Lektin** hem **tanıda** kullanılmaktadır hem de **aşı çalışmaları** için hedef durumundadır.



Entamoeba histolytica yaşam döngüsü

Entamoeba histolytica yaşam döngüsü

Entamoeba histolytica virülans faktörleri

- Adezyon molekülü (lektin)
- Amebapor (Zar geçirgenliğini bozar.)
- Sistein proteaz
- Lipofosfopeptidoglikan (Komplemanı inhibe eder.)

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

2026 Sonbahar TUS'ta

Her şey başarımıza Referans

KADIN DOĞUM



Şampiyonların Notu

Sonbahar 2026	Kadın Doğum'da ➤ 10/11 soruya	200 soruda ➤ 13 soruya
	106 - Kadın Doğum sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	Kadın Doğum'da ➤ 10/10 soruya	200 soruda ➤ 20 soruya
Sonbahar 2025	Kadın Doğum'da ➤ 9/10 soruya	200 soruda ➤ 14 soruya

referans olmuştur.



SpeeTUS Kamp Notu

Sonbahar 2026	Kadın Doğum'da ➤ 9/11 soruya	200 soruda ➤ 11 soruya
	106 - Kadın Doğum sorusu olarak değerlendirildi.	
İlkbahar 2026	Kadın Doğum'da ➤ 9/10 soruya	200 soruda ➤ 17 soruya
Sonbahar 2025	Kadın Doğum'da ➤ 6/10 soruya	200 soruda ➤ 11 soruya

referans olmuştur.

Orijinal sorular ve net kanıtlar için **www.tusdata.com**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.I. Doğumun 3. evresinin uzamasında operatif doğum düşünülebilir.
II. Vakum çanı, ön ve arka fontanel arasındaki sagital sütür hattında yer alan fleksiyon noktası üzerine uygulanabilir.
III. Operatif vajinal doğum yöntemleri serviks en az 8 cm açıklığa ulaştığında uygulanabilir.

Operatif vajinal doğum (vakum ekstraksiyon ve forseps uygulaması) ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız II
B) Yalnız III
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

268 TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

Klinik Bilimler 191. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 268

Forseps ve Vakum Uygulamaları

- Operatif doğumların en sık nedeni yorulma ve doğumun 2.evresinin uzamasıdır
- **Endikasyonları:**
  - **Maternal endikasyonlar**
    - ☑ Maternal kalp hastalığı
    - ☑ Maternal pulmoner hastalık
    - ☑ İntrapartum enfeksiyon
    - ☑ Bazı nörolojik problemler
    - ☑ Annenin yorulması
    - ☑ Doğumun 2.evresinin uzaması
  - **Fetal endikasyonlar**
    - ☑ Plasentanın prematür ayrılması
    - ☑ Güven vermeyen fetal kalp atım trasesi
- **Kondisyonları** *(A-24)*:

Klinik Bilimler 191. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 268

  - ➢ ...alı
  - ➢ ...niotomi yapılmalı
  - ➢ Prezentasyon verteks geliş olmalı (mentum anterior yüz gelişe forseps takılabilir ama vakum takılamaz)
  - ➢ Servikal açıklık tam olmalı (10 cm)
  - ➢ Başın pozisyonu tam olarak bilinmeli
  - ➢ Baş-pelvis uygunsuzluğu olmamalı
  - ➢ Fetal ağırlık tahmini yapılmalı
  - ➢ Mesane boşaltılmalı
  - ➢ Yeterli analjezi veya anestezi sağlanmalı
  - ➢ Fetal koagülopati ve kemik minerilizasyon bozukluğu olmamalı
- **Operatif doğumlarda başarıyı azaltan faktörler;** persistan occiput posterior prezentasyon, doğum kilosunun ≥ 4000 gr olması.

Forseps Uygulaması

- ➢ Occiput anterior pozisyonda forceps uygulamasında forceps **occipitomental çapa** oturtulur ve uygulanır.



Klinik Bilimler 191. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 268

Vakum Uygulaması

- ➢ Fetal başa vakum gücü olan bir çanın iliştirilerek uterin kontraksiyonlar ve fetusun traksiyonu ile doğuma yardımcı olunması yöntemidir. **Silastik çanlar,** metal çanlara oranla daha kolay uygulanır ve skalp yaralanmaları açısından daha güvenlidir.



Vakum uygulaması

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 193

193. Yirmi bir yaşında, 24 hafta 5 günlük monokoryonik diamniyotik ikiz gebeye yapılan obstetrik ultrasonografide; 1. ve 2. fetüsün tahmini fetal ağırlıkları sırasıyla 792 ve 342 gram, amniyotik sıvılarının en derin vertikal tek cep ölçümleri sırasıyla 9,2 ve 1,2 cm olarak saptanıyor.
Bu gebelikteki <u>en olası</u> tanı dikkate alındığında aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) 1. fetüsten 2. fetüse kan geçişi mevcuttur.
B) 2. fetüste hiperviskosite gelişebilir.
C) 1. fetüsün mesanesi ultrasonografide görülemeyebilir.
D) Bu fetüsler arası ağırlık diskordansı normal kabul edilebilir.
E) Plasentada arteriyovenöz anastomozlar mevcuttur.

Doğru Cevap: E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 193. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 293

İkizden ikize transfüzyon sendromu *(E-16, E-21)*

- **Monokoryonik ikizlerde görülür** ve **plasental vasküler anastomozlardan kaynaklanır.** İkizden ikize transfüzyon sendromunda, arteriyovenöz anastomoz sonucunda tek yönlü akımla kan verici ikizden alıcıya geçer. **Alıcı fetus;** daha iri, kalp yetmezlikli, hipertansif, polisitemik, polihidramniotik görünümdedir ve hidrops gelişebilir. **Verici fetus;** gelişme gerilikli, anemik, dehidrate, hipovolemik ve oligohidramniotik haldedir (**stuck twin**).
- **Tanı:** İki kritere göre konmaktadır;
  - ☑ **Monokoryonik** ikiz gebeliğin olması
  - ☑ **Bir ikizde polihidramniyos** (en büyük vertikal amniyon sıvı ölçümü >8 cm) **diğerinde oligohidramniyos** (en büyük vertikal amniyon sıvı ölçümü <2 cm) olması
- Değerlendirilmesinde **Quintero Sınıflaması** kullanılır.

İkizden ikize transfüzyon sendromunda Quintero sınıflaması

- **Evre I:** Diskordan amniyotik sıvı var; ancak vericide mesanede idrar vardır.
- **Evre II:** Vericide mesanede idrar yoktur.
- **Evre III:** Umbilik arter, ven veya duktus venozusta anormal Doppler bulgusunun eşlik etmesi
- **Evre IV:** İkizlerden birinde asit veya belirgin hidrops eşlik etmesi
- **Evre V:** İkizlerden birinin ölümü.

- **Tedavi:** Amnioredüksiyon, vasküler anostomozların laser ile ablasyonu ve selektif fetosid

Hem alıcı hem de verici ikizde beyin hasarı riski artmış olup, alıcı ikizin kardiyak fonksiyonları fetal sonuçlar ile ilişkilidir.

TRAP (Twin reversed arterial perfüzyon)

- **Monokoryonik ikizlerde görülür** ve **plasental vasküler anastomozlardan kaynaklanır.** Büyük bir arterden artere ve sıklıkla eşlik eden venden vene şant nedeni ile oluşmaktadır.
- Kalp yetmezliği bulguları olan ve normal gelişen verici bir ikiz ve kalbi (**akardia**) ve diğer üst yapıları olmayan alıcı ikiz bulunmaktadır.

İkizlerden birinin ölümü

- Doğumda ölü bir fetus tanınabilir ve belirgin ezilmiş olabilir (**fetus kompressus**). Bazılarında ise fetus belirgin yassılaşabilir (**fetus papyraceous**).
- **Sağ kalan ikizin prognozu diğer ikizin öldüğü gebelik haftasına, koryonisiteye ve ölüm ile yaşayan fetusun doğumu arasındaki sürenin uzunluğuna bağlıdır.** İkiz gebeliklerde bir fetusun intrauterin kaybı sonrası canlı doğan diğer bebekte serebral palsi gibi nörolojik hasar görülme riski artmıştır.
- İkizlerden birinin ölümünü takiben yaşayan ikizin kaybedilme riski **monokoryoniklerde** en yüksektir.

Kaybolan ikiz sendromu (vanishing twin)

- Erken dönemde kaybedilen ikiz sendromudur ve tüm ikizlerin %10-40'ında ikinci trimesterden önce görülmektedir. **Yardımcı üreme teknikleri** kullanılan gebeliklerde ise daha sık izlenmektedir. **Prognoz genellikle iyidir.** Sağ kalanın nörolojik prognozu koryonisiteye bağlıdır ve monokoryoniklerde risk daha fazladır. Gebeliğin geç dönemlerinde fetuslardan birinin ölümü **teorik olarak DIC gelişimine neden olabilmektedir, ancak nadirdir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 193

193. Yirmi bir yaşında, 24 hafta 5 günlük monokoryonik diamniyotik ikiz gebeye yapılan obstetrik ultrasonografide; 1. ve 2. fetüsün tahmini fetal ağırlıkları sırasıyla 792 ve 342 gram, amniyotik sıvılarının en derin vertikal tek cep ölçümleri sırasıyla 9,2 ve 1,2 cm olarak saptanıyor.
Bu gebelikteki <u>en olası</u> tanı dikkate alındığında aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) 1. fetüsten 2. fetüse kan geçişi mevcuttur.
B) 2. fetüste hiperviskosite gelişebilir.
C) 1. fetüsün mesanesi ultrasonografide görülemeyebilir.
D) Bu fetüsler arası ağırlık diskordansı normal kabul edilebilir.
E) Plasentada arteriyovenöz anastomozlar mevcuttur.

Doğru Cevap: E

Tedavi

- **Prematürelere 1-2. ayda, term bebeklere ise 4. ayda demir profilaksisine başlanır.**
- Prematürlerde E vitamini eksikliğinde hemolitik anemi ortaya çıkabilir.
- **Gecikmeli kord klemplenmesi,** bebek doğduktan sonra kadın doğum hekiminin göbek kordonunu 30-180 sn veya kordon nabzının kesilmesinden sonra klemplemesidir. Geç kord klemplenmesi yenidoğan bebeklerde aneminin ve aneminin uzun dönem etkilerinin önlenmesini sağlar. Özellikle çok düşük doğum ağrılıklı bebeklerde/prematürlerde kan transfüzyonu sayısını azaltması açısından önemlidir. Bu uygulamanın yapıldığı bebeklerde ilk 2-6 ayda hematokrit değerleri, ferritin konsantrasyonu, depo demir düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Bunun yanında infant döneminde anemi riski önemli ölçüde azalmıştır. Geç klempleme sayesinde yenidoğana fazladan 20-40 mL kan ve 30-35 mg demir verilmektedir. Geç klemplemenin komplikasyonu ise polisitemi riskini arttırmasıdır, fakat çoğu zaman polisitemi asemptomatiktir.

NEONATAL POLİSİTEMİ

- Miadında doğan bebekler, **santral ven veya arterden alınmış kan örneğinde hemoglobin düzeyi >22 g/dL veya hematokriti >%65** olan polisitemik olarak kabul edilir. Yenidoğan dönemindeki sıvı değişimleri nedeniyle hematokrit seviyeleri tipik olarak yaşamın 2-3. saatinde en yüksek seviyelerine ulaşır.
- Polisitemi sorunları, kan viskozitesindeki artışa bağlı hipoksi ve organ iskemisi sonucunda görülür.

Klinik bulgular

- Bebekte beslenme güçlüğü (ilk belirti), letarji, takipne, solunum sıkıntısı gibi bulgular ortaya çıkar.

Neonatal polistemi (venöz hematokrit > % 65)

Etiyoloji	Klinik ve Komplikasyonları
• SGA Bebekler • LGA Bebekler • Umbilikal kordun geç klemplenmesi • Diyabetik anne bebekleri • İkiz - ikiz tranfüzyon sendromu (alıcı) • Yüksek rakımda doğan bebekler • HT olan anne bebeği (SGA olmasa da) • Maternal propranolol kullanımı • Neonatal Graves hastalığı • Hipotiroidizm • Neonatal tirotoksikoz • Beckwith wiedeman sendromu • Konjenital kalp hastalığı • Adrenogenital sendromu • Trizomi 13-18-21	• Pletore, siyanoz • Sarılık • Hipoglisemi, hipokalsemi • SSS depresyonu, letarji, hipotoni • Jitteriness, kortikal ven trombozu • Resiratuvar distres, Persistan Pulmoner hipertansiyon • Renal ven trombozu • NEK, beslenme güçlüğü ve intolerans • Hematüri • Trombositopeni • İntrakraniyal infarkt • Hemolize bağlı hiperpotasemi

Tedavi

Klinik Bilimler 193. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 042

İKİZDEN İKİZE TRANSFÜZYON SENDROMU

- Polisitemi ve anemi etiyolojisinde yer alan **ikizden ikize transfuzyon** sendromunda iki bebek arasında hemoglobinde 5 gr/dL'den ve vücut ağırlığında %20'den fazla fark olmasıdır. Oligo-Polihidramnios olması ikizden ikize transfüzyon sendromu olduğunu düşündüren önemli bir bulgudur.

İkizden ikize transfüzyon sendromunda bulgular

Arteriyel taraf (verici)	Venöz taraf (alıcı)
• Oligohidramnios • İntrauterin gelişme geriliği • Soluk ve anemik bebek • Hipovolemi • Hipoglisemi • Mikrokardiya • Küçük böbrek	• Polihidramnios • Hidrops • İri bebek • Pletorik ve polisitemik • Hipervolemi • Kardiyak hipertrofi • Myokard disfonksiyonu • İri böbrek

Bu soru notumuzdaki **ikizden ikize transfüzyon sendromu** tablosuyla şık eleyerek çözülebiliyor. Notumuzda verici fetüste oligohidramniyoz, IUGR, anemi ve hipovolemi; alıcı fetüste ise polihidramniyoz, polisitemi ve hipervolemi özellikle karşılaştırılmıştı. Vakadaki amniyotik sıvı ve ağırlık farkları kullanılarak ilk fetüsün alıcı, ikinci fetüsün verici olduğu belirlenip diğer seçenekler eleniyor; **plasental vasküler anastomoz seçeneğine ulaşılıyor.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194. Postmenopozal kanaması olan ve endometriyal biyopsi sonucu basit atipili hiperplazi olarak rapor edilen 63 yaşındaki kadın hastaya abdominal histerektomi yapılması planlanıyor.
Aynı zamanda stres üriner inkontinans bulgusu olan bu hastaya, abdominal kesi ile eş zamanlı olarak aşağıdaki işlemlerden hangisi yapılabilir?

A) Burch kolposüspansiyon
B) TVT (Tension-free vaginal tape)
C) TOT (Transobturator tape)
D) Anterior kolporafi
E) Minisling operasyonu

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Gerçek Stres Üriner İnkontinans (G-SÜİ)

Genel Bilgiler

- **Detrusor kontraksiyonu olmaksızın** intravezikal basıncın, maksimal üretral kapanma basıncını aşması sonucu oluşan idrar kaçışı olarak tariflenir.
- Proksimal üretranın **normal anatomik pozisyonunun değişmesine (üretra hipermobilitesi) veya intrensek sfinkter yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkar.** Böylece **intraabdominal basınç artışı sonucu** idrar kaçışı ortaya çıkar.

> G-SÜİ kadınlarda en sık karşılaşılan idrar inkontinans tipidir ve sıklıkla genç kadınlarda görülür.

Tedavi

Konservatif yaklaşım

- ☑ Hafif olgularda öncelikle alkol ve kafein kısıtlaması, sıvı alımının sınırlanması ve **Kegel egzersizleri** denenmelidir. Konservatif yaklaşımda ilk seçenek **Kegel egzersizleridir.**

Medikal (α agonistler)

- ☑ Minör bir rolü mevcuttur.
- ☑ Üretra ve mesane boynunun tonusu büyük oranda sempatik sinir sisteminin α-adrenerjik aktivitesine bağlı olduğundan birçok farmakolojik ajan G- SÜİ'nin medikal tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar **imipramin, efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin** ve **norepinefrindir.**

Klinik Bilimler 194. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 138

kadınlarda tedavide düşünülmesi gereken bir ilaçtır.

Cerrahi

- ☑ Birçok cerrahi teknikte ortak amaç uretrovezikal bileşkenin elevasyonu ile mesane boynunun desteklenmesidir.
  G-SÜİ tedavisinde kullanılan cerrahi teknikler şunlardır:
  - **Kolposüspansiyon (Retropubik üretropeksi):**
    - ☑ Marshall-Marchetti-Krantz (MMK)
    - ☑ BURCH (Kolposüspansiyon)
  - **Pubovajinal Sling (üretropeksi):** Periüretral doku rektus fasiasına asılır.
  - **Midüretral askı işlemleri:** Stress inkontinans cerrahisinde altın standarttır.
    - ☑ Trans-obturator tape (TOT)
    - ☑ Tension-free vaginal tape (TVT)
  - **Periüretral ve transüretral enjeksiyonlar:** Mesane boynunun submukozal alanına silikon ve teflon benzeri ajanların enjeksiyonu ile mesane boynu açısı düzeltilmeye çalışılır.
  - **Yapay sfinkter:** Üretral sfinkter fonksiyonu yetersiz olan olgularda alternatiftir. Balon şeklindeki sfinkterin şişirilmesi ile kaçış engellenir, hasta idrar yapmak istediğinde balon söndürülür.
  - **İntrensek üretral sfinkter yetmezliğinde TVT, pubovajinal sling ve üretral enjeksiyonlar kullanılır.**

> **Retropubik Üretropeksi (Kolposuspansiyon) Operasyonları**
> - **Marshall-Marchetti-Krantz (MMK) operasyonunda;** periüretral fasia simfiz pubisin arka yüzüne tutturulur.
> - **Burch kolposuspansiyonunda;** mesane boynu seviyesinden periüretral fasia Cooper ligamentine asılır.

> Kelly plikasyonu; stress inkontinans tedavisinde kullanılmaz.

İLGİLİ NOTLAR

Burch operasyonunda mesane boynunu Abdominal yoldan cooper ligamentine astığımızı düşünerek doğru cevaba ulaşabiliyoruz. Diğer seçenekler ise vajinal yoldan uygulanan cerrahi işlemlerdir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194. Postmenopozal kanaması olan ve endometriyal biyopsi sonucu basit atipili hiperplazi olarak rapor edilen 63 yaşındaki kadın hastaya abdominal histerektomi yapılması planlanıyor.
Aynı zamanda stres üriner inkontinans bulgusu olan bu hastaya, abdominal kesi ile eş zamanlı olarak aşağıdaki işlemlerden hangisi yapılabilir?

A) Burch kolposüspansiyon
B) TVT (Tension-free vaginal tape)
C) TOT (Transobturator tape)
D) Anterior kolporafi
E) Minisling operasyonu

Doğru Cevap: A

Burch operasyonunda mesane boynunu Abdominal yoldan cooper ligamentine astığımızı düşünerek doğru cevaba ulaşabiliyoruz. Diğer seçenekler ise vajinal yoldan uygulanan cerrahi işlemlerdir.

Üriner İnkontinans (Gerçek Stres ve Urge)

	Gerçek Stres Üriner İnkontinans	Urge İnkontinans
Patofizyoloji	• **Üretral hipermobilite:** - Pelvik destek ↓ **(postmenopozal östrojen kaybı)** - Bağ doku hastalıkları • **İntrinsik sfinkter defekti:** - Yaşlanma, obezite, pelvik travma - Prostat cerrahisi **(erkeklerde)** • **İntraabdominal basınç artışı: (gülme, öksürme, egzersiz gibi)** - **1.** Mesane içi basıncı ↑ - **2.** Mesane içi basıncı **üretral sfinkter rezistansından büyük** olur. - **3.** İnkontinans • **Not:** Detrusor kontraksiyonu **olmaz (Urge'den farkı)**	• **1.** İnflamatuvar durumlar **(İYE gibi)** veya nörojenik hastalıklar • **2.** Sfinkter disfonksiyonu, **destrusor kasının aşırı aktivitesi** veya **aşırı aktif mesane** • **3.** Detrusor kasının otonom olarak aşırı fazla kasılması • **4.** Mikturisyon refleksinin erken başlaması
Klinik	• **Sıkışma hissi (Urgency):** Yok • **Karın içi basınç artışına bağlı idrar kaçırma: Var** • **İnkontinanslarda kaçırılan idrar miktarı:** Az • **İşeme isteği geldiğinde tuvalete yetişme: Evet** • **Gece uykudan uyanma:** Yok	• **Sıkışma hissi (Urgency): Var** • **Karın içi basınç artışına bağlı idrar kaçırma:** Yok • **İnkontinanslarda kaçırılan idrar miktarı: Fazla** • **İşeme isteği geldiğinde tuvalete yetişme:** Hayır • **Gece uykudan uyanma: Var**
Tanı	• **Üriner stres test:** Öksürme sonrası idrar kaçarsa → G-SÜİ • **Miksiyon sonu residüel volüm: >200 mL** → Patolojik • **Q-tip testi:** Öksürme sonrası mesane boyun açısı **>30** → Patolojik • **Ürodinami: Altın standart**tır. • **MRG:** Üretral divertükülde tercih edilir.	
Tedavi	• **Konservatif Tedavi** - [illegible]	• **Konservatif Tedavi** - Kilonun azaltılması, sigaranın bırakılması - **Diyet:** Alkol, kafein ve sıvı alımının kısıtlaması - **İlk seçenek:** Kegel egzesizleri • **Medikal Tedavi (Primer tedavi)** - Muskarinik antagonistler ve sempatomimetikler kullanılır.
	• **Cerrahi Tedavi (Primer tedavi)** - **Kolposüspansiyon (Retropubiküretropeksi):** Marshall-Marchetti-Krantz (MMK) BURCH (Kolposüspansiyon) - **Subüretral askı işlemleri: (üretral sfinkter defektinde ilk tercih)** Trans obturator tape (TOT) Tension-freevaginaltape (TVT) • Pubovajinai Sling (üretropeksi) • Periüretral ve transüretral enjeksiyonlar • Yapay sfinkter	

Klinik Bilimler 194. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 231

Mikst İnkontinans	• Gerçek stres ve Urge inkontinansların karışımıdır.
Total İnkontinans	• Sfinkter fonksiyonunun **tam kaybına** bağlı meydana gelir. • **Nedenleri:** - Cerrahi, sinir hasarı, metastaz - Anormal anatomi **(fistül gibi)**
Overflow (taşma) İnkontinans	• **Detrusor kasının kasılma gücünde azalma:** - **MS**'te nörojenik mesane - **DM**'deki nöropati ve poliüri - Spinal kord hasarı - İlaç yan etkileri - Mesane çıkış obstrüksiyonu (BPH gibi) • **Mekanizmaları:** - **1. 2 mekanizmada da** mesane tam olarak **boşalamaz.** - **2.** Mesane fazla dolar. - **3.** Kronik olarak mesane genişler ve basıncı ↑ - **4.** İntravezikal basınç çıkış basıncını geçince kaçak olur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 195

195. Otuz üç yaşındaki nullipar kadın hasta âdet gecikmesi, düzensiz vajinal kanama ve karın ağrısı şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Fizik muayenede batında defans ve rebound saptanıyor. Transvajinal ultrasonografide pelviste uterusun posteriorunda hipoekoik serbest sıvı, endometriyumda psödosak ve sol adneksiyel alanda over komşuluğunda hiperekojen halka görüntüsü saptanıyor.
Bu hastada tanıya yönelik olarak <u>öncelikle</u> istenmesi gereken kan tetkiki aşağıdakilerden hangisidir?

A) β-hCG
B) CA-125
C) Alfa fetoprotein
D) CA 19-9
E) İnhibin

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

- Ektopik gebelik için en yüksek risk faktörü olarak bazı referans kitaplarda geçirilmiş tubal cerrahi yer almaktadır.
- Tubanın edinsel divertikülü olan salpingitis isthmica nodosa'da ektopik gebelik riski artar.
- Apandisit veya endometriyozis sonrası oluşan peritubal yapışıklıklarda ektopik gebelik riskini arttırır.
- Konjenital tubal anomaliler özellikle de intrauterin DES maruziyeti de ektopik gebelik riskini arttırır.
- Bütün kontraseptif yöntemler ektopik gebelik **insidansını azaltır.** Ancak **tubal sterilizasyon, bakırlı ve LNG salınımlı rahim içi araçlar** ile **saf progesteron içeren hapların** kullanımında, hamile kalındığında ektopik gebelik **riski artar. Bariyer yöntemleri ve kombine oral kontraseptiflerde risk artışı yoktur** ve ektopik gebelik riski en düşük olan kontrasepif yöntemlerdir. **Depo MPA, acil kontraseptif haplar veya etonorgestrel içeren implantlarda da risk artışı gösterilememiştir.**

Klinik Bilimler 195. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 210

Klinik

- Klasik triadı; **ağrı, vajinal kanama** ve **adet gecikmesi**dir. Ancak bu üçlü her zaman birlikte görülmeyebilir.
- Tubal ektopik gebelikler; tubal rüptür, tubal abortus veya gebelik ürününün rezolüsyonu ile sonuçlanabilirler.
- İstmik yerleşimli olan ektopik gebelikler erken dönemde rüptüre olurken, ampüller bölgede yerleşen ektopik gebelikler daha geç rüptür olma eğilimindedirler. İnterstisiel ektopik gebelikler ise en geç rüptüre olur.

En erken rüptür istmik bölgede (6-8 hf) *(N-03)*, **takiben ampuller bölgede (8- 12 hf) ve en geç interstisiel bölgede (12-16 hf) olur.**

Tanı Yöntemleri *(E-21)*

Kantitatif ß-hCG ölçümü

- Normal intrauterin bir gebelikte, gebeliğin ilk 6. haftasında β-hCG 48 saatte ikiye katlanırken 6. haftadan sonra bu katlanma hızı yavaşlar ve sabit olmaz. Erken dönemdeki bu ikiye katlanma zamanı ektopik gebelikleri intrauterin gebeliklerden ayırabilir. **Erken dönemde 48 saatteki bu katlanmanın %35'den daha az olması gebeliğin normal olmadığını gösterir (abortus, ex fetus, ektopik gebelik)** *(E-88, E-15, A-18)*.

Serum progesteron seviyesi

- Normal gebeliklere nazaran seviyesi daha düşüktür. Serum progesteron seviyesinin 25 ng/mL'den yüksek olması %97 ektopik gebeliği ekarte ederken, progesteron seviyesi <6 ng/mL ise lokasyonu bilinmeyen gebeliği olan kadınlarda %98 non-viable bir gebeliği gösterir. Çoğu ektopik gebelikte, progesteron seviyeleri 10-25 ng/mL arasında değişir. Bu nedenle sınırlı tanısal faydası vardır.

Ultrasonografi

- Ultrasonografide normal intrauterin gebeliklerin %64-95'inde **çift desidual** halka görünümü vardır. Ektopik gebeliklerde ise genellikle **tek katlı desidual halka** görünümü olur. Nadiren ektopik gebeliklerde de çift desidual halka görünümü olabilir.
- **Gestasyonel kese içinde vitellin kesesi (yolk sac) görülmesi ektopik gebeliğin ekartasyonunda çift desidual halkadan üstündür.**
- Ancak bir ektopik gebeliğin ekartasyonunda **en değerli bulgu** ultrasonografide gestasyonel kese içinde fetal kardiyak aktivitenin görülmesidir. Ayrıca intrauterin santral yerleşimli yalancı gebelik kesesi, Douglas'ta sıvı, adneksial bölgede kitle ve adneksial halkalar (örneğin tubal ring) gözlenmesi de ektopik gebeliği düşündürmesi açısından önemli ultrasonografi bulgularıdır.
- Adneksiyal alanda bir kitle görünümünde ayırıcı tanıda **korpus luteum, endometrioma, hidrosalpinks, ovaryan kitleler (dermoid kist)** veya **pedinküllü miyom** akla gelmelidir.
- Adneksial yerleşimli gestasyonel kese ile birlikte fetal pol ve kardiyak aktivitenin bulunması en spesifik bulgudur ancak en az sensitif bulgudur (%10-17).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 196

196.Aşağıdakilerden hangisi serviks uteriye ait bir işlem değildir?

A) Trakelektomi
B) Konizasyon
C) Kolporafi
D) Kolposkopi
E) LEEP

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Anormal Pap smear sonucuna neden olan durumlar

- İnvaziv serviks kanseri
- Servikal intraepitelyal neoplazi
- Atrofik değişiklikler
- Düz kondilom
- İnflamasyon (özellikle trikomoniazis ve kronik servisit)
- Hasar sonrası rejeneratif değişiklikler (metaplazi)
- Vajinal kanser
- Vulvar kanser
- Üst genital traktus kanseri (endometriyum, tuba ve over kanseri)
- Daha önce alınmış radyoterapi

Spinnbarkeit Testi

- **Servikal mukusun elastikiyetini belirleyen bir testtir** *(E-98).*

Fern (Eğrelti Otu) Testi

- Ovulasyon olup olmadığını tayin etmek için kullanılır. Servikal mukus kuru temiz bir lam üzerine yayılıp, kurutulup mikroskop altında incelendiğinde:
  - **Eğrelti otu görünümü östrojen etkisini gösterir** (luteal fazda görülmesi anovulasyon lehine)
  - **Eğrelti otu görünümünün olmaması ise progesteron etkisini gösterir** (ovulasyon)

Kuldosentez

- Arka forniksten bir iğne aracılığıyla Douglas boşluğuna girip buradaki materyalin aspire edilmesidir.

Vulvar Biyopsi

- Lezyon görülüyorsa direkt lezyondan biyopsi yapılır. Lezyon yok, ancak semptom varsa vulvaya **%3'lük asetik asit** uygulanarak kolposkopi eşliğinde biyopsi alınır.

Vajinal Biyopsi

Klinik Bilimler 196. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 013

Kolposkopi

- Kolposkop; serviksi 6-40 kat büyüterek incelemeye yarayan bir mikroskoptur. Kolkoskopi **vulva, vajen, serviks** ve **perineal bölge**nin prekanseröz lezyonlarının tanısı amacıyla kullanılabilmektedir. *(E-22)*

Kolposkopi endikasyonları

1. Anormal servikal sitoloji veya yüksek riskli HPV pozitifliği
2. Klinik olarak şüpheli servikal lezyon
3. Açıklanamayan alt genital sistem kanaması
4. Açıklanamayan vajinal akıntı

- Serum fizyolojik ve **asetik asit** (%3-5) uygulamasını takiben atipik epitelde nükleer şişme olur, atipik epitel opak veya beyaz görülürken, normal epitelde asit glikojenin altına geçemez ve pembe görülür. İşlem sonrasında normal epitel ile atipik epitel arasında keskin bir çizgi oluşur.

Anormal kolposkopik bulgular

1. **Asetobeyaz epitel** (asetik asit uygulaması hücredeki proteinleri koagüle eder)
2. **Lökoplaki** (epitelin yüzeyinde oluşan anormal beyaz keratin tabakası) (HPV)
3. **Punktuasyon** (yüzeyde sonlanan dilate kapiller damarlar) (LSIL)
4. **Mozaik görünüm** (asetobeyaz epitel blokları ve onları çevreleyen kapiller damarlar) (HSIL)
5. **Atipik damarlanma** (invaziv servikal kanser) *(E-90, E-94, E-11)*

- Bazı kolposkopistler muayeneyi serviks ve vajene iyot uygulayarak **(Lugol solüsyonu) (Schiller testi)** tamamlarlar. Normal matür, glikojenden zengin skuamöz hücreler iyot tutarak kahverengi olurken; silindirik epitel, immatür metaplastik yassı hücreli epitel, preinvaziv ve invaziv kanser hücreleri iyot tutmaz ve beyaz kalırlar (Schiller +, iyot -) *(N-05, E-05)*. Bu alanlardan mutlak biyopsi alınmalıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Ders notumuzun farklı konu başlıklarındaki bilgilerin hepsini bir araya getirilmesi gereken bir soru

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 196

196.Aşağıdakilerden hangisi serviks uteriye ait bir işlem değildir?

A) Trakelektomi
B) Konizasyon
C) Kolporafi
D) Kolposkopi
E) LEEP

Doğru Cevap:C

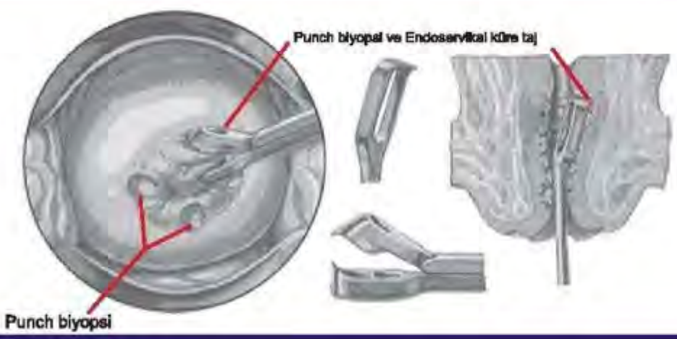
İnvazyon düşündüren kolposkopik bulgular

1. **Atipik damarlanma** (invaziv servikal kanser) *(E-90, E-94, E-11)*
2. **Yüzey epitel kaybıyla beraber düzensiz yüzey kontürü**
3. **Renk tonu değişikliği**

En sık servikal lökoplaki nedeni HPV'dir.

SERVİKAL BİYOPSİ VE ENDOSERVİKAL KANAL KÜRETAJI

- Ektoservikste lezyon görülüyorsa direkt lezyondan biyopsi alınır. Lezyon görülmeyen olgularda kolposkopi eşliğinde biyopsi alınabilir.



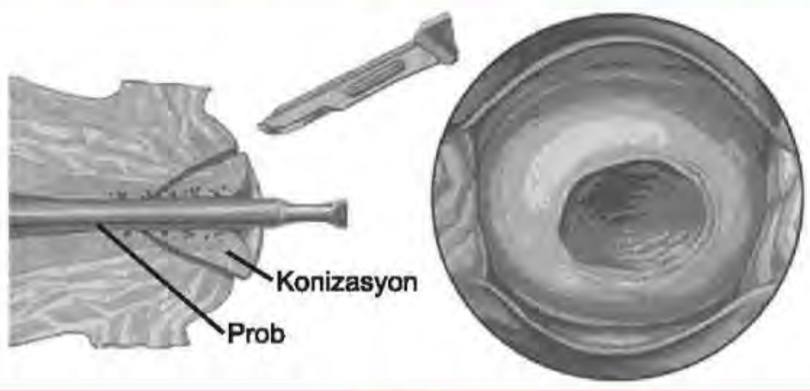
Klinik Bilimler 196. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 014

Loop Elektrosurgical Excision Procedure (Leep / Lletz)

- Düşük voltajlı alternan akım kullanılarak serviksten eksizyon işleminin yapılmasıdır. Servikal kanalın bir kısmı çıkartıldığından dolayı ileri dönemde fertilite etkilenebilir. Komplikasyonları diğer cerrahi müdahalelere göre daha nadir olup, **kanama** ve **servikal stenozdan** ibarettir.

Konizasyon

- Servikal dokudan bir bistüri yardımıyla koni biçiminde parça çıkarılmasıdır. Özellikle servikal karsinomda invazyon derinliğini belirlemek amacıyla yapılan hem tanıya hem de tedaviye yönelik bir girişimdir.



Konizasyon

Konizasyon Komplikasyonları: *(E-15)*

1. Kanama (en sık)
2. Sepsis
3. Servikal stenoz
4. Servikal yetmezlik
5. Üreter yaralanması

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 196

196.Aşağıdakilerden hangisi serviks uteriye ait bir işlem değildir?

A) Trakelektomi
B) Konizasyon
C) Kolporafi
D) Kolposkopi
E) LEEP

Doğru Cevap:C

PELVİK RELAKSASYON VE PELVİK ORGAN PROLAPSUSU

- Vajinal destek sistemi üç seviyeden oluşmaktadır (De Lancey destek düzeyleri);
  - Seviye I; Apikal vajinal desteği sağlar. Uterosakral ve kardinal ligament kompleksi tarafından sağlanır.
  - Seviye II; Orta vajinal desteği sağlar. Lateral vajinanın paravajinal bağlantılarını ve vajinanın orta hat pozisyonunu koruyan arcus tendineus ve levator fasyaya bağlı endopelvik fibromüsküler bağ dokusu tarafından sağlanır.
  - Seviye III; Distal vajinal desteği sağlar. Distal vajinanın bitişik komşu yapılara kaynaşmasından oluşur. Bu yapılar içerisinde **perineal cisimcik, yüzeyel ve derin perineal kaslar, fibromüsküler bağ dokusu, perineal membran ve üretra** yer almaktadır.

Etiyoloji *(M-21)*

- Gebelik (parite)
- Vajinal doğum (en sık ilişkili risk faktörüdür)
- Yaş
- Menopoz; yaşlanma ve hipoöstrojenizme bağlı
- Kronik karın içi basınç artışı; KOAH, konstipasyon, obezite, irritable barsak sendromu, kronik öksürük
- Pelvik taban travması; önceden geçirilmiş onarımlar, epizyotomi ve histerektomi
- Genetik; ırk (beyaz) ve bağ dokusu hastalıkları (Ehters -Danlos Sendromu)
- Spina bifida
- Düşük eğitim düzeyi

> **55 yaş üstündeki kadınlarda en sık histerektomi endikasyonu pelvik relaksasyondur.**

PELVİK RELAKSASYON TİPLERİ

Sistosel

- Anterior vajinal duvarın aşağıya doğru sarkmasıdır.
- Sıklıkla **doğum travmasına bağlı olarak pubo-servikal fasyadaki defektlere** sekonder olarak ortaya çıkar.

Klinik Bilimler 196. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 140

- **Üriner inkontinans en sık ve en önemli semptomdur;** ancak olguların çoğunda inkontinans bulunmaz ve **sistoselin onarımı (kolporafi anterior) inkontinansı düzeltmez.**
- Sistosel varlığında, mesanenin tam olarak boşaltılamamasına bağlı olarak **rezidü idrar** ve buna bağlı olarak gelişen üriner komplikasyonlar (sistit, dizüri, urgency ve idrar sıklığı) gelişebilir. Sistosel koitusu engellemediği sürece seksüel fonksiyonları etkilemez.
- Sistoselin önlenmesi için antepartum ve postpartum egzersizler **(Kegel)** ile levator ve perineal kaslar kuvvetlendirilmelidir. İntraabdominal basıncı artıran hareketlerden kaçınılmalıdır. Postmenapozal dönemde **östrojen tedavisi** pelvik muskulo fasyal yapıların desteklenmesinde faydalıdır.

Tedavi

- **Medikal:** Genç olgularda, henüz fertilitesini tamamlamamış kadınlarda ve cerrahinin risk taşıdığı yaşlı hastalarda düşünülmelidir. Bu amaçla **Pesser, Kegel egzersizleri** kullanılabilir.
- **Cerrahi: Anterior kolporafi** sistoselin cerrahi tedavisinde en sık uygulanan metoddur.

Rektosel

- Posterior vajinal duvarın aşağıya doğru sarkmasıdır.
- Sistosel gibi çoğunlukla **doğum travmalarına** rektumu posteriorda yerinde tutan bağ dokusundaki defektlere sekonder gelişir. Epizyotomilerin pelvik taban üzerine, doğumun travmatik etkilerini azalttığı görüşü günümüzde kabul edilmemekte, aksine **median epizyotomilerin** riski artırdığı bildirilmektedir. Diğer risk faktörleri ise menopoz ve kronik intraabdominal basınç artışıdır. **Vajinal basınç hissi ve rektal doluluk hissi** en sık rastlanan semptomlardır. Kabızlık ve nadiren fekal inkontinans izlenebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 196

196.Aşağıdakilerden hangisi serviks uteriye ait bir işlem değildir?

A) Trakelektomi
B) Konizasyon
C) Kolporafi
D) Kolposkopi
E) LEEP

Doğru Cevap:C

Mesanede büllöz ödemin saptanması evreyi IVA yapmaz, mukoza tutulumu **biyopside gösterilmelidir.**
Evre IIA ve altı erken evre; evre IIB ve üstü ileri evre kanserdir.

Lenfovasküler alan tutulumu ve endometriyal yayılım serviks kanseri evrelemesini değiştirmemektedir. Lezyonun servikte laterale doğru horizontal yayılımının miktarı da artık evrelemede kullanılmamaktadır.

Tedavi

- Serviks **kanserlerinin tedavisinde**, cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve kemoradyoterapi **uygulanabilir**.
- Cerrahi müdahalenin şeklinin belirlenmesinde invazyon derinliği önem arz ettiğinden **mikroinvazyon gösteren kanserlerde operasyon planlanmadan önce mutlaka konizasyon** uygulanmalıdır *(N-06)*.
- Kırk yaşından genç ve erken evre serviks kanserlerinde overe metastaz riski %0,9 olup overler korunabilir

Serviks kanserlerinde tedavi yaklaşımı	
Evre IA 1	
≤3 mm invazyon, Lenfovasküler alan tutulumu yok, fertilite beklentisi var	Konizasyon
≤3 mm invazyon, Lenfovasküler alan tutulumu yok, fertilite beklentisi yok	Tip I (ekstrafasiyal) Histerektomi
≤ 3 mm invazyon, Lenfovasküler alan tutulumu var, fertilite beklentisi var	Modifiye radikal trakelektomi + Pelvik LND veya sentinel LN biyopsisi
≤3 mm invazyon, Lenfovasküler alan tutulumu var, fertilite	Tip II (modifiye radikal) Histerektomi +
> 3 mm - ≤5 mm invazyon, fertilite beklentisi var	Modifiye radikal trakelektomi + Pelvik LND veya sentinel LN biyopsisi
> 3 mm - ≤5 mm invazyon, fertilite beklentisi yok	Tip II (modifiye radikal) Histerektomi +
> 5 mm invazyon - tümör ≤ 2 cm, fertilite beklentisi var	Modifiye radikal/radikal trakelektomi + Pelvik LND veya sentinel LN biyopsisi
> 5 mm invazyon - tümör ≤ 2 cm, fertilite beklentisi yok	Tip II (modifiye radikal)/Tip III (radikal) Histerektomi + Pelvik LND veya sentinel LN biyopsisi
Evre IB2 (> 2 cm - ≤4 cm)	Tip III (radikal) Histerektomi + Pelvik LND
Evre IB3 (> 4 cm)	Primer kemoradyasyon (pelvik alan)
Evre IIA1	Tip III (radikal) Histerektomi + Pelvik LND veya Primer kemoradyasyon (pelvik alan RT)
Evre IIA2, IIB, IIIA	Primer kemoradyasyon (pelvik alan RT)
Evre IIIB, IIIC1	Primer kemoradyasyon (pelvik ±geniş alan RT)
Evre IIIC2	Primer kemoradyasyon (pelvik + geniş alan RT + sistemik kemoterapi)
Evre IVA	Primer kemoradyasyon (pelvik + geniş alan RT) veya Pelvik egzenterasyon
Evre IVB	Sistemik kemoterapi ± radyoterapi (pelvik veya modifiye alan)

Klinik Bilimler 196. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 159

Klinik Bilimler 196. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 159

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.İnfertil kadınlarda, aşağıdaki durumların hangisinin varlığında serum AMH düzeyine bakılması öncelikli değildir?

A) 35 yaş üzerinde olması
B) Over cerrahisi öyküsünün olması
C) Ailede erken menopoz öyküsünün olması
D) Kemoterapi öyküsünün olması
E) Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonuna aşırı yanıt olması

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Tedavi

- Endokrin ve enfektif nedenlere bağlı infertilitede tedaviye cevap alınabilmektedir. İdiopatik olgularda klomifen sitrat faydalıdır. Varikoselin olan hastalarda cerrahi uygulanabilmektedir.

Erkek infertilitesinde tedavi

İdiopatik olgularda	Klomifen
Antisperm antikor varlığında	İntrouterin inseminasyon (IUİ)
Anatomik bozuklukta	İntrouterin inseminasyon (IUİ)
Anormal semen analizinde.....	İntrouterin inseminasyon (IUİ)
Kötü postkoidal testte	İntrouterin inseminasyon (IUİ)
Açıklanamayan infertilitede.....	İntrouterin inseminasyon (IUİ)

- Total progressif motil sperm sayısı (TPMSS) gebelik oranını etkileyen en önemli faktördür ve **5-10 milyon ve üzerinde** olması durumunda IUI'da maksimum etkinlik elde edilir.
- **Total progressif motil sperm sayısı < 2 milyon veya cerrahi olarak sperm elde edilmişse ICSI yapılmalıdır.**

KADIN İNFERTİLİTESİ

Ovaryan Rezervin Azalması

- Kadınlarda ileri yaş (oositteki yaşlanma) tek başına önemli bir infertilite nedenidir. Artan yaş ile abortus riskinin de artması diğer bir faktördür. Menopoz öncesindeki son 10 yılda folliküler kayıp hızlanır, folliküler faz kısalır ve luteal faz yetmezliği daha çok görülür. Ovaryan rezervi düşük kadınlarda İVF yapılmalıdır.

Ovaryan follikül rezervinin saptanmasında kullanılan testler: *(N-12, E-23)*

- **Bazal FSH düzeyi (siklusun 3. gününde):** Subfertil kadınlarda FSH ≥ 8 IU/mL'dir ve her 1 IU/mL FSH yüksekliğinde spontan gebelik oranı %7 azalır. 3. gün FSH'nın > 10 IU/mL olması ciddi ovaryan rezerv kaybı anlamına gelir.
- **Bazal estradiol düzeyi (siklusun 3. gününde):** Antral follikül sayısından ziyade folliküler gelişimi yansıtır. Over rezervi düşük kadınlarda **bazal östrojen düzeyi artmıştır (> 60-80 pg/ml).**
- **Klomifen sitrat değerlendirme testi (CCCT):** 3. gün FSH ve estradiol düzeyi ölçülür. Siklusun 5-9. günleri arasında 5 gün klomifen 100 mg/gün oral verilir. Siklusun 10. gününde tekrar FSH ve E2 düzeyi ölçülür. Bazal FSH değerinden daha değerlidir.Testi takiben 10.gün FSH değerinin > 14 IU/L olması veya 3 ila 10. gün FSH toplamının > 26 IU/L olması düşük ovaryan rezerv göstergesidir.

Klinik Bilimler 197. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 080

- **Serum AMH (anti-Müllerian hormon) düzeyi:** Preantral ve küçük antral folliküllerdeki granüloza hücrelerinden sentezlenir. Dominant follikül seçiminde önemlidir. **Yaşla birlikte AMH düzeyi azalmaktadır** ve menapozdan sonra tespit edilmemektedir. > 3,5 ng/dL olması rezervin iyi olduğunu gösterirken, <1 ng/dL olması durumunda over rezervi azalmıştır. AMH seviyeleri primordial follikül sayısı ile FSH ve inhibin seviyelerine göre daha güçlü korelasyon gösterir. AMH; FSH ve estradiole göre daha erken dönemde etkilenir. Over fonksiyonunun azalmasının daha erken bir belirteci olarak kabul edilir *(E-15)*. Over rezervinin azalmış olduğu **prematür menopoz, endometriozis, pelvik bölgeye radyoterapi uygulanması ve ovaryan cerrahi** gibi durumlarda AMH düzeyi azaldığı gibi kombine oral kontraseptif ve GnRH analogları kullanımı sırasında da AMH düzeyi azalmaktadır *(M-25)*.

Diğer over rezerv testlerinden farklı olarak AMH düzeyine menstrüel siklusun herhangi bir gününde bakılabilir. *(N-17, N-23)*

- **Transvajinal ultrason ile siklusun 3.günündeki antral follikül sayısı:** 2-10 mm arasındaki follikül sayısıdır ve her over için bazal antral follikül sayısına bakılır. Rezerv azaldıkça sayı azalır ve total antral follikül sayısının <4 olması durumunda İVF başarısızlığı ve siklus iptali riski yüksektir.

İLGİLİ NOTLAR

Over rezervini azaltan durumlar indirekt olarak başlıklar içerisinde yer almaktadır. Ayrıca doğru cevap olarak verilen seçenek, OHSS risk faktörü olup aşırı ovaryan cevap ile ilişkilidir (ovaryan yetmezlik değil).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.İnfertil kadınlarda, aşağıdaki durumların hangisinin varlığında serum AMH düzeyine bakılması öncelikli değildir?

A) 35 yaş üzerinde olması
B) Over cerrahisi öyküsünün olması
C) Ailede erken menopoz öyküsünün olması
D) Kemoterapi öyküsünün olması
E) Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonuna aşırı yanıt olması

Doğru Cevap:E

Hipergonadotropik Amenore (FSH > 20 IU/ML) *(E-95, N-98,E-98, E-03)*

➢ Primer gonadal yetmezlik ve buna bağlı olarak bozulmuş gonadal steroid yapımı (östrojen düzeyinde azalma) ve bu nedenle azalan (-) feedback ile beraber **yüksek düzeyde LH ve FSH seviyeleri** görülür *(Ş-19)*. Hipergonadotropik amenorelerin %30'u genetik anomaliler ile ilişkilidir ve sıklıkla primer amenore nedenidirler.

Gonadal Disgeneziler

☑ **Primer amenore ve hipergonadotropik hipogonadizmin en sık rastlanılan nedenidir (%30).** Primer amenoreli gonadal disgenezilerde en sık **Turner sendromuna** rastlanır (%50'si).

30 yaşından önce hipergonadotropik amenoreli tüm olgularda karyotip analizi yapılmalıdır. Y kromozomu varlığında gonadlar, **malign transformasyon** (gonadoblastoma, disgerminoma, koryokarsinoma, yolk sac tümörü) riski nedeniyle çıkarılmalıdır.

X Kromozomunun Parsiyel Delesyonu

☑ Fenotip kaybolan genetik materyalin büyüklük ve lokalizasyonuna bağlıdır.

Seks Kromozomlarında Mozaizm

☑ **Primer amenorede en sık 45X0/46XX mozaizmi izlenir.**

☑ **45X0/46XY mozaizimde tanı konar konmaz gonadektomi yapılmalıdır.**

X kromozomunun parsiyel delesyonu ve seks kromozom mozaizmine bağlı olarak birkaç mens ve göğüs gelişimi olacak kadar östrojen yapılmasını takiben ovaryan yetmezlik oluşabilir ve 30 yaşından önce sekonder amenore ile karşımıza gelebilirler.

Frajil X Sendromu

☑ X'e bağlı geçiş gösterir ve Xq27.3 lokalizasyonundaki FMR1 gen inaktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. **Mental retardasyonla** seyreden bir bozukluktur. Olguların %13-26'sında primer (prematür) ovaryan yetmezlik görülür.

Gonadotropin Reseptör Mutasyonları

☑ LH veya FSH reseptör mutasyonuna bağlı gonadlarda gonadotropinlere cevap alınamaz.

Rezistan Over Sendromu (Savage Sendromu)

☑ Hastaların overlerinde **primordial folliküller vardır; ancak FSH reseptörlerinin olmaması veya postreseptör defekt varlığı** nedeniyle FSH'ye cevap yoktur ve folliküler gelişim devam edemez *(N-96)*.

☑ Doğuştan ciddi seviyede reseptör defekti bulunan az sayıdaki hastalarda primer amenore ve sekonder seks karakterlerinde infantilizm bulunur. Ancak kısmi olarak etkilenen hastalarda gecikmiş puberte, sekonder seks karakterlerinde normal gelişim ve primer ovaryan yetmezlik görülür.

☑ Kesin tanı **over biyopsisi** ile konulur ancak pratikte önerilmez çünkü tedaviyi değiştirmez. Menopoza kadar hormon replasman tedavisi uygulanır.

Klinik Bilimler 197. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 057

Primer ovaryan yetmezlik (Prematür ovaryan yetmezlik)

- Kırk yaşından önce menapoza girilmesi durumuna **primer ovaryan yetmezlik** adı verilmektedir. Primer ovaryan yetmezlik tanı kriterleri; **4 aydan fazla süredir amenore, iki ayrı ölçümde serum FSH düzeyinin menopoz seviyesinde olması** ve **40 yaşın altında** olmaktır.
- **Primer ovaryan yetmezlik vakalarının çoğunda neden bilinmemektedir (idiopatik).** Bilinen nedenler içerisinde seks kromozom bozuklukları (FMR1 premutasyonu, mozaizm, X kromozom delesyonu, 47XXX), tek gen mutasyonları, toksik etkenlere maruziyet (radyasyon, kemoterapi) ve otoimmünite vardır. Primer ovaryan yetmezlikli kadınların %4'ünde **otoimmün lenfositik ooforit görülmektedir.**

Sigara menopoz yaşını azaltır ancak 40 yaşından önce amenoreye neden olması beklenmemektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.İnfertil kadınlarda, aşağıdaki durumların hangisinin varlığında serum AMH düzeyine bakılması öncelikli değildir?

A) 35 yaş üzerinde olması
B) Over cerrahisi öyküsünün olması
C) Ailede erken menopoz öyküsünün olması
D) Kemoterapi öyküsünün olması
E) Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonuna aşırı yanıt olması

Doğru Cevap:E

MENOPOZ

- **Klimakterium,** üreme evresinden üreyememe evresine geçiş fazıdır. Ovaryan yetmezlikle birlikte ovulasyon frekansının azalması ile başlayıp menopozdan sonraki belli bir dönemi içine alarak, yaşlılık (senilium) dönemine (65 yaş) kadar devam eden bir süreçtir. Klimakterium 3 döneme ayrılır:
  - **Perimenopoz:** Perimenopozal geçiş dönemi yaklaşık 2-8 yıl sürer. Bu geçiş döneminin en belirgin klinik bulgusu menstrüel düzensizliklerdir. Kadın yaşı ilerledikçe ortalama siklus uzunluğu bariz bir şekilde kısalır. Perimenopozal başlar ve menopozal yaşların belirgin özelliği olan **oligomenore** ortaya çıkar.

Klinik Bilimler 197. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 100

  - **Menopoz:** Menstrüel siklusların tamamen kesildiği dönemdir. Ortalama menopoz yaşı 51'dir. Menopoz yaşı **genetik** olarak belirlenmektedir *(E-11)*. Menopoz yaşı, ırk, sosyoekonomik durum, daha önceki ovulasyon sayısı ve menarş yaşından etkilenmez. Overe toksik ajanlar erken menopoz ile ilişkilidir. Sigara içenlerde, kemoterapi ve pelvik radyoterapi öyküsü olanlarda, over cerrahisi geçirenlerde, otoimmün hastalığı olanlarda ve histerektomize kadınlarda menopoz daha erken ortaya çıkmaktadır.

    Kırk yaşından önce menopozun spontan olarak oluşmasına **primer ovaryan yetmezlik** denir ve kadınlarda %1 oranında görülmektedir.
  - **Postmenopoz:** Son menstruasyondan **12 ay** geçmesini takip eden dönemdir.
- **Menopoz oluş şekline göre de iki grupta incelenir:**
  - **Fizyolojik Menopoz:** Mevcut oositlerin büyük bir kısmının atrezisi sonucu gelişen tablodur.
  - **Artifisyel Menopoz:** Cerrahi olarak overlerin çıkarılması veya radyoterapi ve kemoterapi sonrası over fonksiyonlarının kaybolmasıdır. **Cerrahi menopoz sonrası vazomotor semptomlar çok hızlı ve gürültülü gelişir. Overleri cerrahi olarak çıkarılmış olan hastalarda osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık riski daha yüksektir.**

MENOPOZAL DEĞİŞİKLİKLER

Menopozda Hormonal Değişiklikler

- Premenopoz evresinde azalmış ovaryan rezervi nedeniyle **anti müllerian hormon ve inhibin-B düzeyleri azalırken; FSH düzeyleri ise artar.** FSH düzeyindeki yükselmeye bağlı olarak henüz tamamen tükenmemiş folliküllerin follikülogenezi stimüle olur ve **östrojen düzeyleri artar.** Buna karşılık **LH düzeylerinde belirgin değişiklik olmazken, progesteron düzeyleri değişmez veya hafif azalır. Aktivin düzeyi ise artar. Yaşla birlikte androjen düzeylerinde de azalma izlenir** *(E-15, E-23)*. Bu dönem hala kontrasepsiyon ihtiyacının devam ettiği dönemdir.
- Ancak postmenopozal dönemde tamama yakını tükenmiş olduğu kabul edilen folliküllerden artmış FSH'ye yanıt oluşmaz ve **ovaryan steroidler (östradiol ve progesteron) azalır. Gonadotropinler (FSH ve LH) yükselir** *(A-17)*. FSH düzeyi menopozdan 1-3 yıl sonra tepe yapar.

Perimenopozal geçiş dönemi	Postmenopozal dönem
• FSH > 20 IU/L	• FSH > 40 IU/L
• İnhibin-B düşük	• İnhibin-B düşük
• LH = normal	• LH > 30 IU/L
• Estradiol > 80 pg/mL	• Estradiol < 40 pg/mL

Kontrasepsiyona FSH > 25 IU/L ve LH > 30 IU/L olana kadar devam edilmelidir *(E-89, E-94)*.

- **Postmenopozal dönemde östrojen üretimi azalır** ve östrojen miktarı 10-20 pg/ml'ye düşer. Menopoz öncesi dönemde dolaşımdaki temel östrojen estradiol (E2) iken postmenopozal bir kadında temel östrojen **periferik dokularda androstenedionun konversiyonu** ile sentez edilen **östron (E1)** dur. **E1/ E2 oranı E1 lehine artar.** Overlerin menopoz sonrasında fonksiyonel olarak tükenmesinden sonra östrojen düzeyleri **yağ dokusu miktarı ile doğru orantılı** hale gelir. Çünkü yağ hücreleri androjenlerin östrojenlere aromatize olduğu esas yerdir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 198

198.Aşağıdaki durumlardan hangisi sistemik östrojen kullanımı için kesin kontrendikasyon oluşturmaz?

A) Meme kanseri
B) Karaciğer fonksiyon bozukluğu
C) Gebelik şüphesi
D) Hipotiroidizm
E) Derin ven trombozu öyküsü

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT)

- Sıcak basması olan kadınlarda HRT oldukça etkili bir seçenektir ve özellikle **menopozun ilk 10 yılı içerisinde** olan veya **60 yaşından küçük** kadınlarda tercih edilmelidir. Hormon replasman tedavisinde en düşük efektif dozda ve en kısa süreli tedavi amaçlanmalıdır.
- HRT öncesinde rutin biyopsi almaya gerek yoktur. Ancak endometriyal patoloji açısından yüksek risk altında olanlarda HRT başlamadan önce mutlaka endometriyal biyopsi alınmalıdır.

HRT Endikasyon ve Kontrendikasyonları

HRT Endikasyonları

1. Vazomotor semptomlar (orta ve şiddetli)
2. Ürogenital sistem atrofisi (orta ve şiddetli)

Klinik Bilimler 198. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 105

Östrojenin Kesinlikle KULLANILMAMASI gereken durumlar *(N-94, E-04)*

1. Tanı konmamış uterin kanama
2. Bilinen veya şüphelenilen meme kanseri ya da meme kanseri geçirmiş olmak
3. Bilinen veya şüphelenilen östrojen bağımlı neoplaziler
4. Aktif veya geçirilmiş DVT, pulmoner emboli
5. Aktif ya da geçirilmiş inme, MI veya TIA
6. Bilinen trombofili
7. Karaciğer hastalıkları veya karaciğer fonksiyon bozuklukları
8. Tedavi edilmemiş hipertansiyon
9. Östrojene karşı hipersensitivite
10. Bilinen veya şüphelenilen gebelik hali

Östrojenin DİKKATLİ KULLANILMASI gereken durumlar

1. Demans
2. Safra kesesi hastalıkları
3. Hipertrigliseridemi
4. Geçirilmiş kolestatik sarılık
5. Hipotiroidizm
6. Kardiak veya renal yetmezliğe eşlik eden sıvı retansiyonu
7. Ciddi hipokalsemi
8. Geçirilmiş endometriosis
9. Hepatik hemanjioma
10. Artmış meme kanseri riski

Transdermal östrojen kullanma endikasyonları

1. **Diabetiklerde veya periferik insülin direnci artmışlarda:** Pankreas hücrelerinin glikoza cevabını oral östrojenlere göre daha çok artırır, karaciğerde insülin klirensini hızlandırır ve bu yolla karbonhidrat metabolizmasına olumlu etki sağlar.
2. **Hipertansiyonu olanlar:** Karaciğerde ilk geçiş etkisi olmadığı için renin substratı artışı sağlanmaz.
3. **Tromboembolik olay geçmişi olanlar:** Karaciğerde ilk geçiş etkisi olmadığı için pıhtılaşma faktörlerini ve özellikle de faktör VII'yi artırmaz.
4. **Karaciğer hastalığı öyküsü olanlar**
5. **Kolelitiazis olanlar:** Östrojen düzeyleri oral yolla alındığı zamanki kadar yükselmez. Bu da safranın kolesterol satürasyon indeksini bozmaz. Böylece safra taşı oluşmasında artışa neden olmaz.
6. **Hipertrigliseridemi olanlar:** Özellikle trigliserid seviyesinde anlamlı şekilde azalmaya neden olması en önemli özelliğidir. Hiperkolesterolemisi olanlarda oral yol tercih edilmelidir.
7. **Antiepileptik kullananlar:** Ayrıca yine ilk geçiş etkisi olmadığı için epilepsili kadınlarda antiepileptik ilaç kullanımından minimum etkileneceği için tercih edilmelidir.
8. **Metabolik sendromlu obez hastalar**
9. **Sigara içenler**
10. **Hipoaktif cinsel istek veya libido azalması şikayeti olan kadınlar**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

199.Tubal sterilizasyonun aşağıdakilerden hangisinin gelişme riskini azaltması en olasıdır?

A) Endometrial kanser
B) Servikal kanser
C) Ovaryan kanser
D) Kolorektal kanser
E) Uterin sarkom

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Epitelyal Over Kanserlerinde Genetik Risk ve Kalıtsal Over Kanserleri

- Tüm epitelyal over kanserlerinin %15'i kalıtsaldır. Herediter over kanserleri, non-herediter olanlardan ortalama **10 yaş daha önce** görülür. Bu mutasyonlar **otozomal dominant** kalıtım gösterdiklerinden, hastanın tam bir pedigri analizi yapılmalıdır. Meme kanseri geçirmiş kadında da over epitelyal kanser riski 2 kat artmaktadır.
- Kalıtsal over kanserlerinin %90'dan fazlası **BRCA1 ve BRCA 2 mutasyonu** ile ilişkilidir. Tüm kalıtımsal over kanserlerinin yaklaşık 2/3'ü **17. kromozomdaki (17q21) BRCA-1 tümör supresyon genindeki mutasyon** sonucu gelişirken, kalıtımsal over kanserlerinin yaklaşık 1/3'ü ise **13. kromozomdaki (13q12) BRCA-2 tümör supresyon genindeki mutasyon** sonucunda gelişir *(N-03)*. Bu iki gendeki mutasyonlar hem over hem de meme kanserine predispozisyonu arttırmaktadır. **BRCA1 ve BRCA 2 gen mutasyonu olan over kanserli hastalarda sağ kalım mutasyonu olmayanlara göre daha fazladır.**
- Diğer bir herediter hastalık olan ve Multipl adenokarsinomlar (kolon, endometriyum, over, gastrointestinal (mide), genitoüriner sistem (üreter) tümörleri ve deri tümörleri) ile seyreden **Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu (Lynch Sendromu)**'nda ise **MSH2, MLH1, MSH6, PMS1 ve PMS2** gibi mutasyonların onarılmasında görevli genlerinde mutasyon mevcuttur. Lynch sendromu olan kadınlarda riski en fazla artan jinekolojik malignite **endometrium kanseri** (%40-60) olup over kanseri riskinde de artış (%2-5) bulunmaktadır *(Ş-20)*. Lynch sendromu olan kadınlarda over kanserinin ortalama görülme yaşı 40'tır ve **klinik özellikleri sporadik vakalardan daha iyidir.**

Over kanseri riski yüksek olan kadınlara yaklaşım

1. Yüksek riskli hastalarda **BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu** araştırılmalıdır.
2. Fertilite kapasitesini korumak isteyen veya proflaktik cerrahiyi erteleyen hastalarda her 6 ayda bir TVUSG ile tarama yapılmalıdır.
3. Genç kadınlarda gebelik planlamadığı dönemde **oral kontraseptif** önerilmelidir.
4. Fertilitesini korumak istemeyen veya ailesini tamamlamış kadınlara **35 yaşından sonra proflaktik bilateral salpingoooferektomi** önerilmelidir (Risk % 96 azalır)
5. Meme veya over kanseri açısından güçlü aile hikayesi olan kadınlarda, 30 yaşından itibaren **6 ayda bir dönüşümlü olarak yıllık mamografi ve yıllık kontrastlı MR ile taramaya** başlanmalıdır.
6. **Lynch Sendromu** tanısı konmuş hastalarda fertilite arzusu tamamlandıktan sonra **proflaktik histerektomi ve bilateral salipingoooferektomi** önerilmelidir. Fertilite arzsu olanlar **30-35**

Klinik Bilimler 199. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 175

Over kanseri riskini azaltan durumlar

1. **Multiparite** (en az 1 çocuk sahibi olmak riski %30-40 azaltır)
2. **Kombine oral kontraseptif kullanımı** (5 yıl kullanımı riski %60 azaltır)
3. **Tüp ligasyonu veya histerektomi öyküsü**
4. **Emzirme**
5. **Uzamış amenore**

Tarama

- Over kanserlerinin **etkin bir tarama yöntemi yoktur.** Pelvik muayene, tümör belirteçleri ve renkli Doppler ultrasonun birlikte kullanımı faydalıdır.

Ca-125

- Birçok jinekolojik nedenden dolayı da CA-125 değeri yükseldiğinden, özellikle üreme çağındaki kadınlarda spesifitesi oldukça düşüktür. **CA-125 ve transvajinal USG'nin over kanserine bağlı mortaliteyi azaltmadığı gösterildiğinden özellikle üreme çağında ovaryan kanser taramasında rutin olarak kullanılmamalıdır.**
- **Postmenapozal dönemde ise >200 IU/mL seviyedeki bir CA-125 düzeyinin %96 pozitif prediktif değeri vardır.**
- **CA-125 normal değerinin üst sınırı 35 IU/mL'dir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

199. Tubal sterilizasyonun aşağıdakilerden hangisinin gelişme riskini azaltması <u>en olasıdır</u>?

A) Endometrial kanser
B) Servikal kanser
C) Ovaryan kanser
D) Kolorektal kanser
E) Uterin sarkom

Doğru Cevap: C

- **Bakırlı RİA:** Koitusu takiben 5 gün içinde **bakırlı RİA** takılması **en etkin acil kontrasepsiyon yöntemidir** *(N-12)*.
- **Antiprogesteron olan mifepriston (RU486) ve Ulipristal asetat:** Çok etkilidirler ve belirgin bir yan etkisi bulunmaz. LH pikinden önce alınması ile ovulasyonu 5 günden fazla geciktirir ve primer etki mekanizması budur. **En etkili hormonal acil kontraseptif yöntem ullipristaldir.**
- **LNG RİA:** Bakırlı RİA'ya benzer etkinliği bulunmaktadır.

Klinik Bilimler 199. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 098

Tüp Ligasyonu

- Girişimin zamanlaması yönünden interval (nonpuerperal), postpartum veya postabortus dönemlerinde yapılabilir. Kalıcı sterilizasyon isteyen olgular için idealdir.
- **En önemli avantajı over kanseri ve salpenjitten koruyucu olmasıdır. En sık komplikasyonu intraabdominal adezyondur.**

Yöntemler

Laparotomi (genellikle minilaparotomi teknikleri kullanılır)

- ☑ Pomeroy (**en sık, en basit**)
- ☑ Madlener (**en az güvenilir**)
- ☑ Irving ve Uchida (**en güvenilir ve daha zor**): Bu ikisinde hiç gebelik bildirilmemiştir.
- ☑ Parsiyel ve total salpenjektomi
- ☑ Kornual rezeksiyon

Laparoskopi

Kadın Tubal Sterilizasyon Metodları (10 Yıllık Kümülatif Başarısızlık Oranları)

Filshie clip	%0,56
Unipolar koagülasyon	%0,75
Postpartum tubal eksizyon	%0,75
Silastic (Falope veya Yoon) ring	%1,77
İnterval tubal eksizyon	%2,01
Bipolar koagülasyon	%2,48
Hulka - Clemens clip	%3,65

Vajinal sterilizasyon (kolpotomi, kuldoskopi)

- ☑ Daha yüksek enfeksiyon ve başarısızlık oranı

Histeroskopik sterilizasyon

- ☑ Paslanmaz çelik veya nikel-titanyum kaplı sarmalların yerleştirilmesi **(Essure)** ve bipolar elektrokoagülasyon sonrası silindirik silikon matriks yerleştirilmesi **(Adiana)** en sık kullanılan histereskopik yöntemlerdir. Ancak artık iki ürün de piyasadan çekilmiştir.

Tubal sterilizasyon sonrası gelişen tüm gebelikler aksi ispat edilene kadar ektopik olarak kabul edilmelidir.

Vazektomi

- Vas deferens'in bir kısmı eksize edilerek ejakülasyonda sperm pasajı engellenir. İşlemden sonraki 3 ay içerisinde veya 13-20 ejakülasyon sonrasında semen örneğinde azospermi görülene kadar başka bir kontraseptif yöntem kullanılmalıdır.
- Geri dönüştürülebilmesi olası ise de zaman aralığı uzadıkça prognoz kötüleşir.
- **Vazektomi ile vasküler hastalık, kalp hastalığı ve prostat kanseri arasında bir ilişki yoktur.**
- En sık rastlanan başarısızlık nedenleri cerrahi teknik hata, ligasyon sonrası çok erken dönemde korunmasız ilişki ve rekanalizasyondur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

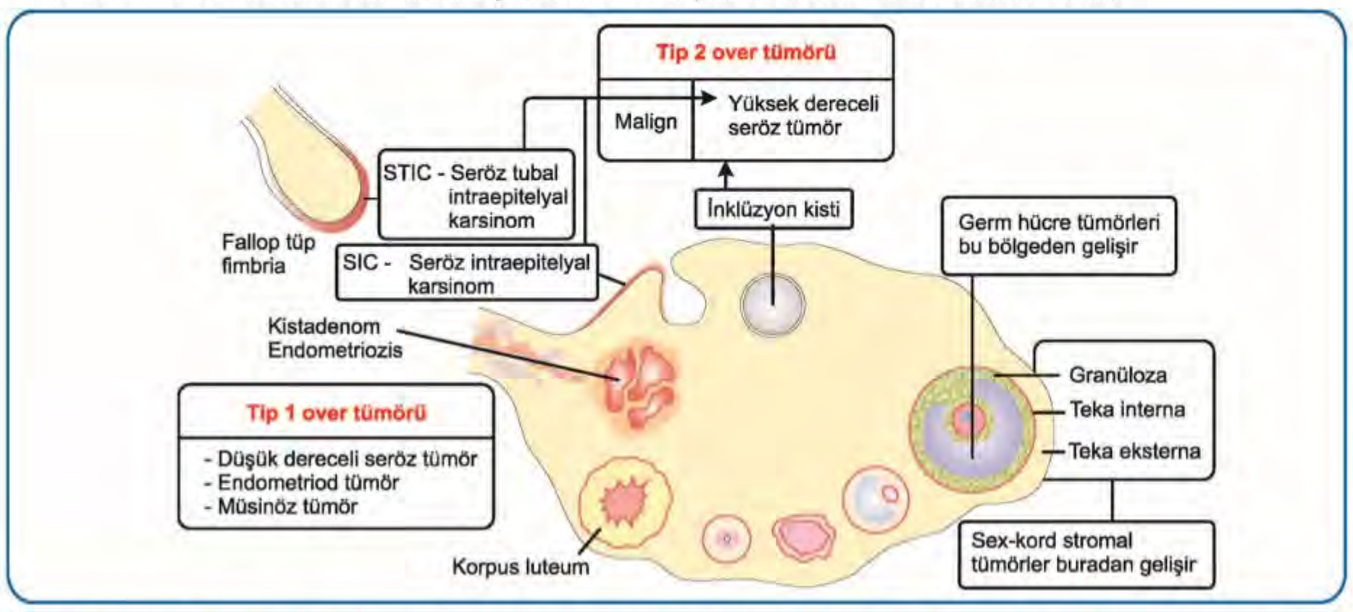
199. Tubal sterilizasyonun aşağıdakilerden hangisinin gelişme riskini azaltması en olasıdır?

A) Endometrial kanser
B) Servikal kanser
C) Ovaryan kanser
D) Kolorektal kanser
E) Uterin sarkom

Doğru Cevap: C

Yüzey Epitel-Stromal Kökenli Tümörler

- Over tümörlerinin büyük çoğunluğu **Fallop tüpleri**nden ya da **over korteksi**nde bulunan epitelyal kistlerden gelişen yüzey epitel kaynaklı tümörlerdir.
- Müller kanalları çölomik epitelle döşelidir ve **seröz (tubal), endometrioid (endometrium), müsinöz (servikal)** epitele dönüşebilirler.
- Tamamen epitelyal (seröz, müsinöz tümörler) olabilecekleri gibi stromal komponentle (kistadenofibrom, Brenner tümörü) beraber de olabilirler.
- **Benign (minimal epitelyal proliferasyon), borderline (orta epitelyal proliferasyon), malign (belirgin epitelyal proliferasyon)** olarak kategorilere ayrılırlar. Borderline'lar düşük malignite potansiyelli tümör olarak da isimlendirilir.
- Çoğu nonfonksiyoneldir ve en çok renal arter civarındaki **paraaortik lenf nodlarına** yayılırlar.
- **Tip 1** ve **Tip 2** tümör olarak ayrılırlar. Tip 1 tümörler düşük derecelidirler ve bu tümörler düşük dereceli seröz, endometrioid ve müsinöz olabilirler. **Tip 2** tümörler ise yüksek dereceli seröz karsinomlardır.



Tip 1 over tümörleri kistadenom veya endometriozis zemininde gelişirken, Tip 2 over tümörleri Tuba Uterina epitelindeki ''seröz tubal intraepitelyal karsinom-STİK''ten gelişir.

- **En önemli prognostik kriter tümörün stage'dir.** Tümör kapsülünün infiltre olması prognozu kötüleştirir.
- **CA-125** özellikle seröz ve endometrioid kanserlerde artar. Bu markır peritonun non-spesifik irritasyonunda da artar (endometriyozis, inflamasyon).
- **Osteopontin** yüzey epitel kaynaklı tümörlerde yeni tümör markırıdır. Takipte kullanılırlar.

Seröz Tümörler

- Overin **en sık görülen** tümörüdür. Orta yaşlarda daha sık çıkar. Solid ya da kistik olabilir (Kistadenom, kistadenokarsinom).
- **%60 benigndir (seröz adenom).** %15 borderline, %25 malign (seröz adenokarsinom) olur.
- **Risk Faktörleri:**
  - Nulliparite

Klinik Bilimler 199. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 346

- **Oral kontraseptif** ve **tüp ligasyonu koruyucudur.**
- **Benign formları** daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha az papiller çıkıntı içerir ve daha az bilateraldir.
- **Düşük dereceli kanserler** borderline lezyonlardan köken alır. **KRAS, BRAF** ya da **ERBB2 mutasyonu** ile ilişkilidir.
- **Yüksek dereceli kanserler** sıklıkla fallop tüpü fibriyalarından (**seröz tubal intraepitelyal karsinom-STIC**) daha az oranda overdeki seröz inklüzyon kistlerinden köken alırlar. Sıklıkla **P53** mutasyonu görülür. Ayrıca **BRCA1-2** da görülebilir. İlginç olarak, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları sporadik yüksek dereceli seröz karsinomlarda nadirdir.

Bizim notlarımızın **tek bir amacı** var… Konuların **püf noktalarını** size sunmak ve size **maksimum soruyu** yaptırmak…**Buyrun bir örnek daha…**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200.Aşağıdakilerden hangisi human papilloma virusun (HPV) kanser açısından yüksek riskli tiplerinden biri değildir?

A) Tip 6
B) Tip 16
C) Tip 18
D) Tip 31
E) Tip 33

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

SERVİKS UTERİNİN PREMALİGN ve MALİGN HASTALIKLARI

SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

- Histopatolojik olarak **CIN (displazi ile aynı anlamda kullanılır)**, serviksin bütün epitelyal anormallikleri için kullanılan terimdir ve **prekanseröz** bir lezyondur. CIN'lerin neredeyse tamamı transformasyon zonundan köken almaktadır. CIN'lerin invaziv kansere ilerlemeleri 12-18. ay ile onlarca yıl arasında zaman alabilir.

Risk Faktörleri

Serviks Premalign ve malign Hastalıklar için Risk faktörleri

- **Yüksek riskli HPV enfeksiyonları** (özellikle HPV 16 ve 18)
- **İleri yaş**
- **Erken yaşta ilk koitus (< 16 yaş)**
- **Düşük sosyoekonomik düzey ve düşük eğitim düzeyi**
- **Multiple seksüel partner veya partneri çok eşli kadınlar**
- **Yüksek parite sayısı (multiparite)**
- **Ekzojen hormon maruziyeti;**
  - Kombine oral kontraseptif kullanımı; HPV persistansını ve onkogen ekspresyonunu arttırır.
  - İntrauterin DES maruziyeti; Yüksek gradeli servikal hastalık riski 2 kat artar.
- **Sigara kullanımı** *(E-15)*
- **Obezite**
- **HSV tip 2 ve Klamidya gibi diğer cinsel yolla bulaşıcı hastalıklar;** HPV için birer kofaktördürler
- **Kronik immunosupresyon;** AIDS, transplantasyon hastaları, immunsupresif kullananlar

Klinik Bilimler 200. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 151

HPV Enfeksiyonu ve Tümörogenezis

- **Skuamöz** serviks kanserlerinin %99'dan fazlasında HPV DNA'sı bulunur.
  - **Karsinojenik olmayan** (kondilom): **6, 11** *(E-08)*
  - **Yüksek Riskli** (HSIL / Serviks kanseri): **16, 18, 31, 33, 35,** 39, **45,** 51, **52,** 56, **58,** 59, 68
- Onkojenik HPV serotipleri, konakçı DNA'sına entegre olarak onkoproteinlerin üretilmesine neden olmaktadır. Onkojenik HPV subtiplerinin **E6** ve **E7** adlı genetik bölümünce kodlanan onkoproteinler, konakçının sırasıyla **p53** ve **pRB (retinoblastom proteini)** adlı anti-onkojenleriyle kompleks oluşturarak bunları inaktive ederler *(E-13)*.
- Sadece **persiste HPV enfeksiyonları** neoplastik süreçleri tetikler. **Birçok HPV enfeksiyonu 9-24. ayda kendiliğinden kaybolur** *(N-09)*, ancak kalıcılık daha çok **sigara içenlerde, kontraseptif kullananlarda, kötü beslenenlerde** ve yeni **CYBH**'si olanlarda ortaya çıkar.

HPV-6 ve HPV-11, zayıf onkojenlerdir, **kondilomlarda** sık gözlenirler.
Servikal kanserlerde en sık tespit edilen HPV tipleri sırasıyla 16, 18 ve 45'tir. Bunlar içerisinde spesifitesi en yüksek olan ise HPV-18'dir.

Proflaktik HPV Aşıları *(Ş-19)*

- HPV aşıları **kapsid proteinlerine (özellikle L1)** karşı oluşturulmuş olup virüs benzeri partikül teknolojisi kullanılmaktadır. Bu partiküller **viral DNA içermeyen boş kapsidler** olup onkojenik antijen veya bulaşıcı mataryal içermemektedir. HPV aşısı humoral immüniteyi tetikler. HPV aşılarında adjuvant olarak alüminyum kullanılmaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200.Aşağıdakilerden hangisi human papilloma virusun (HPV) kanser açısından yüksek riskli tiplerinden biri değildir?

A) Tip 6
B) Tip 16
C) Tip 18
D) Tip 31
E) Tip 33

Doğru Cevap:A

- **Alçak rektovajinal fistüllerin** en sık nedeni obstetrik yaralanmalar veya yabancı cisim ile olan travmalardır. **Üç ila 6 ay beklendiğinde %50 iyileşme gözlenir.**
- **Orta rektovajinal fistüller** ciddi obstetrik yaralanmalar sonucu olur. Ayrıca orta rektum kanser ameliyatları sonrasında, radyoterapi sonrasında veya drene edilmemiş apse sonucunda da görülebilmektedir.
- **Yüksek rektovajinal fistüller** ameliyat sonrasında veya radyasyon hasarına bağlı olarak gelişir.
- Komplike divertikülit hastalarında ise **kolovajinal fistüller** görülebilmektedir. Crohn hastalığında rektovajinal fistüller her seviyede görülebilir. Ayrıca Crohn hastalığında kolovajinal veya enterovajinal fistüller görülebilir.
- Endorektal ilerletme flebi, sfinkteroplasti ve transperineal prosedürlerin hepsi gerçek alçak yerleşimli fistüller (anovajinal fistül) için uygulanabilir.
- Yüksek rektovajinal fistüllerde, sıklıkla bir transabdominal yaklaşım gerekir.

ANOREKTAL BÖLGE MALİGN HASTALIKLARI

- Anal kanal kanserleri nadir görülür. Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %2'sine denk gelir.
- Anal kanal tümörleri anal marjini (dentat çizginin distali) etkileyenler ve anal kanalı (dentat çizginin proksimali) etkileyenler olarak ayrılabilir.
- **Dentat çizginin proksimalinden** anal kanaldan gelen lenfatik akım yukarıya doğru superior rektal lenfatikler yoluyla **inferior mezenterik lenf düğümlerine** ve lateralde hem middle rektal hem de inferior rektal damarlar boyunca iskiorektal alandan geçerek **internal iliyak lenf düğümlerine** drene olur.
- **Dentat çizginin distalinden** gelen lenfatik akım genellikle **inguinal lenf düğümlerine** drene olur.

Klinik Bilimler 200. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 273

- Viral alt gruplar **HPV-6 ve HPV-11 genellikle benign siğillerde** bulunurken, **HPV- 16 ve HPV-18 daha agresif olma** eğilimindedir; displazi ve kansere ilerleyiş ile ilişkilidir.
- Muayenede tipik olarak pembemsi, değişik boyutlarda, birbirleri ile birleşme eğiliminde, kitle oluşturan siğiller görülür.
- **Tedavide kullanılan kimyasal ajanlar** podofilin, imiquimod, triklorasetik asit ve 5 florourasildir (5FU).

ANAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (BOWEN HASTALIĞI)

- Anüsün **skuamöz karsinoma in situsudur.** Patolojik olarak karsinoma in situ ve yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal displazi eş anlamlı terimlerdir. **Anal intraepitelyal neoplazi (AIN)** bu lezyonları tanımlamak için kullanılmıştır. AIN invaziv skuamöz hücreli karsinomun (epidermoid karsinom) öncüsüdür.
- AIN human papiloma virüs (HPV) enfeksiyonu ile, özellikle de **HPV tip 16 ve 18 ilişkilidir.** Hem AIN hem de anüsün epidermoid karsinom insidansı HIV-pozitif, homoseksüel erkeklerde dramatik yüksektir.
- Hastalar sıklıkla **perianal kaşıntı, yanma veya kanamadan** şikayet eder. Kaşıntıdan kaynaklanan kronik irritasyon veya ekzema görüntüsüne sahiptirler. **Geniş lokal eksizyon** ile tedavi edilirler.

ANAL KARSİNOMLAR

- **Bu bölgede gelişen en sık kanser anal skuamöz hücreli karsinomdur (SCC).** Anal kanalda görülen skuamöz olmayan maligniteler oldukça nadirdir ve adenokarsinom, nöroendokrin tümörler, melanomlar ve nadiren lenfomalar ile sarkomları içerir.
- Anal karsinom **kadınlarda erkeklere göre 2:1 oranında daha sık** görülür. En yüksek insidans beyaz kadınlarda ve siyah erkeklerde bildirilmiştir.
- Son birkaç dekatta hem insidans hem de mortalite artış göstermiştir; yıllık artış oranları sırasıyla yaklaşık %2,7 ve %3,1'dir. Tanı konulduğundaki ortalama yaş yaklaşık 61 olup, 35 yaşından önce nadiren görülür.
- **Anal kanser gelişimi için en önemli risk faktörü insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonudur;** anal SCC'lerin yaklaşık %90'ında HPV saptanmaktadır. **en önemli yüksek riskli genotipler HPV-16 ve HPV-18'dir.** İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu da anal kanser için önemli bir risk faktörüdür; **HIV pozitif bireylerde SCC** insidansı genel popülasyona kıyasla 30 kat artmıştır. Diğer risk faktörleri arasında **ileri yaş, serviks kanseri öyküsü, sigara kullanımı ve immünsüpresyon** yer alır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200.Aşağıdakilerden hangisi human papilloma virusun (HPV) kanser açısından yüksek riskli tiplerinden biri değildir?

A) Tip 6
B) Tip 16
C) Tip 18
D) Tip 31
E) Tip 33

Doğru Cevap:A

➢ Herpes labialis, HSV-1'in **en sık görülen sekonder enfeksiyonudur** (rekürrensidir). Virüsün trigeminal gangliyonlara yerleşmesi sonucunda sekonder keratit, blefarit, keratokonjunktivit gibi **rekürrent göz enfeksiyonları** gelişebilir. Yanlışlıkla kortikosteroid kullanılan olgularda **dalgalı kenarlı** ülserler ve körlük gelişir. **Rekürrent genital herpeste** primer olgulardan daha silik, az şiddette tablolar birkaç kez tekrarlayabilir. Kadınlarda erkeklere göre daha şiddetli belirtiler verir. Genital rekürrensler bazı olgularda **Mollaret menenjiti** ile birlikte seyreder.

EN SIK GÖRÜLEN HSV-1 ENFEKSİYONLARI
- ✓ **Primer enfeksiyon:** Jinjivostomatit ve farenjit
- ✓ **Sekonder enfeksiyon:** Herpes labialis

➢ **Virüs kültürü**, HSV enfeksiyonlarının tanısında **altın standarttır**. Merkez sinir sistemi enfeksiyonlarının tanısında seçilecek ilk yöntem, **BOS'ta viral DNA'ya yönelik PCR tekniğidir**. Vezikülden yapılan **Tzanck** testinde **Giemsa** veya **Wright** boyaması ile asidofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri **(Cowdry A)** ve sinsityal formasyon araştırılabilir.

➢ **Egzama herpetikum, ensefalit ve dissemine enfeksiyonların** tedavisinde parenteral asiklovir kullanılır. **Jinjivostomatit, herpes labialis, herpes gladiatorum, herpetik whitlow, genital herpesin** tedavisinde oral asiklovir, valasiklovir veya famsiklovir verilebilir. **Diğer cilt, oküler ve mukoza enfeksiyonlarında** topikal olarak **asiklovir, pensiklovir, dokosanol** ya da **idoksuridin**; **genital enfeksiyonun süpresyonunda** da **oral** asiklovir kullanılır. Dirençli suş enfeksiyonlarında **foskarnet** veya **sidofovir** kullanılır.

• **Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonları:**

➢ HPV, 150'den fazla serotipi tanımlanmış olan çıplak bir DNA virüsüdür.

➢ Virüs, enfekte cilt ve mukozalarla temas (cinsel temas, doğum) sonucunda bulaşır. **Matür skuamöz epitel hücrelerini enfekte edemez**. Hedef hücreler, serotipine göre değişmek üzere, epidermis bazal membranı, **bazal skuamöz kök hücreleri** ve mukozal skuamöz epiteldir. Virüsün uyarımı ile konak hücrelerde bol **DNA polimeraz** üretilir. Dolayısıyla virüs de kendi genomunu replike ettirir. Bu arada, konak hücre de aşırı çoğalır, erginleşir ve yapısı bozularak **koilosit** görünümünü alır. Enfekte hücreler, çoğalan hücrelerin itmesi sonucunda yüzeye ulaşır. Böylece, virüs de temas ile başka konağa geçme amacına ulaşmış olur.

➢ **Cilt enfeksiyonu** sonucunda **siğiller**, **mukoza enfeksiyonu** sonucunda oral, genital veya konjunktival **papillomlar** oluşur.

☑ Virüsün 16 ve 18 serotiplerinde onkojeniteden sorumlu viral genler: **E5, E6 ve E7** genleridir. Ürettiği **E5 proteini**, epidermal çoğalma faktörü reseptörlerinin devamlılığını sağlayarak, hücrenin çoğalma sinyallerine yanıt duyarlılığını artırır. E4 ve E5 proteinleri enfekte hücrede **perinükleer halo** gelişimine (koilositik atipiye) neden olur.

☑ **E6 proteini**, genital epitel hücrelerindeki **p53'e** bağlanarak parçalanmasına neden olur. Konak hücre immortalize olur. Prekanseröz **servikal displazi ve serviks kanserine** neden olur. **E7 proteini**, **retinoblastom proteinine (p105RB)** bağlanır ve inaktivasyonuna neden olur. Dolayısıyla, kontrolsüz bölünmeyi önleme yeteneğini kaybetmiş olan hücrelerde

Klinik Bilimler 200. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 540

☑ **Oral kavite ve larinks siğilleri ve tümörleri:** Serotip 6 ve 11 tarafından oluşturulur. Bu bölgenin en sık iyi huylu epitelyal tümörleridir. **Radyoterapi ile tedavi "edilmedikçe" kanserleşmez**. Genital siğili bulunan anneden yenidoğanda **jüvenil larinks papillomları** gelişebilir. Oral seks sonucunda kanserojen kökenler, özellikle de serotip 16 ve 18 bulaşabilir ve **oral kavite kanserlerine** yol açabilir.

☑ **Serviks, vulva ve penis siğilleri:** Serotip 6 ve 11 tarafından oluşturulan tekil **(kondiloma aküminatum)** ya da çoğul **(kondilomata aküminata)** papillomlardır. **En sık görülen cinsel temas ile bulaşan hastalık (CTBH)'tır**. Diğer CTBH'lerin tersine, kadından erkeğe bulaş daha fazladır. Erkekler çoğunlukla taşıyıcı pozisyonundadır. Genital siğillerin kanserleşme olasılığı çok düşüktür.

☑ **Genital kanserler:** Sıklıkla serotip **16** ve **18**, ayrıca da serotip 31, 33, 35, 39, 45, 52 ve 58 enfeksiyonlarından sonra **serviks kanseri** gelişim riski söz konusudur. Nadiren serviksten başka vajina, vulva, penis ve anüste de kanser gelişimine rastlanabilir.

☑ Serviksinde **serotip 16** bulunduran kadınlarda çoğunlukla **gözle görülebilir bir lezyon bulunmaz**. Patoloji bölgesi ancak kolposkopiyle ayırt edilebilir.

☑ Genital kanserler için en önemli risk faktörleri; HIV enfeksiyonu, immün sistemi baskılayan diğer nedenler ve poligamik yaşam tarzıdır.

➢ **HPV kültürde üretilemez**. Tanısı; **inspeksiyon, biyopsi** ve **moleküler araştırmalarla** koyulur. Perinükleer halo gelişimi **(koilositoz)**, alınan servikal sürüntülerin **Papanicolaou boyası** ile boyanması (Pap smear) sonucunda saptanır. **21 yaşından itibaren** her üç yılda bir periyodik tarama yapılır. Taramada yüksek risk bulguları elde edilmişse kolposkopi uygulanır. En önemli problem, smear incelemesi normal olan seksüel aktif bireylerin %15-20'sinde HPV DNA'nın saptanıyor olmasıdır. Bu nedenle, **30 yaşından itibaren** smear taramasına, beş yılda bir **HPV DNA araştırmasının** eklenmesi önerilmektedir. Materyalden **polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)** veya **in situ DNA hibridizasyonu** ile viral DNA saptanması ve serotip tayini çok kullanışlı yöntemlerdir.

➢ **Genital siğillerin tedavisinde**; topikal podofilin, triklorasetik asit, imikuimod krem, kriyoterapi, elektrokoter, lazer, lezyon içine IFN uygulaması veya gereğinde cerrahi eksizyon kullanılır. **Cilt siğillerine** ise kriyoterapi, koterizasyon veya podofilin uygulanabilir.

➢ Virüsün L1 kapsid antijenlerinden hazırlanan rekombinant dörtlü (serotip 6, 11, 16 ve 18) ve dokuzlu (serotip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58) aşıları vardır.

☑ Aşılamanın yaş aralığı kız çocukları/kadınlar için **9-26 (CDC'ye göre 9-45) yaşlardır**. İdeal aşılama zamanı, cinsel aktif yaşa gelinmeden önce, **11-12. yaşlardır**. Aşı, 15 yaştan önce 2 doz (0 ve 6/12. aylarda), sonraki yaşlarda 3 doz (0-2-6. aylarda) uygulanır. **Erkeklere de 9-15 yaş arası HPV4** uygulanması önerilir.

☑ Kondom kullanımı da önemli bir korunma yöntemidir.

☑ Yaralanma enfeksiyonları Tablo-40'ta özetlenmiştir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200.Aşağıdakilerden hangisi human papilloma virusun (HPV) kanser açısından yüksek riskli tiplerinden biri değildir?

A) Tip 6
B) Tip 16
C) Tip 18
D) Tip 31
E) Tip 33

Doğru Cevap:A

(KLİNİK KORELASYON)

- Bulaşma derideki **mikro-defektli bölgelerden** olur. **Kontamine** yüzey ve eşyalarla, **doğum sırasında** doğum kanalından ve **cinsel ilişki** ile bulaşabilir. Bunun dışında halka açık **duşlar, havuzlar, eğlence** ve **spor araçlarından** da bulaşır. Et ve **balık işleyicilerinde** el siğillerine yatkınlık vardır.
- Enfekte kişiyle tek bir cinsel temasla bulaş riski % **60**'tır ve enfekte kişiler genellikle **asemptomatiktir.**
- En fazla **bulaşan** serotipler **6** ve **11**, en sık **kanser** yapanlar ise **16** (% 60) ve **18** (% 15)'dir.
- Tüm dünyada cinsel ilişkiyle en fazla bulaşan viral enfeksiyondur. Servikal **skuamöz kanserin** de en sık etkeni HPV'dür.

- İnkübasyon dönemi bir kaç ay ile 1-2 yıl arasında değişir.
- **Deri ve mukozalarda** lokalize enfeksiyon yapar. **Viremi yapmaz**
- Enfekte olmuş yassı epitel hücrelerinde, **perinükleer sitoplazmik vakuoller** oluşur. Bu vakuollü hücrelere **koilosit** denir.
- Selim ve habis tümöral lezyonlara neden olur. Servikste **intraepiteliyal neoplazi** (CIN) ve **invazif serviks kanserine** neden olur.

Klinik tablolar

- **Deri siğilleri: En sık** yaptığı lezyondur ve genelde kendiliğinden iyileşme eğilimindedir. **Tip 1'den tip 4'e kadar olan tipler** neden olur.
- **Kondiloma aküminatum: Anogenital bölgede** gelişen siğillere verilen isimdir. Bu tablodan **tip 6 ve 11** sorumludur. **Cinsel ilişki** ile bulaşan **en sık** viral hastalıktır. Tip 6 ve 11 ayrıca **epidermoid kist,** konjunktival papillomlar, **laringeal papillomlar,** rekürren **respiratuvar papillomatozis** gibi tablolara da neden olabilir. Genital kondilomu olan anneden doğum sırasında HPV'nin geçmesi ile yenidoğanda solunum yolu papillomu (laringeal papillom) gelişir.



Klinik Bilimler 200. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 198

- **Serviks kanseri: HPV tip 16 (en karsinojen)** ve **18** ile ilişkili bulunmuştur. AIDS gibi immün süprese edici faktörler kanser gelişimini kolaylaştırır. HPV'nin 16, 18, 31 ve 33 serotipleri servikal skuamöz kansere öncülük eden displazi, servikal intraepiteliyal neoplazi (CIN) ve primer kondilom lezyonlarından izole edilmiş onkojenik potansiyeli olan serotiplerdir. İmmun sistemi normal kadınlarda servikal epitel hücrelerine yerleşen HPV'lerin çoğu immun sistem aracılığı ile temizlenir. Serviks kanseri dışında orofarengeal kanser, vulva, vajen, anal ve penis kanserine de neden olabilir.
- **Epidermodisplazia verrüsiformis:** Deride yaygın ve uzun süreler izlenen siğil öbekleridir. Konjenital veya HIV enfeksiyonu gibi edinsel **T hücre yetmezliği** olanlarda, **HPV'ye karşı duyarlılık artışı** söz konusudur. Derinin **güneş gören** bölgelerinde **malign** dönüşümlere **(skuamoz hücreli Ca)** rastlanabilir (HPV 5 ve 8).

Papillomavirüsün neden olduğu hastalıklar

- Deri siğilleri
- Anogenital siğil
- Laringeal papillom
- Epidermodysplasia verruciformis iyi huylu lezyonlar
- Epidermodysplasia verruciformis skuamoz hücreli karsinom
- Periungual skuamoz hücreli karsinom
- Oral fokal epitelyal hiperplazi
- Skuamoz hücreli karsinom (tonsil)
- Anogenital intraepitelyal neoplazi
- Skuamoz hücreli karsinom (sıklıkla serviks)
- Adenokarsinom (serviks) Tip 16 ve 18
- Orofarengeal kanser

Tanı

- **İnsitu hibridizasyon** (hücre içinde nükleik asit gösterme), Southern blot hibridizasyon veya **PCR** ile virüsün DNA'sı gösterilir.
- **Sitolojik** olarak **Papanicolau** yaymasında (Pap-smear) tipik perinükleer vaukollü ve nükleer genişleme gösteren yassı epitel hücreleri **(koilositler)** görülür.
- Tanıda **hücre kültürü** ve **serolojinin yeri yoktur.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200.Aşağıdakilerden hangisi human papilloma virusun (HPV) kanser açısından yüksek riskli tiplerinden biri değildir?

A) Tip 6
B) Tip 16
C) Tip 18
D) Tip 31
E) Tip 33

Doğru Cevap:A

DERİNİN VİRAL HASTALIKLARI

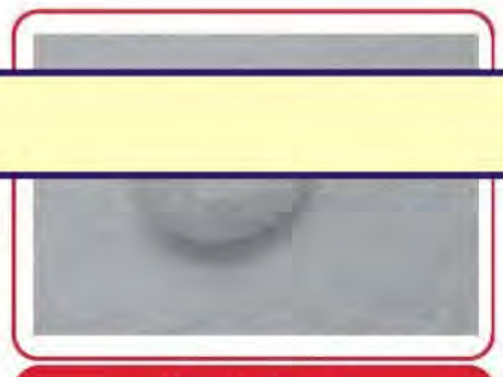
Herpes Zoster (Zona, Gece Yaniği):

- Spinal sinir gangliyonlarında latent kalan Varicella zoster virüs enfeksiyonu ile oluşur.
- Trigeminal sinir gangliyonunun tutulumu en sık görülen formdur.
- Hastadan hastaya bulaşmaz.
- Spinal gangliyonun dermatomunda oluşan ağrılı veziküloböllöz lezyonlarla karakterizedir.
- Hızlı tanısında **TZANCK testi** **TUSX2** kullanılır.

Su çiçeği ve çiçeğin ortak özelliği papüloveziküler döküntü

Molluscum Contagiosum:

- Etken **Poksvirüstür.**TUSX2**



M. contagiosum

Klinik Bilimler 200. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 114

Verrü (Wart – Siğil)

- **Etken HPV'dir.** (özellikle tip 6-11) Bulaşma direkt **kontakt** yoluyladır. Sıklıkla 6 ay – 2 yıl içinde kendiliğinden geçer.
- Birkaç tipi vardır; en sık görülen tipi **verrüka vulgaristir.** Sıklıkla elin dorsal yüzünde görülür. Bunun dışında **verrüka plana** ise sıklıkla yüz ve el sırtında görülür. **Verrüka plantaris** ve **verrüka palmaris** ise avuç içi ve ayak tabanında görülen büyük (1-2 cm) lezyonlardır.
- **Kondüloma aküminata** penis, kadın genital, üretra ve perianal bölgede izlenir.
- Hepsinde tipik histoloji papillomatöz epidermal hiperplazi ve **koilositozdur** (perinükleer yerleşimli sitoplazmik halolar).

CİNSEL YOL İLE BULAŞAN HASTALIKLAR

Sifiliz

- Etken **Treponema pallidum'dur.**
- İnkübasyon süresi ortalama 21 gündür.
- İlk bulgu ağrısız bir papüldür **(şankr).**

Akkiz Sifiliz:

Primer Sifiliz:

- ✓ Şankr çıktıktan 10 gün sonra LAP oluşur.
- ✓ Sifiliz serolojik testleri şankrdan 15 gün sonra pozitifleşir.
- ✓ Bu evreye seronegatif dönem denir.
- ✓ Şankr ve LAP kendiliğinden 1-2 ay içinde geçer.

Sekonder Sifiliz:

- ✓ Primerden 2 ay sonra oluşur.
- ✓ Bulaştırıcılığın en yüksek olduğu evredir.
- ✓ Gribal enfeksiyon, jeneralize LAP, makül, papül ve püstüller görülebilir.
- ✓ Makülopapüler lezyonlar genelikle gövde ve ektremitelerde yerleşir. **El içi ve ayak tabanı** tutulumu karakteristiktir.
- ✓ Papüler yerleşim yerlerine göre adlandırılırlar.
- ✓ Genital (labia-testis) bölgedekilere papül eroziv, dudak-göz kenarındakilere köşe papülleri, alında saçlı deri kenarındakilere corona veneris denir.
- ✓ Büyük papüllere (perianal) **kondiloma lata** denir.

Latent Sifiliz:

- ✓ Belirti yoktur. 3-5 yıl devam eder.
- ✓ Seroloji (+)'tir.

Tersiyer Sifiliz:

- ✓ Bulaşıcı değildir. Lezyonlarda T.pallidum bulunmaz.
- ✓ **Gom'lar** oluşur. En sık tibia ön yüzünde görülür.
- ✓ Sonuçta tüm vücudu tutabilir, nörosifiliz görülebilir.
- ✓ Semer burun ve tabes dorsalis'e neden olabilir.

Tedavi:

- ✓ **Penisilin,** seftriakson
- ✓ Kültürü yapılamaz.
- ✓ **VDRL-RPR** tanıda kullanılır.

Basit bir çıkarımla rahatlıkla yapılabilecek bir soru. Notumuzda HPV tip **6 ve 11'in verrü/kondiloma aküminata gibi benign lezyonlarla ilişkili olduğu**, buna karşılık serviks kanseri ile en fazla ilişkili tiplerin **HPV 16 ve 18** olduğu belirtilmektedir. Bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde, **HPV tip 6'nın kanser açısından yüksek riskli grupta yer almadığı** sonucuna rahatlıkla ulaşılabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200.Aşağıdakilerden hangisi human papilloma virusun (HPV) kanser açısından yüksek riskli tiplerinden biri değildir?

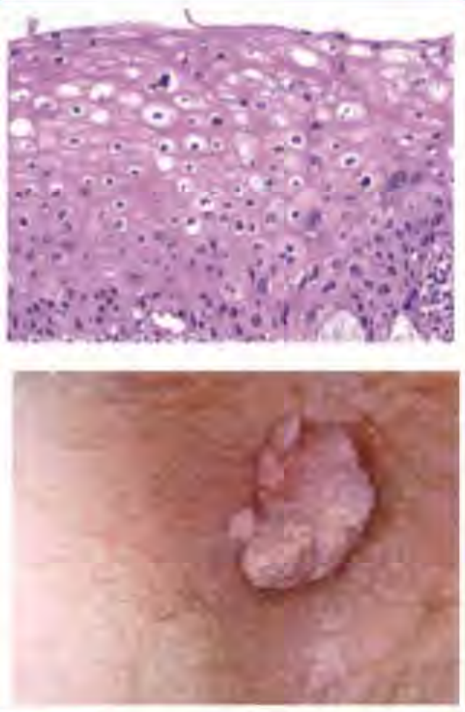
A) Tip 6
B) Tip 16
C) Tip 18
D) Tip 31
E) Tip 33

Doğru Cevap:A

Klinik Bilimler 200. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 336

Kondiloma Aküminata

- **Düşük riskli HPV'ler;** özellikle **HPV tip 6** ve **11'in** neden olduğu **genital siğillerdir.**
- Vulva, perineal ve perianal bölgenin yanı sıra vajen ve nadiren servikste tek veya sıklıkla **multifokal lezyonlar** izlenir.
- **Histolojik olarak** kalınlaşmış skuamöz epitelden oluşan papiller ekzofitik lezyonlardır. Skuamöz epitel hücreleri büyümüş, düzensiz sınırlı büyük hiperkromatik çekirdekli ve **perinükleer halo (boşluk)** ile karakterize **koilositik atipi** içerirler.
- HPV ile enfeksiyonun göstergesi **koilosittir**. HPV, **E5** proteini ile bu değişime neden olur.
- Kondiloma akümünata **prekanseröz değildir.**



Kondiloma Aküminata ve Koilosit

Kondiloma Lata

- Etken **T.pallidum'dur** (sifiliz).
- **2. evrede** oluşan lezyondur.

Fibroepitelyal Polip (skin-tag) ve Skuamöz Papillomlar:

- Nedenleri bilinmemektedir, enfeksiyöz orijinli değildirler.
- Skuamöz papillomlar **non-keratinize** skuamöz epitel ile döşelidir.

Skuamöz Neoplastik Lezyonlar

VİN-Vulvar Karsinom

- Çoğunlukla **60 yaş üstünde** görülür ve en sık **skuamöz hücreli karsinomdur**.
- Adenokarsinom, melanom, bazal hücreli karsinom da olabilir.
- 2 subtipi vardır:
- **Bazaloid ve siğilimsi kanser (%30)**
  - **HPV tip 16** gibi **yüksek riskli HPV'lerle** ilişkilidir.
  - Prekürsör lezyonu **klasik VİN'dir.** Klasik VIN, HPV'ye bağlı **genç** yaşlarda meydana gelir. Risk faktörleri servikal intraepitelyal lezyon (SIL) ile aynıdır. (Erken cinsel ilişki, multiple partner öyküsü, birden fazla cinsel partneri olan erkek partner)
  - Vulvar SCC'lerin **%30'nu** oluştururlar ve **daha genç** kadınlarda (ort 60 yaş) meydana gelirler.
  - VİN sıklıkla **multisentriktir** ve olguların %10-30'unda beraberinde vajinal veya servikal HPV ilişkili lezyonlar bulunur. Özellikle gençlerde VİN gerileyebilir. Yaşlılarda ve immünsüpreselerde kansere ilerleme riski fazladır.
  - **Klasik VİN lezyonları** epidermal kalınlaşma, nükleer atipi, mitoz sıklığında artış ve hücresel matürasyon kaybı ile karakterizedir. Buradan gelişen invaziv SCC'ler **ekzofitik** veya **merkezi ülsere kabarık lezyonlar** şeklinde olabilir.
- **Keratinize skuamöz hücreli kanser (%70)**
  - **HPV ile ilişkisi olmayan,** daha **yaşlı kadınlarda** (ort 75 yaş) görülür. **P53 mutasyonu** görülebilir.
  - Uzun süreli **liken sklerozu veya skuamöz hücre hiperplazisi** olan kadınlarda gelişir.
  - HPV negatif vulva tümörleri sıklıkla unifokal ve tipik olarak iyi diferansiye keratinize skuamöz hücreli karsinom tipindedir.
  - Differansiye VİN-VİN simplex zemininden gelişir (Bu tip VİN **sadece bazal tabakada atipi** ve normal skuamöz diferansiyasyon içerir). **(Diferansiye VIN eozinofilik)** Bu alanların ortalarında keratin incileri görülebilir.
  - Bu alanların ortalarında **keratin incileri** görülebilir.
- İlk olarak **bölgesel lenf nodlarına** (inguinal, iliak, periaortik ve pelvik) yayılır. Hematojen yolla **akciğer, karaciğer ve diğer organlara** metastaz yapar. Prognozda en önemli faktör **tümörün evresidir.**

İşte referans denilen şey budur… Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz…