Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

1. Otuz yedi yaşındaki hasta el parmaklarında uyuşma şikâyetiyle başvuruyor. Avuç içinin orta kısmında duyu kusuru görülmeyen hastaya karpal tünel sendromu tanısı konuluyor.
Bu hastada duyu kusuru oluşmaması aşağıdakilerden hangisinin etkilenmemesi ile açıklanabilir?

A) Ramus palmaris
B) Rami musculares
C) Nervi digitales palmares communis
D) Nervi digitales palmares proprii
E) Nervus interosseus antebrachii anterior

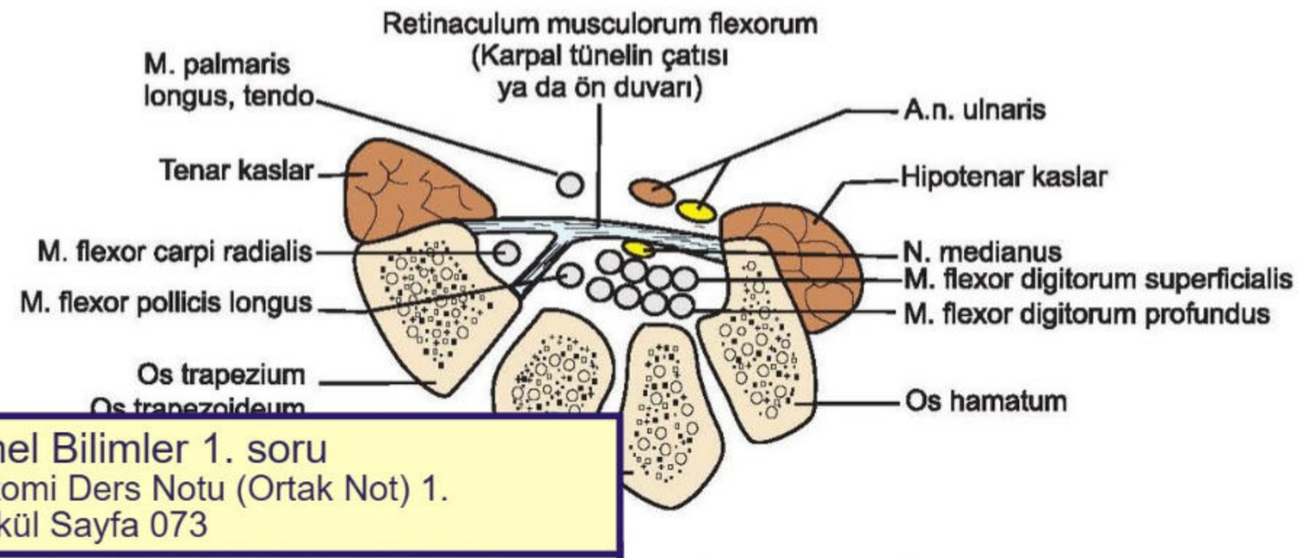
Doğru Cevap:A

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.)

RETINACULUM MUSCULORUM FLEXORUM

- Lateralde os scaphoideum ve os trapezium'a, medialde ise os pisiforme ve os hamatum'a tutunur. Retinaculum musculorum flexorum ile karpal kemikler arasındaki **sulcus carpi, canalis carpi**'ye **(karpal tünele)** dönüştürülür.



Temel Bilimler 1. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 073

Yüzeyelinden (önünden/üzerinden) geçen oluşumlar;

- **M. flexor carpi ulnaris'in tendonu (kısmen)**
- **M. palmaris longus**'un tendonu
- **A. ulnaris**
- **N. ulnaris**

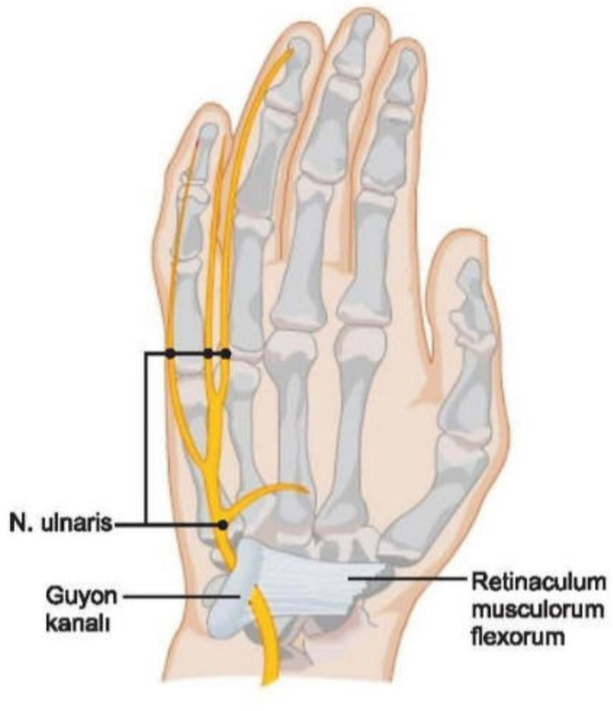
Canalis carpi'den geçen oluşumlar;

- **N. medianus**
- M. flexor digitorum superficialis'in tendonları **(4)**
- M. flexor digitorum profundus'un tendonları **(4)**
- M. flexor pollicis longus'un tendonu **(1)**

Temel Bilimler 1. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 073

Karpal tünel sendromu; n. medianus'un karpal tünelde sıkışması sonucu olan bir tuzak nöropatidir. Elin palmar yüzünde, n. medianus'un dağılım alanında yanıcı veya iğne batması şeklinde ağrı ve tenar kasların fonksiyonlarında zayıflama olur.

Tenar bölge derisinin duyusu sağlamdır (n. medianus'un palmar deri dalı karpal tünelden geçmediği için sıkışmaz).



Canalis ulnaris (Guyon kanalı);

- Os hamatum, os pisiforme, lig. pisohamatum ve retinaculum musculorum flexorum arasındadır.
- Bu kanaldan **n. ulnaris** ile **a. ulnaris** geçer. Ulnar sinir kanalda sıkışabilir ya da kanalı oluşturan kemiklerin kırıklarında yaralanabilir**.**
- N. ulnaris'in derin motor dalı, genellikle çekiç ya da kompresör kullanımı ya da motosiklet gidonu tutulmasına bağlı sıkışabilir (Handlebar palsy, bisikletçi nöropatisi).

İLGİLİ NOTLAR

Önce sorulan palmar deri dalının karpal tünelden geçmediğini yazmışız, sonrasında da sorulan sorunun kökünü yazmışız. Hedefi 12'den vurmak teriminin görsel hali bu olsa gerek

Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

2. Akciğer muayenesi sırasında kullanılan oskültasyon üçgeninin alt kenarı aşağıdakilerden hangisi tarafında oluşturulur?

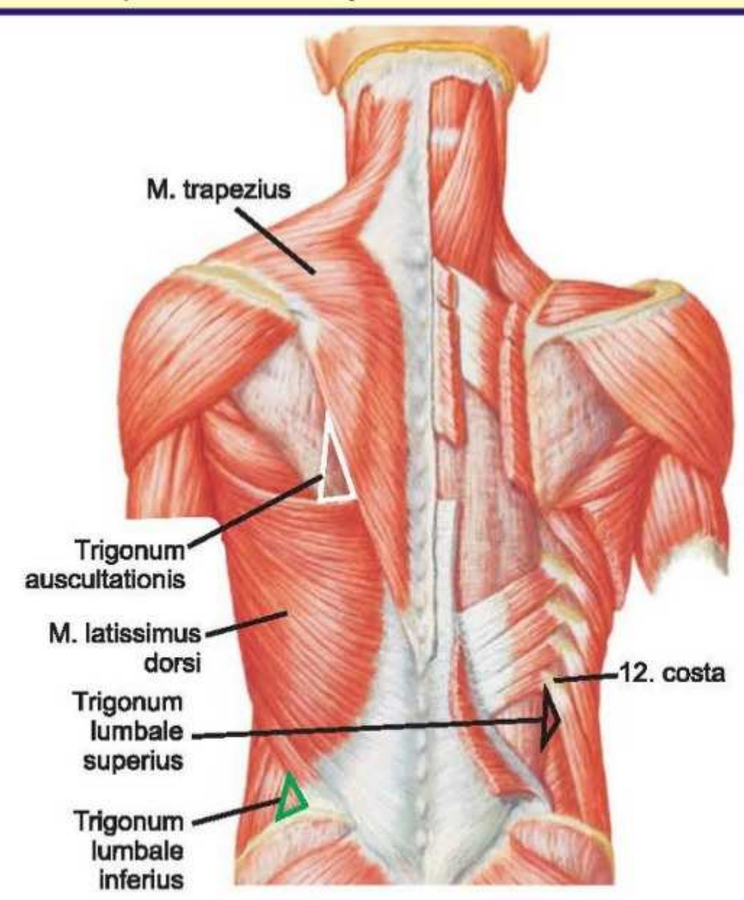
A) Musculus trapezius
B) Musculus latissimus dorsi
C) Musculus serratus posterior superior
D) Musculus serratus posterior inferior
E) Musculus erector spinae

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 2. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 059



TRIGONUM AUSCULTATIONIS (OSKÜLTASYON ÜÇGENİ):

- **Dışta:** Scapula'nın medial kenarı
- **İçte:** M. trapezius'un dış (ön) kenarı
- **Altta:** M. latissimus dorsi'nin üst kenarı
- **Tabanında:** M. rhomboideus major'un bir kısmı altıncı ve yedinci kaburga ile altıncı interkostal boşluk bulunur.
- **Bu üçgenden, akciğer alt loblarının üst segmentlerinin oskültasyonu yapılır.**

TRIGONUM LUMBALE SUPERIUS (GRYNFELT ÜÇGENİ):

- **Üstte:** 12. kosta ve m. serratus posterior inferior
- **İçte:** M. quadratus lumborum (kısmen m. erector spinae)
- **Altta:** M. obliquus internus abdominis
- **Bu üçgenin tabanı m. transversus abdominis'in aponörozu ve fascia transversalis tarafından oluşturulur.**

TRIGONUM LUMBALE INFERIUS (PETIT ÜÇGENİ):

- **Altta:** Crista iliaca
- **İçte:** M. latissimus dorsi
- **Dışta:** M. obliquus externus abdominis
- **Bu üçgenin tabanında m. obliquus internus abdominis bulunur.**

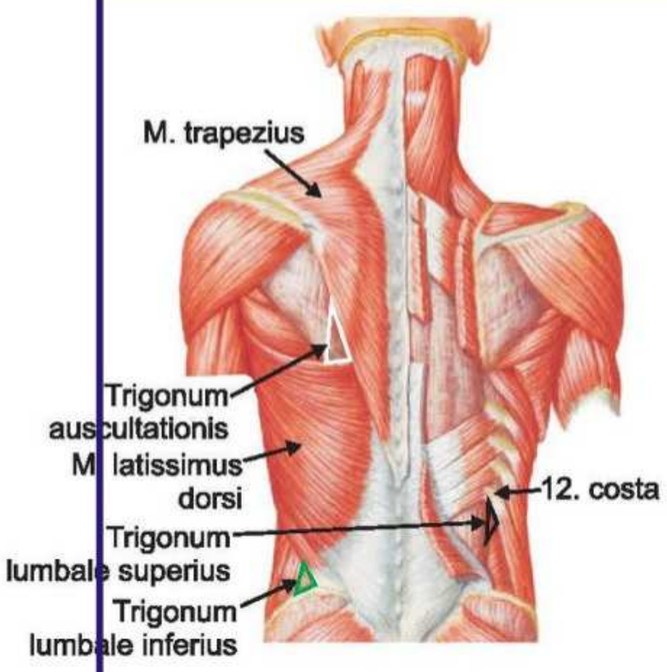
Son iki üçgenden nadiren retroperitoneal yapıların fıtıklaşmaları (lumbal fıtıklar) gelişebilir.

İLGİLİ NOTLAR

İsterseniz resme bakın, isterseniz hemen altındaki kutuyu okuyun. Sorunun tam ve net cevabı bir arada

84

Temel Bilimler 2. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 084



OSKÜLTASYON ÜÇGENİ

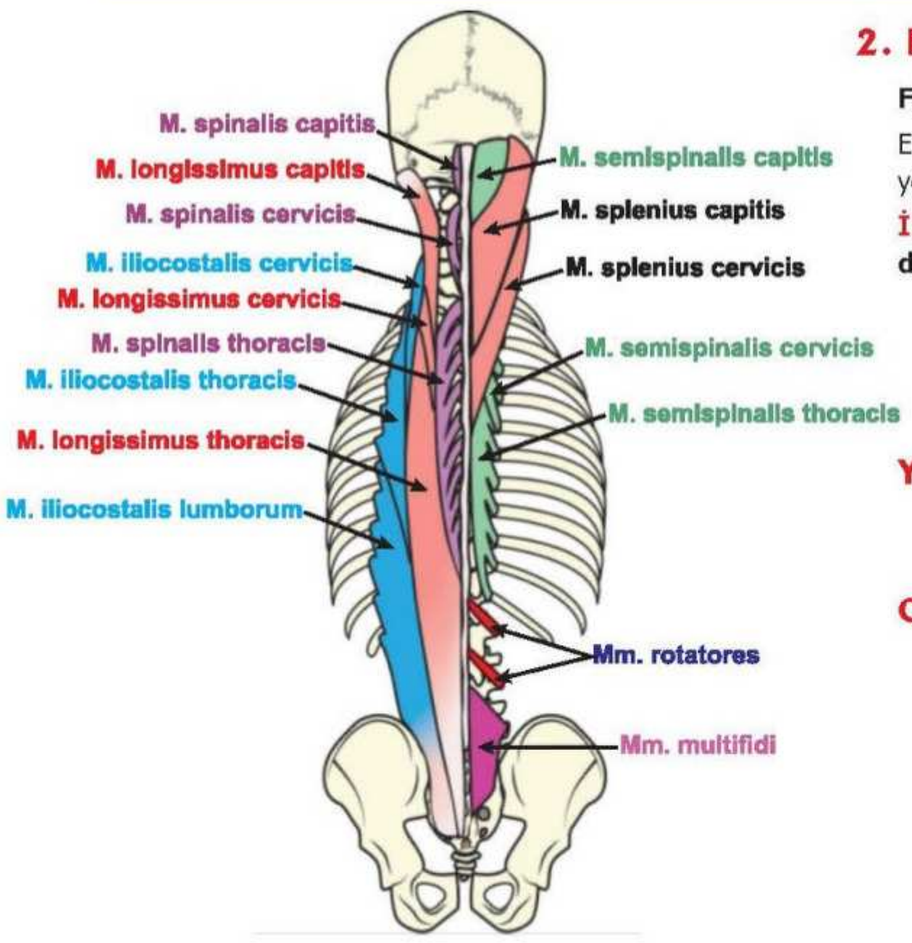
Sınırları: M. latissimus dorsi, m. trapezius ve scapula

TRIGONUM LUMBALE INFERIOR (PETİT ÜÇGENİ)

Sınırları: M. latissimus dorsi, m. obliquus externus abdominis ve crista iliaca. Tabanında m. obliquus internus abdominis bulunur

TRIGONUM LUMBALE SUPERIOR (GRYNFELT ÜÇGENİ)

Sınırları: 12.kosta-serratus posterior superior, quadratus lumbarum, obliquus internus abdominis



2. DERİN SIRT KASLARI

Fascia thoracolumbalis ile sarılıdırlar.

Embriyoner dönemde **göç etmezler**, geliştikleri yerde kalırlar (**otokton sırt kasları**).

İnnervasyon: Spinal sinirlerin **ramus dorsalis'lerinden** innerve edilirler

- Yüzeyel tabaka
- Orta tabaka
- Derin tabaka

olarak 3'e ayrılırlar.

Yüzeyel tabaka

- M.splenius capitis
- M.splenius cervicis(colli)

Orta tabaka

- M.erector spina

Columna vertebralisin esas ekstensörü'dür.

3 bölümden oluşur:

1. M.iliocostalis
2. M.longissimus
3. M.spinalis

Derin tabaka

M.transversospinalis olarak bilinirler.

Vertebraların **proc.transversusları ve proc.spinosus arasında uzanırlar.**

Yüzeyel transversospinal kas: M.semispinalis

Orta tabaka transversospinal kas: M.multifidi

Derin tabaka transversospinal kas: M.rotatores

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. Direkt inguinal fıtık ameliyatı planlanan hastada Hesselbach üçgeni (trigonum inguinale) olarak tanımlanan karın ön duvarındaki potansiyel alan hedefleniyor.
Bu hastada tarif edilen üçgen alanın lateralinde yer alan ve ameliyat esnasında dikkat edilmesi gereken yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tractus iliopubicus
B) Arteria epigastrica inferior
C) Arteria obturatoria
D) Nervus femoralis
E) Nervus genitofemoralis

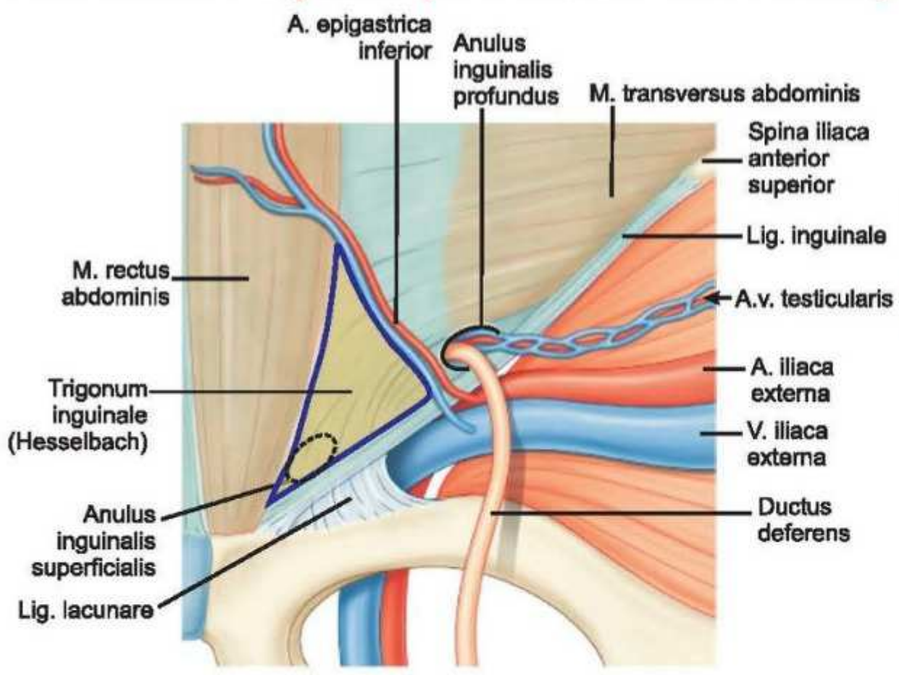
Doğru Cevap:B

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 3. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 099

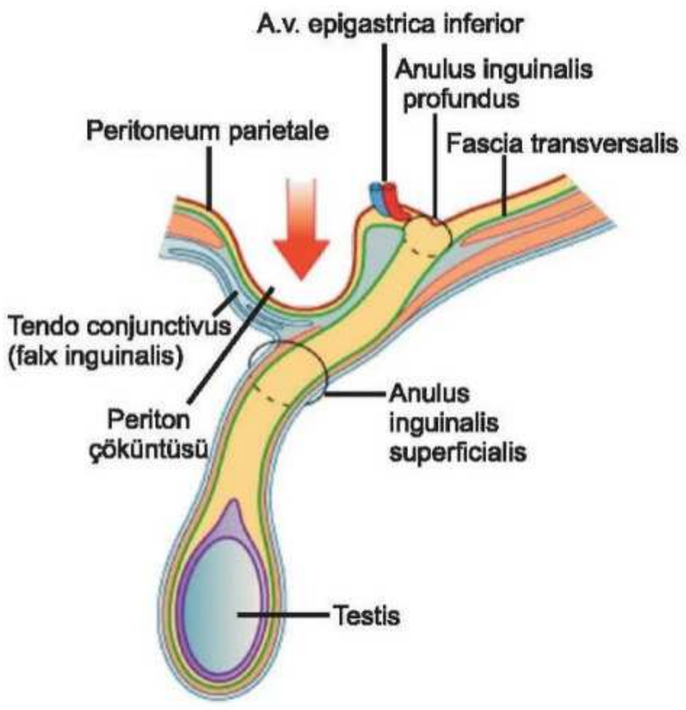
HESSELBACH ÜÇGENİ (TRIGONUM INGUINALE)

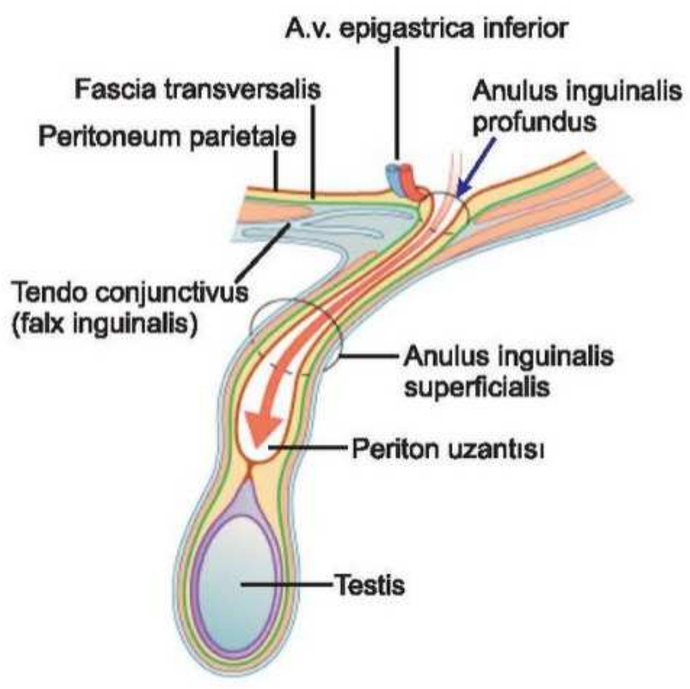


Hesselbach üçgeni (trigonum inguinale) **direkt inguinal fıtıkları**n geliştiği yerdir.

Üçgenin sınırları

- **Altta;** lig. inguinale
- **Dışta;** a.v. epigastrica inferior
- **İçte;** m. rectus abdominis'in dış kenarı (linea semilunaris)





DİREKT İNGUİNAL HERNİ

Hesselbach üçgeni'nden (fossa inguinalis medialis) girer ve anulus inguinalis superficialis'den çıkar.

Fıtık kesesinin içten dışa doğru katmanları;

1. Peritoneum parietale
2. Fascia transversalis

İNDİREKT İNGUİNAL HERNİ

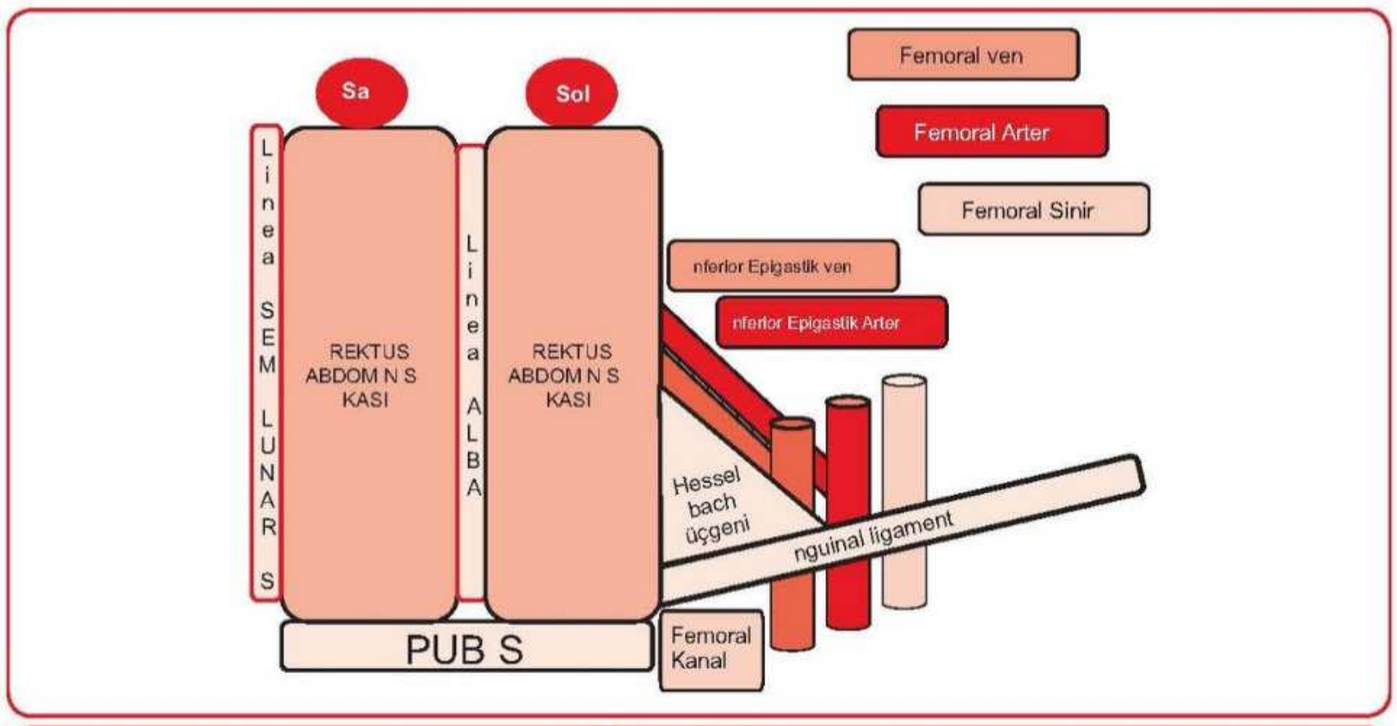
Anulus inguinalis profundus'dan yani a.v. epigastrica inferior'un lateralinden (fossa inguinalis lateralis) girer, kanaldan geçer, anulus inguinalis superficialis'den çıkıp, funiculus spermaticus içinde scrotum'a iner.

Patent processus vaginalis **(PPV)** varlığında oluşur.

Kadınlarda patent processus vaginalis'e **Nuck kanalı** denir.

İLGİLİ NOTLAR

Sorulan bölgenin net bir resmi ve hemen yanında nokta atışı bilgi. Gerek şekil gerekse teorik bilgi, soruyu nasıl da kolaylıkla çözdürüyor öyle değil mi?

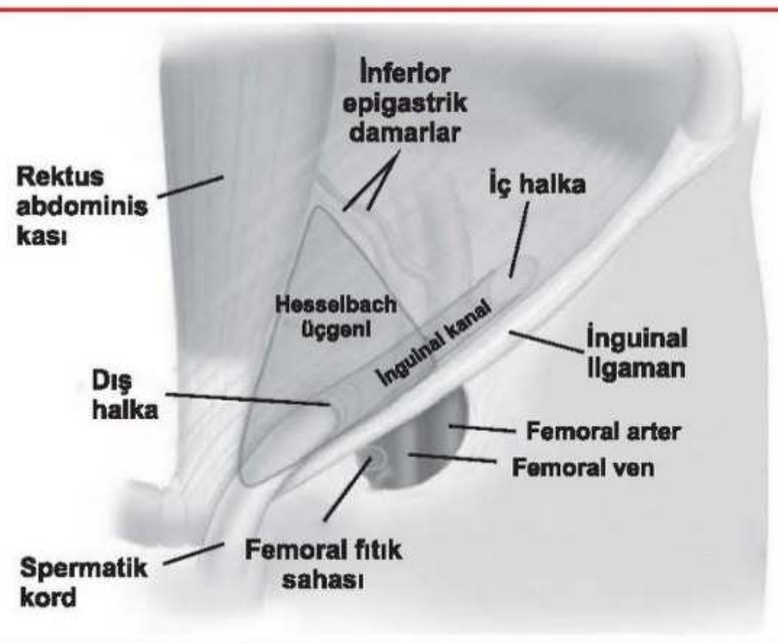


İngunal bölge

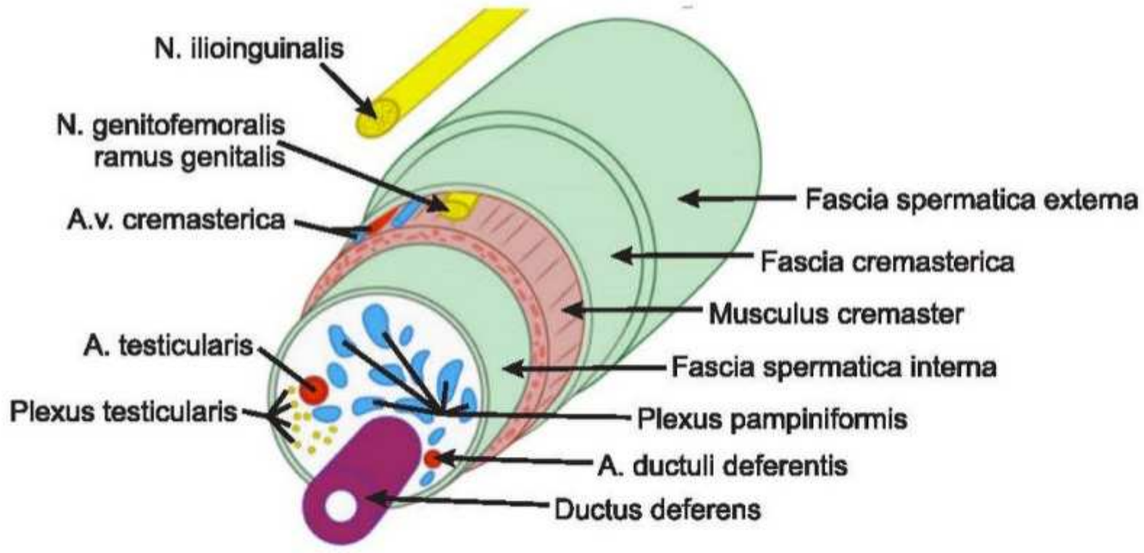
Temel Bilimler 3. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 458

- İçinde **erkekte spermatik kord, kadında ligamentum teres uteri** (round ligaman) vardır.

İnguinal kanal sınırları	
Ön duvar	• **Eksternal oblik kası** aponevrozu
Inferior duvar	• **İnguinal ligaman** (Poupart ligamanı) ve refleksiyonu
Tavan (superior duvar)	• İnternal oblik ve transversus abdominis kas ve aponevrozları (**conjoined tendon**)
Posterior duvar	• **Transvers fasya** ve transversus abdominis aponevrozu



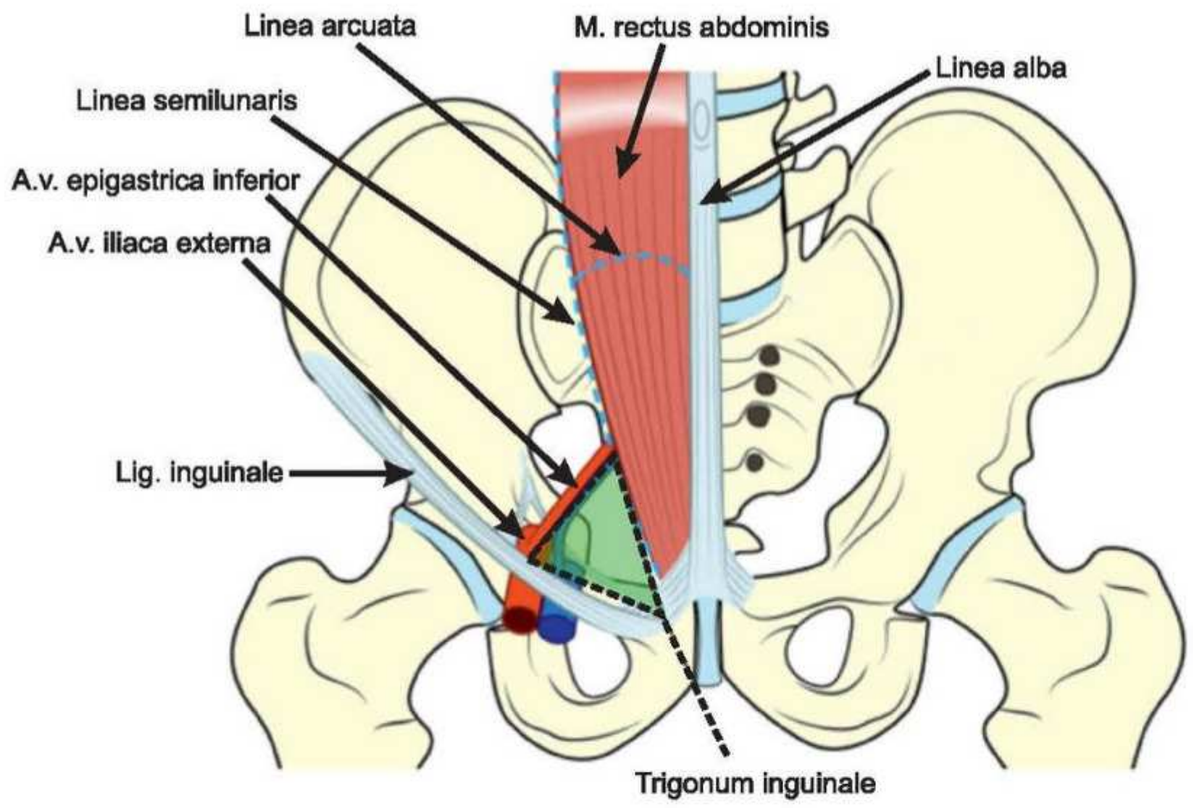
İnguinal anatomi



Fascia spermatica externa – M.obliquus externus abdominis

Temel Bilimler 3. soru

Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 092



TRIGONUM INGUINALE (HESELBACH ÜÇGENİ):

Direkt inguinal hernilerin geliştiği nispeten **zayıf bir bölgedir.**

Üçgenin oluştuğu yerde **fossa inguinalis medialis** denilen bir çukurluk vardır.

Sınırları:

- **İç yan:** M. rectus abdominis'in lateral kenarı (linea semilunaris)
- **Dış yan:** A. v. epigastrica inferiores (plica umblicalis lateralis)
- **Taban:** Lig. inguinale (poupart)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

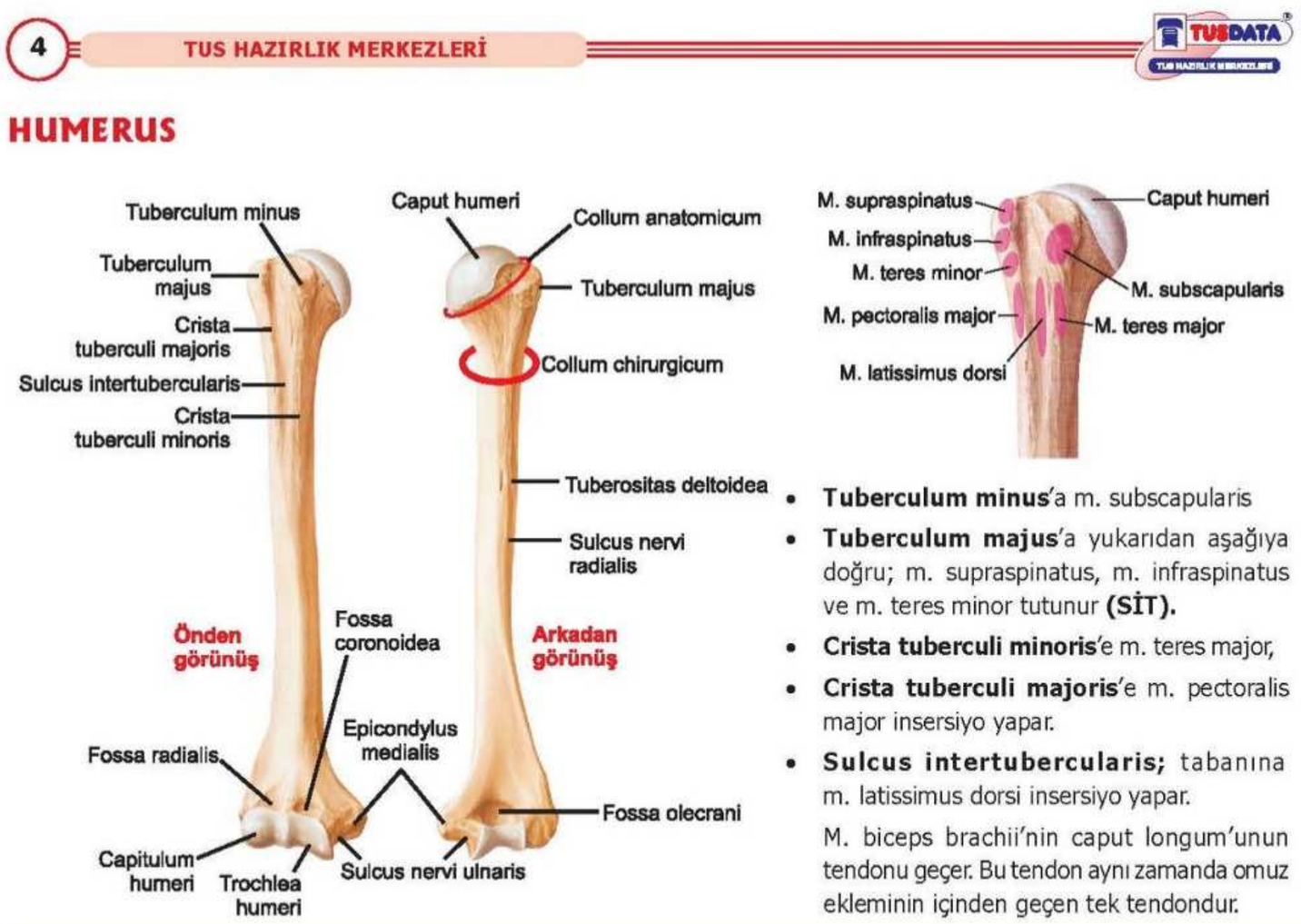
4. Otuz iki yaşındaki erkek hasta kolundaki kırık nedeniyle acil servise getiriliyor. Humerus gövdesinde stabil olmayan, parçalı ve deplase kırık tespit ediliyor. El bileği ve parmak ekstansiyonları güçsüz olan hastanın ön kol ekstansör yüzeyinde duyu kaybı tespit ediliyor. Fizik muayenesinde ve görüntülenmesinde humerus gövde kırığına hematomun da eşlik ettiği belirleniyor.
Bu hastada gelişen hematomun aşağıdakilerden hangisinin yaralanması sonucu oluşması <u>en olasıdır</u>?

A) Vena cephalica
B) Arteria brachialis
C) Arteria collateralis ulnaris superior
D) Arteria profunda brachii
E) Arteria circumflexa humeri posterior

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.)



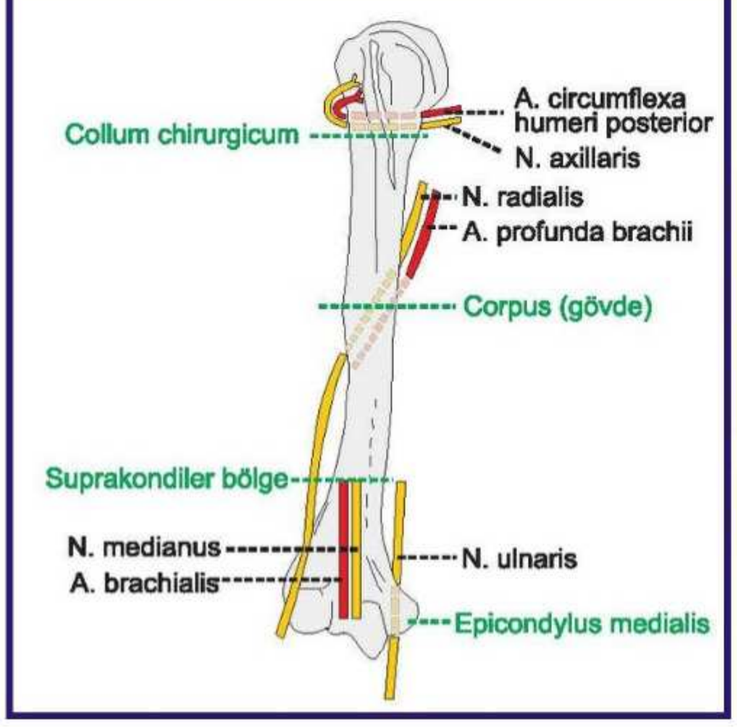
- **Tuberculum minus**'a m. subscapularis
- **Tuberculum majus**'a yukarıdan aşağıya doğru; m. supraspinatus, m. infraspinatus ve m. teres minor tutunur **(SİT).**
- **Crista tuberculi minoris**'e m. teres major,
- **Crista tuberculi majoris**'e m. pectoralis major insersiyo yapar.
- **Sulcus intertubercularis;** tabanına m. latissimus dorsi insersiyo yapar.

  M. biceps brachii'nin caput longum'unun tendonu geçer. Bu tendon aynı zamanda omuz ekleminin içinden geçen tek tendondur.

Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 004

- **Sulcus nervi radialis;** gövdenin arka yüzündeki bu olukta, **n. radialis** ile **a. profunda brachii (a. brachialis'in dalı)** seyreder.

Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 004



ındaki bu oluktan, **n. ulnaris** geçer.

chialis ve en sık olarak **n. medianus** yaralanabilir.

Volkmann'ın iskemik kontraktürü; en sık nedeni humerus'un suprakondiler kırıklarıdır. **A. brachialis** ve/veya **n. medianus** yaralanabilir. A. brachialis'in açılması ya da tıkanması, öncelikle ön kolun fleksor kaslarını etkiler. Kaslarda iskemiye bağlı oluşan nekrozu takiben fibrozis ve sonuçta kontraktür gelişir.

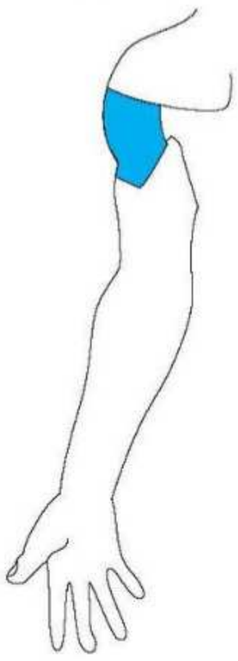
M. pectoralis minor ve m. biceps brachii **humerus'a tutunmaz.**

İLGİLİ NOTLAR

Kitabımızdaki görsel, soruda istenilen bilgiyi "Humerus'a komşu olan nörovasküler yapıları" öyle güzel ifade ediyor ki size sadece doğru yanıtı işaretlemek kalıyor. Ben yazıları okumayı seviyorum derseniz de farklı sayfalarda arteria profunda brachii'nin humerus gövdesinde sulcus nervi radialis'te ilerlediği defalarca yazılı.

III- Fasciculus posterior'dan çıkanlar (STAR olarak kodlanabilir)

- **N. subscapularis;** (C_{5-6}) m. teres major'u ve m. subscapularis'i innerve eder.
- **N. thoracodorsalis;** (C_{6-7-8}) m. latissimus dorsi'yi innerve eder.



- **N. axillaris;** (C_{5-6}) fasciculus posterior'un terminal dallarından birisidir.
  - **A.v. circumflexa humeri posterior** ile birlikte **spatium axillare laterale** (humerotrisipital aralık)'den geçer.
  - Collum chirurgicum'u dolanır ve m. deltoideus ile m. teres minor'u uyaran dallarını verir.
  - **N. cutaneus brachii lateralis superior** denilen dalı, kolun üst-dış yüzünü örten derinin duyusunu taşır.

N. axillaris felci:

M. deltoideus atrofisine bağlı **deltoid kabartı** kaybolur.



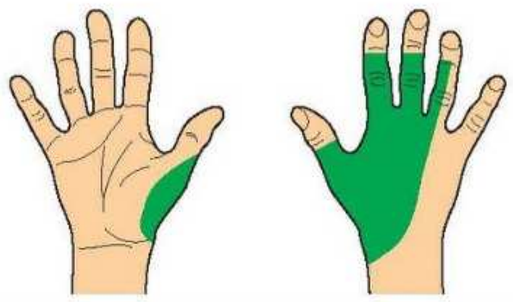
Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 113

- Sulcus nervi radialis'te, **a. profunda brachii** ile birlikte m. triceps brachii'nin lateral ve medial başları arasındadır.
- Kolun distalinde, m. brachialis ile m. brachioradialis arasındaki oluktadır.
- Derin dalı (ramus profundus), **m. supinator**'u deler.
- Derin dalın terminaline, **n. interosseus antebrachii posterior (PIN)** denir.

N. radialis ile uyarılan kaslar için kodlama;

B E S T - A B D A L

- **Abductor pollicis longus**
- **Triceps**
- **Supinator**
- **Ekstansör sözcüğü içeren tüm kaslar**
- **Brachioradialis**



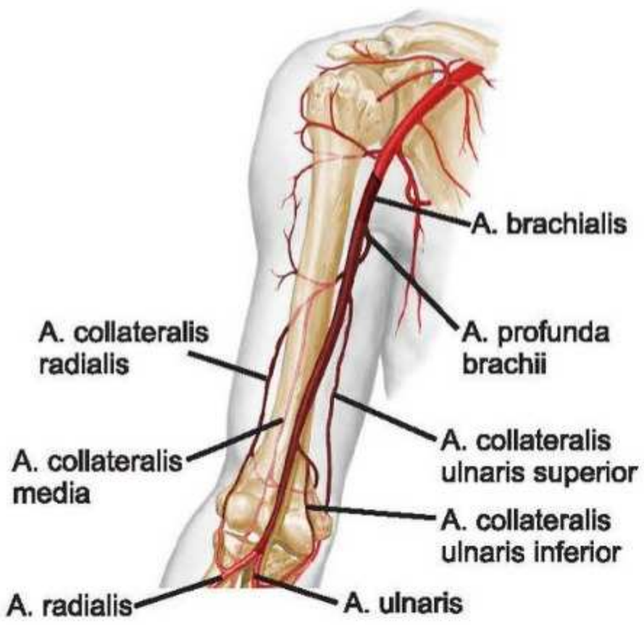
N. radialis felci:

Balayı felci veya **cumartesi gecesi felci** olarak da adlandırılan durumlarda n. radialis genellikle sandalyede uygunsuz oturuş sebebi ve axilla'da uzun süren bası sonucu geçici felce uğrayabilir.

Humerus cisim (corpus) kırıklarında n. radialis yaralanması sıktır. M. triceps brachii hariç tüm innerve ettiği kaslar (ekstansörler) felç olur ve el bileğinde ekstansiyon kaybına bağlı olarak **düşük el deformitesi** görülür. Duyu kaybı el sırtının lateralinde ve ilk üçbuçuk parmaktadır (distal falanksla hariç).



A. BRACHIALIS



- A. axillaris **m. teres major'un alt kenarını** geçince a. brachialis adını alır.
- Kolda **n. medianus**'la birlikte seyreder. Kolun ortalarında, n. medianus'u arkasından çaprazlar ve lateral tarafına geçer.
- **N. medianus**'la birlikte **aponeurosis bicipitalis**'in **(lacertus fibrosus)** altından geçer.
- A. brachialis'in terminal parçası, **fossa cubitalis** içindedir.

Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1.
Fasikül Sayfa 160

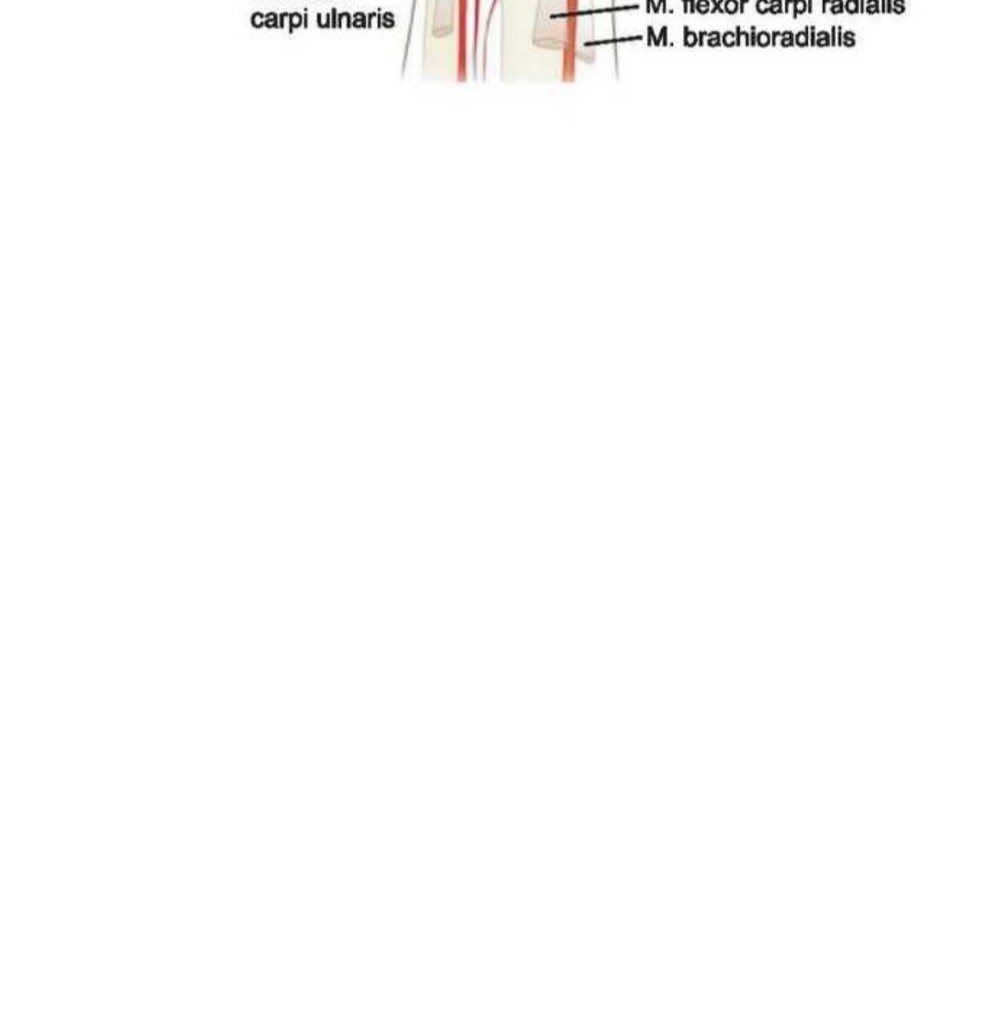
- **A. profunda brachii;** arterin **en büyük** dalıdır. **N. radialis**'le birlikte, sulcus nervi radialis'te seyreder.
- Collum radii seviyesinde, **a. ulnaris** ve **a. radialis** denilen **uç dallarına** ayrılır.

A. RADIALIS

- **M. flexor carpi radialis**'in tendonu ile **m. brachioradialis**'in tendonu arasındadır. Pulsasyonu en iyi burada alınır.
- **Anatomik enfiye çukurunun** tabanında bulunan **os trapezium** ve **os scaphoideum**'un üzerinden geçer.
- **A. princeps pollicis** ve genellikle **a. radialis indicis** a. radialis'in dallarıdır.

A. ULNARIS

- A. brachialis'in daha büyük olan uç dalıdır. Ulnar sinirle birlikte **Guyon kanalından (canalis ulnaris)** geçer.
- **A. interossea communis** önkolda verdiği en önemli dalıdır.



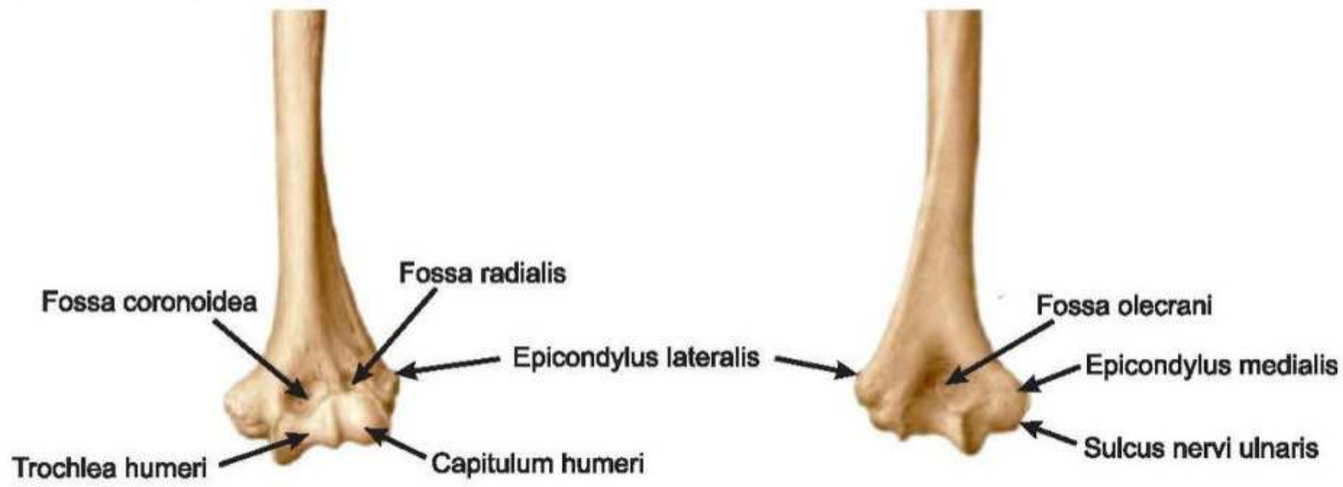
Arcus palmaris superficialis

- Esas olarak **a. ulnaris** oluşturur.
- Arkus'tan aa. digitales palmares communes çıkar. Bu arterler de, aa. digitales palmares propriae'lere ayrılır.
- A. radialis'den gelen ramus palmaris superficialis tamamlar.

Arcus palmaris profundus

- Esas olarak **a. radialis** oluşturur.
- Arkus'tan aa. metacarpales palmares çıkar.
- A. ulnaris'den gelen ramus palmaris profundus tamamlar.

3.Humerus distal uç



Trochlea humeri:

- **Ulna incisura trochlearisi** oturur.

Fossa coronoidea:

- **Ön kol fleksiyonda** iken **ulna processus coronoideus** ile birleşir.

Capitulum humeri:

- **Caput radinin fovea articularisi** oturur.

Fossa radialis:

- **Ön kol fleksiyonda** iken **caput**

Fossa olecrani:

- **Ön kol ekstensiyonda** iken **ulnan olecranonu** oturur.

Epicondylus medialis:

- Fleksör kaslar başlar
- Fleksiyon zorlanması golfçü dirseği (**medial epikondilit**) tablosuna yol açar.

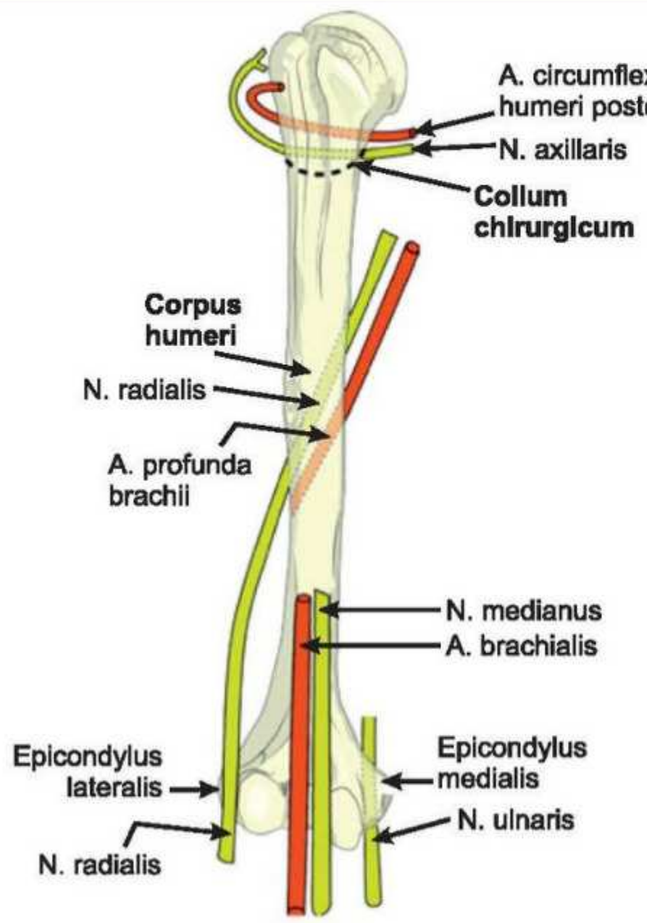
Sulcus nervi ulnaris

- Medial epikondilin arkasında nervus ulnarisin geçtiği oluk.

Epicondylus lateralis

- Ekstansör kaslar başlar.

Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 012



Collum chirurgicum kırıkları:

- A.circumflexa humeri posterior
- N.axillaris

Corpus humeri kırıkları:

- N.radialis
- A.profunda brachia

Suprakondiler kırıklar: (**Volkman iskemik kontraktürü**)

- N.medianus
- A.brachialis

Epicondylus medialis kırıkları:

- N.ulnaris

Epiconylus lateralis kırıkları:

- N.radialis

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Fossa cubiti'nin lateral bölgesinde vena cephalica'ya damar yolu açmak istenirken iğnenin derine batması sonucu hastada sinir hasarı oluştuğu tespit ediliyor.
Bu komplikasyonda aşağıdaki sinirlerden hangisinin etkilenmesi en olasıdır?

A) Nervus cutaneus antebrachii medialis
B) Nervus medianus
C) Nervus radialis
D) Nervus ulnaris
E) Nervus cutaneus brachii medialis

Doğru Cevap:C

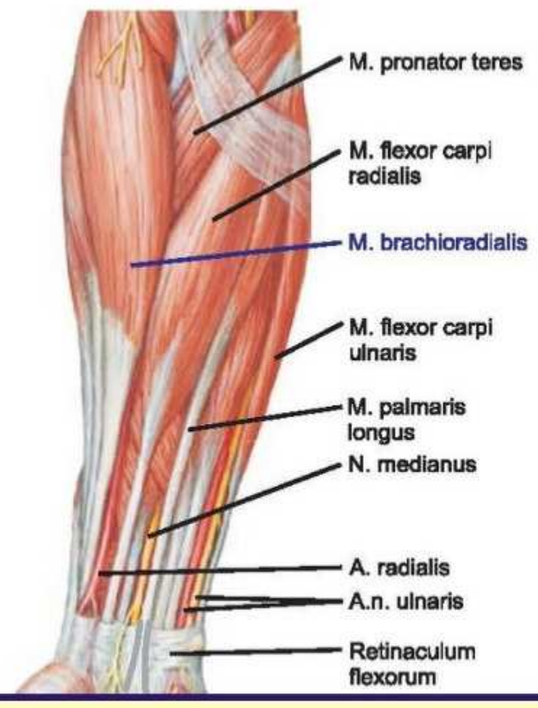
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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.)

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).**

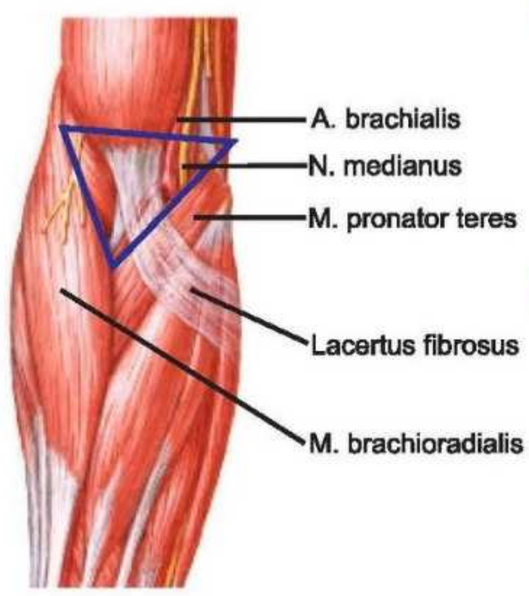
M. FLEXOR CARPI RADIALIS
- Radial nabız oluğu bu kas ile m. brachioradialis'in tendonları arasındadır.

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.**

Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 068

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)
- **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)
- Nodi cubitales (nodi supratrochleares)

- N. ulnaris ve n. musculocutaneus fossa'da yer almaz.
- V. mediana cubiti çukurun çatısında yer alır.

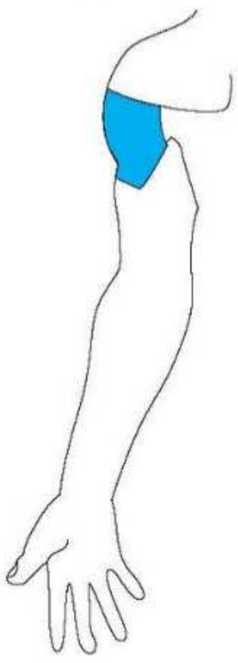
Tenisçi dirseği epicondylus lateralis'den başlayan ekstansör kasların aşırı kullanımına bağlı bölgede ağrı ile karakterize bir durumdur. Tenisçi dirseğine benzer olan **golfçü dirseği** ise epicondylus medialis'den başlayan fleksör kas tendonlarının inflamasyonu ile oluşur.

İLGİLİ NOTLAR

Zaten seçeneklerden sadece 2sinin fossa cubitalis içinde olduğu net bir şekilde yazılmış. Bu bilgiye nervus radialis'in m. brachialis ile m. brachioradialis arasında (yani lateralde) ilerlediği bilgisini ekleyince size sadece seçeneği işaretlemek kalıyor. (LÜTFEN BİR SONRAKİ REFERANSIMIZLA BİRLİKTE İNCELEYİNİZ)

III- Fasciculus posterior'dan çıkanlar (STAR olarak kodlanabilir)

- **N. subscapularis;** (C_{5-6}) m. teres major'u ve m. subscapularis'i innerve eder.
- **N. thoracodorsalis;** (C_{6-7-8}) m. latissimus dorsi'yi innerve eder.



- **N. axillaris;** (C_{5-6}) fasciculus posterior'un terminal dallarından birisidir.
  - **A.v. circumflexa humeri posterior** ile birlikte **spatium axillare laterale** (humerotrisipital aralık)'den geçer.
  - Collum chirurgicum'u dolanır ve m. deltoideus ile m. teres minor'u uyaran dallarını verir.
  - **N. cutaneus brachii lateralis superior** denilen dalı, kolun üst-dış yüzünü örten derinin duyusunu taşır.

N. axillaris felci:
M. deltoideus atrofisine bağlı **deltoid kabartı** kaybolur.



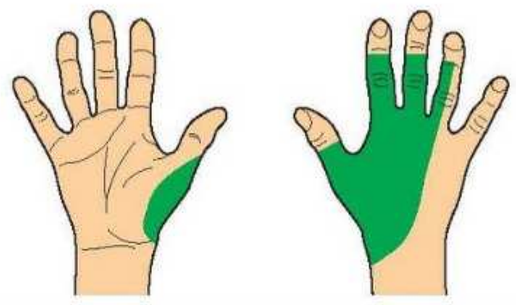
- **N. radialis;** (C_{5} ... T_{1}) fasciculus posterior'un diğer terminal dalıdır ve aynı zamanda fasikülüsün devamıdır.

Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 113

  - Kolun distalinde, m. brachialis ile m. brachioradialis arasındaki oluktadır.
  - Derin dalı (ramus profundus), **m. supinator**'u deler.
  - Derin dalın terminaline, **n. interosseus antebrachii posterior (PIN)** denir.

N. radialis ile uyarılan kaslar için kodlama;

B E S T - A B D A L
- **Abductor pollicis longus**
- **Triceps**
- **Supinator**
- **Ekstansör sözcüğü içeren tüm kaslar**
- **Brachioradialis**



N. radialis felci:

Balayı felci veya **cumartesi gecesi felci** olarak da adlandırılan durumlarda n. radialis genellikle sandalyede uygunsuz oturuş sebebi ve axilla'da uzun süren bası sonucu geçici felce uğrayabilir.

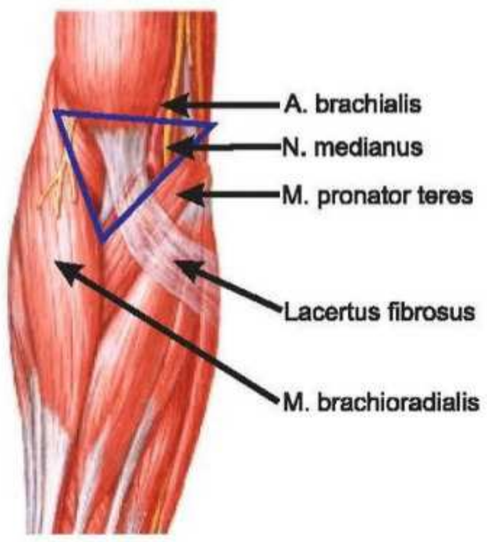
Humerus cisim (corpus) kırıklarında n. radialis yaralanması sıktır. M. triceps brachii hariç tüm innerve ettiği kaslar (ekstansörler) felç olur ve el bileğinde ekstansiyon kaybına bağlı olarak **düşük el deformitesi** görülür. Duyu kaybı el sırtının lateralinde ve ilk üçbuçuk parmaktadır (distal falanksla hariç).



Zaten seçeneklerden sadece 2sinin fossa cubitalis içinde olduğu net bir şekilde yazılmış. Bu bilgiye nervus radialis'in m. brachialis ile m. brachioradialis arasında (yani lateralde) ilerlediği bilgisini ekleyince size sadece seçeneği işaretlemek kalıyor. (LÜTFEN BİR ÖNCEKİ REFERANSIMIZLA BİRLİKTE İNCELEYİNİZ)

Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 107

FOSSA CUBİTALİS



Sınırları:

Dışta: M.brachioradialis
İçte: M.pronator teres
Üstte: Humerus kondillerini birleştiren hayali çizgi
Çatısı: Aponevrozus bicipitalis (lacertus fibrosus)

İçerisinden geçenler medialden laterale:

- N.medianus
- A.brachialis
- M.biceps (esas tendon)
- N.radialis - PİN

N.ulnaris **fossa cubitalisten** geçmez.
Fossa cubitalis çatısında yer alan **v.mediana cubiti**

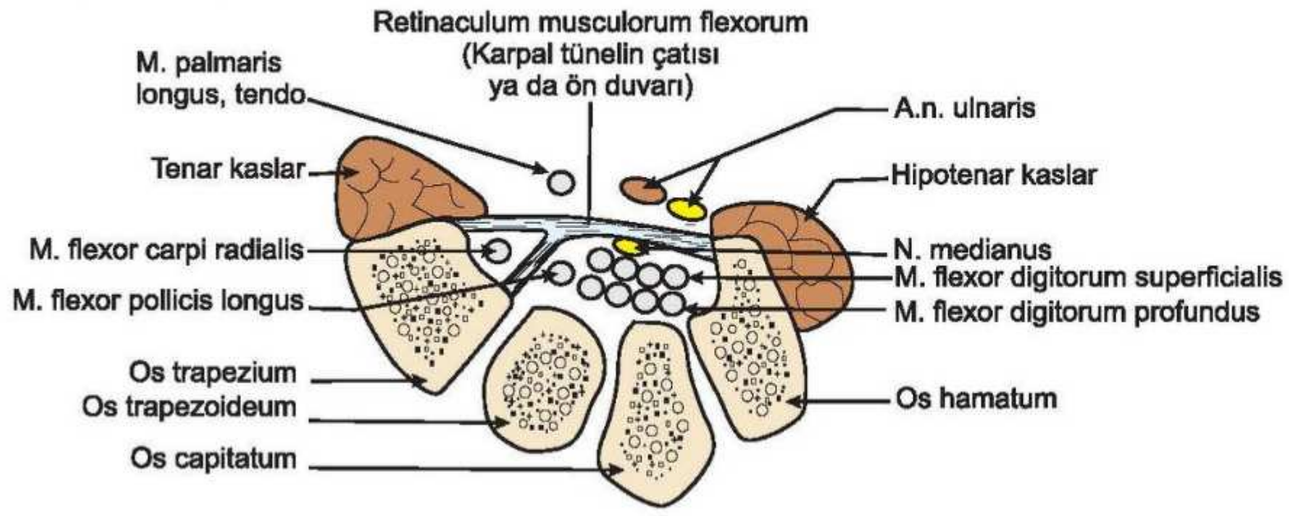
RETINACULUM MUSCULORUM FLEXORUM VE CANALIS CARPALIS

Retinaculum musculorum flexorum: Fascia antebrachii kalınlaşması ile oluşur (lig.carpi transversum).

Carpal kemikler arasında olan **sulcus carpi'nin** üzerini örter ve **canalis carpi** yapar.

Canalis carpi içerisinden geçenler:

- M. flexor digitorum superficialis tendonları (4)
- M. flexor digitorum profundus tendonları (4)
- M. flexor pollicis longus tendonu
- **N. medianus geçer.**



Lig. carpi transversum'un 2 yaprağı arasından **m. flexor carpi radialis** geçer.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. İnopere serviks uteri kanseri tanısı alan kadın hastaya pelvis bölgesindeki dayanılmaz ağrıları nedeniyle sinir blokajı planlanıyor. **Aşağıdakilerden hangisine teorik olarak blokaj yapılması durumunda hastadaki ağrıların önemli ölçüde azalması beklenir?**

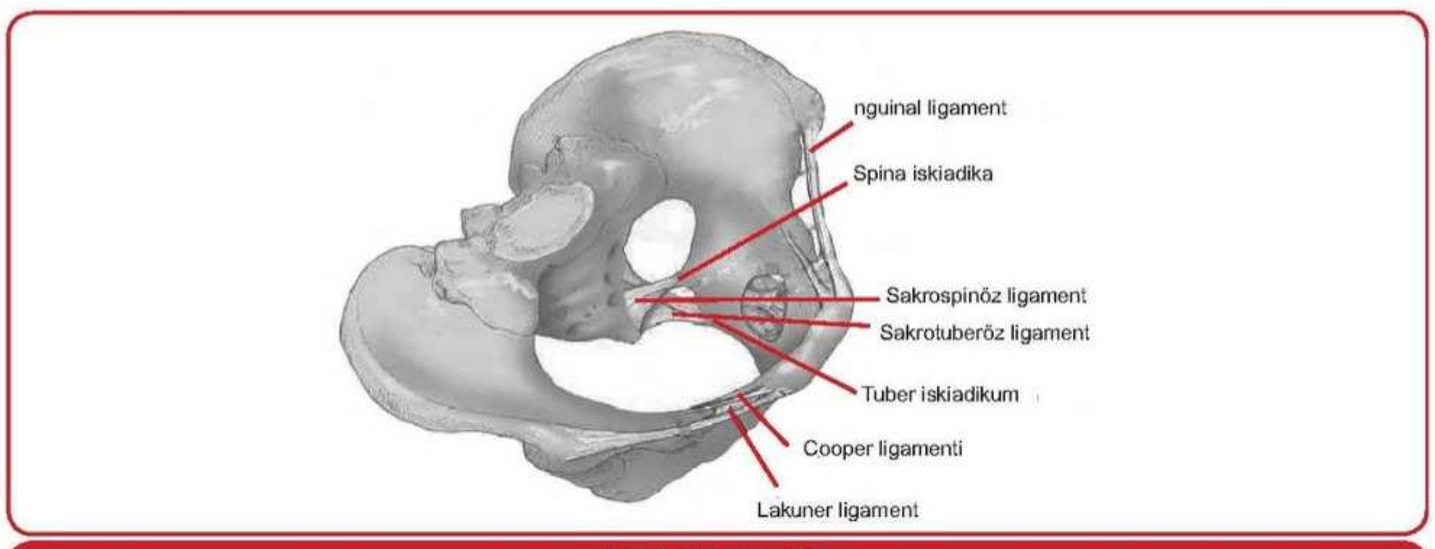
A) Nervus splanchnicus thoracicus major
B) Ganglion impar
C) Plexus hypogastricus interior
D) Ganglia coeliaca
E) Plexus intermesentericus

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



Pelvik ligamentler

Önemli Vasküler Yapılar

İnternal iliak arterin (hipogastrik arter) dalları *(N-05, N-09)*

Ön Dal		Arka Dal	
Parietal dallar	Visseral dallar	Parietal dallar	Visseral dallar
• a.obturatoria • a.pudenda interna • a.glutealis inferior	• a.vesikalis süperior (a.umbilikalisin patent kısmından) • a.uterina • a.vajinalis • a.rektalis media • a.vesikalis inferior (+/-)	• a.iliolumbalis • a.sakralis lateralis • a.glutealis süperior	yok

Aortanın direkt dalları

Parietal dallar	Viseral dallar
• a.sakralis media	• a. ovarica • a. rectalis süperior (İnferior mezenterik arterin terminal dalı)

Aort-internal iliak arter anastomozları *(N-23)*

- Ovarian-uterin
- Sakralis media-sakralis lateralis
- Rektalis süperior -rektalis media
- Lumbar-iliolumbar

Önemli Nöronal Yapılar

Lumbosakral pleksus

➢ Bu pleksustan çıkan sinirler derinden seyrettiği için pelvik cerrahide yaralanmazlar. Ancak **n.obturatorius**, lateral pelvik duvar boyunca ilerler ve obturator foramenden geçer. Bu nedenle de **radikal histerektomilerde,**

Temel Bilimler 6. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 012

Hipogastrik pleksus (presakral sinir)

➢ Bu pleksustan 2 adet **hipogastrik sinir** çıkar. **Hipogastrik pleksusun süperior liflerinin** kesilmesine **presakral nörektomi** denir. **Endometriozis olgularında, kronik pelvik ağrının giderilmesinde bu müdahale %50-75 başarılı olmaktadır** *(E-06)*. **LUNA (laparaskopik uterin sinir ablasyonu) operasyonlarında uterosakral ligamentler ve içinde seyreden hipogastrik pleksusun inferior lifleri** kesilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 7

7. Aşağıdakilerden hangisi akodomasyon cevabının efferent kolunda yer alır?

A) Corpus geniculatum laterale
B) Nucleus nervi abducentis
C) Nucleus nervi oculomotorii
D) Nervus opticus
E) Nucleus nervi trochlearis

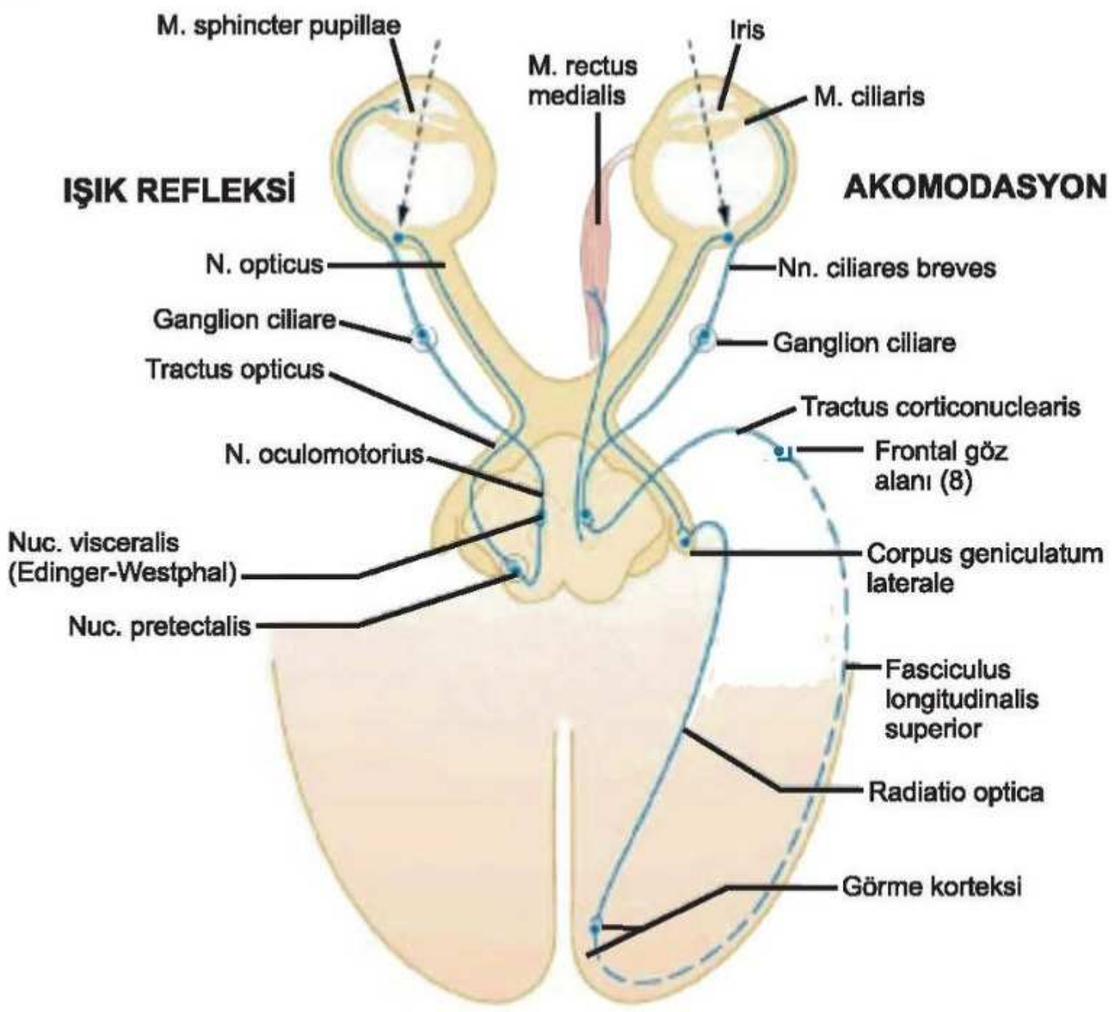
Doğru Cevap:C

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 7. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 271

Akomodasyon cevabı



YAKINDAKİ BİR OBJEYE BAKILINCA
⬇
N. OPTICUS'LAR ve görme yolları (AFFERENT)
⬇
VİZÜEL KORTEKS
⬇
FASCICULUS LONGITUDINALIS SUPERIOR
⬇
FRONTAL GÖZ ALANI (BA 8)
⬇
TRACTUS CORTICONUCLEARIS
⬇
HER İKİ TARAF OKULOMOTOR ÇEKİRDEKLERE (MESENCEPHALON)

⬇		⬇
N. OCULOMOTORIUS	(EFFERENT)	**N. OCULOMOTORIUS**
⬇		⬇
M. RECTUS MEDIALIS	Konverjans	**M. RECTUS MEDIALIS**
M. SPHINCTER PUPILLAE	Miyozis	**M. SPHINCTER PUPILLAE**
M. CILIARIS	Lens kalınlaşır	**M. CILIARIS**

Akomodasyonun ışık refleksinden farkı, uyarının vizüel kortekse gitmesi ve pretektal alana uğramamasıdır. Akomodasyonda tüm görme yolları, assosiasyon yolları, kortikonükleer yollar ve n. oculomotorius görev alır.

İLGİLİ NOTLAR

Kitabımızda öyle bir sayfa dizayn etmişiz ki gerek teorik bilgisi gerekse şekli ile o kadar net bir referans ki bu…

Motor hasarına bağlı	Parasempatik hasara bağlı
Göz kasları innerve olamaz. Göz musculus rectus lateralisin kontrolünde dışa çekilir lateral strabismus Horizontal diplopi M.levator palpebralis superior innerve olmaz ve pitozis gelişir.	M.ciliaris innerve olamazsa: Akomadasyon olmaz M.spichinter pupilla innerve olamadığı için göz midriatik kalır - ışık refleksleri kaybolur.

Nervus oculomotorius üst ve alt olmak üzer iki dala ayrılır.

- **Üst dal: M.levatator palpebralis superior** ve **m.rectus superior**'u innerve eder.
- **Alt dal:** Geriye kalan kasları innerve eder.

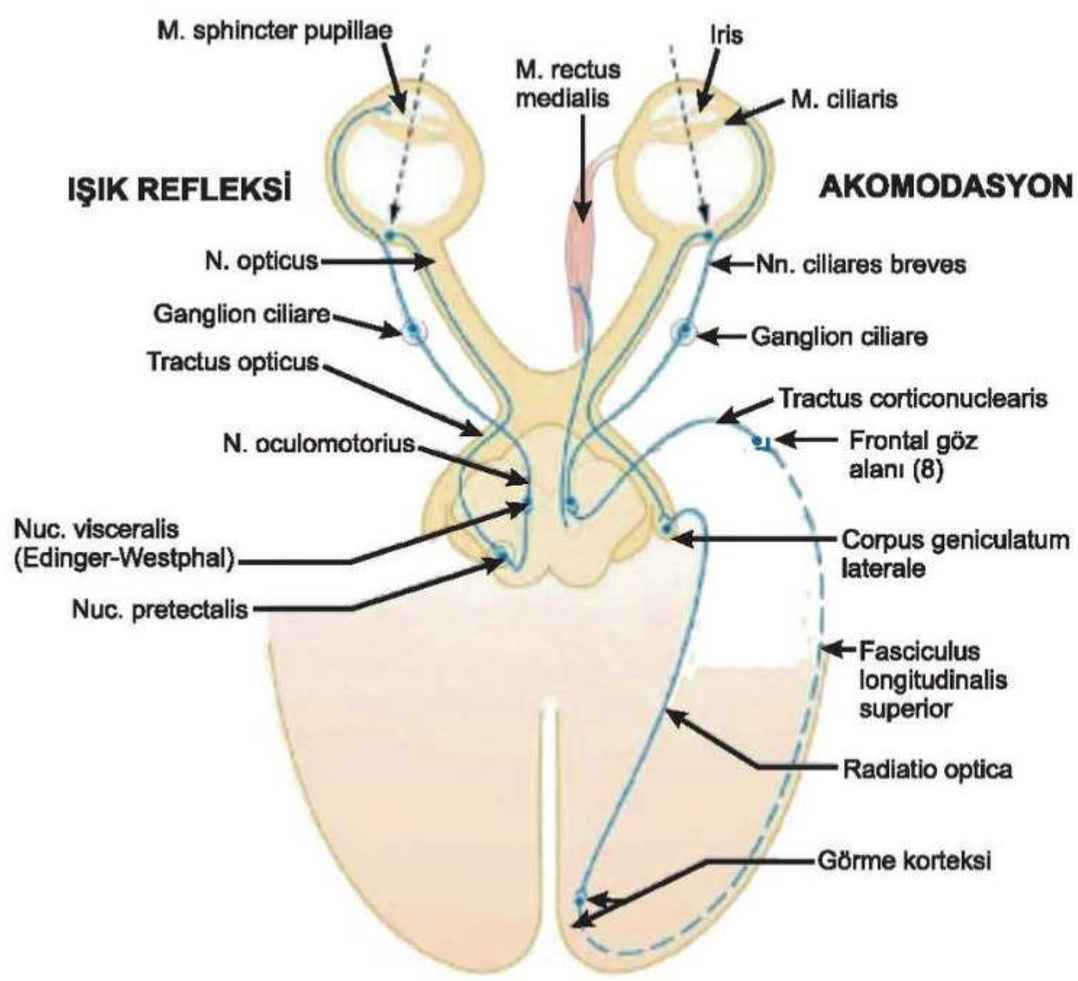
M.rectus lateralis: N.abducens
M.obliquus superior: N.trochlearis



Parasempatik lifler n.oculomotorius'un **daha dış kısmında** ilerler ve **travmadan kolay etkilenir.**
Motor lifler n.oculomotorius'un **daha iç kısmında** ilerler ve **iskemiden kolay etkilenir.**

Temel Bilimler 7. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 128

Akomodasyon
II → III



Yakındaki nesneye bakılınca
↓
N.opticus ve görme yolları (afferent)
↓
Vizüel korteks
↓
Fasciculus longitudinalis superior
↓
Frontal motor görme sahası (Brodman 8)
↓
Tractus corticonuclearis
↓
Her iki tarafın oculomotor çekirdeği uyarılır.

M. ciliaris ile **lens kalınlığı artar.**
M. sphincter pupilla ile **miyozis** yapılır.
M. rectus medialis ile **konverjans** yapılır.

Astigmatizma

- Görüntünün **farklı düzlemlerde farklı uzaklıklarda** kırılmasıdır.
- Genellikle, **korneanın düzlemlerinden birindeki eğrilik fazladır.**
- Gözün akomodasyon gücü, astigmatizmayı kompanse edemez.
- Astigmatizmanın düzeltilmesinde **silindirik mercek** kullanılır.

Keratokonus

- **Kornea dışa kabarık** biçimli olup korneanın yerini, kontakt lens ön yüzü normal refraksiyonu alır.
- Gözlükle düzeltilemez, **sert kontakt lens** ile düzeltilebilir.

Presbiyopi (Yaşlanmış Göz)

- **Yaş** ile lens büyür, **kalın**laşır ve **protein**leri **denatüre** olarak **esnek**liği ve **şekil değiştirebilme** özelliği **azalır**. Akomodasyon gücü çocukta 14 D iken, 45 yaşta 2 D ve **70 yaş**ta **0 D**'ye düşer.
- Göz **sürekli** hemen hemen **sabit** bir **uzaklığa odaklı** olarak kalır ve artık yakın/uzak görmeye **uyum yapamaz**. Düzeltilmesinde, üst kısmı uzak, alt kısmı yakın odaklı **bifokal gözlük** kullanılır.

Strabismus (Şaşılık)

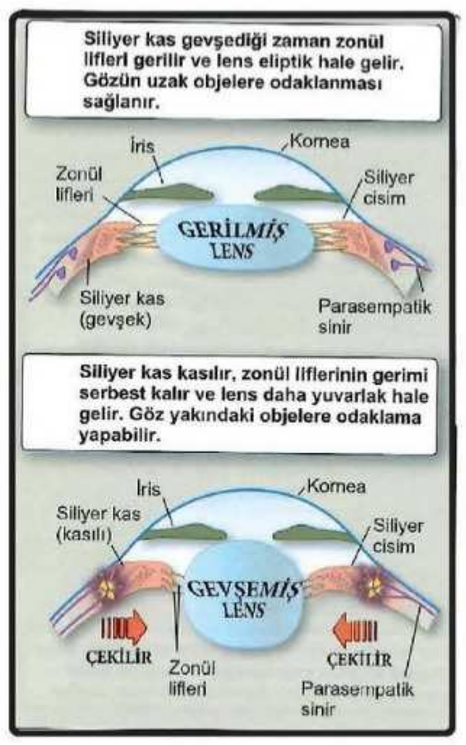
- **İki göz**ün uyum içinde **aynı yöne bakamama**sı durumudur. **Bir göz düzgün bakar**ken diğer göz içe, dışa, yukarı veya aşağı doğru bakar.

Ambliyopi (Göz Tembelliği)

- Ambliyopi **şaşılık** (**en sık sebebi**), **kırma kusuru** gibi nedenler ile **bir göz** tek başına kullanılınca, **diğer göz**ün **baskılanma**sı durumudur.
- **Organik** bir **bozukluk olmadan görme keskinliğ**inde **düşüklük** olur.

Akomodasyon

- Yakındaki **nesne**lerin **net** görülebilmesi için izlenen **akomodasyon triad**ı;
  - ✓ **Lens**in **bombe**leşip **kırıcılığında artma**
  - ✓ **Göz**lerde **içe bakma** (**Konverjans**)
  - ✓ **Miyozis**
- Çocukta lensin kırma gücü **20D'**den **34D**'e **yükse**ltilip toplamda **14D akomadasyon** sağlanabilir.
- Gençlerde lens protein içeren fakat **saydam lif**lerle dolu ve **esnek** bir **kapsül** içermekte olup bir gerim uygulanmadığında, **lens küresel** bir yapıda ancak 70 kadar **Zinn ligament**i **lens**i **gerecek** şekilde lensin çevresine **radyal** olarak **gerilmiş**tir.
- **Ligament**lerin gerimi **dinlenim** koşullarında **lensin** daha **yassı** bir şekilde kalmasını sağlar.



Temel Bilimler 7. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 262

- **Yakına bakıl**dığında **medulla oblongata**da **III. CN Edinger-Westphal nükleus**undan çıkan **parasempatik preganglionik lif**ler, **ganglion siliare**yi uyarır.
- **Ganglion siliare**den çıkan **postganglionik parasempatik lif**ler, **siliyer kası kasar** ve **Zınn lif**leri **gevşer. Lifler gevşe**yince **lens küresel**leşir ve **kırıcılığı artar.**

Akomodasyon

- Yakına bakılınca **silyer kas kasılır** ve **Zınn** lifleri **gevşer.**
- **Lifler gevşe**yince **lens küreselleş**ip **kırıcılığı artar.**

Ders notumuzda akomodasyon refleksinin efferentinin III. CN parasempatik nükleusundan başladığı net olarak belirtilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

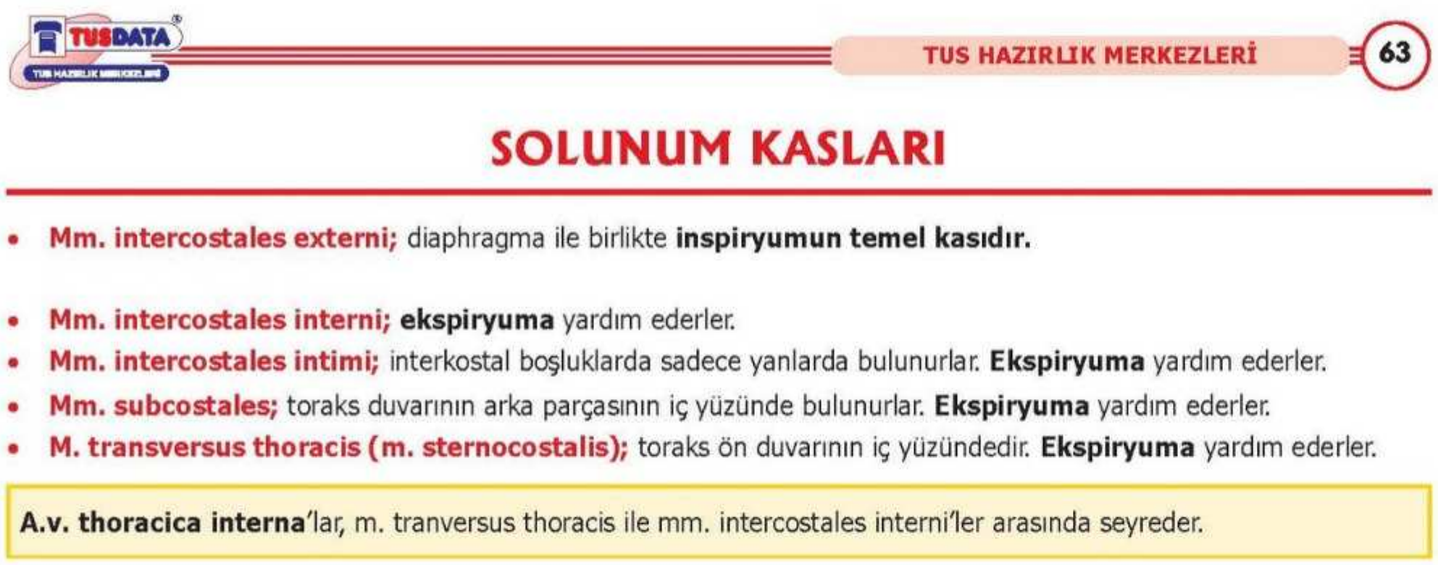
8. Elli beş yaşındaki erkek hasta geçirdiği trafik kazası sonrası acil servise getiriliyor. Solunum güçlüğü, göğüs kafesinde ağrı ve kızarıklık tablosuyla takip edilen hastada kosta kırığına bağlı hemotoraks geliştiği belirleniyor.
Bu hastada torasentez yapılabilecek <u>en uygun</u> lokalizasyon aşağıdakilerden hangisidir?

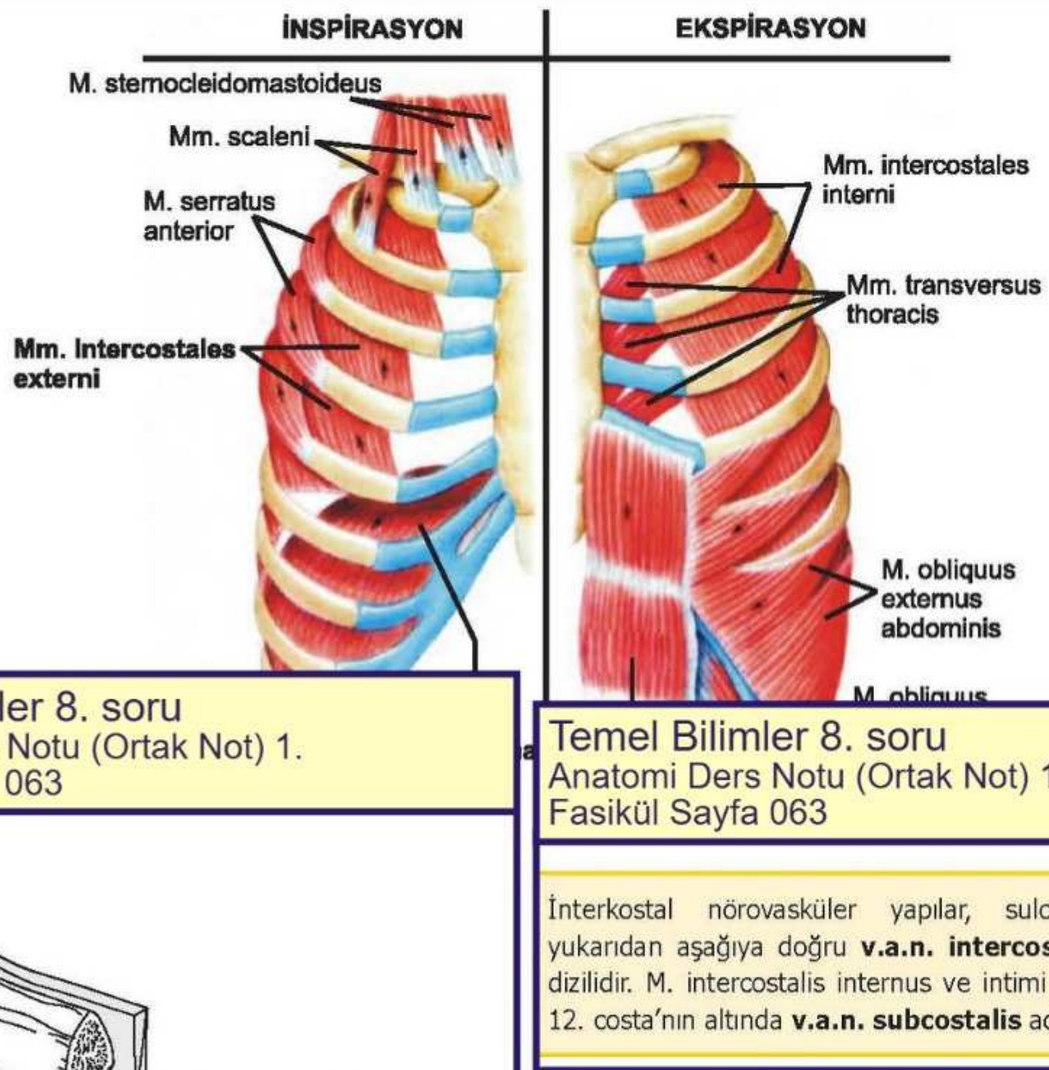
A) Kostanın üst kenarı
B) Üst ve alt kostanın tam ortası
C) Kostanın sternumla birleşim yeri
D) Kostanın alt kenarı
E) Kostanın vertebra ile birleşim yeri

Doğru Cevap:A

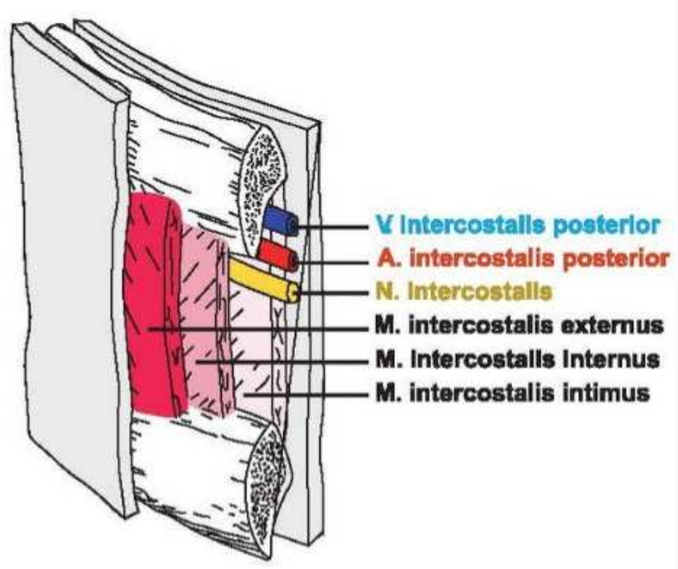
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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 8. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1.
Fasikül Sayfa 063



Temel Bilimler 8. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1.
Fasikül Sayfa 063

İnterkostal nörovasküler yapılar, sulcus costae'de yukarıdan aşağıya doğru **v.a.n. intercostalis** şeklinde dizilidir. M. intercostalis internus ve intimi arasındadırlar. 12. costa'nın altında **v.a.n. subcostalis** adı ile bilinirler.

Derin inspiryumda çalışan kaslar:

- **Mm. levatores costarum**
- **M. sternocleidomastoideus**
- **M. serratus anterior**
- **Mm. scaleni**
- **Mm. pectorales**
- Platysma
- M. latissimus dorsi
- M. serratus posterior superior
- M. quadratus lumborum

İLGİLİ NOTLAR

Sayfanın içinde küçücük spot kutucuğu, yanına küçük bir resim, interkostal nörovasküler yapıların kostanın alt kenarına yakın konumlandığını göstermek istemişiz, çıkacağını hissetmişiz demek ki…

STERNUM

Clavicula ve kıkırdak kostalar ile eklemleşir.

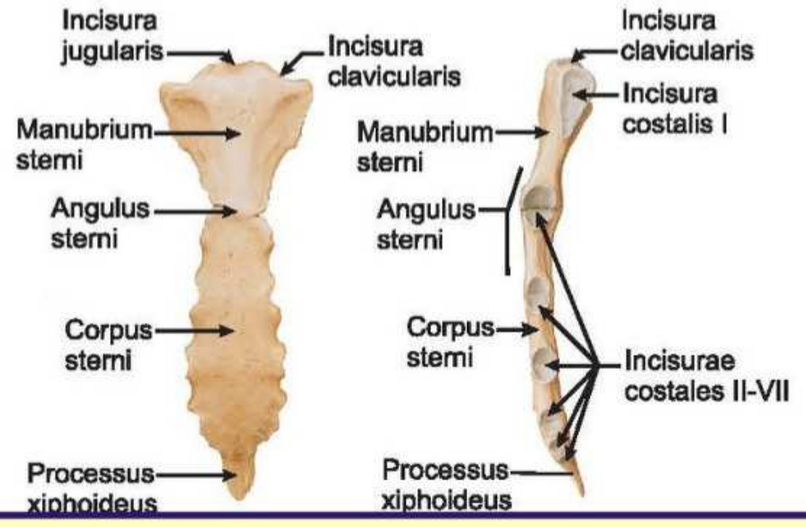
Üç bölümü vardır:

I. Manubrium sterni
II. Corpus sterni
III. Processus xiphoideus

İncisura jugularis-suprasternalis: T_2 vertebra hizasındadır. Boyun fasyaları yapışma yerinde burns aralığı oluşur. İçerisinde: **Lig interclaviculare**

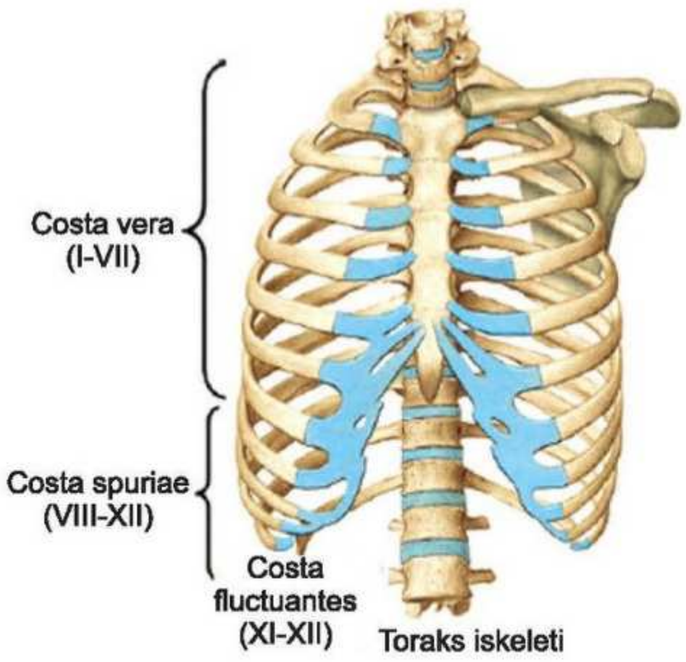
Angulus sterni:

- **Manunbrium** ve **corpus sterni** birleşim yerinde oluşan açılanmadır.
- **2.kosta** bu noktadan **sternum**'a



Temel Bilimler 8. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 048

COSTAE



Costa vera-gerçek kaburga: Doğrudan sternumla eklemleşen ilk 7 kaburga.

Costa spuriae-yalancı kaburga: Doğrudan sternum ile eklem yapmayan 8.-9.-10.-11.-12. kostalar.

Not: 8-9-10 önce birbirleri ile sonra 7.kosta ile eklemleşerek sternumla eklemleşir

Costa fluctuantes: Ön yüzde ne sternum ne de başka kemikle eklem yapmayan 11 ve 12. kostalar.

Tipik bir kosta **Caput, collum, corpus, angulus, tuberculum**'a sahiptir.

Atipik kostalar: 1.2.10.11.12.

BOBİ+2

1.KOSTA-COSTA PRİMA

Üst yüzeyinden **a.v.sublavia** geçer.

- ✓ M.scalenus anterior
- ✓ M.scalenus medius
- ✓ M.subclavius
- ✓ M.serratus anterior yapışır

Alt kenarlarında iç yüzde: Sulcus costa vardır.

Sulcus costa içerisinde: V.a.n intercostalis vardır. (Yukarıdan aşağıya sırayla **ven, arter, nervus**)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. Kırk yaşındaki kadın hastaya tiroid kanseri nedeniyle tiroidektomi yapılıyor. Ameliyat sonrası ses kısıklığı gelişen hastada arteria thyroidea inferior bağlanırken anatomik yapılardan birinin zarar gördüğü düşünülüyor.
Bu hastada aşağıdaki yapılardan hangisinin hasar görmüş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Arteria laryngea superior
B) Truncus thyrocervicalis
C) Nervus laryngeus recurrens
D) Nervus laryngeus superior, ramus externus
E) Vena thyroidea inferior

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.)

LARYNX'İN DAMARLARI VE SİNİRLERİ

Arterleri

- A. carotis externa'nın dalı olan a. thyroidea superior'dan gelen **a. laryngea superior**,
- A. subclavia'nın truncus thyrocervicalis'inden gelen a. thyroidea inferior'un dalı olan **a. laryngea inferior**'dur.

Venleri ve Lenfatikleri

- V. thyroidea sup. ve med.'ler **v. jugularis interna**'ya, v. thyroidea inferior ise **v. brachiocephalica**'lara açılır.
- Larinks'in lenf damarları, derin servikal lenf düğümlerine gider.

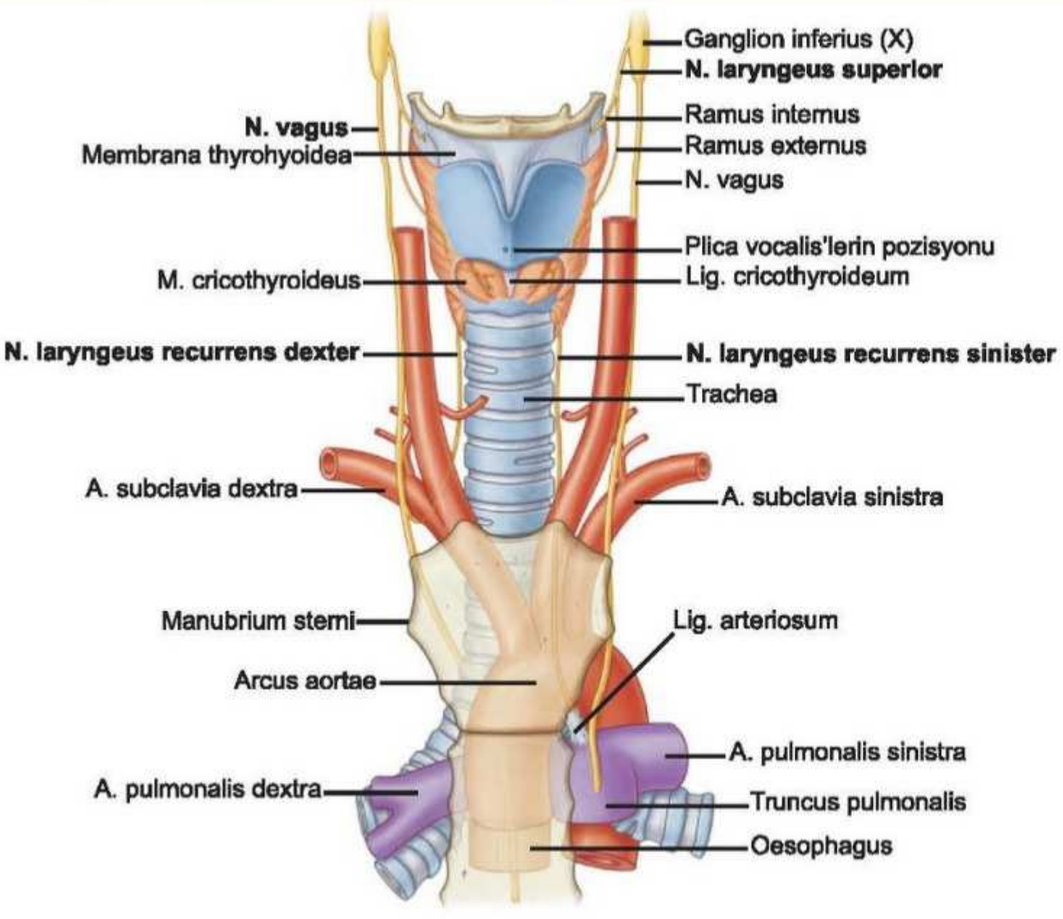
Sinirleri

- Larinks'in tüm motor ve duyu sinirleri, **n. vagus**'un (X) dallarıdır.
- Plica vocalis'lerin yukarısında kalan bölgenin duyusunu **n. laryngeus superior'un ramus internus**'u,
- Altındaki bölgenin duyusunu **n. laryngeus recurrens** taşır (n. laryngeus recurrens'in terminali; n. laryngeus inferior).
- M. cricothyroideus n. laryngeus superior ramus externus, diğer tüm kaslar n. laryngeus recurrens tarafından uyarılırlar.

N. laryngeus superior (ramus externus'u a. thyroidea superior ile komşudur) felcinde, lig. vocale'ler gerilemez, sese

Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 129

N. laryngeus recurrens (sinirin devamı olan n. laryngeus inferior a. thyroidea inferior ile komşudur) felci tek taraflı ise genellikle semptomsuz veya geçici **ses kısıklığı** ile seyrederken, bilateral felcinde **dispne** ve **stridor** olabilir (m. cricoarytenoideus posterior felci sebebiyle mizmar aralığı açılmaz).



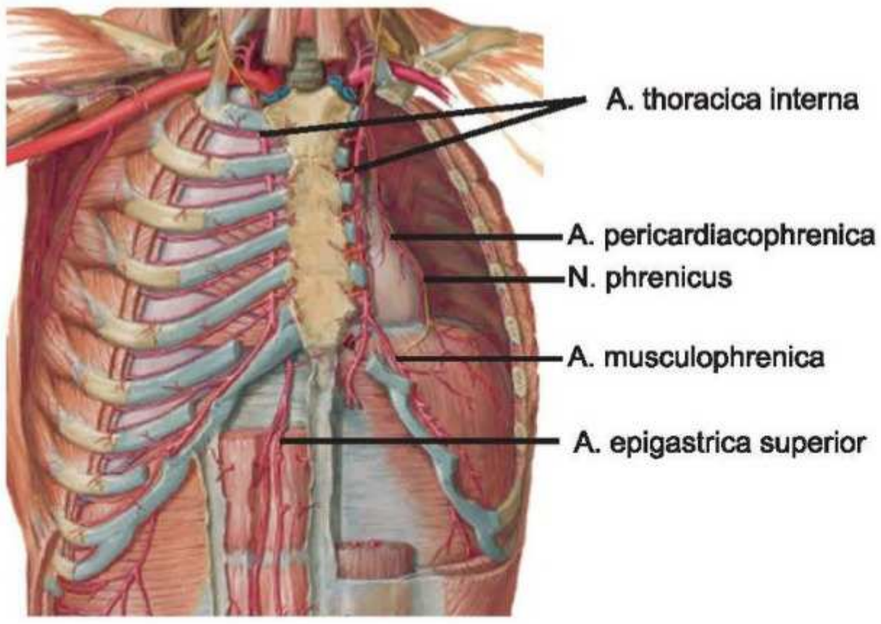
N. laryngeus recurrens; sağ taraftaki a. subclavia'nın birinci parçasının altından, sol taraftaki ise arcus aortae'nin altından kavis yapıp, a. thyroidea inferior ile birlikte yukarı doğru seyreder. N. laryngeus recurrens, **m. cricothyroideus** hariç, tüm larinks kaslarının motor siniridir. Ayrıca plica vocalis'lerin altında kalan larinks bölgesinin mukoza duyusunu taşır.

İLGİLİ NOTLAR

Anatomi hocaları larinks sinirlerini sormaktan bıkmadı, biz anlatmaktan bıkmadık, lütfen siz de çalışmaktan bıkmayın…

2- A. thoracica interna

- Meme bezini medialden besleyen dallar vermesi nedeniyle "internal mammarian artery **(ima)**" olarak da adlandırılır.
- A. subclavia'nın alt yüzünden çıkar. Toraks boşluğuna girerken **n. phrenicus** tarafından önden çaprazlanır.
- **6.** interkostal boşlukta, **a. epigastrica superior** ve **a. musculophrenica** denilen **uç dallarına** ayrılır.
- **Perikardiosentez** için göğüs boşluğuna girilirken yaralanma riski vardır.

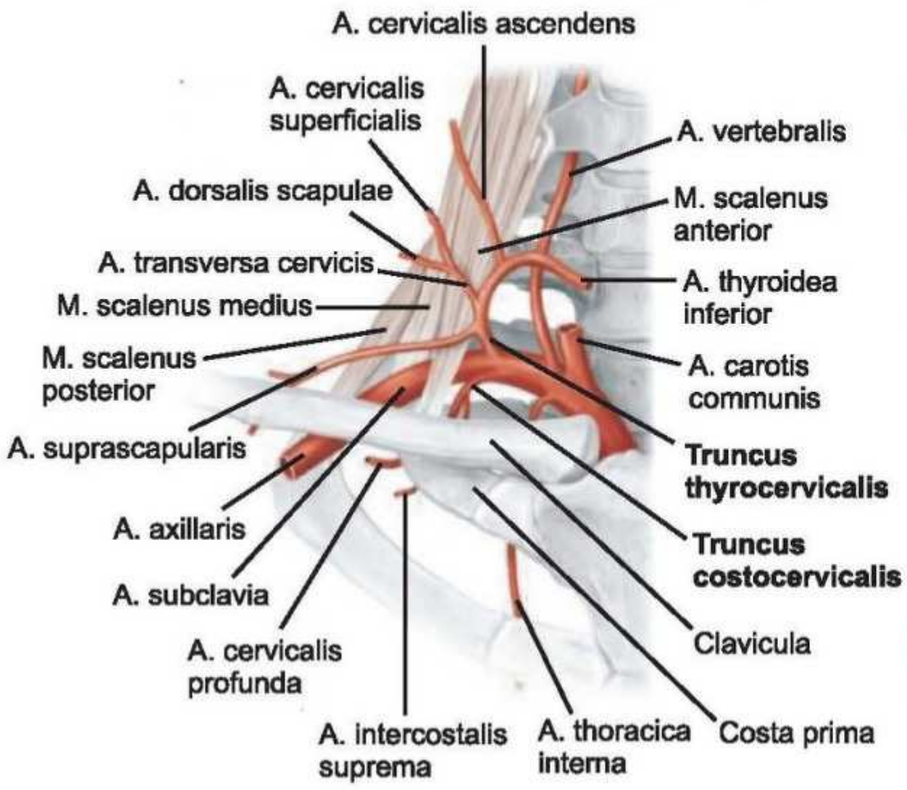


Önemli dalları;

- **A. pericardiacophrenica**; n. phrenicus'la birlikte, kalbe komşu diafragma'ya doğru seyreder. Pericardium'un esas arteridir.
- **Rr. intercostales anteriores;** ilk altı (1-6) interkostal boşluğu besler.
- **A. musculophrenica;** uç dalıdır. 7., 8. ve 9. r. intercostalis anterior'ları verir. Diafragmayı besler.
- **A. epigastrica superior;** diğer uç dalıdır. Rektus kılıfı içinde aşağıya iner ve a. iliaca externa'nın dalı olan a. epigastrica inferior'la **anastomoz** yapar. Karın ön duvarını besler.
- **Rami mediastinales**
- **Rr. perforantes** (rr. mammarii mediales)

Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 158

- **A. thyroidea inferior; n. laryngeus recurrens** ile olan komşuluğu, tiroid bezinin cerrahi girişimlerinde önemlidir. Larinks'i besleyen **a. laryngea inferior** ile medulla spinalis ve zarlarını besleyen **a. cervicalis ascendens**'i verir. Bununla birlikte tiroid bezi dışında paratiroid bezler, timus, farinks, özofagus ve trakeanın beslenmesine katılır.
- A. transversa colli (a. transversa cervicis); r. superficialis (a. cervicalis superficialis) ve r. profundus (a. dorsalis scapulae) denilen iki dal verir. Bazen **a. dorsalis scapulae**, tek başına a. subclavia'nın üçüncü parçasından çıkabilir.



4- Truncus costocervicalis

Dalları;

- **A. intercostalis suprema;**
  I. ve II. a. intercostalis posterior'u verir.
- **A. cervicalis profunda;**
  Medulla spinalis'i besleyen arterlerden biridir.

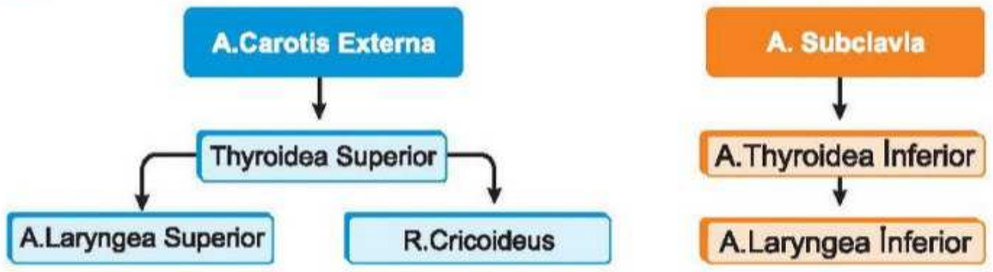
5- Arteria dorsalis scapulae

- Bazen direkt olarak a. subclavia'dan çıkar.

Soruyu tek bir spot bilgi haline getirip bir satıra yazalım desek zaten bu kadar olurdu :)

LARYNX DAMAR VE SİNİRLERİ

Larynx arterleri



Larynx venleri

Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 279

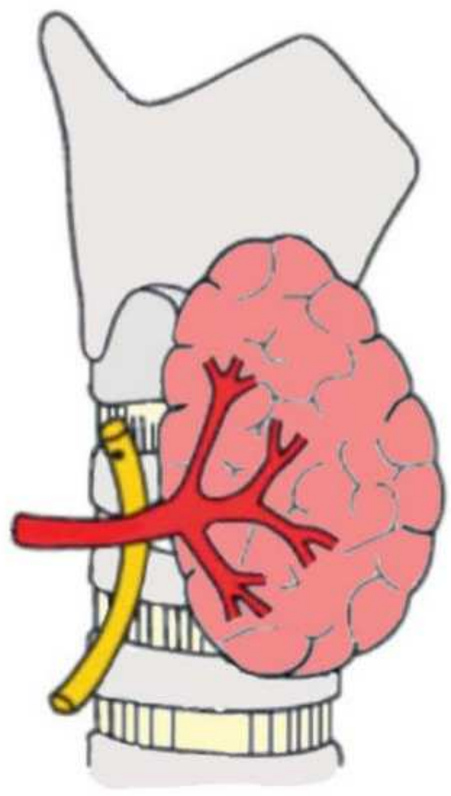
Larynx Sinirleri

N. laryngeus Reccurens/İnferior

- **A.thyroidea inferior ile komşudur.**
- Larynx **kaslarını innerve eden esas** sinirdir.
- **Trakea ve özefagus arasındaki olukta** uzanır.
- Tek taraflı felci genellikle semptomsuzdur bazen geçici ses kısıklığı yapabilir.
- İki taraflı felcinde **m.cricoarytenoideus posterior** hasarı nedeniyle **mizmar aralığı genişlemez** ve dispne ve aphonia olabilir.

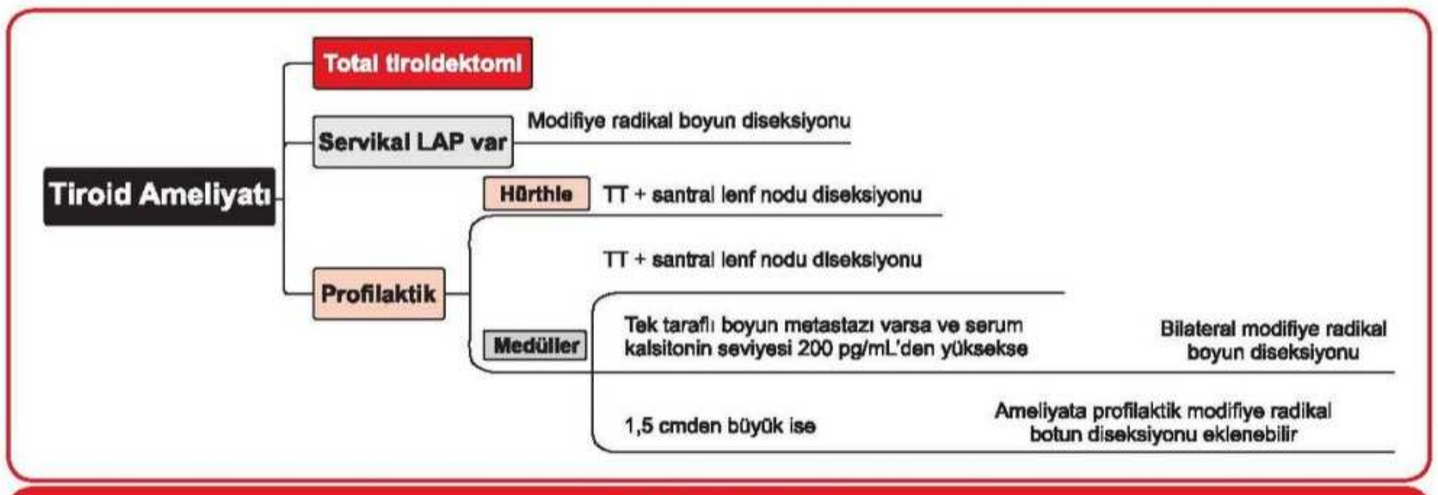
N. laryngeus Superior

- **A.tyroidea superior** ile komşudur.
- M.cricothyroideusu innerve eder.
- **M.cricotyhroideus:** Plica vocalislerin esas tensorudür. Sesin inceltilmesini sağlar. Hasarında ses incelemez, derin ve boğuk çıkar **(hoarseness)**



Duyu:

- Rima glottisin üstünde kalan bölümün duyularını **n. laryngeus superior'un r. internus** dalı alırken
- Altta kalan kısmın (trakeanın karinasına kadar) duyularını ise **n. laryngeus inferior** alır.



Tiroid ameliyatları

TİROİDEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

- **Total tiroidektomi;** görünür tiroid bezinin tamamının veya hemen hemen tamamının eksize edildiği ameliyattır.
- **Lobektomi (hemitiroidektomi);** bir tarafta görünen tüm tiroidin istmus ile birlikte eksize edildiği ameliyattır. Varsa piramidal lob da çıkarılır.
- **Near total (totale yakın) tiroidektomi;** Berry ligamanının üzerinde, 1 gr'dan az artık tiroid dokusunun bırakıldığı ameliyattır.
- **Subtotal tiroidektomi;** 3-5 gr tiroid dokusunun bırakıldığı ameliyattır; günümüzde daha az uygulanmaktadır.
- **Tiroid kanseri, tiroidit ve hipertiroidi vakalarında komplikasyon oranı yükselir.**
- Nüks vakaların ameliyatlarında komplikasyon riski ilk ameliyata göre daha yüksektir.
- **Tiroid ameliyatı olacak tüm hastalar, ameliyat öncesi ses anormallikleri için fizik muayenenin bir parçası olarak noninvazif** olarak değerlendirilmelidir.

HİPOPARATİROİDİ

- **Tiroidektominin en sık komplikasyonudur.** Geçici hipokalsemi yaklaşık %5-15 sıklıkta görülür. Kalıcı hipoparatiroidi

Temel Bilimler 9. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 181

REKÜRREN LARİNGEAL SİNİR YARALANMASI

- Rekürren laringeal sinir krikotiroid kas hariç larinksin intrinsik kaslarının inervasyonunu sağlar. Nadiren subklavyan artere kadar inmeden vagustan direkt olarak larinkse girebilir (**non- reküren**). Bu sinirin en sık travmaya maruz kaldığı yer sinirin, boyundaki seyrinin son 2-3 santimetresidir **(Berry ligamanı).**
- Tiroidektomi esnasında sinir, tiroide yakın komşu olduğu alanda belirlenerek korunmalıdır. Ameliyat sırasında rekürren sinir yaralanması saptanırsa sinir uçlarının dikişlerle bir araya getirilmesi önerilir. **Ameliyattan sonra erken dönemde ses kısıklığı ve özellikle iki taraflı olduğunda solunum sıkıntısı görülebilir.** Sinirin nonreküren olması (sağda olur) yaralanma riskini arttırabilir.

Soruyu sanki bizim bilgilerimizle hazırlamışlar :)

Nazofarengeal Anjiofibrom

- Juvenil anjiyofibrom oksipital, sfenoid kemiklerin periostiumundan gelişen bir tümördür.
- **8-15 yaş erkeklerde** görülür.
- **Tekrarlayan burun kanaması** olur.
- Püberte sonrası **spontan gerileme** olur.
- **Tedavide ilk sırada cerrahi** yer alır. **TUS**

Temel Bilimler 9. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 200

LARENKS HASTALIKLARI VE TRAKEOTOMİ

Vokal Kord Paralizisi

- En sık neden **tiroid cerrahisi** sırasında **rekürren laringeal sinir zedelenmesidir**.
- **Tek taraflı paralizilerde, ses kısıklığı** olur.
- **İki taraflı paralizilerde**, ses kısıklığı olmaz. **Solunum sıkıntısı** ortaya çıkar.
- **Tek taraflı vokal kord paralizileri daha çok solda görülür.**
- **Sol rekürren sinir paralizisine boyundaki kitleler ve akciğer patolojileri** neden olur.
- Tek taraflı paralizilerde sesin kalitesini artırmak için"vokal kord medializasyonu" yapılır.
- Bilateral vokal kord paralizilerinde solunum sıkıntısını düzeltmek için "vokal kord lateralizasyonu" yapılır.

Reinke Ödemi

- Vokal ligaman ile vokal kasın arasındaki potansiyel boşluk olan **Reinke boşluğu**dur.
- Bu boşluğu **superficial lamina propria** oluşturur.
- Tipik olarak sigara içen hastalarda bu boşlukta oluşan ödem **sesin kalınlaşmasına** neden olur.
- **Tedavisi:** Sigaranın bırakıldığından emin olunduktan sonra gerekliyse cerrahidir.

Larinks Tümörleri

Larinks Karsinomları

- **% 95 epidermoid karsinomdur.**

Supraglottik Kanserlerde:

- ✓ Asıl şikayet **kulağa vuran ağrı**
- ✓ Boyun iki tarafına lenfatik yayılım, **boyunda kitle**

Glottik Kanserlerde:

- ✓ Esas semptom **ses kısıklığıdır**.
- ✓ **En sık ve en iyi prognozlu** larinks Ca
- ✓ Vokal kordlar ise lenfatik bakımından fakirdir ve servikal metastazları nadirdir.

Subglottik Kanserlerde:

- ✓ Esas semptom **stridor ve dispnedir**.
- ✓ Krikotiroid membran önündeki **Delphian lenf düğümüne metastaz** yapar.
- ✓ **En kötü prognozludur**.

Tedavi:

- ✓ Cerrahi, RT, KT

Vokal Kord Nodülleri

- ✓ **Çok sigara içenlerde** ve şarkıcılar gibi vokal kordlarını zorlayanlarda görülür.
- ✓ Şarkıcı nodülleri **bilateralken** polipler **unilateraldir.**
- ✓ Gerçek kord vokallerden ortaya çıkarlar. Skuamöz epitelle döşelidirler. Hiperplazi ve displazi görülebilir.
- ✓ Asla kanserleşmezler. Ses kısıklığına neden olabilirler.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 10

10. Karın ağrısı, gaz oluşumu ve gaita çıkaramama şikâyetleriyle acil olarak opere edilen hastada appendices epiploicae inflamasyonu olduğu görülüyor.
Bu durumun aşağıdakilerden hangisiyle ilgili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Duodenum
B) Jejunum
C) Ileum
D) Rectum
E) Colon sigmoideum

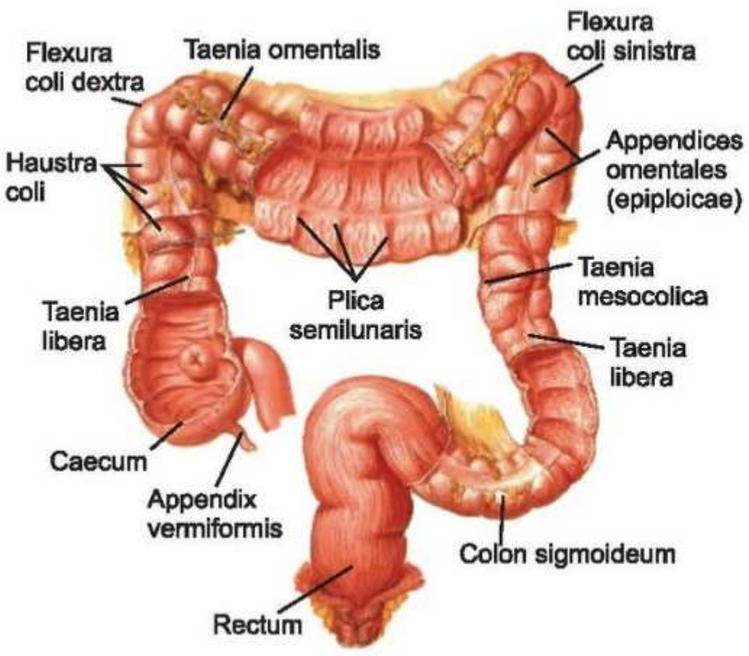
Doğru Cevap:E

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.)

KALIN BAĞIRSAK

- İnce bağırsaktan daha **geniş** çaptadır. Büyük bölümü **sekonder retroperitoneal**dir. Villus intestinalis'ler yoktur.
- **Colon bölümlerinin uzunlukları (uzundan-kısaya doğru);** colon transversum-colon sigmoideum-colon descendens-colon ascendens-caecum.
- **Plica semilunaris**, colon'un iç yüzündeki mukoza plikalarıdır.
- **Haustra coli** dıştan görünen boğumlardır. **Taeniae coli** denilen longitudinal kas lifleri ile oluşturulur.

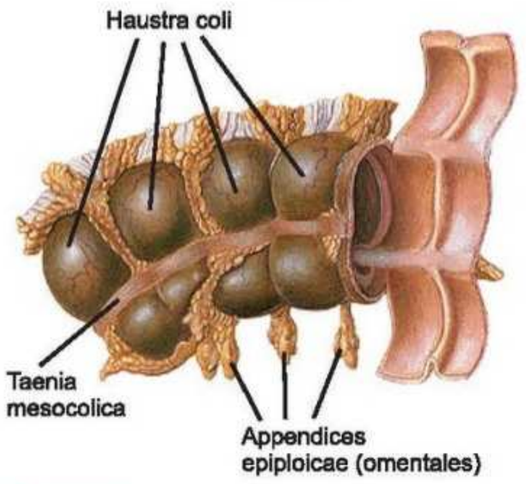


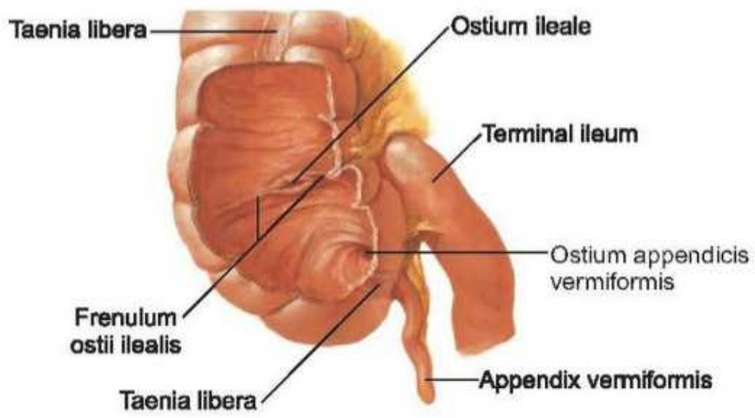
- **Taenia libera;**
  Hiçbir yapı tutunmaz.
- **Taenia mesocolica;**
  Mesocolon transversum tutunur.
- **Taenia omentalis;**
  Omentum majus'un arka iki yaprağı tutunur.

Taenia'lar, appendix vermiformis'in tabanından

Temel Bilimler 10. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1.
Fasikül Sayfa 196

- **Appendices omentales (epiploicae);** kalın bağırsakta görülen içi yağ dokusu ile dolu küçük periton kesecikleridir. Taenia libera boyunca dizilidirler. Appendix vermiformis ve caecum'da rudimenter olup, rectum'da bulunmazlar.





CAECUM

- Kalın bağırsağın **ilk** ve **en geniş** bölümüdür. Yaklaşık 6 cm uzunluğundadır.
- Genellikle tamamen peritonla örtülüdür **(intraperitoneal)**, ancak **mezosu yoktur**.

Appendix vermiformis

- Appendix vermiformis'in ostium'u, ostium ileale'nin yaklaşık 2 cm altında, caecum'un posteromedial duvarındadır.
- **İntraperitonealdir** ve **mesoappendix** denilen üçgen şeklinde bir mezosu vardır.
- Appendix vermiformis en sık **retroçekal** (%67) olarak yerleşir. İkinci sıklıkta pelvik yerleşim görülür.
- Organın m. psoas major ve m. obturatorius internus ile komşuluğundan dolayı akut apandisitte bu kaslar kasılarak gerçekleştirilen **psoas testi** ve/veya **obturator testi**nden yararlanılır.

McBurney noktası: Spina iliaca anterior superior'u umbilicus'a birleştiren hattın 1/3 dış ve 1/3 orta bölümlerinin birleşme yerindeki noktaya denir. Appendix vermiformis ile çekum bağlantısının olduğu noktaya karşılık gelir. Akut apandisit ağrısında inflamasyon organ duvarı ile sınırlı olduğunda ağrı periumbilikal (ya da paraumbilikal) bölgede iken, paryetal periton irritasyonu oluştuğunda ağrı organın lokalize olduğu yerde (sağ inguinal bölgede) hissedilir.

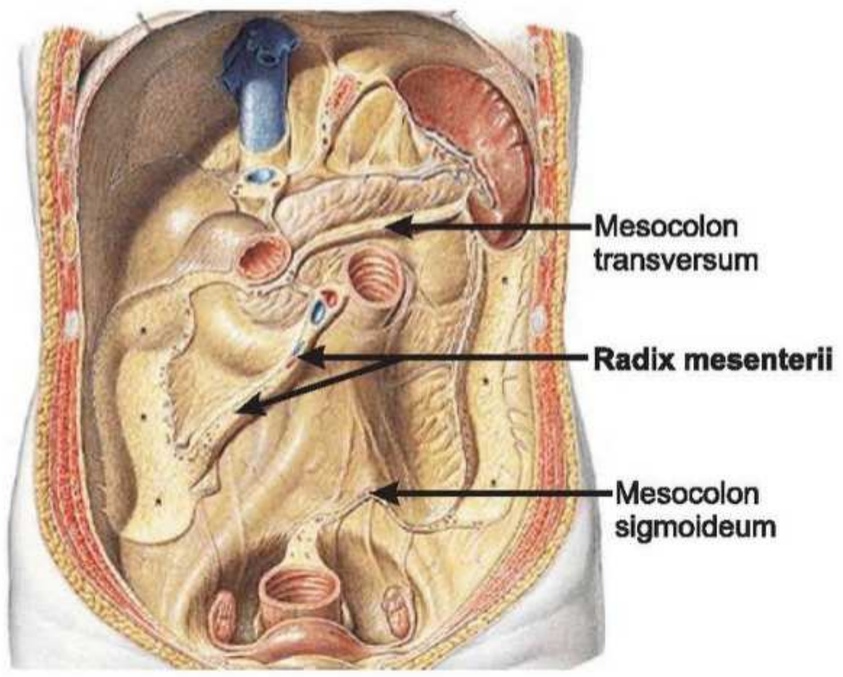
İLGİLİ NOTLAR

Eğer bir yerde karakteristik özellik deniliyorsa zaten bekliyorduk dememizde sakınca yok.
Kolonda görülür, rektumda görülmez.
Geriye sigmoid kolon kalıyor.

Radix mesenterinin önden çaprazladığı yapılar;

Duodenum horizontal parçası (3.kıta duodenum)

- Aorta abdominalis
- V.cava inferior
- Sağ üreter
- Sağ psoas major



INTESTINUM CRASSUM

İleum distal ucundan anüse kadar uzanan sindirim kanalı bölümüdür.

Temel fonksiyonu su-mineral absorbsiyonudur.

Absorbsiyonun çoğu colon ascandeste olur.

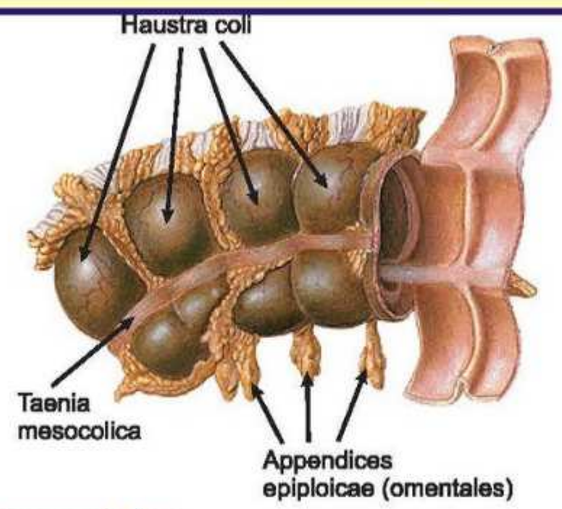
Dışkı colon descendes ve colon sigmoideumda oluşur.

Villus intestinalisler kalın bağırsakta bulunmaz.

Pilca semilunaris colon **iç yüzde** bulunan mu

Nodi llympohoidei solitari ceacum – apend

Temel Bilimler 10. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 305



Taenia coli:

Kalın bağırsakta **longitudinal seyirli kas liflerinin kalınlaşması** ile oluşan şeritlerdir. 3 şerittir.

Rectum – apendix vermiformis arasında bulunurlar. Rectum ve apendixte yoktur.

Haustra coli:

Taenialar kısa / kolon daha uzundur. Bu nedenle taenilar **colonda büzülmelere neden olur.** Bu büzülmeler nedeniyle olşan keselere **haustra coli** denir.

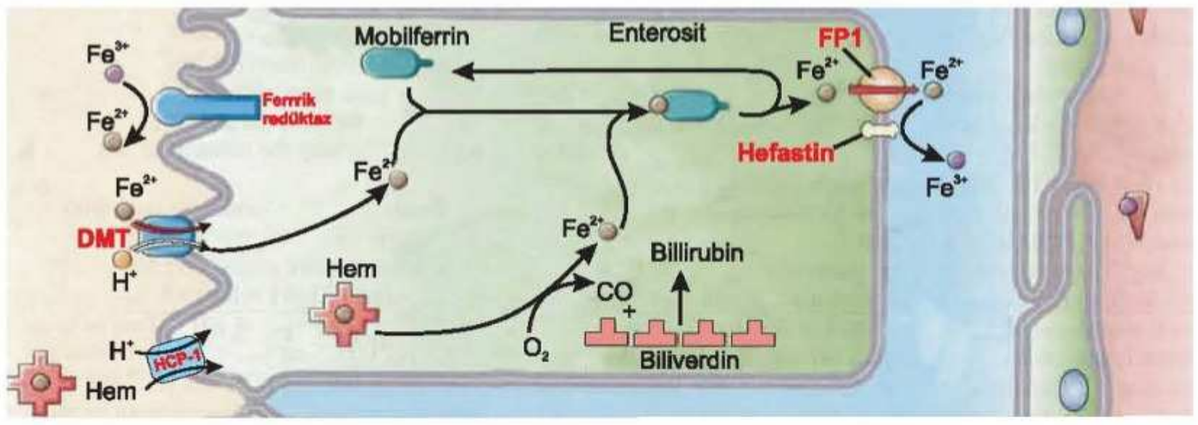
Appendices omentales:

İçleri **yağ dolu küçük periton keseleridir. Sadece kalın bağırsakta** görülür. **Özellikle taenia libera** boyunca dizilirler.

En yoğun olarak transver colon – sigmoid kolon. Rectumda yoktur.

Taenia liberia	Appendices omentalisler yoğun olarak burada bulunur.
Taenia mesocolica	Mesocolom transversum tutunur.
Taenia omentalis	Omentum majus arka iki yaprağı tutunur.

- ✓ **DMT-1, hidrojen** bağımlı **sekonder aktif transport**la **ferröz** demirin **enterosite** taşınmasını sağlar.
- ✓ **Hem** enterosite hem taşıyıcı protein 1 **(HCP 1)** ile taşınır. **Hem oksijenaz-2** Fe^{+2} yi hemden **serbest**leştirir.
- ✓ Enterosite giren demirin bir kısmı **ferritin** olarak **depo**lanır.



- ✓ Bir kısmı **ferroportin (FP)** adlı bazolateral transporter **(kolaylaştırılmış difüzyon)** ile enterositten **kana** taşınır.
- ✓ **Hepheastin ferroportin-1** ile ilişkili **seruloplazmin analogu** protein olup bazolateral transportu kolaylaştırır ve portal sistemdeki **ferröz** demiri, **ferrik** forma okside edip **transferrin**e bağlar.
- ✓ **Hepsidin**, vücutta demir miktarı arttığında **hepatosit**ten **salgı**lanır ve **enterosit**, **makrofaj** ve **hepatosit**lerdeki **ferroportin**i **inhibe** eder.
- ✓ Fe^{+3} kanda **transferrin** aracılı olarak **depo** organlara taşınır. Transferrinin **% 30** kadarı **doygun**dur.
- ✓ Demir başta **karaciğer** ve **kemik iliği** olmak üzere **ferritin** olarak **depo**lanır.

B_{12} Vitamini Emilimi

- ✓ B_{12} vitamini **asidik ortam**da çok **hızlı bozulur. Bu nedenle tükürük bezinden salınan ve midede B_{12} ile birleşen** R faktör **ile bağlanıp mide asidinden korunur.**
- ✓ R-B_{12} kompleksi **duodenumda pankreatik tripsin ile ayrılır ve pariyetal hücreden salı**nan **IF** ile birleşir.
- ✓ IF-B_{12} kompleksi **terminal ileumdan** reseptör aracılı **endositozla emilir.** Bu emilim için ortam **pH'sı alkali** olmalı ve **Ca**$^{+2}$ ile **Mg**$^{+2}$ ortamda bulunmalıdır.
- ✓ **Hepatosit**lerde sentezlenen **transkobolamin**, B_{12}'nin kanda **taşınma**sını sağlar.

KOLON

- Kolonda ince bağırsaktan farklı olarak **plika sirkülaris** ve **villus bulunmaz.**
- **Liberkühn kripta**ları düz tübüler yapıda olup **ince bağırsak**tan daha **fazla goblet** içerir. **H_2O, Na^+ emilimi** için **enterosit** ile az **enteroendokrin** hücre bulunur. Enterositte daha **az mikrovillus** bulunur. **Paneth** hücresi **içermez.**
- İnce bağırsak ile 3 önemli anatomik fark gözlenir;

Temel Bilimler 10. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 105

- ✓ Kolonun dış yüzeyinde gözlenen ve **Omental appendiks**ler denilen **yağ uzantıl**arı gözlenir.

- **Rektum**da **Houston plika**ları bulunur. **Haustura** koli, **Taenia** koli ve **Appendices omentalis bulunmaz.**
- **Anal** bölgedeki **müköz membran katlantı**larına **Morgagni sütunları** denir. **Submukoza**ya **uzanan anal bez**ler **mukus** salgılar. Anal çıkımın yaklaşık 2 cm proksimalinde mukoza yerini **çok katlı yassı nonkeratinize** epitele bırakır.

Ommental appendikslerin kolonda bulunduğu, rektumda olmadığı notumuzda net olarak belirtilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. Aşağıdakilerden hangisi os sacrum'u meydana getiren vertebralara ait processus spinosus'ların kaynaşması sonucu oluşur?

A) Crista sacralis mediana
B) Crista sacralis medialis
C) Crista sacralis lateralis
D) Cornu sacrale
E) Hiatus sacralis

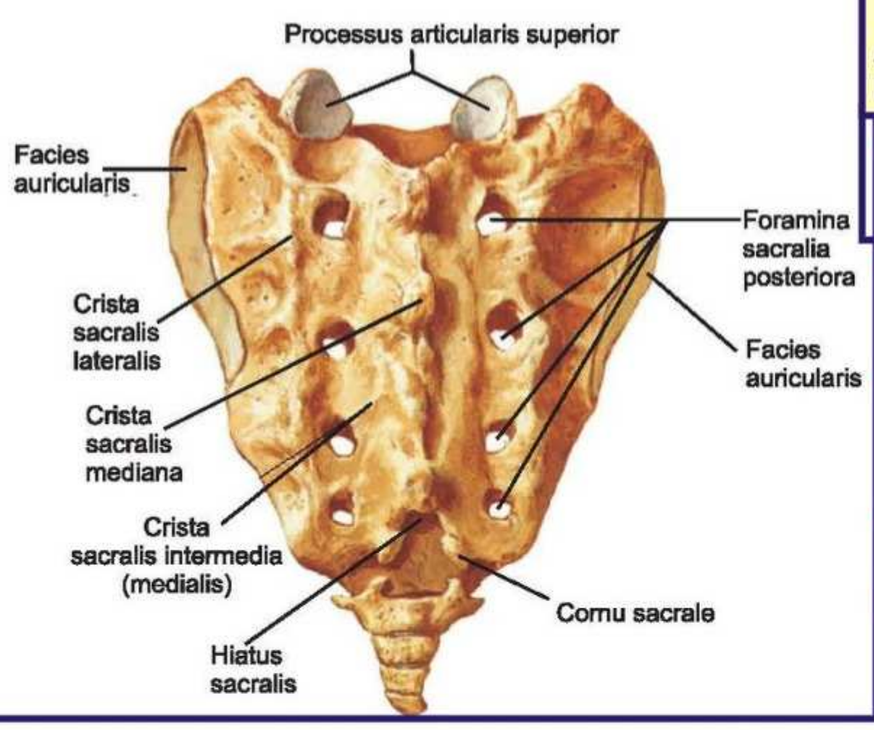
Doğru Cevap:A

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.)

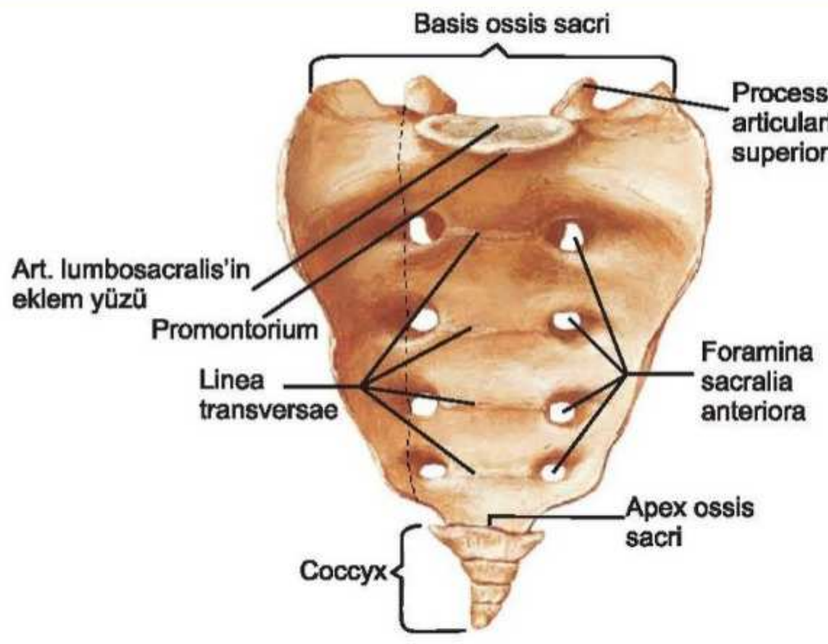
Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1.
Fasikül Sayfa 017

OS SACRUM

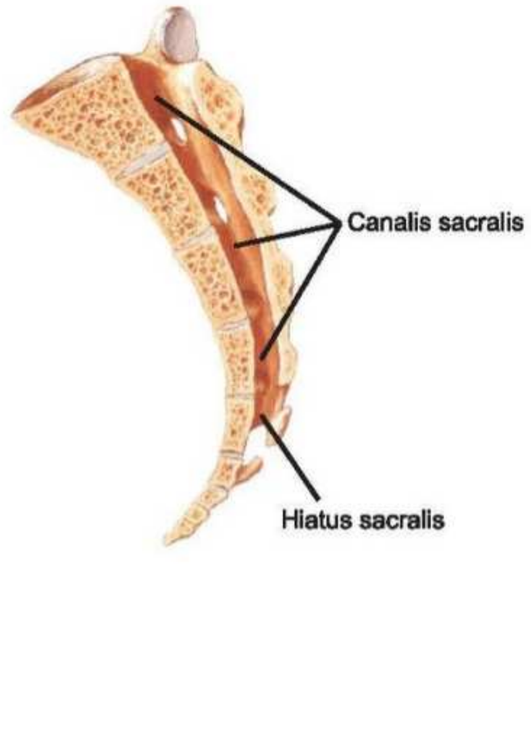


Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1.
Fasikül Sayfa 017

- **Crista sacralis mediana;** ilk 4 sakral vertebranın processus spinosus'larının birleşmesi ile oluşur (S_5'te bu uzantı yok).
- **Crista sacralis medialis (intermedia);** processus articularis'lerin birleşmesi ile oluşur.
- **Crista sacralis lateralis;** processus transversus'ların birleşmesi ile oluşur.
- **Facies auricularis;** art. sacroiliaca'ya katılan eklem yüzüdür.
- **Hiatus sacralis;** hiyatal (ya da kaudal) anestezi buradan yapılır.



- **Cornu sacrale**'ler, S5'in processus articularis inferior'larının kalıntılarıdır. Bir epidural anestezi şekli olan kaudal (veya hiyatal) anestezide (hiatus sacralis'ten epidural boşluğa anestezik madde verilme işlemi), anatomik işaret olarak kullanılır.
- Columna vertebralis'i oluşturan vertebralardan sadece ikisinde **processus spinosus bulunmaz; C_1 ve S_5**



Canalis sacralis'deki yapılar;

- Dura mater spinalis
- Arachnoidea mater spinalis
- Spatium subarachnoideum
- Spatium epidurale
- Spatium subdurale
- Filum terminale
- Ganglion spinale'ler
- Cauda equina

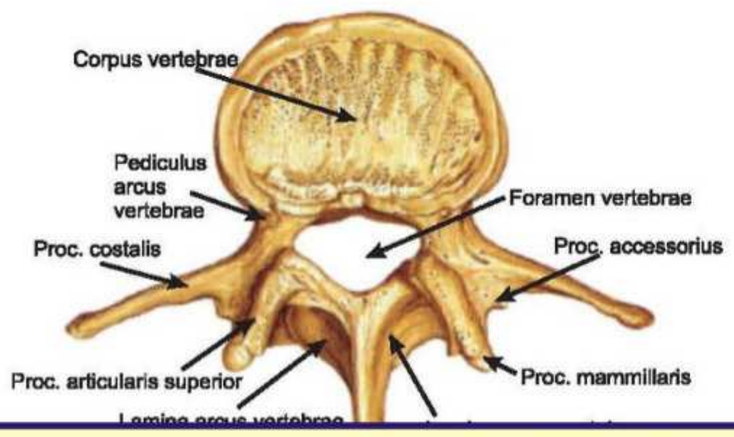
Canalis sacralis'te;
- Lig.denticulatum
- Conus medullaris
- Pia mater

bulunmaz!!!

İLGİLİ NOTLAR

Resimde gösterdiğimiz yetmezmiş gibi ayrıca konusu içinde tekrar etmişiz.





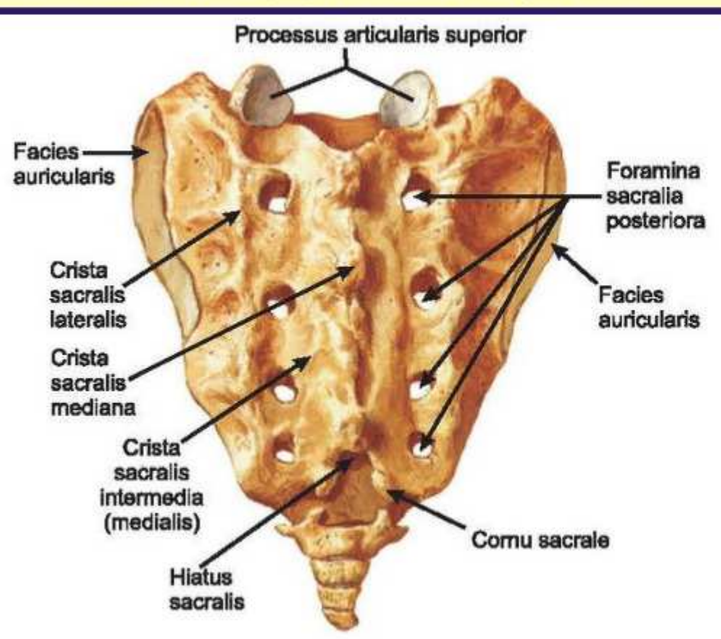
LUMBAL VERTEBRALAR

Foramenleri üçgen corpusları böbrek şeklindedir.

Lumbal vertebraların **diğer vertebralardan farklı olarak iki çıkıntıları daha bulunmaktadır:**

- ✓ **Transvers çıkıntıdan:** Proc.accessorius
- ✓ **Proc.art.superiordan:** Proc.mamillare

Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 047



OS SACRUM

5 sacral vertebranın kaynaşması ile oluşmuştur.

Promontorium: S_1 vertebra gövdesinin üst kenarının öne doğru yaptığı çıkıntıdır.

Foramina sacralis anterior: Sacral spinal sinirlerin ön dallarının çıkış yeri

Foramina sacralis posterior: Sacral spinal sinirlerin arka dallarının çıkış yeri

Facies auricularis: Os coxae- (ilium) ile olan eklem yüzü.

Crista sacralis mediana: Processus spinosusların birleşmesiyle

Crista sacralis medialis: Processus articularisin birleşmesiyle

Crista sacralis lateralis: Processus transversusların birleşmesiyle

Canlis sacraliste yer alan yapılar

- ✓ Dura mater – arachnoidea mater
- ✓ Sptaium subarachnoideum
- ✓ Sptaium epidurale
- ✓ Spatium subdurale
- ✓ Filum terminale
- ✓ Gnglion spinale
- ✓ Cauda equina

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

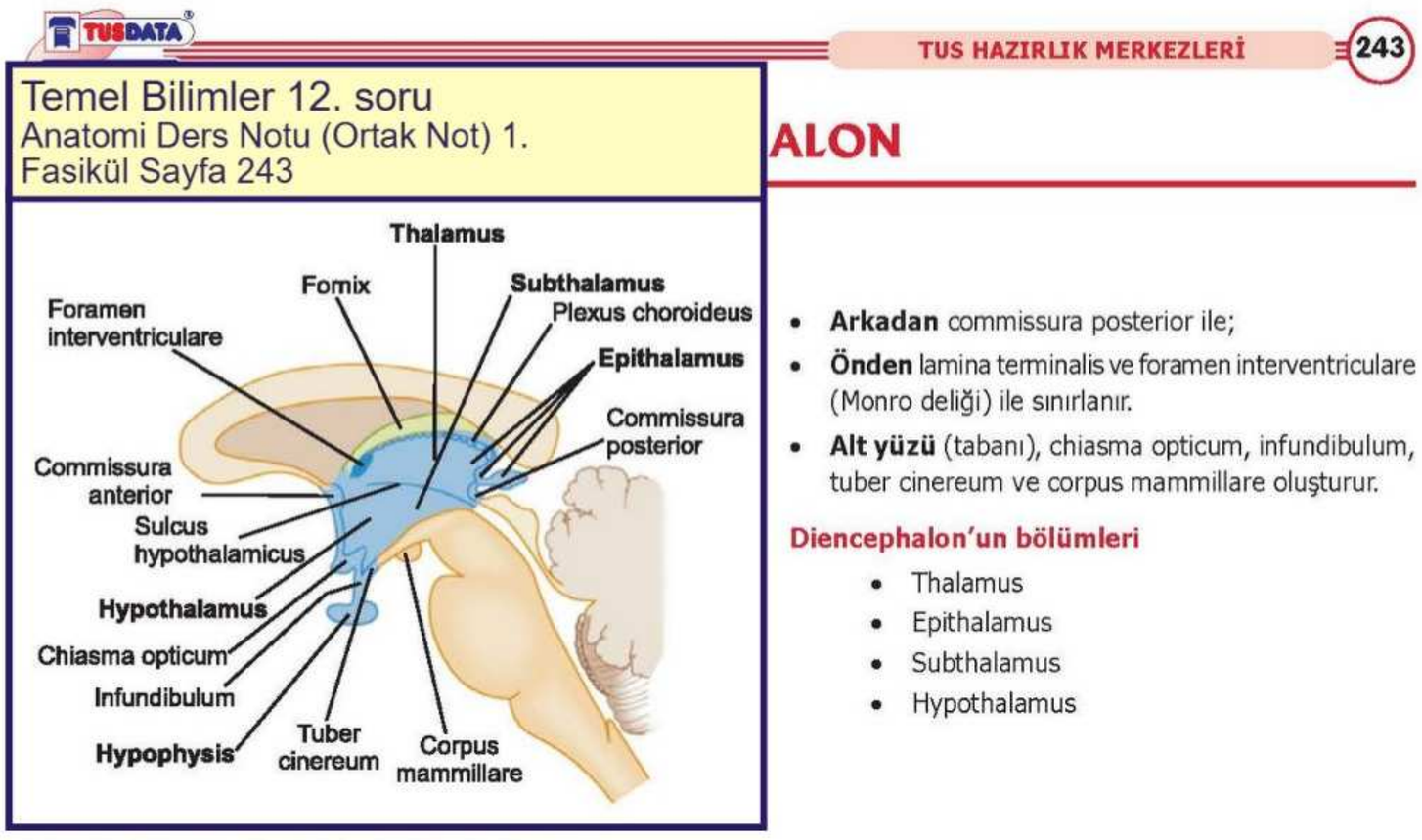
12. Glandula pituitaria ile hypothalamus'un tuber cinereum'u arasında uzanan ve aralarında iletim sağlayan yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Corpus mammillare
B) Eminentia mediana
C) Chiasma opticum
D) Infundibulum
E) Sulcus hypothalamicus

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

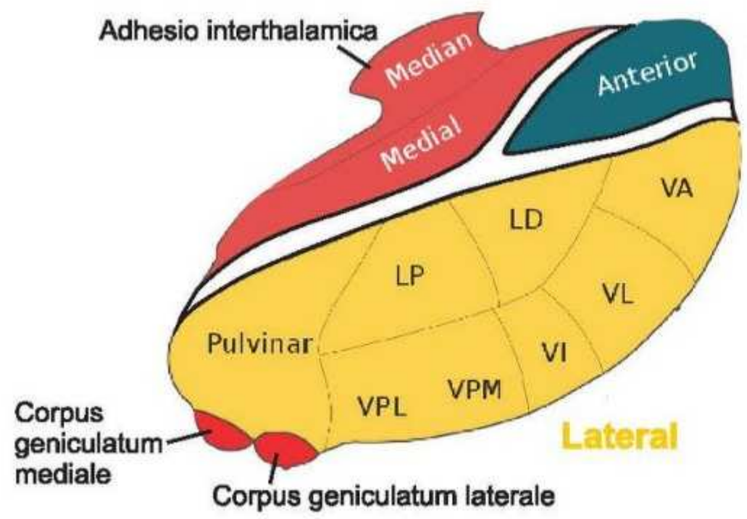
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)



THALAMUS (DORSAL TALAMUS)

- Koku hariç, tüm duyular direkt olarak thalamus'a uğrar.
- Koku hariç tüm duyuların 3. nöronları buradadır.
- A. cerebri posterior dalları tarafından beslenir.

Thalamus lezyonlarında, tüm somatik duyular, kontralateral kaybolur **(hemianestezi)**. Belli bir süre sonra ağrılı uyarana fazla reaksiyon **(hiperestezi)** veya aşırı ağrı **(hiperalji)** duyma görülür.



Çekirdekleri

- **Nuclei anteriores thalami;** hafıza, öğrenme, dikkat **(limbik sistem)** ile ilgilidir. Papez halkasına dahildir.
- **Nuclei mediales thalami;** kişilik, ruh hali, duyarlılık, bilinçlilik **(prefrontal korteks)** ile ilgilidir.
- **Nuclei laterales thalami;**
  - **Nucleus ventralis lateralis (VL) ve anterior (VA)**
    Motor thalamus olarak bilinir.
  - **Nucleus ventralis posterior (ventrobasalis)**
    - ✓ **Nucleus ventralis posterolateralis (NVPL)**
      Lemniscus spinalis ve lemniscus medialis
    - ✓ **Nucleus ventralis posteromedialis (NVPM)**
      Lemniscus trigeminalis ve tat duyusu
  - **Dorsal çekirdekler; nuclei pulvinares**
    En arkada yer alan ve en büyük çekirdek grubudur.

Metathalamus

Nucleus corporis geniculati lateralis; görme ile ilgilidir. Çekirdekteki nöronların uzantıları, **radiatio optica** adı ile oksipital lobdaki primer vizüel kortekse (17 numaralı BA) gider.

Nucleus corporis geniculati medialis; işitme ile ilgilidir. Lemniscus lateralis ile taşınan ve colliculus inferior'dan geçen işitme duyusu, brachium colliculi inferioris aracılığıyla bu çekirdeğe gelir. Çekirdekteki nöronların uzantıları, **radiatio acustica** adı ile temporal lobdaki primer oditör kortekse (41 ve 42 numaralı BA) gider.

İLGİLİ NOTLAR

Evet belki de doğrudan yazmamışız, ama Anatomi biraz da görsellik gerektirir. Hem tuber cinererum'u hem hipofizi hem de aralarındaki infundibulum'u gösteren resimlerimizden örnekler... (LÜTFEN TAKİP EDEN 3 REFERANSIMIZI BİR BÜTÜN HALİNDE İNCELEYİN) 1/3

SUBTHALAMUS (VENTRAL TALAMUS)

İçeriğindeki yapılar: Nuc. subthalamicus, zona incerta (belirsiz alan), Forel (H) alanları ve ansa lenticularis.

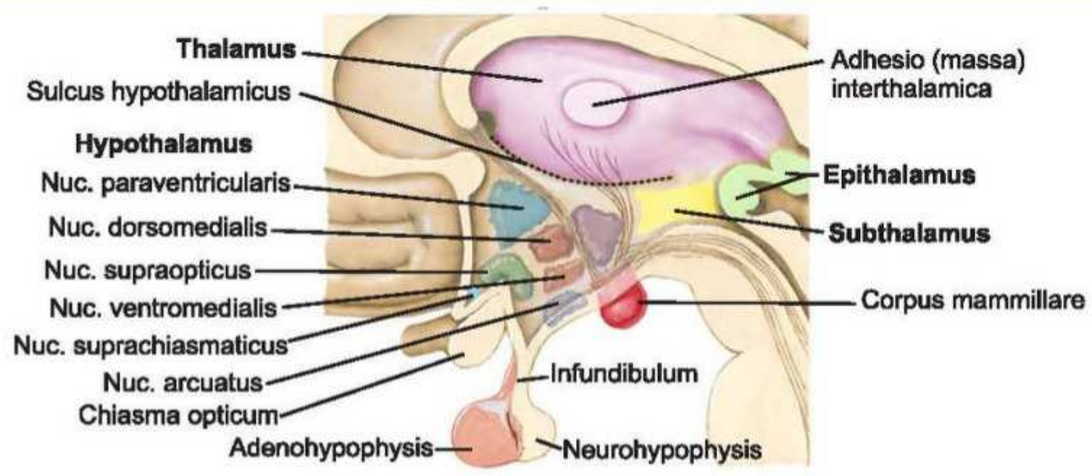
- **Nuc. subthalamicus**, mesencephalon'daki substantia nigra'nın yukarı doğru bir uzantısı olarak kabul edilir.
  - **Bazal çekirdektir.** Kas aktivitesini kontrol eder.
  - Lezyonlarında karşı tarafta kas aktivitesi kontrol edilemez ve istem dışı hareketler **(hemiballismus)** olur.

EPITHALAMUS

Diensefalonun arka bölümünü oluşturur. **İçeriğindeki yapılar:** Nuclei habenulares, commissura habenularum, commissura posterior, stria medullaris thalami ve glandula pinealis (epifiz).

- Nuclei habenulares; ağrı, üreme, beslenme, uyku, stres ve öğrenme ile ilgili olduğu düşünülmektedir.
- Epifiz bezi (gl. pinealis) melatonin salgılar. Endokrin bezler üzerinde etki ederek (hipofiz, pankreas, adrenal, paratiroid, gonadlar) aktivite azalmasına sebep olur. Salınımı gün içerisinde azalır.
- İlerleyen yaşlarda bezde kalsiyum birikirerek filmlerde **corpora arenacea (acervulus cerebri, beyin kumu)** oluşabilir.

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 244



HYPOTHALAMUS

Otonom sinir sisteminin merkezidir. Visseromotor ve endokrin aktivitelerin kontrolü ile ilgili bir merkezdir.

- **Ön-iç** bölgeleri parasimpatik, **arka-dış** bölgeleri simpatik sistemin merkezidir.
- **Area preoptica'da;** preoptik nukleuslar bulunur. Vücut ısısının düzenlenmesi ile ilgilidir. Bu alanın (ön hipotalamus) lezyonu, kontrol edilemeyen vücut ısısı yükselmesine (hipertermi) yol açar.
- **Eminentia mediana;** tuber cinereum'un kabarık orta bölümüdür. Adenohipofizden hormon salınımını kontrol eder.
- **Nuclei mammillares;** corpus mammillare'ler içinde yer alan çekirdeklerdir. Emosyon ve kısa süreli bellek ile ilgilidir.
- **Nucleus suprachiasmaticus;** sirkadiyan (biyolojik) ritmle ilgilidir (temel ritm, "uyuma-uyanma"dır). Tr. retinohypothalamicus'un sonlandığı çekirdektir. Epifiz bezi ile bağlantısı olan çekirdektir.
- **Nucleus ventromedialis; tokluk** merkezidir. Hipotalamus'un **lateral bölgesi açlık** merkezidir.
- **Nucleus arcuatus (infundibularis);** adenofipofiz hormonlarını kontrol eder.
- **Nucleus supraopticus; ADH (vasopressin)** başlıca bu çekirdekteki nöronlarda üretilir.
- **Nucleus paraventricularis; oksitosin** başlıca bu çekirdekteki nöronlarda üretilir.

Nucleus arcuatus (infundibularis); adenohipofiz[illegible]atıcı ve inhibe edici hormonların üretildiği başlıca çekirdek[illegible]ctus tuberoinfundibularis) ile eminentia mediana'daki por[illegible]

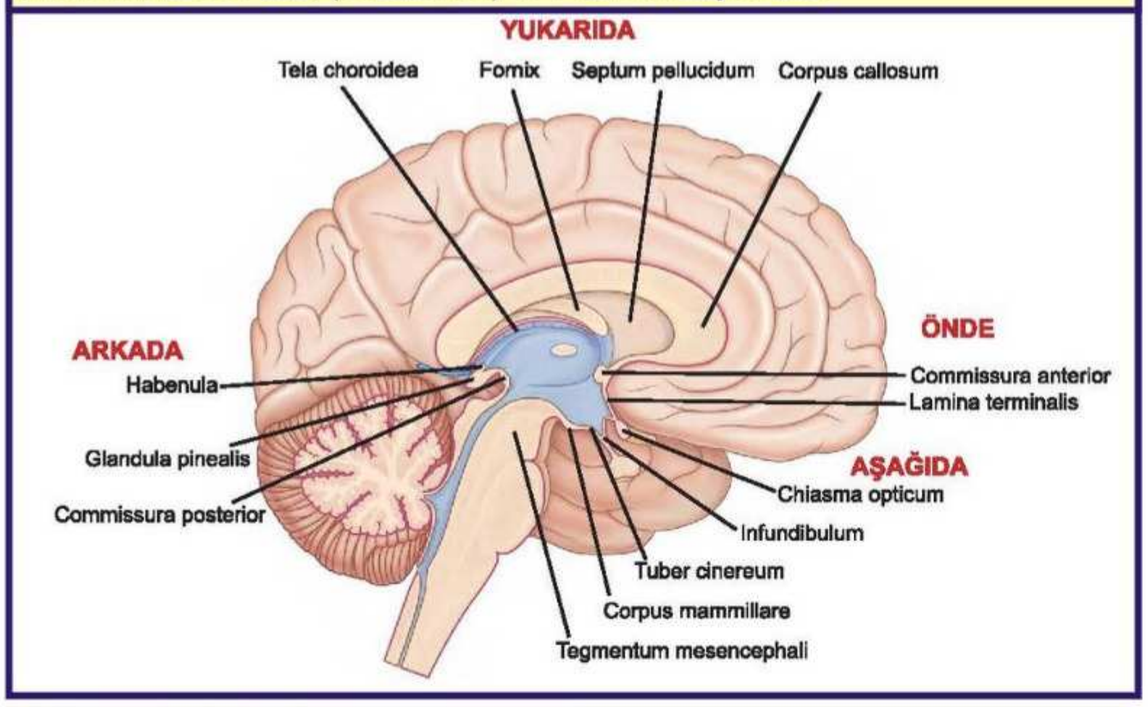
Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 244

Nucleus supraopticus ve **nucleus paraventricula[illegible]alis** (tractus hypothalamohypophysialis) ile nörohipofiz'e (eminentia mediana, infundibulum, lobus posterior) getirilir.

- Nörohipofiz **nöral ektoderm** kökenlidir ve diencephalon'un uzantısıdır.
- Adenohipofiz ise **oral ektoderm**'den (Rathke kesesi) gelişir.

VENTR

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 253



Ventriculus tertius'un sınırları: Her iki yan tarafında thalamus ve hypothalamus yer alır.

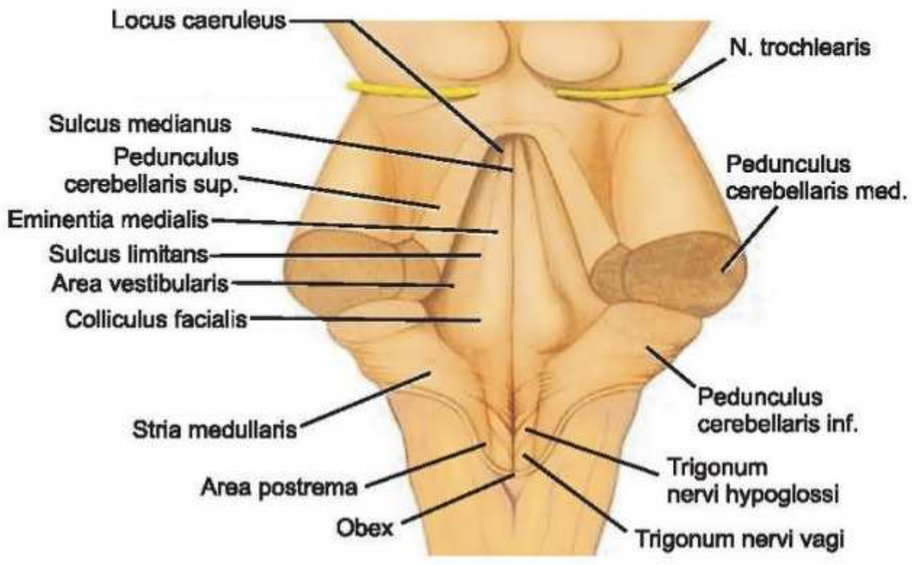
- **Önde;** lamina terminalis, commissura anterior ve columna fornicis
- **Arkada;** epifiz bezi, habenula ve commissura posterior (arka altta aqueductus cerebri'nin üst girişi)
- **Yukarıda;** fornix ve tela choroidea
- **Aşağıda;** chiasma opticum, infundibulum, tuber cinereum, corpus mammillare ve tegmentum mesencephali.

VENTRICULUS QUARTUS

Cerebellum ile pons ve bulbus arasındadır.

Ventriculus quartus'un sınırları:

- **Çatısını;** yukarıda velum medullare superius, ortada cerebellum, aşağıda velum medullare inferius yapar.
- **Lateral sınırlarını;** yukarıda pedunculus cerebellaris superior, aşağıda pedunculus cerebellaris inferior yapar.
- **Tabanını (fossa rhomboidea);** yukarıda pons'un arka yüzü, aşağıda bulbus'un arka yüzü yapar.



Fossa rhomboidea'da bulunan yapılar:

- Colliculus facialis
- Area vestibularis
- Sulcus medianus
- Sulcus limitans
- Eminentia medialis
- Locus caeruleus
- Area postrema
- Trigonum nervi hypoglossi
- Trigonum nervi vagi
- Stria medullaris

4. ventrikül, medulla spinalis'teki **canalis centralis** ile devam eder. Çatısındaki üç delik (ikisi recessus lateralis'de olan **apertura lateralis=Luschka**, birisi ortada olan **apertura mediana=Magendie)** ile subaraknoid boşluğa bağlanır.

Adhesio interthalamica:

İki taraf thalamusu bağlayan gri cevher kitlesi

Stratum zonale:

Thalamus üst yüzünü örten beyaz cevher tabakasıdır.

Fornix: Stratum zonale üzerindeki kalın tabaka.

Pulvinar Thalami:

Thalamus arka yüzeyinde bulunan uçtur. **Colliculus superiora** doğru sarkar.

Lamina medullaris interna:

Thalamusu 3'e ayıran beyaz cevher

Nuc.anterior thalami: Thalamus ön bölüm çekirdekleridir. Duygulanım, hafıza, öğrenme, dikkat ile ilgilidir. Papez halkasına dahildir.

Nuclei medialis thalami: **Medial** bölgede bulunan çekirdek gurubu. **Ruhsal davranış – bellek – limbik sistem-prefrontal bağlantıları içerir.**

Thalamus lateral bölüm

1. Nuclei dorsales thalami

- **Nuc.dorsalis lateralis:** Limbik
- **Nuc.pulvinaris:** Görsel uyaranların işlenmesinde görev alır.

2. Nuclei ventralis thalami:

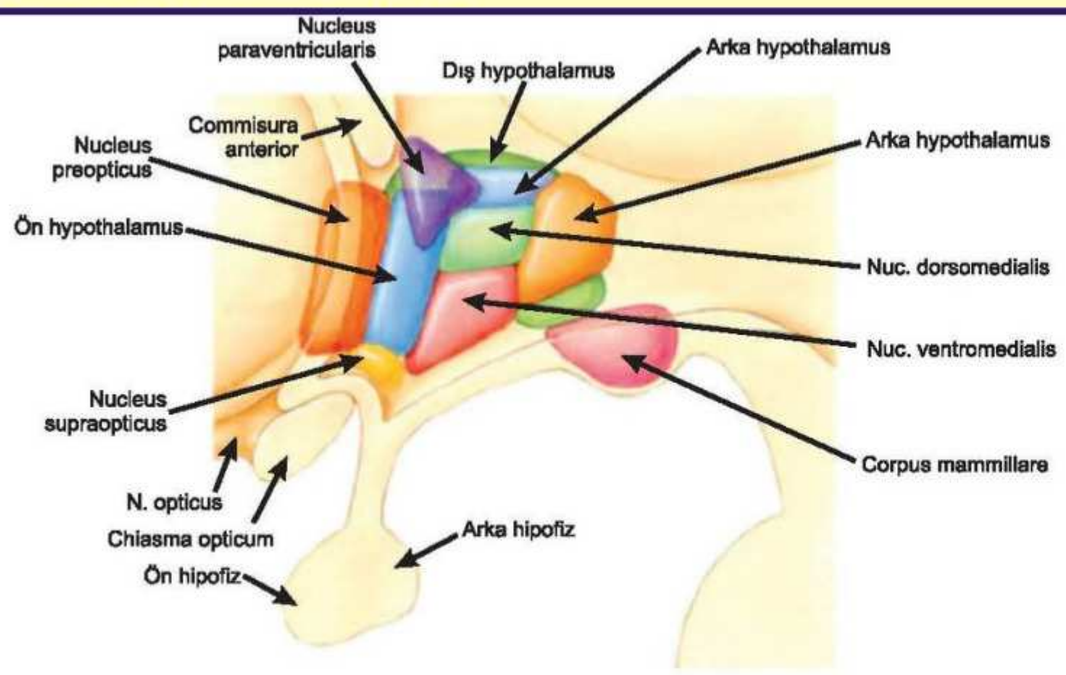
- **Nuc.ventralis anterior:** Motor kortexi etkiler.
- **Nuc.ventralis lateralis:** Motor kortexi etkiler.
- **Nuc.ventralis posteromedialis:** Kranial sinirden duyu alır.
- **Nuc.ventralis posterolateralis:** Spinal sinirlerden duyu alır.

HYPOTHALAMUS

III. ventrikülün alt ön bölümündedir.

Otonom sinir sisteminin ve dolayısıyla **endokrin sistemin beynidir.**

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 193



Bölümleri:

- **Chiasma opticum**
- **Tuber cinereum**
- **Corpus mamillare**
- **Area preoptica**
- **Eminentia mediana**

Yapısal olarak telencephalon'a ait olmasına rağmen fonksiyonel olarak hypothalamus bölümü.

Tuber cinereum'un **3. Ventrikülde yaptığı kabartı**dır.

Eminentia mediana, infundibulum ve hipofiz bezi arka lobuyla beraber nörohipofizi oluşturur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. Tragus alt kenarı ile commissura labiorum arasında çizilen hattın bukkal bölgesine yerleşen ve horizontal uzanımla seyreden <u>en olası</u> yapı aşağıdakilerden hangisidir?

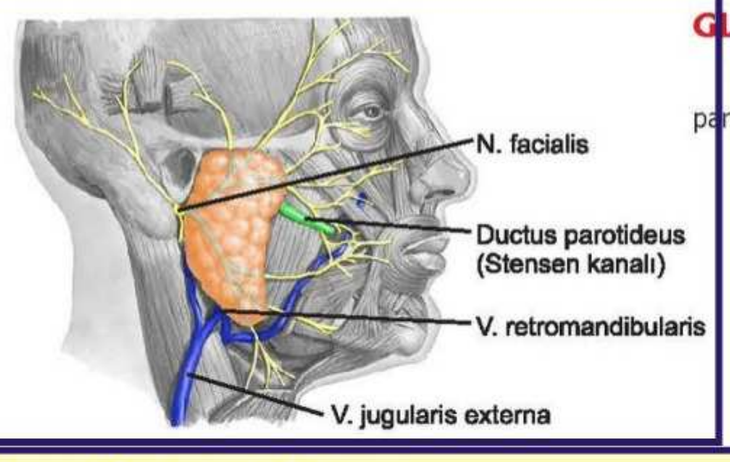
A) Arteria facialis
B) Nervus auricularis posterior
C) Ductus parotideus
D) Ramus marginalis mandibularis
E) Vena angularis

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 13. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1.
Fasikül Sayfa 183



BEZLERİ

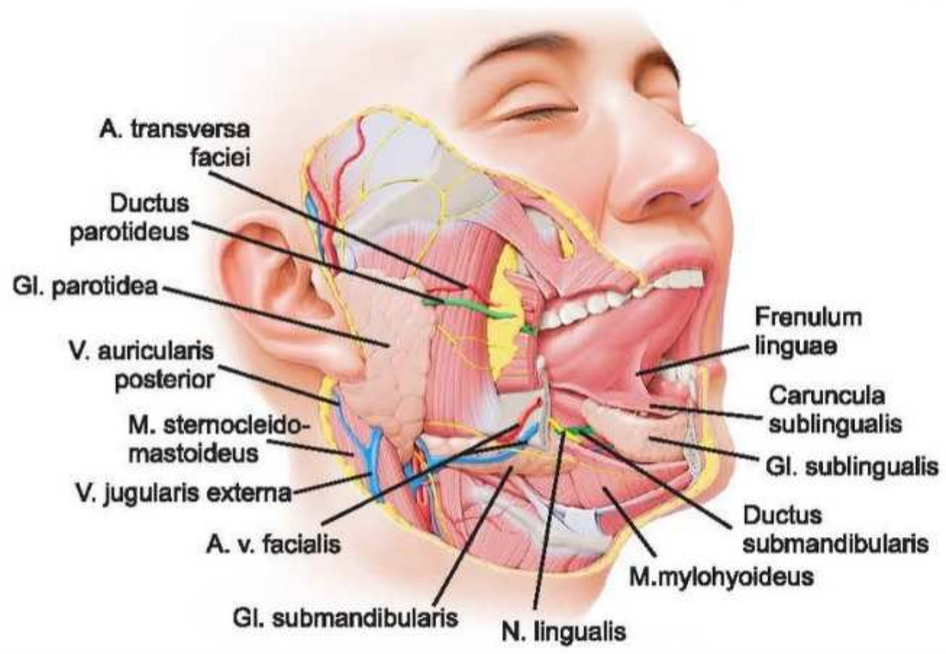
GLANDULA PAROTIDEA

Fossa retromandibularis'te bulunur. Yüzeyel ve derin parçaların arasında n. facialis yer alır. İçinde:

- **N. facialis** ve dalları (parotidektomi'de zarar görebilir)
- V. temporalis superficialis, v. maxillaris ve bu venlerin birleşmesi ile oluşan **v. retromandibularis**
- A. carotis externa ve uç dalları olan **a. maxillaris** ile **a. temporalis superficialis**
- **A. transversa faciei;** a. temporalis superficialis'ten bez içinde ayrılır. Ductus parotideus'a **eşlik** eden arterdir.
- Parotid lenf düğümleri

Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 183

Ductus parotideus (Stensen kanalı); m. masseter'in yüzeyelinden geçer, **m. buccinator**'u deler ve **üst ikinci molar diş** hizasında **vestibulum oris**'e açılır. Kızamıkta patognomonik olan **koplik lekeleri**nin görüldüğü yerdir.



GLANDULA SUBMANDIBULARIS

- **Trigonum submandibulare'**de bulunur. Tükürük salgısının en büyük kısmı bu bez tarafından üretilir.
- M. mylohyoideus ile yüzeyel ve derin parçalara ayrılır. Kasa arkadan **asılmış** şekilde durur. A. v. facialis ile **komşudur.**
- **Ductus submandibularis (Wharton),** seyri sırasında n. hypoglossus ile n. lingualis arasından geçer. Kanalı, **dıştan n. lingualis çaprazlar.** Siyalolityazis'in en çok oluştuğu kanaldır. Kanal, frenulum linguae'nin yan tarafında bulunan **caruncula sublingualis** denilen kabartılara açılır.

GLANDULA SUBLINGUALIS

- Ağız döşemesi mukozasının hemen altında bulunur. **Ductus sublingualis major** (bazen ductus submandibularis ile birlikte **caruncula sublingualis**'e açılır) ve **ductuli sublingualis minores, plica sublingualis** üzerine açılır.
- **Gl. submandibularis** ve **gl. sublingualis**'in parasimpatikleri **n. facialis (chorda tympani)** ile taşınır.

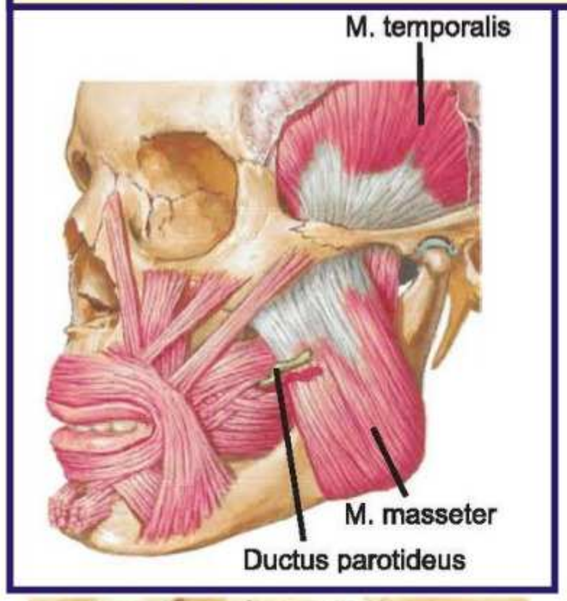
İLGİLİ NOTLAR

Tabi soru kökünde yazılan tarifi doğrudan göstermek mümkün değil. Ama soruyu resim haline getirsek ancak bu kadar olurdu. Bir de yeşil renge boyamışız, iyice görünsün diye...

ÇİĞNEME KASLARI

Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 089

- ...s) gelişirler. Bu arkın siniri olan **n. mandibularis**'in dalları tarafından

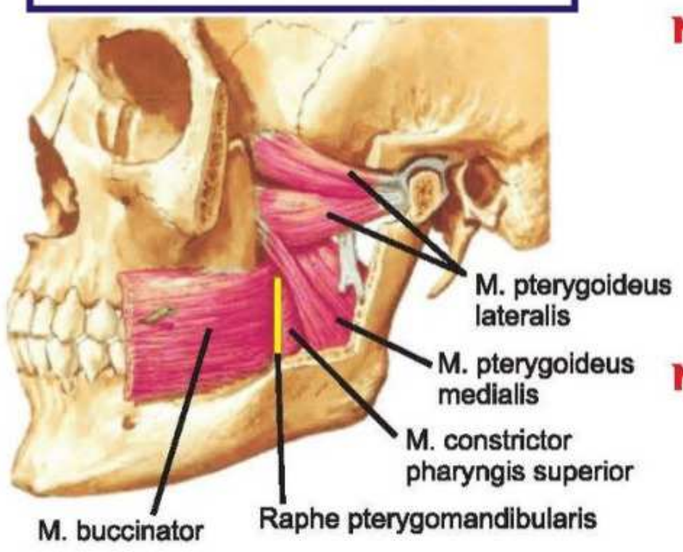


Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 089

- Kasın yüzeyelinden; **ductus parotideus, n. facialis**'in dalları ve **a.v. transversa faciei** geçer.

M. TEMPORALIS

- Fossa temporalis'i doldurur.
- Processus coronoideus'da sonlanır.
- Mandibula'ya **retraksiyon** ve **kuvvetli elevasyon** yaptırır.



M. PTERYGOIDEUS LATERALIS

- Caput mandibula'da (processus condylaris) sonlanır.
- İki başı arasından, **a. maxillaris** ile **n. buccalis** geçer.
- Çene eklemindeki **discus articularis'e tutunur.**
- İki taraflı çalışarak, mandibula'ya **protraksiyon** (öne çekme) ve dolaylı olarak da **depresyon** (ağzı açma) yaptırır.
- **Ağzı açan tek çiğneme kasıdır.**

M. PTERYGOIDEUS MEDIALIS

- Angulus mandibula'nın iç yüzünde sonlanır.
- Mandibula'ya **elevasyon** ve m. pterygoideus lateralis'lerle birlikte **protraksiyon** yaptırır.

Mandibula'yı aşağı çeken (ağzın açılmasına yardımcı) kaslar

- Platysma
- M. mylohyoideus
- M. geniohyoideus
- M. digastricus'un venter anterior'u

Nasolabial sulcusu derinleştiren kaslar

- M.levator labii superior
- M.zygomaticus minor
- M.levator labi superior alaque nasi
- M.levator anguli oris

Gözü açan/kapatan kaslar ve innervasyonları:

- **Gözü açanlar:**
  - **M.levator palpebralis superior: N.oculamatorius**
  - **Mm.tarsales: Sempatik innervasyon (gang. servikale superior-nn.cilirae longi)**
- **Gözü kapatanlar:**
  - **M.orbicularis oculi: N.facialis**

Modiolus anguli oris: Ağız köşesindeki kas düğümüne verilen isimdir.

- M. zygomaticus major,
- M. levator anguli oris
- M. depressor anguli oris
- Platysma'nın pars modiolaris

} Çapraz grup

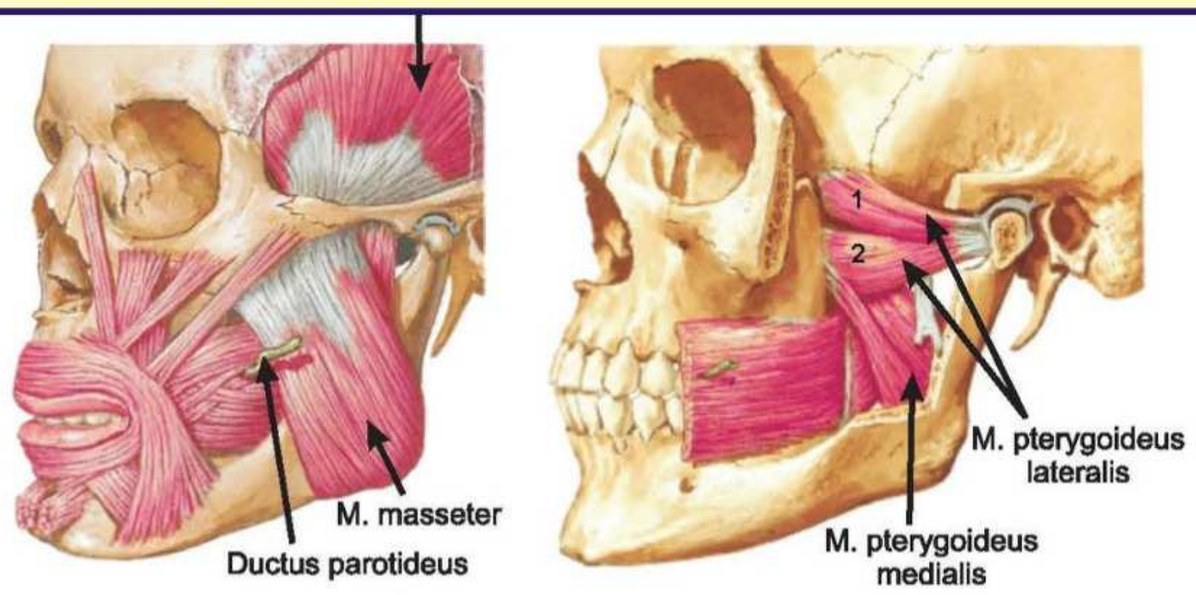
- M. buccinator,
- M. risorius
- M. orbicularis oris'in bir kısmı

} Transvers grup

ÇİĞNEME KASLARI (MM. MASTICATORII)

Birinci faringeal arkustan gelişirler.

Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 073



M.MASSETER

Depresyon haricinde mandibulanın tüm hareketlerinde görevlidir. Yüzeylinden geçenler; **ductus parotideus, n.facialisin dalları, a.v.transversa fascia.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 14

14. Aşağıdaki hücrelerden hangisinde ara filaman olan lamin proteini <u>bulunmaz</u>?

A) Platelet
B) Hepatosit
C) Lenfosit
D) Osteosit
E) Nötrofil

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.)

Bu konu; ilgili tüm hocalarımızın (Fizyoloji, Histoloji - Embriyoloji, Patoloji, Farmakoloji, Biyokimya) aynı salonda eş zamanlı katılımıyla **"entegre"** mantıkla anlatılmıştır. Bu sebeple; bu konuyu hem TUSDATA online hem de e-TUSDATA mobil uygulamalarında yer alan **"Entegre Hücre histolojisi ve fizyolojisi'** başlığından dinlemeniz gerekmektedir.

HÜCRE HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

HÜCRE ÇEKİRDEĞİ ve BÖLÜNMESİ

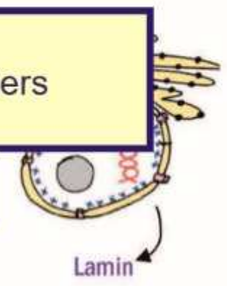
NÜKLEUS

Ökaryot ve Prokaryot **karşılaştırma** tablosu;

	Ökaryot	Prokaryot
DNA'da Histon	Var	Yok
Zarla çevrili organel	Var	Yok
Nükleus zarı	Var	Yok

Temel Bilimler 14. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 003

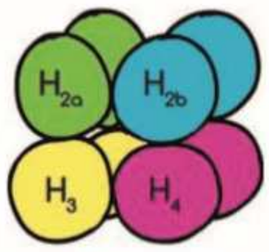
- ✓ **Lamin** proteinleri **ara flaman** olup tüm **çekirdekli hücre**lerde bulunur.
- ✓ **Eritrositte** nükleus olmadığı için lamin **bulunmaz**.



Mutant **Lamin A** akümülasyonu **"Hutchinson-Gilford Progeria"** sendromu ile ilişkilidir.

Kromatin;

- ✓ **İnterfaz**da görülür.
- ✓ Temel birimi **nükleozom**dur.
- ✓ Nükleozom = **DNA** + **Histon** protein
- ✓ **H2a-H2b-H3-H4 Histon** proteinleri **nükleozom merkezi**nde iken **H1 komşu nükleozom**lan bağlar.



Nükleozom

Nükleolus;

- ✓ Zarsız olup bazofilik boyanır.
- ✓ **Nukleostemin** proteini **p53**'e bağlanarak mitotik **siklus**u **düzen**ler.

HÜCRE BÖLÜNMESİ

- ✓ **Evre**leri; **İ**nterfaz, **P**rofaz, **M**etafaz, **A**nafaz, **T**elofaz **(İPMAT)**
- ✓ **Bölünmeyen** hücreler **(nöron, çizgili** ve **kalp kası) G0 evre**sinde kalır.

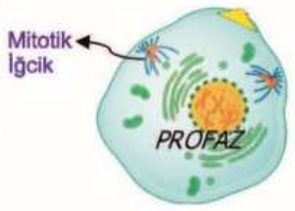
İnterfaz;

- ✓ Bölünmenin **en uzun** evresidir.
- ✓ 3 aşamalıdır; G1-S-G2
- ✓ **G1**; **Sentrozom replikasyon**u başlar. **En uzun** ve değişken fazdır.
- ✓ **S: DNA** sentezi **(replikasyon) gerçekleşir.**
- ✓ G2; sentrozom replikasyon biter.

FLASH BACK
Kromatin bağlayıcı protein → **Kohesin**
Kromatin sıkıştırıcı protein → **Kondensin**

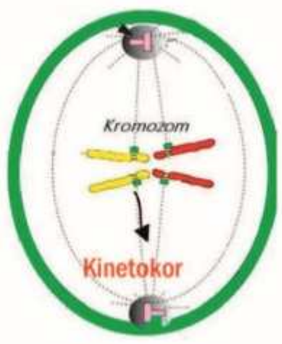
Profaz;

- ✓ Nükleer **kılıf** **"lamin fosforilasyon"**u ile **parça**lanır.
- ✓ **Sentrozom**, hücrenin **kutup**larına **göç eder.**
- ✓ **Mitoz mekiğ**inin **iğ iğcik**leri oluşur.
- ✓ **Nükleolus parça**lanmaya başlar.



Metafaz;

- ✓ **Duplike kromozom**lar (**kardeş kromatid**) **orta kuşak düzlem**inde **ekvatoryal plak**ta dizilir.
- ✓ **Nükleer membran** ve **nükleolus kaybolur.**
- ✓ Kromatidler **mitoz mekiğ**ine **kinetekor** ile tutunur.
- ✓ **APC** (anafaz-promoting kompleks) siklusu **anafaza ilerletir,** çalışamazsa siklus **metafazda durur**.

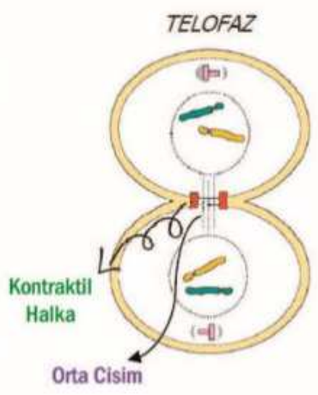


Anafaz;

- ✓ **Kardeş kromatid**ler ayrılır ve **Dinein** ile **zıt kutup**lara çekilirler.

Telofaz;

- ✓ **Nükleus yeniden** görülür.
- ✓ **Son**unda **sitokinez(hücre**nin **ikiye bölünme**si) **Kontraktil Halka**dan gerçekleşir.



Evre	Erken G1	Geç G1	S	G2	M
Siklin	D	E	E	A	B
Hedef	Rb	P53	DNA pol	Fosfataz	Lamin

Bölünme Özelliklerine Göre Hücre;

- ✓ **Satellit** hücre **iskelet kası yenilenme**sinde görevlidir.

Labil Hücre	Stabil Hücre	Permanent
Epitel	Hepatosit	Nöron (olfaktör & hipokampal hariç)
Kemik İliği	Fibroblast Düz Kas	İskelet & Kalp Kası

FLASH BACK
G1 kontrol noktası → **S evre**sine girmeden **tamir**
G2 evresinde **MPF** → **Mitoz**un **başlama**sı

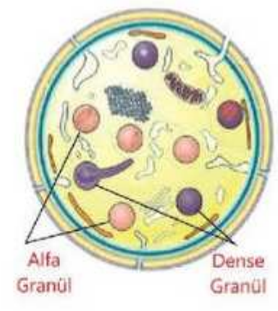
İLGİLİ NOTLAR

Laminin nükleusu bulunan hücrelerde bulunduğu ders notumuzda net olarak belirtilmekte ve platelette nükleus bulunmadığı ders notumuzda vurgulanmaktadır.

Temel Bilimler 14. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 124

Trombositin Fiziksel ve Kimyasal Karakteristikleri

- ✓ Yuvarlak ya da oval diskler olup **nükleus**ları **yok**tur.
- ✓ Kemik iliğinde **megakaryoblast (kök hücre)** → **megakaryosit** → **trombosit** şeklinde oluşur.
- ✓ **Megakaryosit** kemik iliğindeki **en büyük** hücre olup **sitoplazmik fragman**lar olan **platelet**leri salgılayan dinamik hücre uzantılarına sahiptir. **Sitoplazmik uzantı**nın ilk aşamasına **podozom** adı verilir.
- ✓ Megakaryosit özellikle **pulmoner kapiller**lerden geçerken parçalanıp trombositleri oluşturur.
- ✓ Kanda normal miktarı 150.000-450.000/mm³ olup **normal değer** aralığı **cinsiyete** göre değişiklik **göstermez**.
- ✓ Trombositlerin temel **yıkım** bölgesi **dalak**tır.
- ✓ Yüzeylerini kaplayan **glikoprotein örtü**; **endotele adezyon**unu **önler**ken, travmatize endotele ve açığa çıkan subendoteliyal kollajene adezyonunu sağlar.
- ✓ **Mitokondri**, **lizozom** ve **peroksizom**a ek olarak iki adet **spesifik granül (alfa, dense-core)** bulundurur.
- ✓ **Alfa** granül **von-Willebrand faktör,** trombosit **fibrinojen** ve **faktör V** içermektedir.
- ✓ **Dense-core** granüller ise **ATP, ADP, seratonin** ve **kalsiyum** içermektedir.



Hemostaz

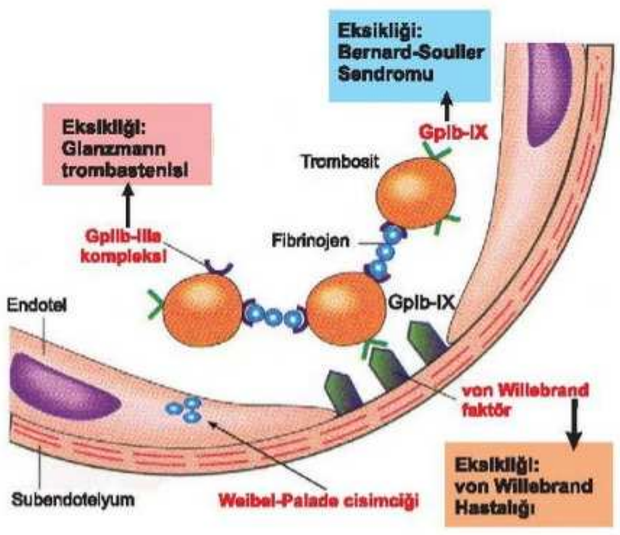
- **Hemostaz**, kan kaybının önlenmesi anlamına gelir.
- Bir damar zedelendiği ya da yırtıldığında çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır:
  1) **Vazokonstriksiyon** (**ilk** oluşan yanıt),
  2) **Trombosit tıkacı**,
  3) **Koagülasyon**
  4) Fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle ve damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır.

Vazokonstriksiyon

- Damar hasarlanırsa, travmanın damar üzerine etkisi ile **damar duvarı kasılır** ve kan kaybı azaltılır.
- **Vazokonstriksiyon**un büyük kısmı hasarla başlayan lokal **miyojenik kasılma**lar sonucu gelişir.
- Daha küçük damarda vazokonstriksiyonun büyük kısmı **trombosit**lerden salgılanan **Tx A_2**'ye bağlıdır.

Trombosit Tıkaç Mekanizması

- Yaralanmayı izleyen birkaç saniye içinde; trombositler integrin ailesinden **glikoprotein Ia/IIa reseptörü** ile **subendotel**deki **kollajen fibril**lere yapışır ve bu ilişki **von Willebrand faktör** tarafından **stabilize** edilir.
- **vWF** bu görevi **trombosit** reseptör bölgesi **glikoprotein Ib/IX** ile **subendotelyal kollajen** fibriller arasında bir ilişki sağlayarak gerçekleştirir. **vWF F8**'i de **stabilize** eder.
- Lizozomlardan endoglukozidazlar ve heparin parçalayan bir enzim; granüllerden **kalsiyum**, **serotonin** ve **ADP**, **vWF**, fibronektin, trombospondin, PDGF, **heparin nötralize edici protein** (**trombosit faktör 4**) salınır.



- **ADP** pürinerjik reseptörlere bağlandığı zaman, **glikoprotein IIb/IIIa kompleksi**ni **fibrinojen**e ve **yapışkan trombosit**leri **hemostatik plağ**a bağlayacak şekilde şekil değişikliğine uğratır.
- **Serotonin** ve **Tx A_2**, **vazokonstriktif** iken **ADP** ve **Tx A_2**, çevredeki **trombosit**leri aktive eder.

Platelette nükleus bulunmadığı notumuzda bold belirtilmektedir. Nükleusu olmayan hücrelerde lamin bulunmadığı notumuzda vurgulanmaktadır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Aşağıdaki organların hangisinin epitelinde yüzey farklanması olarak stereosilya bulunur?

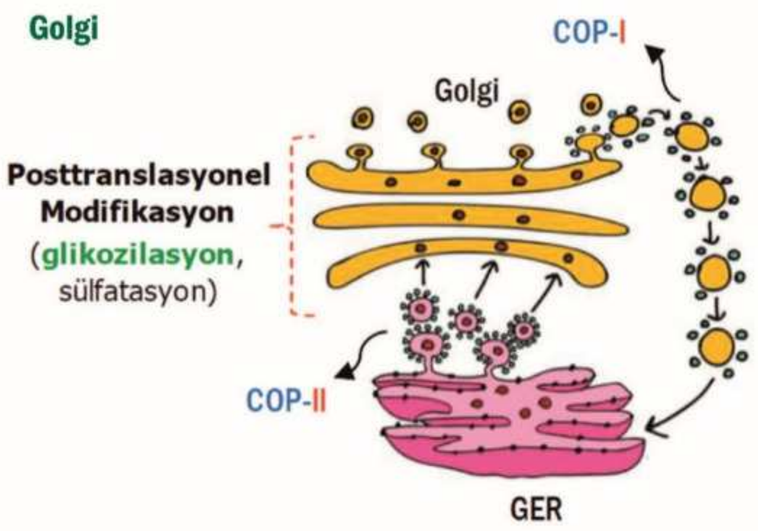
A) Trakea
B) Tuba uterina
C) Özofagus
D) Epididimis
E) Duodenum

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.)

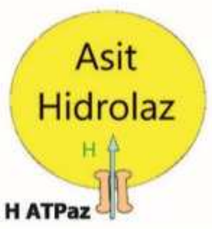
Golgi





- ✓ **Hematoksilen&Eozin** ile **boyanma**dığı için **"Ghost"** organel adı verilir.
- ✓ **Gümüş çöktürme** ile görüntülenir.
- ✓ Posttranslasyonel modifikasyon **GER** ve **Golgi**de
- ✓ **GER**'de sentezlenen protein **golgiye Coatomer II, golgiden GER'e** ise Coatomer-I (**COP-I**) kaplı veziküller ile iletilir.
- ✓ Markır **"glukozil transferaz"**

Lizozom



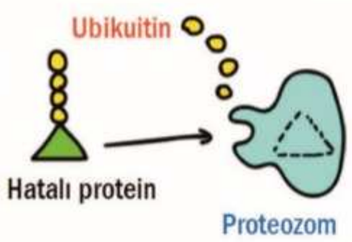
- ✓ **GER** ve **Golgi**den oluşur.
- ✓ Lipoprotein membranı bulunur.
- ✓ Hidrolitik enzimleri ile **hücre içi sindirim**de rol alır.
- ✓ Lizozom ile **hücrenin kendini** sindirmesi **otoliz, organel**lerini sindirmesi **otofaji** olarak adlandırılır.
- ✓ Olgunlaşmamış Lizozom = Primer
- ✓ **Fagozom** ile birleşmiş Lizozom = **Sekonder**
- ✓ Erken-Geç endozom arası transport "Multiveziküler Cisim" ile gerçekleşir.
- ✓ Geç endozom = Prelizozom
- ✓ **Sindirilmemiş rezidüel** Cisim = **Telolizozom**

GER'de üretilen enzim Golgide mannoz-6-P ile işaretlenir, işaretlenemezse "I Cell" hastalığı

- ✓ **Fagositoz** yapan hücrede (Makrofaj, **Nötrofil** ve Eozinofil) bol **Lizozom**
- ✓ **Lizozim** & laktoferrin içerir.

Metakromatik Lökodistrofi lizozomal depo hastalığı

Proteozom



- ✓ **Hatalı kıvrılmış**/virüs kodlamış, denatüre **proteini ubikuitin** Yıkım için **proteozom**a **aktarır.**

Kas **atrofi**sinde ve **Huntington** fizyopatolojisinde etkili

Peroksizom

- ✓ **Oksidaz** ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O2$) içerir.
- ✓ Oksijen kullanır ama **ATP sentezlemez.**
- ✓ Markır "**katalaz**"dır.

FLASH BACK

Lizozom	Vs	Peroksizom
Golgiden Tomurcuk		Self-replikasyon
Hidrolaz		Oksidaz

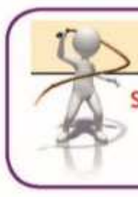
Fonksiyonları

- ✓ **Detoksifikasyon**da görevlidir.
- ✓ **Etil alkol**ün yarısını asetaldehite çevirir.
- ✓ **Safra asit**lerini **glisin** ve **taurin** ile **konjuge** ederek **safra tuz**larına dönüştürür.
- ✓ **18 karbon**dan **uzun** ve **dallı zincirli yağ asit**lerinin **oksidasyon**u

PPAR reseptörü & İlişkili oldukları

- Delta → Metabolik Sendrom
- Gama → Glikojen metabolizma/Adiponektin
- Alfa → Lipid metabolizması

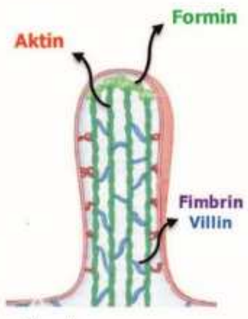
APİKAL YÜZEY ÖZELLEŞMELERİ



Haraketli	Haraketsiz
Silya (Kinosilya)	Mikrovillus
Flagellum	Sterosilyum

Mikrovillus

- ✓ **İç** kısmı **aktin çatı**dan oluşur.
- ✓ **İç** kısmı **aktin çatı**dan oluşur.
  - **Villin** ile **apikal membran**a
  - **Myozin-I** ile **lateral membran**a



- ✓ **Emilim** yüzeyini artıran silindirik uzantılardır.
- ✓ **Enterosit** ve **proksimal tübül**de yoğun bulunur.
- ✓ Mikrovillus + **glikokaliks** tabaka = **PAS** (+) **fırçamsı**

Temel Bilimler 15. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 005

Stereosilyum

- ✓ **Haraketsiz** olup **yana uzantı** verir.
- ✓ **Epididimis, duktus deferens** ve **iç kulak** (tüy) bulunur.

İLGİLİ NOTLAR

Epididimiste stereosilyum bulunduğu notumuzda bold olarak belirtilmekte ve vurgulanmaktadır.

Çok Katlı Prizmatik Epitel

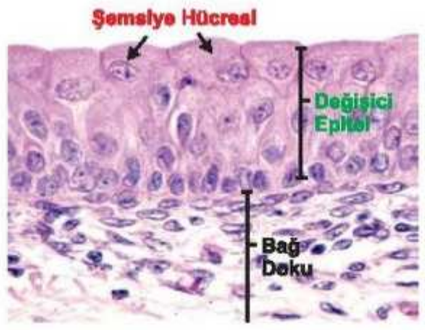
- **Konjunktiva, erkek üretrası**nın **membranöz** kısmında ve bazı tükürük bezi kanallarında bulunur.

Çok Katlı Kübik Epitel

- **Over**in **gelişen folikül**leri ve ekzokrin bezlerin büyük **boşaltım kanal**ları, **anorektal bileşke**de bulunur.

Çok Katlı Değişici (Transizyonel/Ürotelyal) Epitel

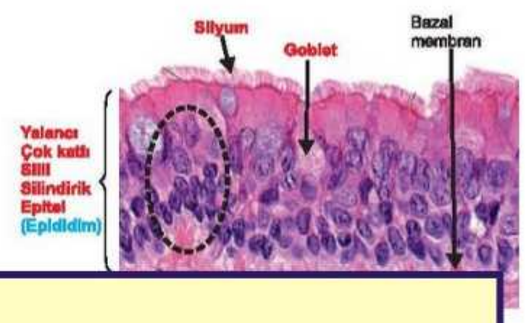
- Üriner pasaj yollarını (**Renal kaliks, renal pelvis, üreter, mesane** ve **üretranın proksimali)** döşeyen epitel iki major hücreyi içerir:
  - ✓ Bazal laminadan lümene uzanan **kubbe** şeklinde kolumnar/ yüzeyel hücre **(şemsiye hücresi)**
  - ✓ Bazal laminaya bağlı bazal hücre
- Çok katlı yassı epitel görünümünde olmasına rağmen epitelin **en yüzeyel** katı biriken idrarın oluşturduğu **gerilim** kuvvetlerine göre konfigürasyon değiştirebildiği (**yassıdan şişkin şekle değişim)** için **tranzisyonel** (değişici) epitel adını alır.
- Fonksiyonu **koruma**, basınç karşısında **gerilme** ve **esneme**dir.
- Yüzeyel hücrelerin apikal membranlarında **protein agregat**larından oluşan **plak**lar görülür.



Yalancı Çok Katlı Epitel

Yalancı Çok Katlı Silli Silindirik Epitel (Psödostratifiye Silyalı Kolumnar)

- **Tüm hücre**ler **bazal lamina**ya **tutunmuş**tur ancak **bazı hücre**ler **apikale ulaşamaz.**
- Kesitte çekirdekler farklı düzeylerde izlenmekte olup aslında **tek katlı** bir epiteldir.
- En iyi bilinen örneği **solunum yolları**nın epitelidir (Vestibulum hariç **nazal boşluk**, östaki borusu, paranasal sinüsler, **trakea, bronş**).



Temel Bilimler 15. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 016

Yalancı Çok Katlı Stereosilyalı Silindirik Epitel

- **Epididimis, duktus deferens** ve **iç kulak**ta bulunur.
- **Bu epitel iki majör hücre içerir:**
  - ✓ Golgi'den zengin, lümene ve bazal laminaya uzanan **stereosilyalı kolumnar** hücreler (**principle** hücre)
  - ✓ Bazal laminaya bağlı ancak lümene ulaşamayan bazal hücreler.

BEZ EPİTELİ

- Bez epiteli hücreleri, proteinleri (pankreas), lipitleri (adrenal ve yağ bezleri), karbonhidrat ve protein bileşimlerini (tükürük bezleri) sentezleyebilir, depolayabilir ve salgılayabilir.

Bez Epitelinin Tipleri

İntraepitelyal Bezler

- Salgı yapan bez, **örtü epitel** hücreleri **arası**nda bulunur. (**İnce bağırsak** ya da **solunum yolları**nda yer alan **musin** salgılayan **Goblet**)
- **Çok hücreli intraepitelyal bez**ler: Burun mukozası, erkek üretrası ve genital yollarda bulunur.

Epididimiste stereosilyum bulunduğu notumuzda bold olarak belirtilmekte ve üç farklı yerde vurgulanmaktadır.

LH ve FSH Etkileri

LH
- Kadında **ovulasyon** ve FSH'la birlikte ovaryan **foliküllerin geç maturasyonundan** sorumludur.
- Erkekte **Leydig** hücrelerinden **testosteron** sekresyonundan sorumludur.

FSH
- Kadında ovarian foliküllerin erken ve geç maturasyonundan, **aromatizasyondan** sorumludur.
- Erkekte ise **spermatogenezisten** sorumludur.

EPİDİDİMİS

- Testisin üst ve arka yan bölümüne yerleştirilmiş yarım ay biçiminde bir **organdır**.
- **Duktuli efferentes**in bağlandığı kıvrıntılı bir borucuk olan **duktus epididimis**i içerir.
- **Duktuli efferentes**, **silli yüksek prizmatik** hücrelerle döşelidir.
- **Sperm**ler, epitel hücrelerindeki **siller** aracılığıyla **duktus epididimise** ulaştırılır.Seminifer tübül ve epididimisin ilk bölümlerinden geçen **sperm**ler **hareketsiz**dir ve ovumu fertilize edemezler.

Temel Bilimler 15. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 058

- Duktus epididimis **yalancı çok katlı stereosilyalı** silindirik epitel örtüsüne sahip olup düz kas tabakası ile çevrelenmiştir. **Stereosilyalı epitel**in temel görevi **resorbsiyon**dur (**yaşlı sperm** ve **testis sıvı**sını **rezorbe** eder).
- Epitelin arasında **Halo** hücreleri (göç eden lenfosit) izlenmekte olup **lenfosit**lerin **görülebildiği en proksimal** kısımdır.
- Epididimisten salınan **androjen bağımlı yüzey-ilişkili dekapasitasyon faktörü** nedeniyle **dölleme yeteneği** kadın genital sistemi içerisine girene kadar **engellenmiştir**.
- Daha sonra **epididimis**in **kuyruk kısmı** ile **duktus deferens**te aylarca depolanabilir.

DUKTUS DEFERENS

- Üretraya açılan bu kanalın esas görevi **spermi depo** etmek'tir. (Fizyoloji kitaplarında)
- Bir miktar epididimiste de depo edilebilir. (Histoloji textbookları spermin daha çok epididimiste depolandığı belirtilir)
- **Yalancı çok katlı prizmatik stereosilyalı** epitele ve fibroelastik lamina propriaya (**gevşek bağ doku**) sahiptir.
- Ortada **sirküler**, **iç**te ve **dış**ta **longitudinal** olmak üzere **üç tabakalı** bir **düz kas** tabakası içerir.
- Kas tabakası peristaltik kasılmalarla lümen içeriğini üretraya aktarır.
- **Duktus deferens**, **seminal vezikül** salgısını boşaltan kısa kanalla birleşip **duktus ejakülatoriyus**u oluşturur.

VEZİKÜLA SEMİNALİS

- Erkekde **ejekulat**ın **% 70**'ini **(en büyük** bölümü**)** veziküla seminalis oluşturur.
- Yüksek prizmatik ya da yalancı çok katlı prizmatik, salgı yapan epitel hücreleriyle döşelidir.
- **Veziküla seminalis sıvısı fruktoz**dan **zengin** olup **salgı testosteron** kontrolündedir.
- Vesikula seminalisten salınan **fruktoz, sperm**ler için bir **enerji kaynağı**dır.
- **Sıvısı amino asit**leri, **askorbik asit** ve **prostoglandin**leri içerir.
- Kıvrıntılı, **divertikül** biçiminde bir bezdir.

PROSTAT

- **Prostatik üretra** çevresinde yerleşmiş, çok sayıda **birleşik tübülo-alveoler bez** içeren bir organdır.
- **Her bez**in, **üretra**ya **açılan kendine ait** bir **kanal** sistemi vardır.
- Prostat bezi **epitel**inin **büyüme**si, **dihidrotestosteron hormonu** tarafından düzenlenir.
- Salgı yapan bölümleri prizmatik ya da yalancı çok katlı prizmatik hücrelerle döşelidir.
- Organın stroması **damar**dan **zengin fibroelastik** bir bağ dokusu içerir.
- Semen içerisine **%30**'luk **alkali** içerikli **salgı** yapar.
- **Prostatik asit fosfataz (PAF), fibrinolizin, sitrik asit, prostat spesifik antijen (PSA), Ca^{+2}** içeren ince, süte benzer sıvı salgılar.



- Bezin glandüler lümeninde farklı şekil ve büyüklükte, **glikoprotein** yapıda ve hücresel fragmanlar etrafında **kalsifiye** olmuş yapılar **(corpora amilacea)** izlenir.
- Sıvısının **hafif alkalik** özelliği, **fertilizasyon** için önemlidir.
- Kadının **vajinal** salgıları **asidik**tir (**pH=3,5–4,0**). Sperm, ortam pH'sı **6,0** ile 6,5'e ulaşana kadar **hareketlilik göstermez**. semenin hafif asit sıvıları, **alkali prostat** sıvısı ile **nötralize** edilip semen bileşiminde **ortalama pH**'nın yaklaşık **7,5** olması sağlanır.

Epididimiste stereosilyum bulunduğu notumuzda bold olarak belirtilmekte ve hatta görevi de özel olarak belirtilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 16

16. Hemaktosilen – eozin ile boyanmış bir doku kesitini inceleyen araştırmacı, bu kesitte Havers kanallarının olduğunu tespit ediyor.

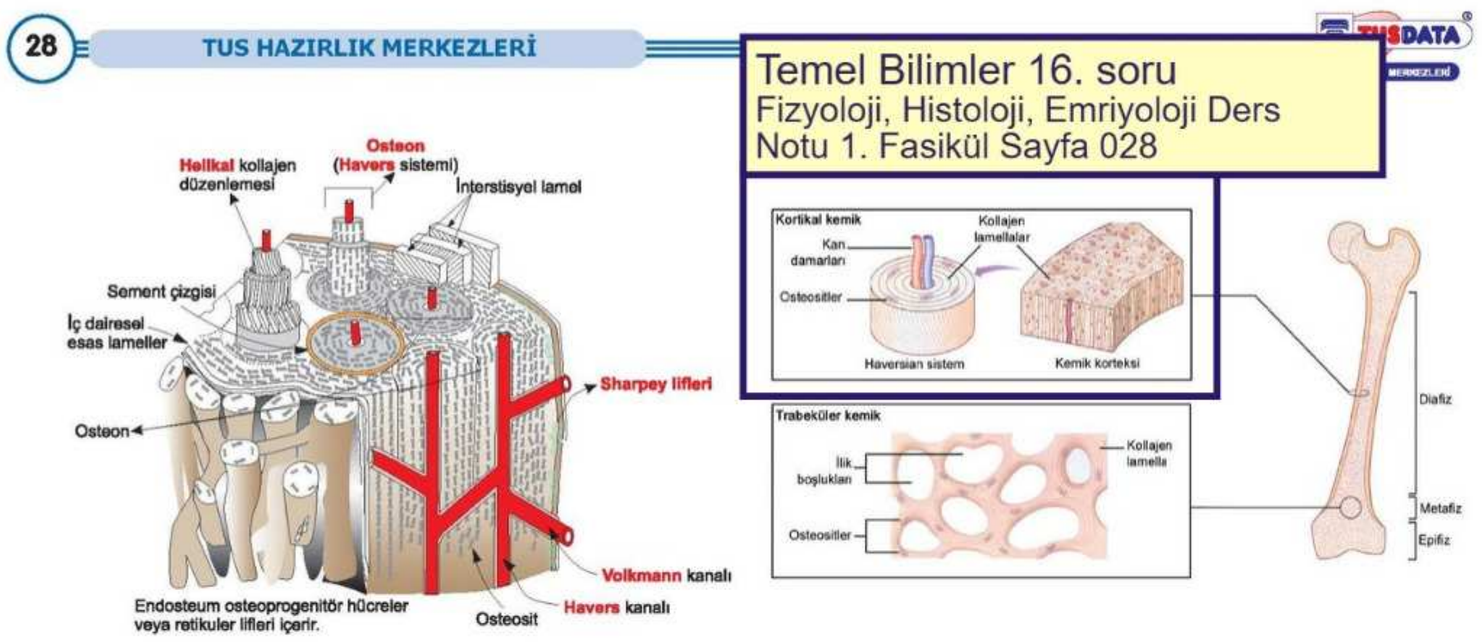
Bu bilgiye göre, araştırmacının incelemekte olduğu destek doku çeşidi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hiyalin kıkırdak
B) Kompakt kemik
C) Elastik kıkırdak
D) Spongioz kemik
E) Fibröz kıkırdak

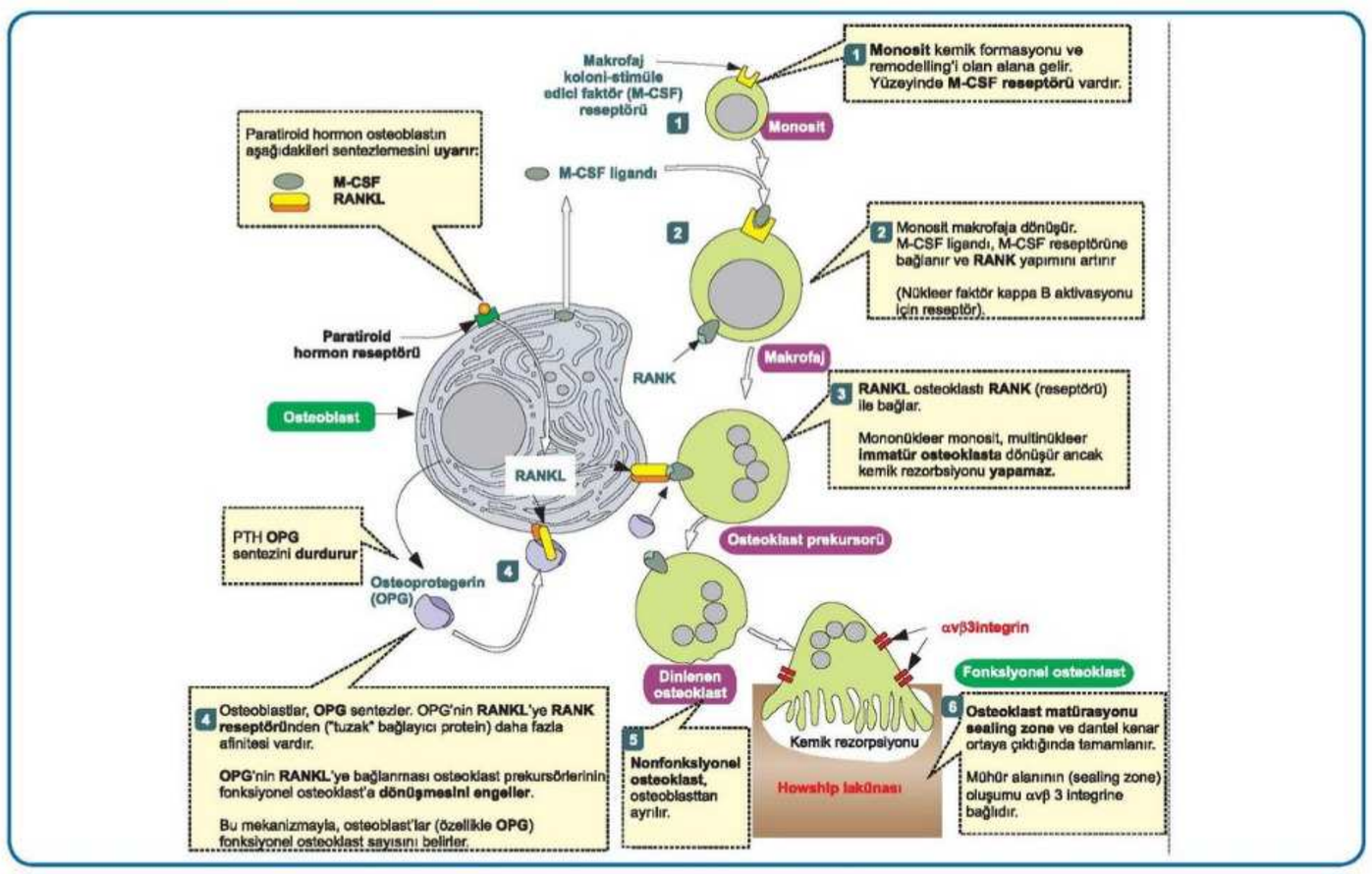
Doğru Cevap:B

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.)



- **Kan damar**ları, **sinir**leri ve **gevşek bağ doku**sunu içeren ve **endosteum** ile örtülü bir kanalın etrafını saran dairesel kemik kanalcıklarından oluşan komplekse **Havers** sistemi (**osteon)** adı verilir.
- Her lamelde, kollajen lifler birbirlerine paraleldir.
- **Havers** kanalları, kemik iliği boşluğu, periost ve birbirleri arasında **enine** (çapraz) **Volkmann** kanalları ile ilişkilidir.
- Havers kanalları **uzun** eksene **parelel** seyir gösterirken; **Volkmann** kanalları **uzun** eksene **dik** seyir gösterir.



Osteoklast ve Fonksiyonları

- **Kemik iliği**ndeki **stromal** hücre, **osteoblast** ve T lenfosit **RANK ligand** adlı yüzey molekülünü **ekspresse** eder.
- **PTH reseptörü osteoblast**larda bulunur.
  - ✓ **PTH ostoblast**ta **RANKL** ekspresyonu **artırır**. **RANKL** ve **M-CSF**, **monosit**teki reseptöre bağlanıpmonosit membranlarını IFN-gama gibi kaynaştırıp multinükleer **osteoklast diferansiyasyonu**nu sağlar.
- **Öncül hücre**ler RANKL'a bağlanmada **RANKL** ile **yarışarak** (RANKL tuzak protein) monositlerin farklılaşmasını kontrol eden **osteoprotegerin (OPG)** sekrete eder. RANK ligand yolunu kapatıp **osteoklast farklılaşma**sını **inhibe** eder.
- **Osteoprotegerin kemik yıkımı**nı **azaltıcı,** kontrol edici etkiye sahiptir
- Osteoklastlar genel olarak kemiğin **yeniden şekillendiği** bölgelerde görülür.
  - ✓ **Osteoklast**ta kalsitonin reseptörü bulunurken **PTH reseptör**leri **yok**tur. **Osteoklast** aktivitesini **parathormon artırır**ken, **kalsitonin azaltır**.

İLGİLİ NOTLAR

Kortikal (kompakt) kemik ile trabeküler kemiğin farkını gösterdiğimiz görselimizde havers kanalını kompakt kemikte olduğunun ve trabeküler kemik ile temel fark olduğu belirtilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Primordiyal germ hücreleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Kromozom sayısı açısından diploid hücrelerdir.
B) Gastrulasyon sonrasında vitellus kesesi duvarındaki endoderm tabakasında bulunurlar.
C) Alkalen fosfataz içerikleriyle diğer hücrelerden ayırt edilebilirler.
D) Oogonyum ve spermatogonyum olarak farklandıktan sonra ilkel gonadlara göç ederler.
E) Gonadlar dışında herhangi bir yapıya göç ettiklerinde teratom oluşturma riskleri vardır.

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.)

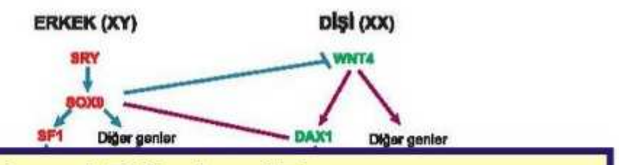
5

GENEL EMBRİYOLOJİ

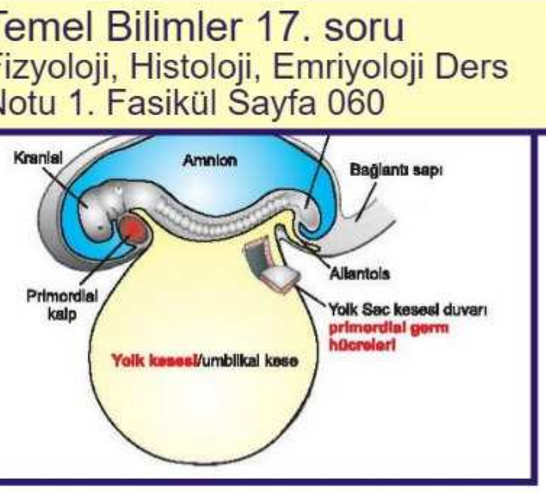
Temel Bilimler 17. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders
Notu 1. Fasikül Sayfa 060

- **Primordial germ hücre**leri **2. hafta** boyunca **epiblast**ın içinde oluşup, 3. hafta **yolk kesesi**ne, 4. haftada yolk kesesi duvarından **gonad**lara **göç** ederek farklılaşır. **Gonad**lara **5. Haftada ulaşır.**
- **Gametogenez germ hücre**lerin **kromozom** sayısının **yarı**ya indiği **mayoz** ve **sitodiferansiyon** olaylarını kapsar.
- **Erkek**lerde **SRY** ekspresyonu **SOX9**'u **aktive**, **WNT** ekspresyonunu **inhibe** eder. **SOX9**, **steroidogenez faktör-1** (SF-1) ve **testis** diferansiyasyonundan sorumlu genleri **tetik**ler.
- **Kadın**da **WNT4** ekspres yonu **inhibe edilmez**. **WNT4**, **DAX1** ve TAFII105 i **aktive** eder. **DAX1**, **SOX9**'u **inhibe** edip over diferansiyasyonu tamamlanır.
- Üç haftalık embriyoda, **primordial germ hücrelerinin yolk kesesi** duvarında, daha sonra umblikal kord haline gelecek olan yapının yakınında bulundukları görülmektedir. Bu hücreler daha sonra gelişmekte olan gonadlara göç edeceklerdir.

EZ



Temel Bilimler 17. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders
Notu 1. Fasikül Sayfa 060

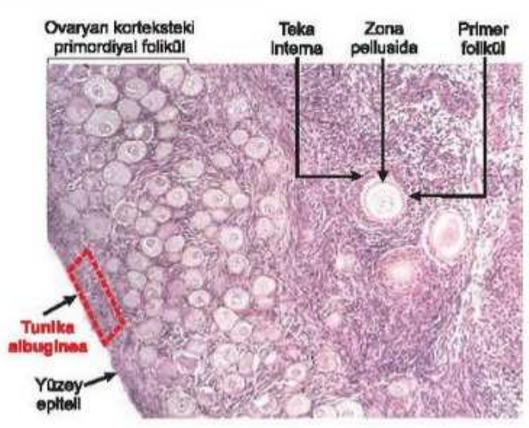


FOLİKÜL GELİŞİMİ ve OOGENEZ

Temel Bilimler 17. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 060

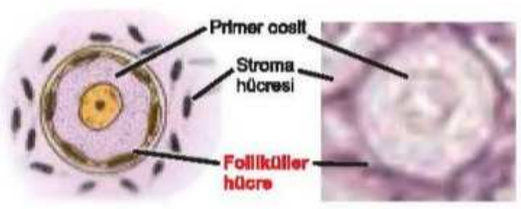
nrası devam eder.

- **5. hafta**da **gonad**lara ulaşan **primordiyal germ hücre**leri **oogonium**lara farklanır.
- **Oogonium**lar **ardışık mitoz**lar geçirir ve **5. ay**da **sayı**ları **maksimum**a çıkar (7 milyon).
- **7. ay**da korteksin altındakiler hariç çoğu **oogonium dejenere** olur. **Hayatta kalan**ların **tümü 1. mayoz**a girip **primer oosit** haline gelir ancak tamamı **1. mayoz profaz**ının **diploten evre**sinde durur.
- **Puberte**ye **giren** bir kadının overlerinde yaklaşık **400.000 oosit** vardır ancak hayat boyu **dejenerasyon devam** ettiği için bunlardan sadece **500 tane**sinden daha **azı ovulasyon**a **uğrar.**
- **Puberte**de **siklus**ların başlamasıyla her ay **15-20 primordiyal folikül** olgunlaşır.
- Ovaryum korteksinde gelişim aşamalarına göre 3 tip ovaryum folikülü tanımlanabilir.
  - ✓ **Primordiyal folikül**
  - ✓ Büyümekte olan foliküller; **Primer** ve **sekonder** folikül olarak ayrılır.
  - ✓ Olgun folikül; **Graaf** folikülü



Primordiyal Folikül

- ✓ **İlk** olarak **fetal gelişim**in **3. ay**ında görülür. Gelişimi **gonadotropin**lerden **bağımsız**dır.
- ✓ **1. mayoz**un **profaz**ında durmuş olan **primer oositi tek katlı yassı** epitel hücreleri çevreler.
- ✓ **Primer oosit**i çevreleyen **foliküler** hücreler **oosit matürasyon inhibitörü (OMI)** salgılayarak **oosit**in **1. mayoz bölünmesi**ni durdurur. **Primer oosit**ler **puberte**ye kadar **1. mayoz**u tamamlayamazlar.



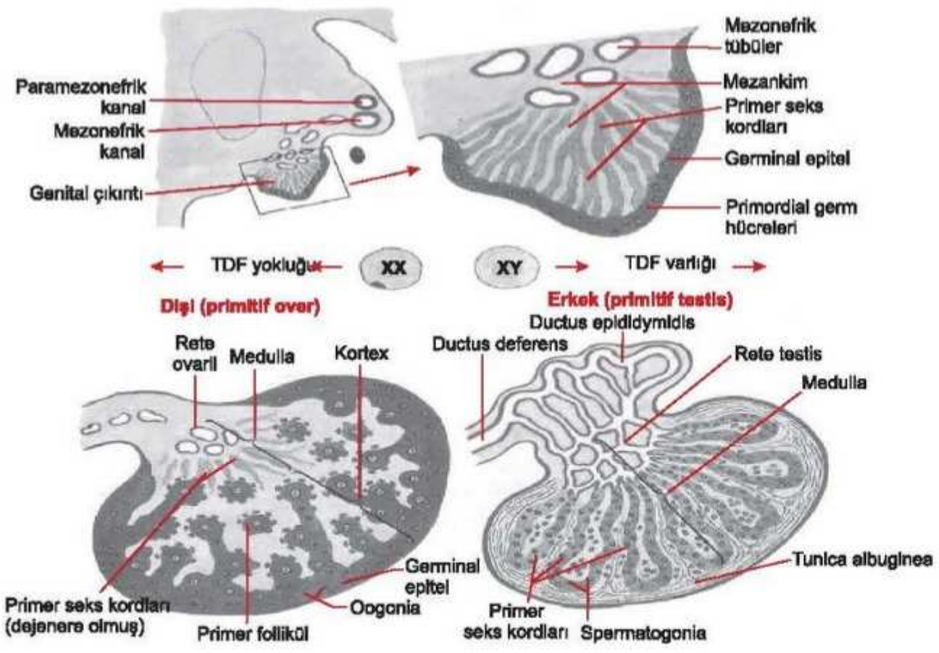
- ✓ **Oosit sitoplazma**sında **Balbiani** cisimciği adlı **golgi** aygıtı, **ER**, **mitokondri** ve **lizozom**dan oluşan **organel kitle**leri ve **Anüler lameller** adlı **nükleer zarf kesit**leri görülür. Yapısında vezikül̈er ve küçük mitokondriler vardır.

İLGİLİ NOTLAR

Primordial germ hücrelerinin gonada göç edip, sonrasında farklandıkları notumuzda birkaç noktada ve görsel olarak net belirtilmektedir.

Temel Bilimler 17. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 031

- TDF yokluğunda primitif gonadın medullası geriler ve primitif seks kordları da parçalanarak ayrı ayrı kümelenmiş hücre adacıkları oluşur **(primordial folliküller).** Böylece primitif gonad **overe** farklılaşmış olur (8.hafta). Kümelenmiş adacıklar içerisinde bulunan germ hücreleri de **oogoniumlara** farklılaşırlar (8.hafta).



Gonadal farklılaşma

- Overler başlangıçta embriyonun torasik bölgesinde yer alırlarken sonradan normal yerleri olan pelvise inerler. Bu inişden **gubernakulum** sorumludur. Gubernakulumun bir ucu overe bağlı iken diğer ucu da labium majusa bağlıdır. Overler gubernakulum ile pelvise indikten sonra, gubernakulum proksimal parçası **lig. ovarii proprium'a** distal parçası da **round ligamente** dönüşür *(Ş-18)*.

Spermatogenez *(M-22)*

- Spermatogonialarda **(2n-diploid)**, dişilerden farklı olarak mayoz pubertede başlar ve spermatogenez 64 ile 74 gün sürer, polar cisimcik oluşmaz.
- 46 kromozomlu **primer spermatositten (2n-diploid)** I.mayoz bölünme ile 23 kromozomlu 2 adet **sekonder spermatosit (n-haploid)** meydana gelir. Bunlar da II.mayoz ile bölünerek 23 kromozomlu 4 adet **spermatid** oluşur **(n-haploid).**

Oogenez

- Ovaryan farklılaşma ile birlikte gebeliğin 8.haftasında germ hücrelerinde hızlı bir mitotik çoğalma başlar (oogenez) ve 46 kromozomlu **oogonia** gelişir (2n-diploid) *(A-17)*. Germ hücre mitozu 20.gebelik haftasında sonlandığından **oogoniumlar, intrauterin 20.haftada maksimum sayıları olan 6-7 milyona ulaşırlar** *(E-07)*. Bu haftadan sonra mitozla çoğalma sona erer.
- Gebeliğin 11-12. haftasında, oogoniumlar I.mayoz bölünmeye girer ve **primer oosit (2n-diploid)** haline dönüşürler. Oogoniumlarda I.mayozun başlamasından rete ovariiden salınan faktörler sorumludur. Gebeliğin 18-20. haftalarında primer oositlerin çevresi tek sıra yassı pregranüloza hücreleri ile çevrilerek **primordial folliküller** oluşmaya başlar. Doğumdan hemen önce pregranüloza hücreleri ile sarılan primer oositlerin haricindekiler atreziye uğrarlar ve **doğumda 1-2 milyon, pubertede ise yaklaşık 300.000 kadar primordial follikül kalır.**
- **I.mayozun, profaz safhasının diploten** evresine kadar olan süreci, tüm gebelik boyunca devam eder ve bu evreye ulaşan primer oositlerde I.mayoz duraklar. Bu duraklamadan; granüloza hücreleri tarafından salınan **OMI (oosit maturasyon inhibitör)** sorumludur. Granüloza hücrelerinden salınan OMI, oosite gap junctionlar üzerinden ulaşır.
- **Dominant follikül içerisinde bulunan primer oosit, ilk kez pubertede LH'nin peak salınımı sonucunda gap junction'larından kurtulur ve ovulasyondan hemen önce I.mayoz bölünmesini tamamlar ve 23 kromozomlu (n-haploid) iki hücre oluşur.** Bunlardan sitoplazmanın büyük bölümüne sahip olan hücre **sekonder oosit** adını alırken, kromozom yapısı benzer olmakla beraber sitoplazması bulunmayan diğer hücre ise **I.polar cisimcik** adını alır. *(E-20)*

Primordial germ hücrelerinin gonada göç edip, sonrasında farklandıkları notumuzda birkaç noktada ve görsel olarak net belirtilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Gözün embriyolojik gelişimi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Optik sinir optik saptan gelişir.
B) Optik kupanın dış kısmından retina pigment epiteli geliştir.
C) Yüzey ektodermi gözün embriyolojik gelişimine katkıda bulunmaz.
D) Göz gelişiminde PAX6 önemlidir.
E) Gözün gelişimi sırasında optik vezikül ön beyinde oluşur.

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.)

GÖZ GELİŞİMİ

Temel Bilimler 18. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 256

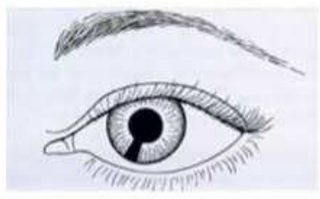
- ✓ Başın **yüzey ektoderm**i **lens** ve **kornea epitel**ini oluşturur.

...**nire** farklılaşır.

- ✓ **Mezoderm** bulbus okuli **vasküler** ve **fibröz tabaka**larını oluşturur.
- ✓ **Nöral krest**ten **mezenşim** içine göç eden hücreler **koroid, sklera** ve **kornea endotel**ine farklılaşır.



- Gözler gelişimin erken dönemlerinde **ön beyin**den bilateral **optik kese** şeklinde çıkar ve sonra **optik sap** olarak uzayıp beyine bağlı kalır. **Optik sap optik siniri** oluşturur.
- Her optik kese **optik çanak** iç ve dış tabakalarını oluşturmak üzere katlanır. Yüzey **ektoderm**i optik çanak içine doğru katlanıp **mercek kese**sini oluşturur. **Mercek kese**si yüzeyden ayrılır ve optik çanak içinde kalır. **Optik çanak ektoderm**i **retina**ya farklılaşır.
- **Baş mezenkimi** farklılaşarak **vitröz** (camsı) cisim ve **mezenkimal hücre**ler **iris, siliyer** cisim, **koroid** ve en dışta **fibröz tabaka**yı oluşturur.
- **Yüzey ektodermi kornea epitel**ini oluşturur.
- **Hyaloid damar**lar **optik sap** boyunca uzayarak optik çanağa girer ve **lense** doğru **büyür**. Daha sonra hyaloid damarlar gerileyerek vitröz cisim içinde **hyaloid kana**lı oluşturur.
- **Cilt katlantı**ları göz **kapak**ları ve **konjunktiva**yı oluşturur.
- Oküler koloboma embriyolojik hayatta koroidal fissür kapanma defekti sonucu oluşmakta olup en sık oküler kolobom iris anterior segment kaybı izlenmektedir.
- İridopapiller membran anterior kamaranın oluşumu esnasında rezorbe olması gerekirken bazen persiste edebilir. Hyaloid arterin fizyolojik şartlarda distal porsiyonu gerileyip, proksimal kısmı ise santral arteri oluşturması gerekirken bazı olgularda kord ya da kist oluşturmak üzere persiste edebilir.



Embriyonik Göz Yapıları ve Yetişkindeki Karşılığı

Embriyonik Yapı	Yetişkindeki Karşılığı

Temel Bilimler 18. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 256

Yüzey ektodermi	**Lens, kornea epiteli**, bulbar ve palpebral konjonktiva
Mezoderm	Sklera, **koroid**, iris stroması, silyer cisim stroması, korneanın lamina propriası, kornea **endoteli** (Mezoderm+N.krest), **vitroz cisim, santral arter** ve **retinal ven, ekstraoküler kas**lar

İLGİLİ NOTLAR

Yüzey ektoderminden gelişen göz yapıları hem göz konusunun başında bold olarak hem de tablomuzda ayrı ayrı belirtilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 19

19. Duodenumun submukoza tabakasında aşağıdaki yapılardan hangisi bulunur?

A) Auerbach pleksusu
B) Lieberkühn kriptleri
C) Peyer plakları
D) Brunner bezleri
E) Paneth hücreleri

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.)

Gastrointestinal Uyarı

- Sindirim kanalının fiziksel ya da kimyasal uyarımı da salgıya neden olur.
- **Pityalin (alfa-amilaz)** nişastanın sindirimi için gereklidir.
- Tükürük plazmaya göre hafif **asidik** olup (pH 6.0-7.0 arası) pH'sı pityalinin sindirimi için uygundur.
- Kayganlaştırıcı ve yüzey koruyucu özelliklere sahiptir.
- **Kanın 7 katı K^+** ve **10'da biri Na^+** ile bol; HCO_3^-, Ca^{+2}, PO_4, tiyosiyanat, üre ve **kallikrein** içerir.
- **Kallikrein** tükürük glanda olan **kan akımını** belirgin miktarda **artırarak** tükrük salgısını artırır.
- Tükürükteki bol **sIgA monomerik** ve **dimerik** fazda olabilir ve immünolojik koruma sağlar.

Tükrük Salgısının Regülasyonu

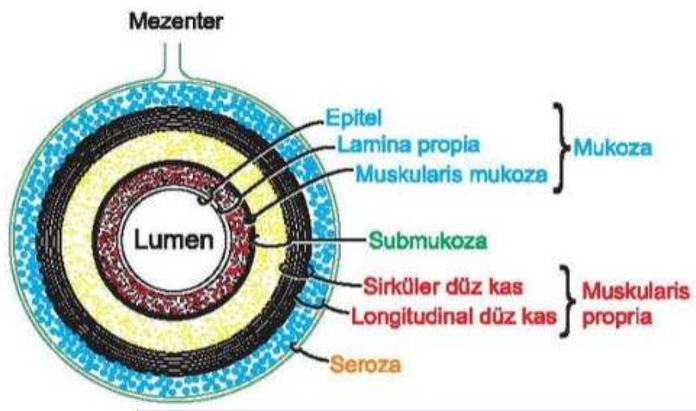
- **Sempatik** stimülasyon **vizköz** ve **düşük volüm**lü bir sekresyon oluşturur.
- **Parasempatik** stimülasyon **sulu**, **enzim**den **zengin** ve **yüksek volümlü** sekresyon oluşturur. Tükrük salınımında daha önemlidir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN GENEL YAPISI

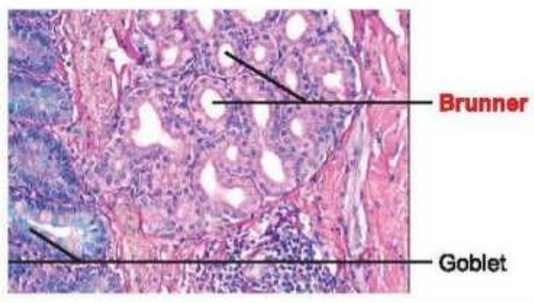
GİS duvarı içten dışa doğru **mukoza**, **submukoza**, **muskularis eksterna (propria)** ve **Seroza** tabakalarını içerir.

MUKOZA

- **Epitel;** döşeyici ve bez epitelinden oluşır. Epitel hücreleri arasındaki **zonula okludens** nedeni ile emilim ve salgılama için bir bariyerdir.
- **Lamina propria; Gevşek bağ dokusu** olup bol damar ve lenfoid doku içerir.
  - ✓ **Terminal ileum**da, lamina propria ve submukozada bulunan bol **lenf folikül**leri **Peyer plakları**dır.
- **Müskülaris mukoza**; **Düz kas**tan oluşan ince kas tabakası olup mukozayı, submukozadan ayırır.
  - ✓ Mukoza hareketini sağlar ve kanal **peristaltizm**inden **bağımsız**dır.



Temel Bilimler 19. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 091



SUBMUKOZA

- **Düzensiz sıkı bağ** dokusudur.
- Sempatik visseral duyu lifleri ile parasempatik gangliyon ve lifleri içerir. **Miyelinsiz lif**ler ile **ganglion** hücreleri **submukozal**

Temel Bilimler 19. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 091

- Osefagusun farinkse yakın kısımlarında ve **duodenum başlangıc**ında (**Brunner** bezleri) **submukozal** bezler bulunur.

MÜSKÜLARİS EKSTERNA (MUSKULARİS PROPRİA)

- Sarmal olarak düzenlen **iki düz kas tabakası**ndan oluşmuştur.
- **İki kas** tabakası **arası**nda **miyenterik pleksus** (**Auerbach**) ve bağ doku içinde kan-lenf damarları var
- Auerbach pleksusu, **karıştırıcı** (segmentasyon) ve **peristaltik hareket**lerin düzenlenmesinde görev yapar.

İLGİLİ NOTLAR

Brunner bezinin duodenumda submukozada bulunduğu bold bir şekilde notumuzda özel olarak belirtilmiş ve ayrıca görsel ile de desteklenmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. Kırk sekiz yaşındaki ilkokul öğretmeninde sesini çok kullanmasına bağlı olarak larinkste benign reaktif polip saptanıyor.
Bu hastada etkilenen <u>en olası</u> epitel doku tipi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tek katlı prizmatik epitel
B) Çok katlı yassı epitel
C) Tek katlı kübik epitel
D) Çok katlı kübik epitel
E) Tek katlı yassı epitel

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.)

EPİTEL DOKUSU

- Örtü epiteli, bez epiteli ve özelleşmiş duyu epiteli olarak çeşitleri vardır.

ÖRTÜ EPİTELİ

- **Damar içermez,** bağ dokusunda yer alan kapillerlerden **diffüzyon** yoluyla beslenir.

Şekillerine göre;

- **Yassı** (**Skuamöz**): Hücrelerin eni boyundan büyüktür.
- **Kübik:** Hücrenin eni boyu derinliği neredeyse aynıdır.
- **Prizmatik** (**Kolumnar**/silindirik): Hücrenin boyu eninden belirgin fazladır.

Dizilişlerine göre;

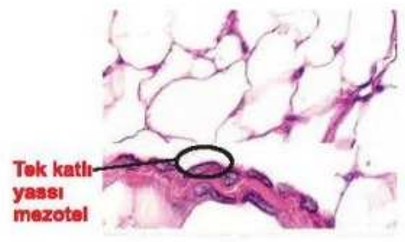
- **Tek katlı, çok katlı** ve **yalancı çok katlı** olarak üçe ayrılırlar.

Tek Katlı Epitel Tipleri

- **Tek katlı yassı** epitel

  Endotel (vaskülerler ve kalbin iç yüzü), **mezotel** (plevra, perikard, periton), Bowman kapsülü **paryetal** yaprak, **ince henle**, alveolde **tip 1 pnömosit**te bulunur.

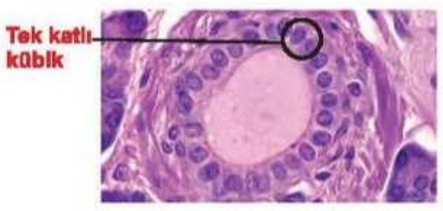
  Fonksiyonu örtü, **madde değişimi** ve taşıma, seröz zarlarda sürtünmeyi azaltmaktır.



- **Tek katlı kübik** epitel

  Böbrek proksimal, distal ve kalın henle tübül epiteli, **tiroid folikül** epiteli, **ovaryumun yüzey örtü** epiteli, pankreas kanalında ve **Tükrük bezi** kanallarında bulunur.

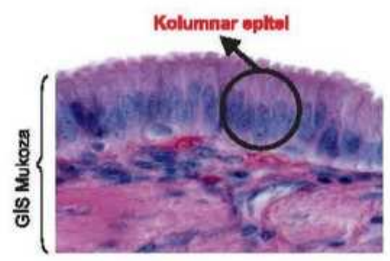
  Fonksiyonu **örtme** ve **salgılama**dır.



- **Tek katlı prizmatik** epitel

  Mideden itibaren **sindirim kanalı**nı döşeyen epitel, **safra yolları**, **safra kesesi**ni döşeyen epitel, **endometriyum** (**silli**), **Fallop** tüpleri (**silli**), **endoserviks** ve bronşiyolde (**silli**) bulunur.

  Fonksiyonu koruma, **kayganlaştırma** ve **emilim** salgılamadır.



Çok Katlı Epitel Tipleri

- Çok katlı epitel yüzeyinde bulunan hücrelerin şekline göre adlandırılır.

Çok Katlı Yassı Epitel

Keratin içeren ve **keratin içermeyen** olarak 2 bölümde incelenir.

Çok Katlı Yassı Keratinleşmiş (Keratinize) Epitel

- Esas olarak yüzeyi kuru olan deride bulunur.
- Yüzeydeki hücreler ölü olup **çekirdek**leri **görülmez**.

Temel Bilimler 20. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 015

Çok Katlı Yassı Keratinleşmemiş (Nonkeratinize) Epitel

- **Islak boşluk**ları (**ağız** tabanı, **yumuşak damak**, vokal kord, **kornea** epiteli, **özofagus**, **vajina**, anal kanal, epiglottis dile bakan yüzü) döşer.
- Fonksiyonu koruma ve **su kaybını önleme**dir.
- Yüzeyinde **çekirdeklerini korumuş** canlı hücrelerin oluşturduğu yassılaşmış bir tabaka bulunur.

İLGİLİ NOTLAR

Vokal kordda nonkeratinize skuamoz epitel bulunduğu notumuzda birkaç noktada belirtilmektedir. Birincisi epitel konusunda.

2- Bazal Hücre

- **Farklılaşmamış kök** hücredir.

3- Koku Hücresi (Olfaktor/Reseptör Hücre)

- **Doğum sonrası yenilenebilen bipolar nöron** olup dendritleri çok uzun ve haraketsiz titrek tüyler içerir.
- **Odorant madde**ye karşı **reseptör potansiyeli** oluşturur ve bazalden çıkan **miyelinsiz akson** lamina **cribriformis**'ten geçip **bulbus olfactorius**'a katılır. Koku yolu **talamusa uğramadan** merkeze gider.

4- Fırçamsı Hücre (Nörosensitif Hücre)

- **Küt mikrovillüs**ler (**fırçamsı** yapı) içerir.
- Bazal kısmında **epitelyodendritik sinaps**lar olup buradan çıkan m**iyelinsiz aksonlar trigeminal sinir**in yapısına katılarak genel duyuyu algılar.

NAZOFARİNKS

- **Solunum epiteli**yle döşeli olup **silya**ların hareketi **orofarinkse** doğrudur.
- **Lamina propria**da izlenen **lenf folikül**leri enfeksiyonlarda büyüyüp (faringeal tonsil) **adenoid** olarak adlandırılır.

LARİNKS

Temel Bilimler 20. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 195

- Epiglottis altındaki larinks **mukoza**sı **bilateral** katlantı şeklinde lümene uzanır. **Üst**teki **vestibüler katlantı** (**yalancı vokal kord**) **respiratuvar epitel** ile, alt kısımdaki **gerçek vokal kord çok katlı yassı epitel** ile döşeli olup, vokal ligament (paralel elastik lif demeti) ve vokalis kası (çizgili) içerir.
- Larinks duvarı **hyalin kıkırdak** ile **güçlendirilmiş (tiroid, krikoid** ve **aritenoid)** ve küçük **elastik kıkırdak**larla **(epiglottis, kuneiform** ve **korniculat) ligament**lere **tutun**muştur.
- Larinks **açık hava yolu** oluşumu ve kıkırdak hareketleriyle **fonasyon** sırasında **ses üretimine** katkı sağlar.

Konuşma

- **Larengeal yapı**ların oluşturduğu **fonasyon** ve oral yapıların oluşturduğu **artikülasyon**, konuşmayı meydana getiren iki mekanik fonksiyondur.
- Larinks, bir **vibratör** olarak görev yapmakta olup vibratuvar elemanı oluşturan **vokal kord**lardır.

TRAKEA

- Mukozası **yalancı çok katlı silli silindirik epitel** (kalın bir bazal lamina) ile döşeli olup **elastik membran** içerir.
- Submukoza ile adventisya arasında **lümen**i **açık tutan C** harfi şeklinde, 16-20 adet **hiyalin kıkırdak** halka bulunur.
- **Submukoza** ve **lamina propria**da **serömüköz bez**ler bulunur.

BRONŞ

- **Trakea T4** hizasında **ikiye** ayrılıp bronş adını alır.
- **Yalancı çok katlı silli silindirik** epitel ile döşeli olup **primer bronş C kıkırdak** içerir.
- **Akciğer dışı** bronşlarda **muskülaris mukoza** tabakası **bulunmaz**.
- **Müköz-serömüköz** glandlar ve elastik lifler içerir.
- **Sağ ana** bronş**,** sol ana bronştan **daha geniş, kısa** ve **dik** seyirli olup **aspirasyon** daha çok **sağ**da oluşur.
- **Havayolu direnci**ne **en fazla** katkı sağlayan kısım **orta çaplı bronş**lardır.
- **Segmental bronş**ların dallanması ile akciğer **lobül**lerine giren **bronşiyol**ler oluşur.

Vokal kord epiteline notumuzda özel bir önem verilmiş olup gerçek vokal kord epitelinin çok katlı yassı olduğu bold olarak belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 21

21. İskelet kası kasılmasında rol alan iyon kanalları aşağıda verilmiştir.

I. Ryanodin reseptörü
II. Dihidropiridin reseptörü
III. Voltaj kapılı Na^+ kanalı
IV. Ligand kapılı Na^+ kanalı

Asetilkolinin sinaptik aralığa salınmasını takiben bu kanallar hangi sıra ile uyarılırlar?

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

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

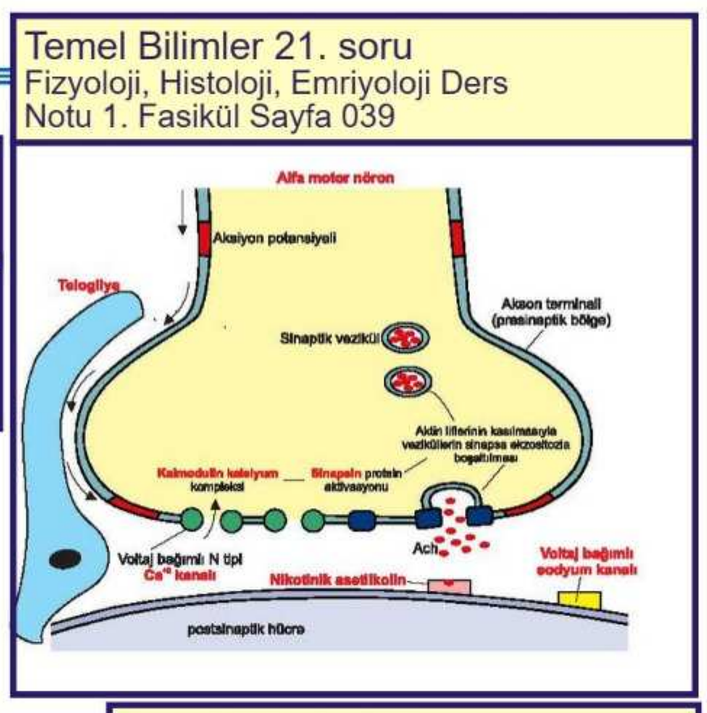
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

TUSDATA

Temel Bilimler 21. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders
Notu 1. Fasikül Sayfa 039

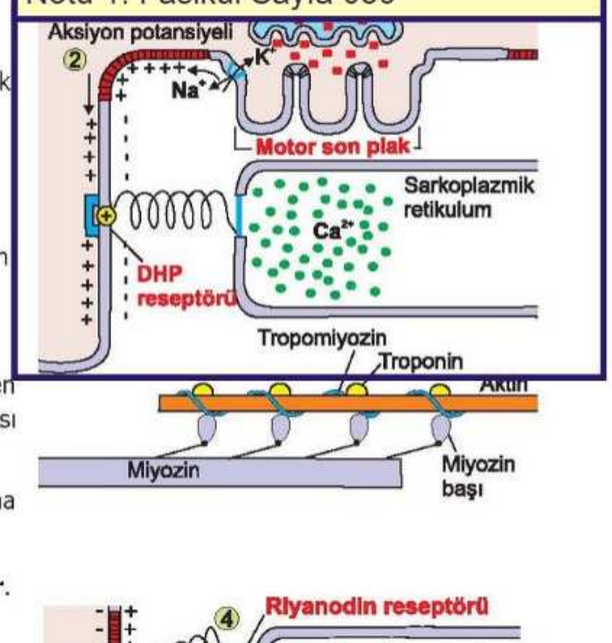
- **T tübül**ündeki **dihidropiridin (DHP) reseptörü** (**voltaj bağımlı kalsiyum** kanalı) uyarılır.
- **DHP** reseptörü **sarkoplazmik retikulum**daki **riyanodin** kanalını (**Ca^{+2} kanalı**) açar.
- **Kanal açılınca Ca^{+2} sitoplâzmaya** boşalır ve hücre içinde **Ca^{+2}** iyonu **artar.**
- Sarkoplazmik retikulumların sisternalarında, **kalsekestrin**le **depo**lanan bol Ca^{+2} iyonu bulunur.
- SR'da Ca^{+2} bağlayan **kalretusilin** (T lenfosit baskılama, GER'den salınacak proteinlerin katlanması) de vardır.

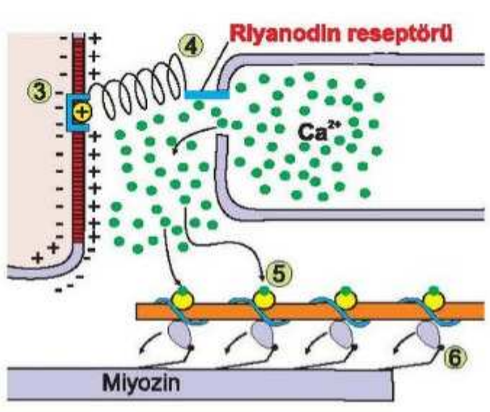
Temel Bilimler 21. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders
Notu 1. Fasikül Sayfa 039



- **Ca^{+2}** iyonları sitoplâzmada **Troponin C**'ye bağlanır ve troponin C döner.
- Troponin I ve onu takiben Troponin T yerinden ayrılır.
- **Troponin T**'ye bağlı olan **tropomiyozin** de **aktin** üzerindek yerinden **ayrılır**.
- Böylece **miyozin**in **bağlanacağı aktif bölge**ler **açığa** çıkar.
- **Miyozin başı aktif bölge**ye **bağlanır**.
- **F-aktin (kofaktör) miyozin başı**nın **ATPaz etkinliğin artırır.**
- **Miyozin başı**, ATP'yi **ADP** ve **inorganik fosfat**a ayırır.
- Kas gevşek iken, miyozinin **baş-boyun açısı 90 derece** iken **Pi** (fosfor) kompleksten **ayrıldığı**nda, miyozin **baş-boyun açısı** 90°'den **50°**'ye düşer.
- Miyozin başından **ADP** de **ayrılınca**, açı **45°**'ye **düşer** ve kayma işlemi sonlanır.
- Böylece **aktin** ve **miyozin** flamentleri birbirleri üzerinden **kayar**. (**Kayan filaman** teorisi).
- Kayma işlemi sonunda **iki Z çizgisi** birbirine **yaklaşır ve** sarkomerin boyu kısalır.
- H ve I bantlarının boyu kısalırken, **A bandı**nın **boyu değişmez.**
- **Yeni** bir **ATP** molekülü **bağlanınca, miyozin aktinden ayrılır (ATP'nin yumuşatıcı**/gevşetici etkisi)
- Gevşeme için gereken **ATP olmazsa kas gevşeyemez.**
- **Ölen kişi**de **ATP yokluğu**na bağlı oluşan bu katılığa **Rigor Mortis** denir.

Temel Bilimler 21. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders
Notu 1. Fasikül Sayfa 039





İSKELET KASINDA GEVŞEME

- **Gevşeme** için **asetilkolin**in **sinaptik aralık**tan **uzaklaştırılma**sı ve hücre içindeki **Ca^{+2}**'un **sarkoplazmik retikuluma geri alınması** gerekir.
- **Kalsiyum**u **SR**'ye **geri alan** Ca^{+2} pompasının adı **SERCA**'dır. (SERCA: Sarkoplazmik Endoplazmik Retikulum Ca^{+2} ATPaz). **Ca^{+2}**'un **geri alınması**nda **ATP** harcanır.
- Kalsiyumun SR'ye **geri alım**ı **blo**klanırsa, kas gevşeyemez ve **tetani, spastisite, distoni** gibi durumlar oluşur.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda iskelet kasındaki kasılma süreci fizyolojik olarak sırası ile ve tüm kanallar-yapılar bold olarak, görsel ile de desteklenerek verilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 22

22. Aşağıdakilerden hangisi fagositik hücrelerde bakterisidal etkili hipoklorit oluşumunu sağlar?

A) Karbonik anhidraz
B) Miyeloperoksidaz
C) Ferroportin
D) Glutatyon
E) Katalaz

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.)

- **Spesifik sekonder granül**ler, daha küçük ve düşük yoğunlukta olup soluk pembe boyanır. **Kollajenaz** gibi ekstraselüler matriksi bozan enzimlerin salgılanması, fagolizozomlara **bakterisit** etkili ek proteinlerin katılmasını, yeni membran proteinlerinin eklenmesini de içeren çeşitli işlevlere sahiptir.

Nötrofilde NADPH Oksidaz

- Nötrofilde mikrobisidal etkili **NADPH oksidaz** enzimi olup serbest oksijen radikali oluşturur.
- **NADPH oksidaz** eksikliğinde **kronik granülomatöz hastalık** oluşur.
- O_2^- (süperoksit) sentezi aşağıdaki reaksiyonla oluşur:

$$\mathbf{NADPH} + H^+ + \mathbf{2O_2} \rightarrow NADPH^+ + 2H^+ + \mathbf{2O_2}\text{-}$$

- İki süperoksit, Zn ve Cu içeren **süperoksit dismutazın** sitoplazmik formu (**SOD-1**) ile katalizlenen reaksiyonla iki H^+ ile reaksiyona girerek H_2O_2 oluşturur:

Temel Bilimler 22. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 119

- **Miyeloperoksidaz**, H_2O_2 ile **klorür** iyonundan kuvvetli **bakterisidal hipoklorit** oluşumunu sağlar.

Nötrofil ve Makrofaj Savunma Özellikleri

Kemotaktik ajanlar ile nötrofilin inflamasyon bölgesine çekilir (**kemotaksis**)

Lokal **postkapiller venül**de **Weibel-Palade** cisimlerinin lüminal yüzeyinde **P-selektin** ve endotel yüzeyinde ICAM-1 ekspresse edilir. Bu adezyon molekülleri nötrofiller üzerinde komplementer **integrin molekülleri** ile etkileşir.

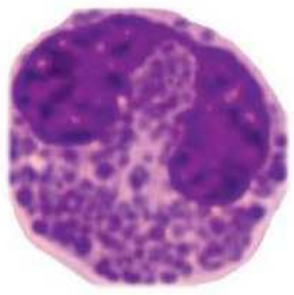
- **Nötrofil inflamasyon** bölgesinde **kapiller duvarına** yaklaşır (**marjinasyon**).
- **Kapiller** ve **venül**deki **endotel**lerin ayrılması ile **nötrofi** doku aralığına geçer (**diyapedez/ transmigrasyon**).
- İnflamasyon sonrası birkaç saat içinde nötrofil kanda dört-beş kat artar. Mikrolitrede 4000-5000'den, 15.000-25.000'e çıkar (**nötrofili)**.
- **Aktive M1** makrofaj **enflamasyon**, ECM yıkımı, **apoptoz**u indükler.
- Aktive **M2** makrofaj **enflamasyon**un **sonlanma**sı, ECM sentezi, hücre **proliferasyon**u ve **anjiyogenez**i destekler.

Fagositoz

- Antikorlar bakteri yüzeyine tutunup bakteriyi fagositoz için elverişli hale getirir
- Fagosit, membranlarındaki reseptörler aracılığıyla mikroorganizma yüzeyindeki **C3b** molekülüne ve/veya **IgG**'nin **Fc** parçasına bağlanır ve fagositoz başlar. Bu fagositoz sürecine **opsonizasyon** denir.
- Öldürücü etkinin çoğu, fagozom membrandaki enzim veya peroksizom ile oluşturulan oksidan ajanlar (**süperoksit**, **hidrojen peroksit** ve **hidroksil iyonu**) sonucudur.

EOZİNOFİL

- Eozinofili **allerjik reaksiyon** ve **parazitik enfestasyon** ile ilişkilidir.
- Periferik yaymada temel görünümü **eozinofilik granül**ler ile dolu sitoplazma ve **bi-trilobar nükleus**tur.
- **Granül**ler **eozinofilik boyanma**dan ve Antihelmintik aktiviteden sorumlu **major basic protein** (MBP) içerir. **MBP** aynı zamanda eozinofilin **kristalize merkezi**nin (kristalloid) belirgin bir parçasını oluşturur.
- Granüllerde ayrıca **peroksidaz** ve **eozinofilik katyonik protein** (ECF) de bulunur.



- **Mast** ve bazofil, **eozinofil**in **allerjik** alana **göç** etmesine neden olan **eozinofil kemotaktik faktörü** salar.
- Eozinofillerin **fagositoz** yeteneği nötrofillerden daha azdır.
- Antiparaziter eozinofil, granüllerinden **histaminaz**, **SRS-A**'e karşı **aril sülfataz-B** ve heparine karşı **MBP** ile **ECF** salgılayarak, parazitin bulunduğu bölgede yer alan ve parazite özel IgE ile uyarılmış mast hücrelerinin ölen parazitteki alerjenlere karşı abartılı allerjik reaksiyon ve lokal anafilaksi geliştirmesini engeller.
- **ECF** ve **MBP antiparazitik** etki gösterir.

İLGİLİ NOTLAR

Myeloperoksidaz enziminin en aktif oksijen radikali olan hipokloridi sentezlediği bold olarak notumuzda belirtilmektedir.

Fagositoz ve Degranülasyon

- **Fagositoz 3 ayrı basamaktan oluşur**
  - Partikülün tanınması (OPSONİZASYON) ve tutulması
  - Fagositik bir vakuol yardımıyla partikülün sarılması (engulfing) ve yutulması
  - Fagosite edilen partikülün öldürülmesi ya da parçalanması.
- Tanınma **opsonin** adı verilen ve bir yandan lökositi, diğer yandan fagosite edilecek maddeyi tutan aracı maddelerle olur.
- **Başlıca opsoninler immünglobülinlerin Fc parçası (özellikle Ig G), kompleman C3b ve kollektinlerdir (CRP, fibrinojen ve fibronektin).**
- İmmünglobülinler kendileri bir opsonin olduğu gibi klasik kompleman yolunu da aktifleyip C3b yapımını arttırabilirler.

Non-opsonin tanıma molekülleri toll like reseptör ve CD 14'tür.

- Bağlanan opsonize partiküller hücre tarafından sarılır. Psödopodlar bu sarımda rol oynar ve fagositik vakuolleri oluşturur. Oluşan fagositik vakuol lizozomal membranla kaynaşır ve lizozomal granüller fagolizozoma boşalır.

Hücre içi sindirim fagolizozom denilen bu keselerde olur.

Öldürme ve Parçalama

- En önemli öldürücü ajan, fagolizozomik vakuolde sentezlenen **serbest oksijen radikalleridir.** Fagositozun tetiklediği glukoz oksidasyonu, glikojenoliz gibi olaylarda lökosit **NADPH oksidaz**ının hızlı aktivasyonu oksijen metabolitlerinin üretimine neden olur.
- Hidrojen peroksidin öldürücü etkisi çok yeterli değildir. Ancak nötrofildeki miyeloperoksidaz enzimi (MPO), Cl- gibi moleküllerin varlığında **H_2O_2'yi HOCl (hipoklor radikali)'ye çevirir.** Bu çok güçlü oksidan ve anti-mikrobiyal

Temel Bilimler 22. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 023

yoluyla ortadan kaldırılırlar.

$$H_2O_2 + Cl \xrightarrow[\text{Miyeloperoksidaz}]{} \text{Hipoklor}$$

Nötrofil Ekstraselüler Tuzak (NET)

- Anti-mikrobiyal maddeler içeren ekstraselüler fibriler ağdır. Enfeksiyonun olduğu bölgelerde bulunurlar ve enfeksiyöz ajanı bu fibriler ağa tuzağa düşürürler. Enfeksiyonun yayılmasını engellerler. Özellikle bakteri ve funguslara karşı etki gösterirler. Nükleer kromatin içerirler. Bu kromatinin antimikrobial peptid ve enzimleri bağlar, dolayısı ile mikrobisid özellik gösterir. Nötrofillerin çekirdeklerini (kromatinini) kaybetmesine ise **NETozis** denir. Nötrofillerin yanında **eozinofil** ve **mast hücreleri**nde de görülebilir. Bu kromatin parçaları otoimmün hastalıklara da (özellikle SLE) neden olabilir.

Oksidatif hadiselerin yokluğunda da etki eden lizozomal maddeler:

Bakteriyel geçirgenlik arttırıcı protein (BPI), lizozim, majör basic protein, defensin.

Lökositler ile fagositoz:

- Bilindiği gibi fagositoz özellikle bakteriyel infeksiyonlarda önemli bir savunma mekanizmasıdır. Akut enflamasyona ilk yanıtı nötrofiller verir.
- İmmün bir uyarı, kemotaktik faktörler veya fagosite edilebilir partiküllerle nötrofilleri aktive ederek membrana bağlı **NADPH oksidaz** enzim sistemini uyarır. **Bu enzim sisteminin uyarılması sonucunda O_2 radikali**

Temel Bilimler 22. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 055

- O_2. radikalinden fizyolojik pH'da spontan dismutasyonla H_2O_2 oluşur.
- Nötrofillerde bulunan miyeloperoksidaz enzimi H_2O_2 ile klorürü birleştirerek hipokloröz asidi (HOCl) meydana getirir.
- Bu asit tekrar O_2. radikali ile birleşir ve bakteri için toksik bir madde olan . OH radikalini meydana getirir.
- Bir yandan da oluşan H_2O_2 antioksidan enzimler olan katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından suya indirgenir.



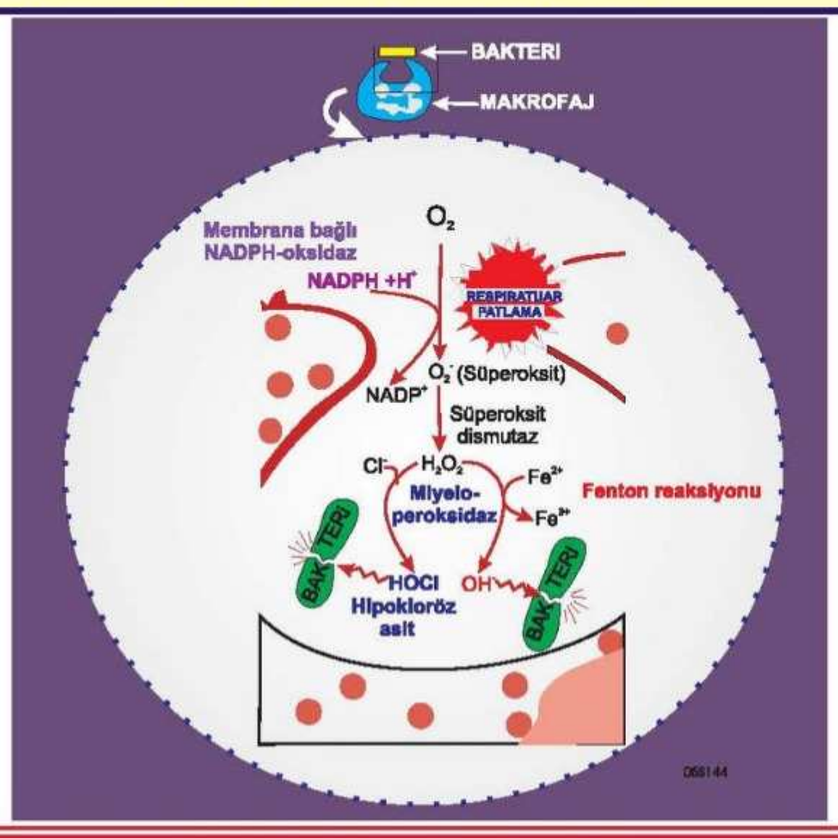
Şekil 2-34. Sitokrom P_{450} ve NADPH ilişkisi

- Bu olaylar esnasında NADPH'nin fazla miktarda tüketilmesi nedeni ile büyük oranda NADPH'a ihtiyaç vardır.
- NADPH'nin sağlandığı metabolik yol "heksoz monofosfat şantıdır".

Klinik

Membrana bağlı ... feksiyonlar ile karakterize

Temel Bilimler 22. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 055



Şekil 2-35. Fagositoz NADPH ilişkisi

Tanı

- **Nitroblue tetrazolium (NBT) testi ile konabilir. Normal lökositler %100 NBT pozitifliği gösterir. %70-90 şüpheli, %10'dan düşük ise hastalık düşünmelidir.**
- NBT testi tarama amaçlı iyi bir testtir ve yaygın olarak kullanılır. **Daha kesin tanı, flowsitometrik olarak "dihidrorodamin 123 flöresan testi" (DHR testi) ile konulur.**
- **Gebeliğin 2. trimesterinde, fetal kanda NBT testi ile prenatal tanı konabilir.**
- **%80 vakada Crohn için seroloji pozitiftir.**

Tedavi

- Etken organizmaya karşı özellikle bakterisid antibiyotik kullanılır. **IFN-gama tedavisi yararlıdır. Kemik iliği transplantasyonu bilinen tek küratif tedavidir.**
- Gama interferon, invitro olarak süperoksit anyon oluşumunu artırır ve yeni infeksiyonların insidansını azaltır. Kronik

Temel Bilimler 22. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 414

MİYELOPEROKSİDAZ EKSİKLİĞİ

- Oksidatif metabolizma bozukluğudur. Bu enzim H_2O_2'yi daha öldürücü hipoklorid formlarına çeviren enzimdir. Sonuçta H_2O_2 aracılı öldürme bozulur. OR geçer. **Katalaz (+) ve (-) intrasellüler bakteri öldürülmesi defektiftir.**
- Genellikle asemptomatiktir. Diyabet hastalarında yaygın kandida enfeksiyonu görülebilir.

G6PD EKSİKLİĞİ

- Lökositlerde G6PD eksikliği, tekrarlayan piyojenik infeksiyon oluşumuna neden olur.
- Bakterisidal aktivite bozuktur.

CHÉDIAK-HIGASHI SENDROMU

- **Otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır.**
- **Bakterisidal aktivite ve kemotaksis bozulmuştur.**
- **Defektif nötrofil degranülasyonu,** kanama diyatezi, **parsiyel okülokutanöz albinizm, progresif periferal nöropati ile karekterizedir.**
- **Nötrofillerde PAS (+) boyanan dev sitoplazmik granülasyon oluşumları ile karekterizedir.**
- **Hastalarda baskın özellik, saç ve cildin açık renkli olması ve fotofobidir.**
- **S. aureus en sık infeksiyon yapan ajandır.**
- Hastalara kanama diyatezi vardır, kanama zamanı uzundur ama trombosit sayısı normaldir.
- **Hayatı tehdit eden en önemli komplikasyon, pansitopeni, yüksek ateş, karaciğer, dalak ve lenf nodlarının histiyositik infiltrasyonu ile giden "hemofagositik sendrom"dur.**
- **Bu sendrom en sık EBV ile aktive olur ve vakaların %85'inde görülür ve ölüm ile sonuçlanır.**

Tedavi

- **Çok yüksek doz C vitamini, klinik bulguları iyileştirir.**
- **Kür sağlayıcı tedavi, allojenik kemik iliği transplantasyonudur.**

LÖKOSİT ADEZYON DEFEKTİ

- OR geçiş gösterir.

  Tip I: CD18 eksikliği vardır. B_2 integrin eksiktir. [β_2 integrinler, α zincirlerinin (CD11a,b,c,d), β zincirleri (CD18) ile bağlanması ile oluşur].

  Tip-II: CD 15 (Sialyl- Lewis X fukolizasyon defekti) eksikliği vardır.

  Tip-III: (Kindlin eksikliği vardır)
- Tekrarlayan bakteriyel ve fırsatçı infeksiyonlar (S.aureus ve gr (-) enterik basiller ile)
- Şiddetli gingivit ve periodontit
- Sık yüzeyel bakteri infeksiyonları
- **Yara iyileşmesinde gecikme (ilk olarak göbeğin düşmesi gecikir)**
- **Püy görülmez.**
- **Periferik kan dolaşımındaki nötrofil sayısı 30.000/mm³'ün üzerindedir.** Hatta 100.000/mm³'ün üzerine çıkabilir. (E selektin eksikliğinde lökositoz değil lökopeni gelişir).
- **Tip II**'nin tedavisinde **fukoz şekeri** (glikozilasyonu düzeltir) kullanılır.

miyeloperoksidaz enziminin hipoklorit oluşturduğunu bu enzim defektinin de bir fagosit defekti olduğunu açıkça ifade etmişiz net olarak soruyu yaptırıyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 23

23. Aerobik orta şiddetteki egzersiz sırasında kişinin kalp ve dolaşım sisteminde oluşan aşağıdaki değişikliklerden hangisinde artış olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Ön yük
B) Kalp atım hacmi
C) Kalp kasılma gücü
D) Kalp atım hızı
E) Toplam periferik direnç

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

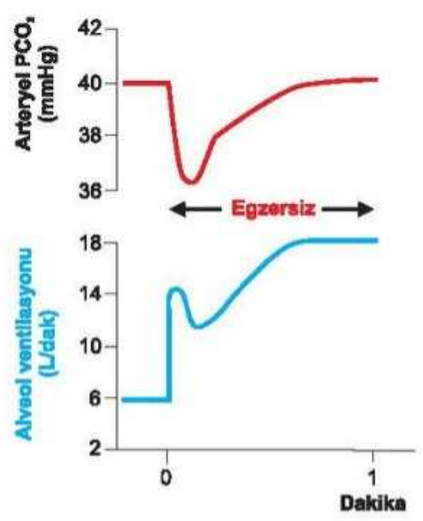
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Aklimatizasyon

- **Yüksek irtifa**da **yaşam**ak için **uyum süreci**ne **aklimatizasyon** denir.
  - ✓ **Alveolar pO_2** ve **arteriyal pO_2 azalır**.
  - ✓ **EPO** salgısı **artıp** 3. günden itibaren **polisitemi** izlenir ve **Hb** konsantrasyonu **artar**.
  - ✓ **2,3 DPG** sentezi **artıp Hb-O2 disosiasyon eğri**si **sağa** kayar.
  - ✓ İlk 4 gün belirgin **hiperventilasyon** izlenir. **pCO2 düşüp respiratuvar alkaloz** oluşur.
  - ✓ **Akciğer vaskülarizasyon**u ve **difüzyon kapasite**si **artar.**
  - ✓ **Pulmoner vasküler direnç artar.**
  - ✓ **Hücre**lerin **O_2 kullanma** yeteneği **artar.**

Alveoler PO_2	**Azalır** (barometrik basınç kaynaklı)
Arteriyel PO_2	**Azalır** (hipoksemi)
Ventilasyon hızı	**Artar** (hiperventilasyon)
Arteriyel pH	**Artar** (respiratuvar alkaloz)
Hb	**Artar**
2,3-DPG	**Artar**
Hb-O_2 eğrisi	**Sağa kayma**
Pulmoner vasküler direnç	**Artar**
Doku damarlanması	Artar
Difüzyon kapasitesi	Artar

- Sağlıklı sporcuda **alveoler ventilasyon** O_2 metabolizmasının artmış düzeyine uygun biçimde **artar**. Bu yüzden **arteriyel PO_2**, **PCO_2** ve **pH** neredeyse tamamen **normal** düzeyde kalır.
- **Egzersiz**in **başlangıc**ında **alveoler ventilasyon**daki **ilk artış** genellikle **arteriyel pCO_2**'yi **düşürür** fakat yaklaşık 30-40 sn sonra **aktif kas**lardan **kana** geçen **CO_2** miktarı ile **denge**lenir ve **arteriyel pCO_2 egzersiz** döneminin **1. dk'sı son**una doğru **normale döner**.
- **Egzersiz** sonrası birikmiş **laktat**ı **atmak**, azalmış **ATP** ve **fosfokreatin** düzeylerini **artırmak** ve miyoglobinden gelen O_2'yi yerine koymak için kullanılan **fazla O_2**'ye "**O_2 borcu**" denir.
- **Antremanlı atlet**ler, **kas O_2 tüketimi**ni **maksimum**a çıkarabilen ve **FFA**'i substrat olarak kullanabilen bir metabolizmaya sahiptir.
- **Ağır egzersiz**de, **O_2 tüketimi** ve **CO_2 üretimi 20 kat artabilir**.



- **Maksimum O_2 tüketimi** ($maksVO_2$), **şiddetli egzersiz**de akciğerden alınan, taşınan ve kullanılan **en yüksek O_2 miktarı** olup organizmanın her kilogramı başına tüketebileceği maksimum O_2 miktarını ifade eder. Yani **maxVO_2 = ml/kg/dk**
  - ✓ 70 k
    mak

Temel Bilimler 23. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 207

EGZERSİZ → **Total periferik direnç azalır.**

↓

↑O_2 tüketimi
↑CO_2 üretimi
↑ Alveoler ventilasyon

ARTERYEL KAN	VENÖZ KAN	PULMONER KAN AKIMI	O_2- Hb İLİŞKİSİ
PaO_2 değişmez	PCO_2 ↑	↑ Kardiyak debi	Sağa kayma
$PaCO_2$ değişmez		↑ Pulmoner kan akımı	↓Afinite O_2
pH değişmez			

İLGİLİ NOTLAR

Egzersizde TPR'in düştüğü özel olarak notumuzda, görsel içerisinde kırmızı bold olarak belirtilmiştir.

Sempatomimetik Etkiler

Damarlar

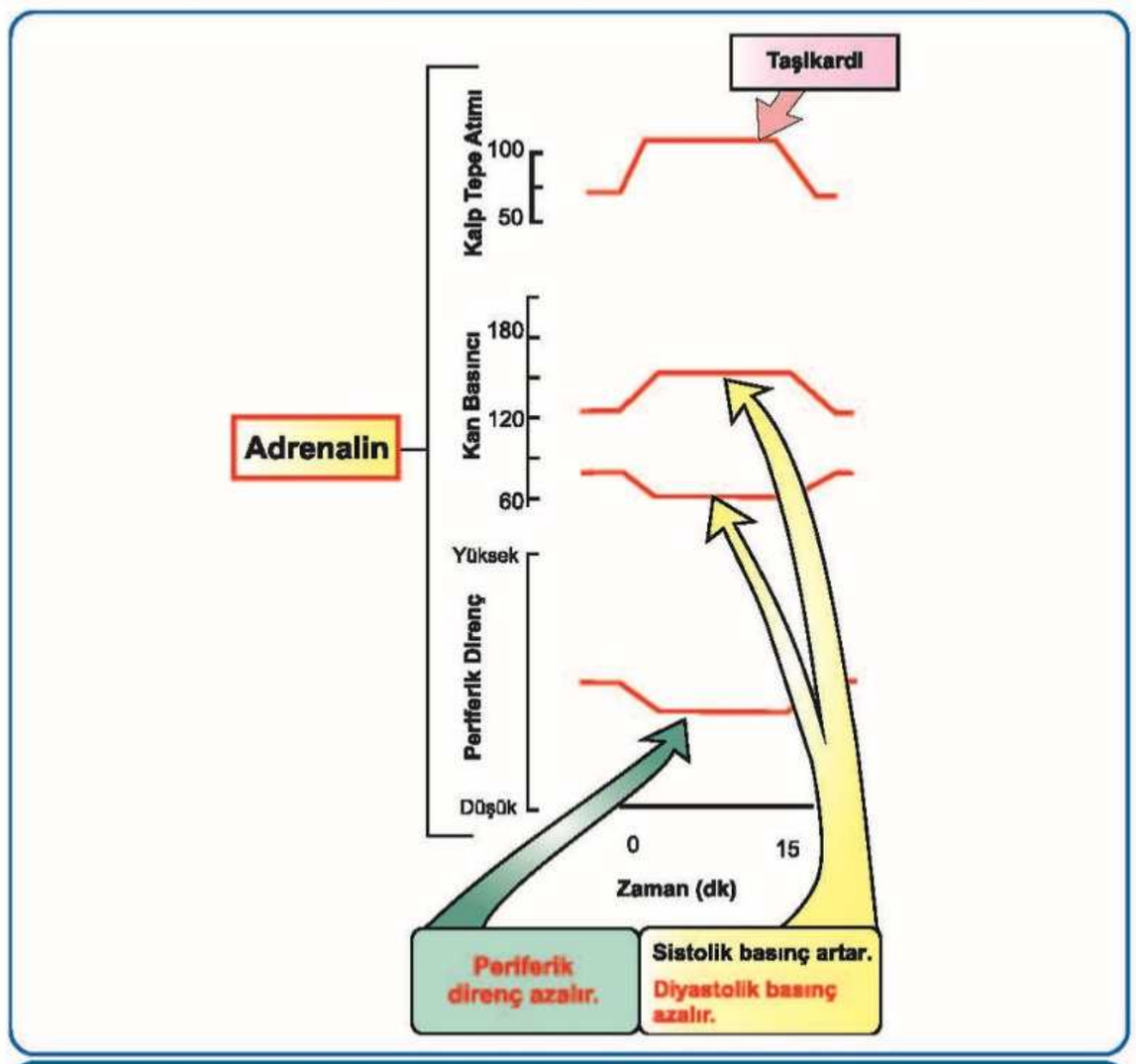
- Katekolaminlerin etkisine en duyarlı damar segmentleri arteriyoller ve prekapiller sfinkterlerdir.
- **Adrenalin**: Alfa veya beta egemenliğine göre **vazokonstriksiyon** ya da **vazodilatasyon** yapar.
- **Noradrenalin**: Tüm damar yataklarında (koronerler hariç) ve venlerde **vazokonstriksiyon** yapar.
- **İzoproterenol**: Sadece **vazodilatasyon** oluşturur.

Alfa-1: Kasıcıdır. Cilt, mukoza ve splanknik damarlarda bulunur.
Beta-2: Gevşeticidir. İskelet kas damarlarında bulunur.

Kalp

Temel Bilimler 23. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 082

Katekolaminlerin kan basıncı ve kalp hızı üzerine etkileri		
Noradrenalin	Sistol ↑ □ Diyastol ↑	Bradikardi
Adrenalin	Sistol ↑ □ Diyastol ↓	Taşikardi
İzoproterenol	Sistol ↑/ ∅ □ Diyastol ↓	Taşikardi



Adrenalin

Malumunuz olduğu üzere egzersiz sırasında sempatik aktivite ve onun mediyatörü olan adrenalinde bir artış söz konusudur.

Notumuzdaki tablomuzda da çok net bir şekilde ifade ettiğimiz gibi adrenaline bağlı olarak diyastolik kan basıncında yani **toplam periferik dirençte azalma** görülmektedir.

Buna ek olarak; yine sempatik aktivite ile ön yükte, kalp atım hacminde, kalp kasılma gücünde ve kalp atım hızında artış görülmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 24

24. Aşağıdakilerden hangisi vazopressin salgısını artıran faktörlerden biridir?

A) Alkol alımı
B) Kan basıncının artışı
C) Mide bulantısı ve kusma
D) Plazma osmolaritesinin azalması
E) Ekstraselüler sıvı hacminin artışı

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.)

ADH (Arjinin Vazopressin)

- Asıl olarak hipotalamik **supraoptik nükleus**da sentezlenir ve **aksonal taşınma**yla (**anterograd taşınma-kinezin**) ile **arka hipofiz**e gelir. Depolandığı vezikülde **nörofizin-II** ile bağlı bulunur.
- **Serum ozmolaritesi**nde **artış, hipotalamus**taki **osmoreseptör**lerce algılanıp **ADH salınımı**nı etkileyen **primer** olaydır. Serum **ozmolarite**sini belirleyen esas faktörse **Na^+ konsantrasyonu**dur.
- Kan hacminde **%10-15**'lik bir **azalma** (**hipovolemi**) ile **hacim reseptör**leri uyarılıp ADH salınır.
- İntratorasik kan basıncının **kanama, ayakta durma**...ile azalması **ADH** salınımı ve **antidiüreze** neden olur.

ADH Salgısının Düzenlenmesi

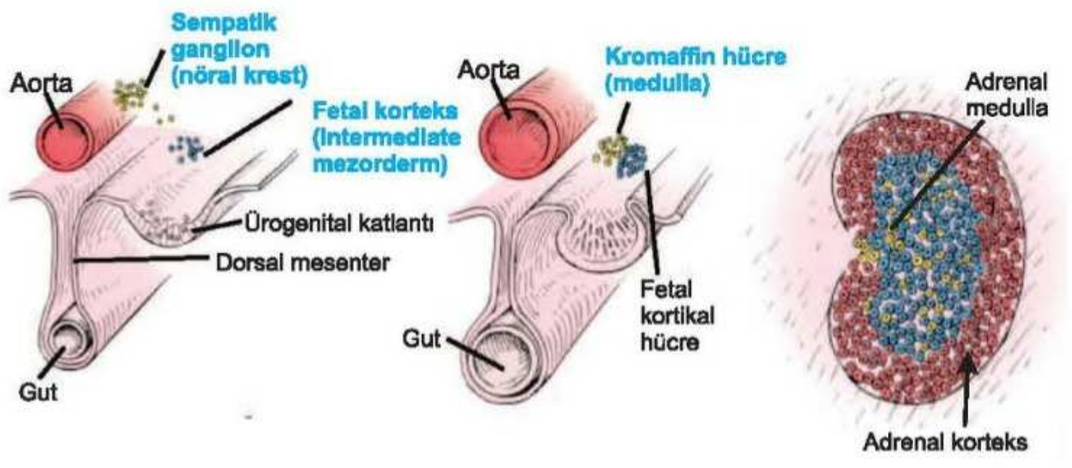
Salgısını Arttıran	Salgısını Azaltan
• Bulantı, **kusma** • **Ayakta durma, kanama** • **Klofibrat, karbamazepin** • **Anjiyotensin II**	• **Plazma osmotik basınçda düşme** • **Ekstrasellüler sıvı volüm artışı** • **Alkol** • **Klonidin** • **Haloperidol**

Temel Bilimler 24. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 175

Etkileri

- **ADH** yüksek dozda V1A reseptörü (IP3 sistemi) üzerinden vazokonstriksiyona neden olarak debi ve koroner kan akımını azaltır.
- **V1**A reseptörü karaciğer (glukojenoliz) ve santral sinir sisteminde (nörotransmitter) de bulunur.
- **V2** reseptörü **cAMP** yoluyla, **akuaporin-2** sunumunu artırarak **distal** ve **kollektör tübül**lerden **su reabsorbsiyonu**nu artırır. Su osmotik gradiente bağlı olarak tübüllerden medullaya geçer.
- **V3** (**V1B**) reseptörü **adenohipofiz**den **ACTH** salınımına neden olur.
- ADH eksikliği/**reseptör direnci diabetes insipitus**, **fazla** salınması **uygunsuz ADH** sendromuna neden olur.

ADRENAL GLAND (SURRENAL)



- **Adrenal** bez **korteks**i **ara mesoderm, medulla** nöral **krista** (sempatik ganglionu da oluşturur) kökenlidir.

İLGİLİ NOTLAR

ADH salgısını etkileyenler tablomuzda, bulantı ve kusma notumuzda bold olarak özel olarak belirtilmektedir.

Kusma = hipovolemi = ADH salgısı

Temel Bilimler 24. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 041

ANTİDİÜRETİK HORMON (ARGİNİN VAZOPRESİN) (ADH=AVP)

- **ADH** ön hipotalamusta yapılır; akzoplazmik akım ile **arka hipofize** taşınır.
- **ADH salgısı için esas uyaran artmış plazma osmolaritesidir.**
- **Plazma ozmolarite değişikliklerini fark edenler; hipotalamik ozmoreseptörler** (sodyuma hassas) **karaciğer** ve **portal dolaşımda ekstraserebral ozmoreseptörlerdir. Kan hacmindeki azalmayı fark edenler;** baroreseptörler, sol atriyum gerilim reseptörleri ve kemoreseptörlerdir. Bu reseptörler tarafından %10'luk bir azalma bile tespit edilerek ADH salgısı artırılır.
- **Vazopresin splanknik alanda vazokonstriksiyona** neden olur. **Kan akımının azalmasının sonucu ise mukozal iskemidir.**
- **ADH salgısını artıranlar; kan hacmindeki azalma**, beta-adrenerjik agonistler, anjiyotensin II, opioidler, anestezik maddeler, ağrı ve hiperglisemidir.
- **ADH salgısını azaltanlar;** alfa-adrenerjik agonistler, atriyal natriüretik peptid (ANP) ve hipervolemidir.

KATEKOLAMİNLER

- Norepinefrin ve epinefrin yaralanmadan hemen **sonra 3-4 kat artar.** Normal seviyelerine dönmeden 24-48 saat önce en yüksek değerlerine ulaşırlar.
- **Sempatik sistem ve katekolaminler** vücudu "savaş veya kaç" ("fight or flight") cevabına hazırlar.
- Parasempatik sistem ye ve yat sistemidir.
- **Katekolaminlerin kardiyovasküler etkileri; kalp hızı,** miyokard kontraktilitesi, periferik vasküler direnç ve kan basıncında artıştır.
- **Katekolaminlerin metabolik etkileri;** metabolizmada hızlanma, **karaciğerden glukoz mobilizasyonu,** glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz, ketogenezde artış, insülin salgısında azalma(alfa adrenerjik pankreas reseptörlerinin uyarılması ile) olarak özetlenebilir.
- **Katekolaminlerin immün sistem üzerindeki etkisi** antiinflamatuvardır. Epinefrin infüzyonu (yüksek doz) TNF-alfa yapımını azaltır; **IL-10 yapımını uyarır.** Epinefrin ve kortizol infüzyonu (stres dozunda in vitro) IL-12 yapımını azaltır. Th1 sitokin yapımını azaltır.

Periferik dokuda katekolamin etkileri

- Hepatik glikojenoliz ve glukoneogenezin artması ile periferik dokulara glukoz sunumu artar.
- Periferal **lipoliz ve proteoliz artar.**
- Kasta **glikojenoliz artar.**
- Periferik kas dokusunda **insülin direnci uyarılır.**
- **İnsulin salımı baskılanır. Glukagon artar.**
- Tiroid ve paratiroid hormonu salımı artar.
- Renin salımı artarken, aldosteron azalır.

İNSÜLİN

- **Anaboliktir, karaciğerde glikogenezi arttırır.** Hücrelere glukoz transportu ve glukoz kullanımını arttırır. **Lipogenezi ve protein sentezini arttırır.**
- Yaralanmada doku hasarına bağlı olarak artan katabolik hormonlar **hiperglisemi ve insülin direncine neden olur.** İnsülin üretimi artmıştır; stres nedeniyle sistemik insülin direnci vardır.
- Kritik hastalık ve travma varlığında **hiperglisemi artmış mortalitenin** bir göstergesidir. Hiperglisemi inflamatuvar cevabı etkiler. Lökosit fonksiyonlarını bozar. Fagositoz, kemotaksis, adezyon ve solunumsal patlama baskılanır. **Enfeksiyon riski artar.**
- Glukoz verilmesi ile **nükleer faktör kappa B aktivasyonu olur; proinflamatuvar sitokin üretimi artar.** Kritik hastalık durumunda hiperglisemi immünsüpresif etkilere sahiptir.
- Bazı hasta gruplarında insülin ile hiperglisemi tedavisi mortaliteyi azaltmıştır. Ancak yoğun bakım hastalalarında glisemik kontrol (sıkı kan şekeri kontrolü) yararlı olmamıştır. Kritik hastalarda hipoglisemiden kaçınmak için ideal bir kan şekeri aralığı net olarak tanımlanmış değildir.

HİPOVOLEMİ

Temel Bilimler 24. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 006

Hipovolemi nedenleri

- **Gastrointestinal sıvıların kaybı** (kusma, nazogastrik aspirasyon, diyare, gastrointestinal fistüller, bağırsak obstrüksiyonları, peritonitler)
- **Kanama**
- **Diğer**
  - Yaygın doku yaralanmaları ve enfeksiyonlarda sıvı sekestrasyonu
  - İntraabdominal ve retroperitoneal inflamatuvar olaylar
  - Yanıklar

Belirtiler

- Akut kayıplarda **kardiyovasküler ve sinir sistemi belirtileri** erken ortaya çıkar. Doku belirtileri 24 saat sonra görülür.

Kardiyovasküler belirtiler

- Santral ven basıncındaki düşmeye bağlı olarak önc
  Deri turgor ve tonusu azalmıştır. Yatar durumdan
  ortostatik taşikardi olarak adlandırılır.
- **Periferik vazokonstriksiyon nedeniyle der
  soğuktur; sempatik sinir sistemi aktivasyonu
  ve ter bezlerinin uyarılması nedeniyle
  nemlidir.** Şiddetli hipovolemilerde **beyni
  perfüzyonunun azalması** sonucu **stupor** v
  koma gelişebilir.

Temel Bilimler 24. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 006

Hipovolemide aktive olan başlıca sistemler

- Sempatik sistem aktivasyonu
- ADH (Antidiüretik hormon = arjinin vazopresin)
- Renin anjiyotensin aldosteron

Hipovolemi bulguları

Sistem	Hipovolemi
Genel	Kilo kaybı Deri turgorunda azalma
Kardiyak	Taşikardi Ortostatik hipotansiyon/ hipotansiyon Kollabe boyun venleri
Renal	Oligüri Azotemi
Gastrointestinal	İleus
Pulmoner	-

Tedavi

- Bazal sıvı gereksinimi aşağıdaki formüllerle hesaplanır.
- **Birim ağırlık başına → 35 mL/kg**
- **İlk 10 kg için (kg x 100mL), 10-20 kg arası için (kg x 50 mL) ve 20 kg'ın üzeri için 20 mL/kg/gün**
- Böyle bir hastada sıvı açığının tedavi edilebilmesi için bazal ihtiyaca ek olarak varsa oluşan kayıplar da verilmelidir.
- Acil olmayan **hafif ve orta dereceli hipovolemilerde**, sıvı tedavisi **sodyum klorür içeren sıvılarla** (**kristaloid**) yapılmalıdır. Tedavide her ikisi de izotonik olarak kabul edilen **serum fizyolojik (% 0,9 NaCl) ve Ringer laktat** kullanılır.

Kusma = hipovolemi = ADH salgısı

Temel Bilimler 24. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 085

☑ Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu (SIADH)

- Övolemik hiponatreminin **en sık** nedenidir.
- **Etiyoloji**

Temel Bilimler 24. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 085

  - ✓ 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.
- Uygunsuz ADH sendromu bir **ekartasyon tanısıdır**:

SIADH Tanı kriterleri	
Tanısal Kriterler	**Destekleyici Kriterler**
• **Serum osmolaritesi < 275 mOsm/kg** • **Klinik övolemi** • **İdrar osmolaritesi > 100 mOsm/kg** • **İdrar sodyumu > 40 mmol/L** • Normal tiroid ve adrenal fonksiyonlar • Normal böbrek fonksiyonu • Diüretik kullanmamış olmak • Hipokalemi, asit-baz bozukluğu olmaması	• **Serum ürik asit < 4 mg/dL** • **BUN < 10 mg/dL** • **FE_{Na}>%1** • **FE_{BUN}>%55** • İzotonik sıvı infüzyonu ile hiponatremide değişme olmaması ya da kötüleşme olması • **Sıvı kısıtlaması ile hiponatremide düzelme**

☑ Serebral tuz kaybı sendromu

- **Beyin hasarı** sonucunda santral sempatik deşarjın azalması ve BNP başta olmak üzere natriüretik faktörlerin artması sonucu gelişen **natriürez** ve **hiponatremi** tablosudur.
- Laboratuar açısından SIADH'a çok benzer. SIADH'tan en önemli farkları:
  - ✓ **Ekstrasellüler sıvı hacminde azalma (hipovolemi)**
  - ✓ **BUN düzeyinde artış** olmasıdır.

☑ Hiponatremide Klinik Bulgular

- Gerçek hipotonik hiponatremide hücre dışı sıvıdan hücre içine su girişi olur ve durumdan özellikle **beyin** etkilenir.
- **En erken** bulgular **bulantı, kusma** ve **halsizlik**tir.
- Serum sodyumu azaldıkça **konfüzyon, letarji, stupor, konvülziyon, Cheyne Stokes solunumu, KİBAS, papil ödem** ve **koma** gelişebilir.
- **< 24-48 satte** gelişen hiponatremi **akut**, **> 48 saatte** gelişen hiponatremi ise **kronik** olarak sınıflandırılır.
- Beyin hücresi > 48 saatte; içindeki elektrolit ve diğer solüt yükleri plazmaya atarak **hiponatremiye adapte olur.**

☑ Tedavi

- **Sodyum açığı şu formül ile hesaplanır:**
  - ✓ **(140 – Na düzeyi) x Vücut Ağırlığı x 0.6 (kadınlarda 0.5)**
- **Hiponatremi tedavisinde göz önünde tutulması gereken faktörler;**
  - ✓ Akut mu, kronik mi?
  - ✓ Semptomatik mi, asemptomatik mi?
- Tüm **akut ve ciddi semptomatik** (konvülsiyon veya koma) hiponatremide **%3 NaCl** kullanılır.
- **Kronik hiponatremi** ise **yavaş düzeltilmelidir**. Serum sodyumu 24 saatte 8-10 mEq/L'den fazla yükseltilmemelidir.
  - ✓ Sodyum hızlı yükseltilirse **santral pontin miyelinoliz (ozmotik demiyelinizasyon sendromu, ODS)** gelişebilir. Sodyumda hızlı yükselme olması durumunda **dekstroz ya da desmopressin** ile sodyum düzeyinin düşürülmesi ODS gelişimini önleyebilmektedir.
  - ✓ **Uygunsuz ADH sendromu** tedavisinde ilk tercih **su kısıtlamasıdır**. Furosemid + sodyum tablet, demeklosiklin verilebilir, yanıt yoksa **vazopressin antagonistleri** (tolvaptan vb) kullanılabilir.
  - ✓ **Hipervolemik hiponatremide** temel tedavi **su kısıtlaması**dır. Furosemid verilebilir. Tolvaptan, akut dekompanse kalp yetmezliği ve sirozda kullanılmaktadır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Aşağıdakilerin hangisinde sempatik ve parasempatik sinir sistemi birbirine zıt etki göstermez?

A) Gözde pupilla açıklığı
B) Atriyal sinüs düğümü
C) Gastrointestinal kanal motilitesi
D) Tükürük salgısı
E) Detrusor kasının kasılması

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.)

Gastrointestinal Uyarı

- Sindirim kanalının fiziksel ya da kimyasal uyarımı da salgıya neden olur.
- **Pityalin (alfa-amilaz)** nişastanın sindirimi için gereklidir.
- Tükürük plazmaya göre hafif **asidik** olup (pH 6.0-7.0 arası) pH'sı pityalinin sindirimi için uygundur.
- Kayganlaştırıcı ve yüzey koruyucu özelliklere sahiptir.
- **Kan**ın **7 katı** K^+ ve **10'da biri** Na^+ ile bol; HCO_3^-, Ca^{+2}, PO_4, tiyosiyanat, üre ve **kallikrein** içerir.

Temel Bilimler 26. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 091

Tükrük Salgısının Regülasyonu

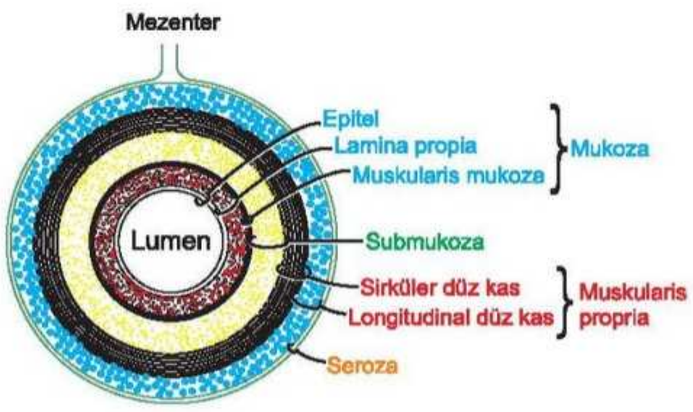
- **Sempatik** stimülasyon **vizköz** ve **düşük volüm**lü bir sekresyon oluşturur.
- **Parasempatik** stimülasyon **sulu**, **enzim**den **zengin** ve **yüksek volümlü** sekresyon oluşturur. Tükrük salınımında daha önemlidir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN GENEL YAPISI

GİS duvarı içten dışa doğru **mukoza**, **submukoza**, **muskularis eksterna (propria)** ve **Seroza** tabakalarını içerir.

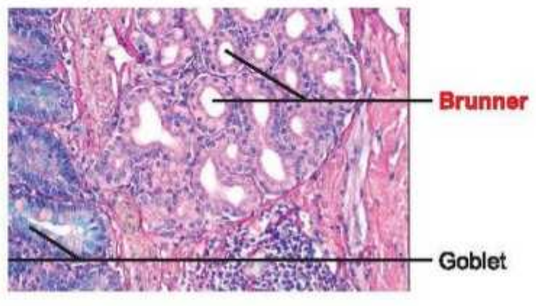
MUKOZA

- **Epitel;** döşeyici ve bez epitelinden oluşır. Epitel hücreleri arasındaki **zonula okludens** nedeni ile emilim ve salgılama için bir bariyerdir**.**
- **Lamina propria; Gevşek bağ dokusu** olup bol damar ve lenfoid doku içerir.
  - ✓ **Terminal ileum**da, lamina propria ve submukozada bulunan bol **lenf folikül**leri **Peyer plakları**dır.
- **Müskülaris mukoza**; **Düz kas**tan oluşan ince kas tabakası olup mukozayı, submukozadan ayırır.
  - ✓ Mukoza hareketini sağlar ve kanal **peristaltizm**inden **bağımsız**dır.



SUBMUKOZA

- **Düzensiz sıkı bağ** dokusudur.
- Sempatik visseral duyu lifleri ile parasempatik gangliyon ve lifleri içerir. **Miyelinsiz lif**ler ile **gangliyon** hücreleri **submukozal sinir pleksusu** (**Meissner**) oluşturur
- Bu pleksus submukozal bezlerin **salgı kontrolü**nden ve **mukoza**daki **kas**ların **kasılma**sında**n** sorumludur.
- Ösefagusun farinkse yakın kısımlarında ve **duodenum başlangıc**ında (**Brunner** bezleri) **submukozal** bezler bulunur.



MÜSKÜLARİS EKSTERNA (MUSKULARİS PROPRİA)

- Sarmal olarak düzenlen **iki düz kas tabakası**ndan oluşmuştur.
- **İki kas** tabakası **arası**nda **miyenterik pleksus** (**Auerbach**) ve bağ doku içinde kan-lenf damarları var
- Auerbach pleksusu, **karıştırıcı** (segmentasyon) ve **peristaltik hareket**lerin düzenlenmesinde görev yapar.

İLGİLİ NOTLAR

Tükrük salgının regülasyonu notumuzda özel bir başlık ile belirtilip, dual bir innervasyonu olduğu, sempatik ve parasempatik ile ayrı ayrı uyarıldığı bold olarak yazılmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Aşağıdaki reflekslerden hangisinin kardiyopulmoner kemosensitif reseptörler aracılığı ile serebral kortekteki özgün bölgelerin tetiklenmesi sonucu bradikardi, hipotansiyon ile apneye yol açması <u>en olasıdır</u>?

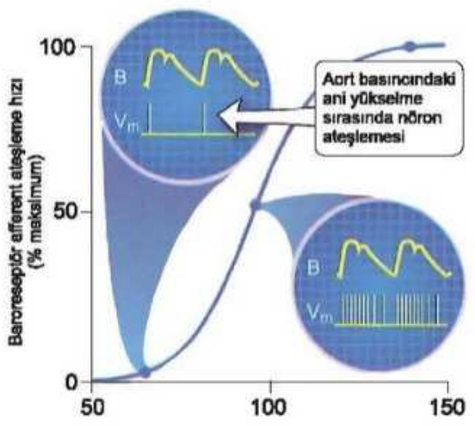
A) Hering-Breuer refleksi
B) Valsalva refleksi
C) Bainbridge refleksi
D) Bezold-Jarisch refleksi
E) Cushing refleksi

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.)

- **Tansiyon artınca baroreseptör** deşarj frekansı **artıp sempatik** deşarjı **inhibe** eder ve **kalbin vagal** uyarısı **artar.**
- Sonuçta **bradikardi** olur ve **debi azalır.**
- **Vazodilatasyon** ve **venodilatasyon** ile damar **direnci azalır** ve **tansiyon düşürülür.**
- **Tansiyon azalınca** da tam tersi **sempatik deşarj artar, parasempatik deşarj inhibe** olur. Sonuçta **taşikardi, debide artış, vazokonstriksiyon** ile **tansiyon yükseltilir.**
- Sistem iki yönlü de çalıştığı için **basınç tampon sistemi** olarak adlandırılır.
- **Baroreseptör** kontrol sistemi **hızlı** ve **kısa süreli** olarak basıncın düzenlenmesinde görev yapar. Çünkü "**adapte olma**" özellikleri ile birkaç günde etkisizleşmektedir.



Kemoreseptörler Mekanizma

- Kemoreseptörler, **aortik cisim** ve **karotid cisimde** bulunur.
- **Esas** olarak **düşük O_2 basıncı**na, kısmen de CO_2 ve H^+ artışına duyarlıdır.
- **Tip I hücre**de **dopamin**, serotonin ve adrenalin içeren multipl vezikül bulur. **Tıp II** hücre **destek** hücresidir.

Arteryel basınç 80 mmHg'nın altına düştüğü zaman,

- ✓ **Kemoreseptörlere ulaşan kan akımı azalır, O_2 miktarı azalırken, CO_2 ve H^+ miktarı artar.**
- ✓ **Bu değişiklikler kemoreseptörleri uyarır. Kemoreseptörden çıkan uyarılar vazomotor merkeze iletilir. Bu da arter basıncının artmasına neden olur.**
- ✓ Bu mekanizma özellikle basıncın daha fazla düşmemesi için önemlidir.

Önemli Refleksler

Bainbridge Refleksi

- **Hipervolemi, hipertansiyon** durumunda, atrium endokardının gerilmesi ile **atriyal gerim reseptör**leri uyarılır. **Gerim** bilgisi **vagus** ile **medulla**ya iletilir ve **sempatik deşarj uyarılır.**
- **Kalbin hızı (taşikardi)** ve **kasılma gücü artar**. Kanın kalp ve pulmoner dolaşımda göllenmesi önlenir.
- **Derin inspirasyon**da,

✓ **Sağ atriuma venöz dönüş artar** (Plevral basınç daha negatifleşir), sağ atriyum gerilir ve **kalp hızı**

Temel Bilimler 27. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 167

Bezold-Jarisch Refleksi

- **Ventriküller gerilince, vagal afferent C** lifleri uyarılıp **bradikardi** ve **hipotansiyon** olmasıdır.
- **Uzun** süre **ayakta durma, dehidratasyon, alt ekstremite ödemi** gibi durumlarda ortaya çıkabilen **vazovagal senkop, Bezold-Jarisch** refleksiyle ilişkilidir.
- Bu refleks **kapsaisin, serotonin, fenilbiguanid** ve **veratridin** ile oluşturulabilir.

Gauer-Henry Refleksi

- **Venöz dönüş artınca,** kalbe açılan **büyük ven**lerin **gerim** reseptörleri uyarılır. **N. Vagus** ile **hipofiz**den **ADH** salgısı **inhibe** edilir.

Cushing Refleksi (Cushing Triadı)

- **KİBAS'a bağlı; hipertansiyon, bradikardi, solunum düzensizliği** olmasıdır.
- **KİBAS** oluştuğunda, **vazomotor alanın kanlanması bozulur**. SSS'de **CO_2** ve **H^+ artar, O_2 azalır.**
- **Vazomotor C1** alanı **uyarılır. Tansiyon yükseltilir** ve sonuçta beynin **kanlanması** sağlanır.
- **Tansiyon artınca, baroreseptör**ler yoluyla **kalp hızı azaltılır** (**Bradikardi**). Bu nedenle, **KIBAS** olan hastalarda taşikardi yerine **bradikardi** görülür.
- Sempatik uyarıyla solunum düzensizleşir.

İLGİLİ NOTLAR

Bezold Jarisch Refleksinde vagal afferent liflerin uyarılması sonucu bradikardi ve hipotansiyon görüldüğü notumuzda bold olarak belirtilmektedir.

Anafilaksi tanı kriterleri

Aşağıdaki 3 kriterden bir tanesinin olması tanı için yeterlidir

1. Deri, mukoza veya her ikisini birden ilgilendiren ürtiker, kaşınma, dudak, dil ve uvula şişmesi gibi semptomların akut (dk.'dan birkaç saate kadar) başlaması ve aşağıdakilerden en az bir tanesi
   a. **Solunum sorunu** (dispne, wheezing-bronkospazm, stridor, PEF (peak expiratory flow) azalması, hipoksemi)
   b. **Kan basıncı düşmesi veya son organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar** (hipotoni [kollaps], senkop, inkontinans)
2. Muhtemel bir allerjenle karşılaşma sonrası (dakika-saat) aşağıdakilerden en az ikisinin oluşması:
   a. **Deri, mukoza** veya her ikisini birden ilgilendiren ürtiker, kaşınma, dudak, dil ve uvula şişmesi gibi semptomların aniden başlaması
   b. **Solunum sıkıntısı** (dispne, wheezing, bronkospazm, stridor, PEF (peak expiratuar flow) azalması, hipoksemi)
   c. **Kan basıncı düşmesi** veya son organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (hipotoni [kollaps], senkop, inkontinans)
   d. **Gastrointestinal semptomlar** (kramp şeklinde karın ağrısı, kusma)
3. Hasta için bilinen bir allerjene maruz kalınmasından hemen sonra kan basıncı düşmesi
   a. **İnfant ve çocuklar:** Düşük sistolik basınç veya sistolik basınçta %30'dan fazla düşme
   b. **Yetişkinler:** 90 mmHg'dan düşük sistolik kan basıncı veya o kişinin normalinden % 30 veya daha fazla düşme

Temel Bilimler 27. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 378

- **Anafilaksiyi taklit eden vazodepresör reaksiyon (vazovagal senkop), Bezold- Jarish refleksinin aktive olması sonucunda gözlenir.** Vazodepresör reaksiyonların karakteristik bulguları bradikardi, hipotansiyon, solukluk, halsizlik, bulantı, kusma ve şiddetli vakalarda bilinç kaybıdır. Genellikle duygusal travma ve korku sonrasında gelişir.
- **Vazodepresör reaksiyonda ürtiker, anjiyoödem veya flushing (yüzde ani kızarıklık) gibi anafilakside gözlenen deri bulgularının yerine, solukluğun gözlenmesi ve bradikardi varlığı karakteristiktir.**

Ayırıcı tanıda laboratuvar bulguları

- **Histamin ve triptaz** düzeylerinin tayini, anafilaksi tanısı ve ayırıcı tanısında önemlidir. Plazma histamin düzeyi 5-10 dakikada artmaya başlar ve **30-60 dakika yüksek kalır.** Hasta reaksiyondan bir saat sonra görülmüşse, histamin düzeyinin yüksek olması beklenmez. Ancak idrar histamin ve metabolitleri tanıda yardımcı olabilir.
- **Serum triptaz düzeyi, anafilaksinin başlangıcından 30-60 dakika sonra pik yapar ve beş saat kadar yüksek kalabilir.** Anafilaksi tanısında serum triptazı bir- iki saat içinde (altı saatten az) ve serum histamin düzeyi 10 dakika-1 saat arasında ölçülmelidir.
- **Nedeni bilinmeyen anafilaksilerde şüphelenilen besinlerle, spesifik IgE düzeyleri araştırılmalıdır.**

Tedavi

- **Tedavide ilk verilecek ilaç epinefrindir:**
  - **α-adrenoreseptörleri uyarıp,** damar direncini arttırarak tansiyonu yükseltir.
  - Koroner kanlanmayı düzeltirken anjiyoödemi azaltır.
  - **β1-reseptörleri** uyararak kalpte inotropik ve kronotropik etki oluşturur.
  - **β2-reseptörleri** uyararak bronkodilatasyon oluşturur.
  - Mast hücresi ve bazofillerden **inflamatuvar mediatörlerin salınımını engeller.**
  - Genellikle başlangıçta intramusküler **(IM)** yol tercih edilir. Yapılan araştırmalarda IM enjeksiyon ile subkutan yola göre daha hızlı ve yüksek plazma düzeyine ulaşıldığı saptanmıştır. Ciddi hipotansiyon varlığında epinefrin **IV** yoldan uygulanabilir.
- **Antihistaminikler, epinefrine ilave olarak verilebilir.** Hayat kurtarıcı olmamakla birlikte özellikle kaşıntı ve ürtiker semptomlarına iyi gelir. **H1 ve H2 reseptör antagonistinin** birlikte kullanılmasının, deri semptomları ve hipotansiyonu düzeltmede tek başına kullanılan H1 reseptör antagonistine üstün olduğu gösterilmiştir
- **Kortikosteroidlerin anafilaksi tedavisindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.** Diğer alerjik hastalıklarda kortikosteroidlerin yararlı olduğu bilgilerine dayanarak anafilakside kullanılmaktadır.

Bezold-Jarisch refleksinde bradikardi ve hipotansiyon olduğunu net
bir şekilde belirtmişiz çok net olarak soruyu yaptırıyor

SEROTONİN

- **Vücutta en fazla gastrointestinal** enterokromaffin hücrelerinde bulunur. (vücuttaki toplam serotoninin %90'ı burada bulunur).
- **Kanda; trombositlerde bulunur** (trombositler plazmadan aldıkları serotonini granüllerinde biriktirirler).
- **Santralde; Raphe** çekirdeklerinde bulunur.

Serotonerjik Reseptörler ve Etkileri

- **5-HT$_{1A}$: Anksiyolitik** etki oluşturur. Otoreseptördür.
- **5-HT$_{1B}$:** Presinaptik inhibitör etkiye sahiptir. Otoreseptördür.
- **5-HT$_{1D}$: Migren** ile ilişkilidir.
- **5-HT$_{2A-B}$:** 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.

Temel Bilimler 27. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 297

SEROTONİNİN ETKİLERİ

- **Arter (öz. renal, splanik, pulmoner, serebral) ve venler üzerinde genellikle konstriksiyon** (özellikle venül ve venlerde) oluşturur (5-HT$_{2}$). Çizgili kas damarlarını ve koroner damarları ise gevşetir.
- Serotonin intravenöz yoldan insana verildiğinde, aşağıdaki gibi kan basıncı üzerine trifazik (üç fazlı) etki gösterir:
  - **Kan basıncında kısa süreli düşme ve bradikardi:** Afferent vagal sinir uçlarındaki **(5-HT$_{3}$) reseptörlerinin uyarılmasına bağlı** olarak oluşan bir **akson refleksi** sonucu meydana gelir **(Bezold-Jarisch refleksi).**
  - **Kan basıncında yükselme:** Vazokonstriksiyona bağlıdır.
  - **Kan basıncında uzun süreli düşme:** Çizgili kas damar yatağındaki **vazodilatasyona** bağlıdır.

Kardiyovasküler Sistem

- **Kalpte (+) inotrop ve kronotrop** etki oluşturabilmektedir.
- Bu etkilerine aracılık eden 5-HT$_{4}$ reseptörüdür.

Gastrointestinal Sistem

- Gastrointestinal sistemdeki serotonin; **5-HT$_{3}$ reseptörleri ile bulantı-kusma oluşturur.**
- **Mide ve bağırsaklarda** şiddetli spazm ve **peristaltik hareketlerde artma (5-HT$_{4}$)** oluşturur.
- 5-HT$_{4}$ reseptör agonisti olan ilaçlar mide boşalmasını hızlandırmak için kullanılırlar.

Uterus / Mesane / Üretra

- **Konstriksiyon** oluşturur.

Trombositler

Agregasyon (5-HT$_{2}$) oluşturur.

- Eğer bir madde damarda vazokonstriksiyon ortaya çıkartıyor ise **trombositte agregasyon ortaya çıkartır**
- Vazodilatasyon ortaya çıkarıyorsa antiagregan etki oluşturur.
- Bunun **iki tane istisnası** vardır; yani vazodilatasyon ortaya çıkartmasına rağmen trombositte agregasyon ortaya çıkartan iki tane otakoid vardır: **PAF** ve **düşük doz PGE$_{2}$**

Respiratuvar Sistem

- Solunumu stimüle eder (5-HT$_{3}$) ve hafif **bronkokonstriksiyon** oluşturur.

Santral Sinir Sistemi

- Serotonin, santral sinir sisteminde analjezik; periferde ise aljezik etki gösterir.

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Kanama nedeniyle sistolik kan basıncı 80 mmHg değerine düşen hastada aşağıdakilerden hangisi kardiyovasküler kompanzasyon mekanizmaları içinde yer almaz?

A) Tübüler Na+ geri emiliminde artış
B) Renin salgısında artış
C) Baroreseptör aktivitesinde artış
D) Anjiyotensin II oluşumunda artış
E) Vazomotor merkez uyarılımında artış

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.)

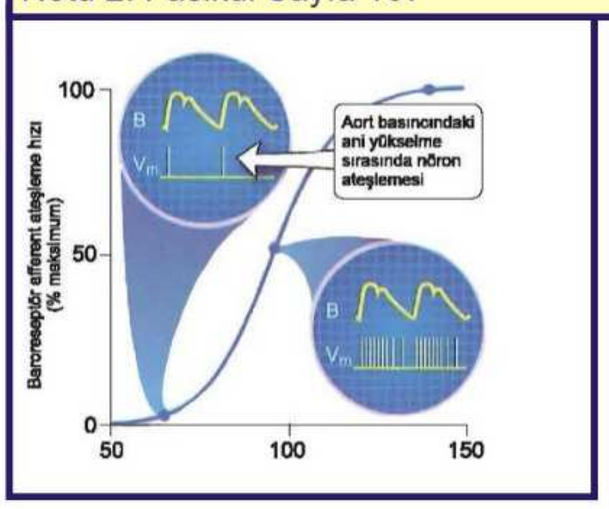
İLGİLİ NOTLAR

Baroreseptör deşarjının tansiyonun artışı ile uyarıldığı hem notumuzda bold olarak belirtilmekte hem de yandaki görselde özel olarak gösterilmektedir.

Temel Bilimler 28. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 167

- **Tansiyon artı**nca **baroreseptör** deşarj frekansı **artıp sempatik** deşarjı **inhibe** eder ve **kalb**in **vagal** uyarısı **artar.**
- Sonuçta **bradikardi** olur ve **debi azalır.**

Temel Bilimler 28. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 167



- **Vazodilatasyon** ve **venodilatasyon** ile damar **direnci azalır** ve **tansiyon düşürülür.**
- **Tansiyon azalınca** da tam tersi **sempatik deşarj artar, parasempatik deşarj inhibe** olur. Sonuçta **taşikardi, debi**de **artış, vazokonstriksiyon** ile **tansiyon yükseltilir**.
- Sistem iki yönlü de çalıştığı için **basınç tampon sistemi** olarak adlandırılır.
- **Baroreseptör** kontrol sistemi **hızlı** ve **kısa süreli** olarak basıncın düzenlenmesinde görev yapar. Çünkü "**adapte olma**" özellikleri ile birkaç günde etkisizleşmektedir.

Kemoreseptörler Mekanizma

- Kemoreseptörler, **aortik cisim** ve **karotid cisimde** bulunur.
- **Esas** olarak **düşük O_2 basıncı**na, kısmen de CO_2 ve H^+ artışına duyarlıdır.
- **Tip I hücre**de **dopamin**, serotonin ve adrenalin içeren multipl vezikül bulur. **Tıp II** hücre **destek** hücresidir.

Arteryel basınç 80 mmHg'nın altına düştüğü zaman,

- ✓ **Kemoreseptörlere ulaşan kan akımı azalır, O_2 miktarı azalırken, CO_2 ve H^+ miktarı artar.**
- ✓ **Bu değişiklikler kemoreseptörleri uyarır. Kemoreseptörden çıkan uyarılar vazomotor merkeze iletilir. Bu da arter basıncının artmasına neden olur**.
- ✓ Bu mekanizma özellikle basıncın daha fazla düşmemesi için önemlidir.

Önemli Refleksler

Bainbridge Refleksi

- **Hipervolemi, hipertansiyon** durumunda, atrium endokardının gerilmesi ile **atriyal gerim reseptör**leri uyarılır. **Gerim** bilgisi **vagus** ile **medulla**ya iletilir ve **sempatik deşarj uyarılır**.
- **Kalb**in **hızı (taşikardi)** ve **kasılma gücü artar**. Kanın kalp ve pulmoner dolaşımda göllenmesi önlenir.
- **Derin inspirasyon**da,
  - ✓ **Sağ atrium**a **venöz dönüş artar** (Plevral basınç daha negatifleşir), sağ atriyum gerilir ve **kalp hızı** %10-15 **artar** (**Bainbridge** refleksi).
  - ✓ **Sol atrium**a **venöz dönüş azalır** (Sağ atriyumun **tamponad** etkisi).

Bezold-Jarisch Refleksi

- **Ventrikül**ler **gerilince, vagal afferent C** lifleri uyarılıp **bradikardi** ve **hipotansiyon** olmasıdır.
- **Uzun** süre **ayakta durma, dehidratasyon, alt ekstremite ödemi** gibi durumlarda ortaya çıkabilen **vazovagal senkop, Bezold-Jarisch** refleksiyle ilişkilidir.
- Bu refleks **kapsaisin, serotonin, fenilbiguanid** ve **veratridin** ile oluşturulabilir.

Gauer-Henry Refleksi

- **Venöz dönüş artınca,** kalbe açılan **büyük ven**lerin **gerim** reseptörleri uyarılır. **N. Vagus** ile **hipofiz**den **ADH** salgısı **inhibe** edilir.

Cushing Refleksi (Cushing Triadı)

- **KİBAS'a bağlı; hipertansiyon, bradikardi, solunum düzensizliği** olmasıdır.
- **KİBAS** oluştuğunda, **vazomotor alan**ın **kanlanma**sı **bozulur**. SSS'de **CO_2** ve **H^+ artar**, **O_2 azalır**.
- **Vazomotor C1** alanı **uyarılır. Tansiyon yükseltilir** ve sonuçta beynin **kanlanma**sı sağlanır.
- **Tansiyon art**ınca, **baroreseptör**ler yoluyla **kalp hızı azaltılır** (**Bradikardi**). Bu nedenle, **KIBAS** olan hastalarda taşikardi yerine **bradikardi** görülür.
- Sempatik uyarıyla solunum düzensizleşir.

Temel Bilimler 28. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 079

Renin sekresyonunu etkileyen faktörler

Renin sekresyonunu arttıran faktörler	Renin sekresyonunu azaltan faktörler
• Renal kan akımının azalması ✓ Ayakta durmak ✓ Renal arter darlığı ✓ Kalp yetmezliği, siroz ✓ Dehidratasyon (kusma, ishal, vb) ✓ Pankreatit, ileus ✓ Hipotansiyon • Makula densaya ulaşan NaCl miktarında azalma • Beta agonistler • Prostaglandinler (özellikle PGI_2) • ACE inhibitörleri (Anjiyotensin II azalır)	• Renal kan akımının artması ✓ Yatar pozisyon • Hipertansiyon • Makula densaya ulaşan NaCl miktarında artma • Alfa agonistler • NSAİİ (prostaglandin inhibisyonu) • Anjiyotensin II • Hiperkalsemi (jukstaglomerüler hücre inhibe olur) • Hiperkalemi (aldosteron artar, renin baskılanır) • Atriyal natriüretik peptit • Vazopressin (ADH) • Aldosteron

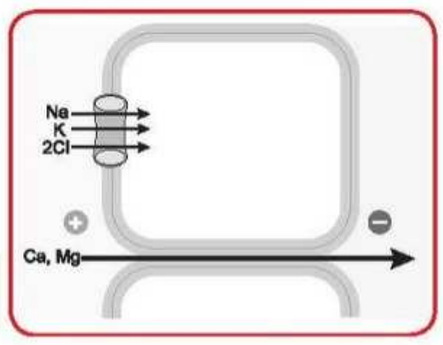
TÜBÜLER FONKSİYONLAR

☑ Proksimal Tübül

- Sıvı ve elektrolitlerin **en fazla** miktarda geri emildiği yerdir (**magnezyum hariç**).
  - ✓ Na, K, Cl, Ca, PO_4, HCO_3, glukoz ve amino asitler geri emilirler.
  - ✓ Glukoz ve aminoasitler ise **yalnızca** proksimal tübülde geri emilir.
- **Amonyogenez**: $NH_3 + H \rightarrow NH_4$ (amonyum) (glutaminden sentezlenir).
  - ✓ Amonyum atılır, bikarbonat geri emilir (önemli bir asit tampon mekanizmasıdır)
- **1-alfa hidroksilaz** enzimi ile **aktif D vitamini sentezi** yapılır (PTH etkisi ile)
- PTH etkisiyle proksimal tübülde **fosfor emilimi baskılanır** (PTH, distal tübülde ise kalsiyum emilimini arttırır).
- Bazı hormonların yıkım yeridir; insülin, glukagon, PTH, gastrin vb.
- Glomerülden filtre olabilen **hafif proteinler** (beta 2 mikroglobülin, Ig hafif zincirler vb) proksimal tübülde metabolize edilir.
- Su kanalları **aquaporin 1**'dir ve **ADH bağımsız** olduğu için daima suya geçirgendir.
  - ✓ Su ve solüt emilimi birlikte olduğundan ozmolarite değişmez: **izoozmotik** (280-290 mOsm/L).
  - ✓ Tübüler sistemde **ultrafiltrat ozmolaritesinin serum ozmolaritesine en yakın** olduğu yer bu nedenle proksimal tübüldür.
- **Mannitol** (ozmotik diüretik) **ve asetazolamid**'in (karbonik anhidraz enzim inhibitörü) etki yeridir.

☑ Henle Kulbu

- **Medüller hipertonisite**nin sağlanmasında **önemli** rol oynar. Medüller hipertonisite idrar konsantrasyonunu sağlayan temel mekanizmadır.
- **İnce inen kol** sadece suya geçirgendir (Aquaporin 1 bulunur). İnen kolun sonunda ultrafiltrat **maksimum düzeyde konsantre edilir** (1000-1200 osm).
- **Çıkan kol** ise suya değil, **sadece elektrolitlere geçirgendir**. Ultrafiltratın dilüsyondan esas sorumlu segmenttir.
- Çıkan kalın kolda **Na-K-2Cl aktif pompası** vardır.
  - ✓ **Na, K ve Cl** aktif emilir.
  - ✓ Beraberinde pasif olarak **Ca** ve **Mg** da emilir.
- **Tamm-Horsfall proteini (Üromodulin)** burada sentezlenir. **Silendirlerin iskeletini** oluşturur. İdrarla **en fazla** miktarda atılan proteindir.
- **Magnezyumun** en fazla emildiği yerdir.

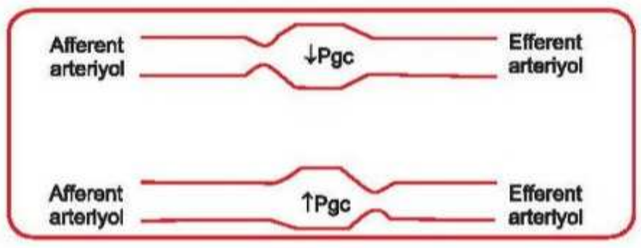


Mg hariç diğer tüm elektrolitler **en fazla proksimal tübülden** emilir.

Bu iki referansımız birleştirince tüm yanlış seçenekler tek tek eleniyor.
Hipotansiyon nedeni ile renin artar, renin artınca Ang2 uyarılır. Bunun sonucunda gelişen olayları referansımız tek tek göstermektedir.

☑ **Glomerüler kan akımı ve glomerüler filtrasyon ilişkisi**

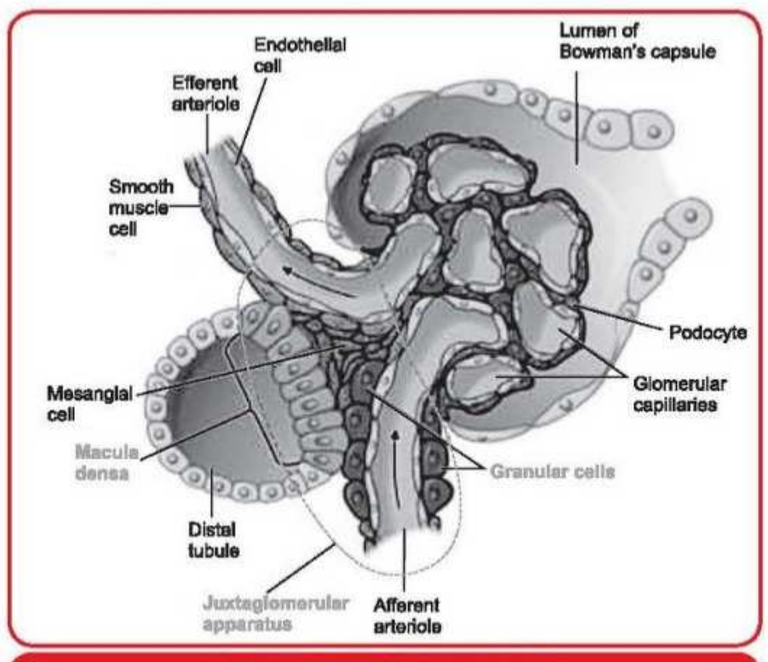
- **Afferent arteriyolde kasılma** GFR'yi azaltırken; **afferent arteriyolde gevşeme ise** GFR'yi arttırır.
- **Efferent arteriyolde kasılma** GFR'yi arttırırken; **efferent arteriyolde gevşeme** GFR'yi azaltır.



☑ **Jukstaglomerüler aparatus**

- **Önemli bileşenleri;**
  - ✓ Afferent arteriyol
  - ✓ Distal tübül / Maküla densa
  - ✓ Jukstaglomerüler (granüler) hücreler
- **Afferent arteriyol**, bir baroreseptördür.
- **Distal tübül / Maküla densa**, bir ozmoreseptördür. Lümen içi **NaCl konsantrasyonunu** algılar.
- **Jukstaglomerüler (granüler) hücreler**, afferent arteriyol duvarında bulunan özelleşmiş hücrelerdir. **Renin** salgılar
  - ✓ Ayrıca **β1 adrenerjik** reseptör bulundurur. Sempatik sinir sistemi, renin salgısını uyarır.

Renin salınımı için lokal **prostoglandin** üretimi oldukça önemlidir.



Jukstaglomerüler aparatus

☑ **Glomerüler filtrasyon hızının otoregülasyonu:**

- GFR **otoregülasyon** nedeniyle, sistemik kan basıncı değişikliklerinden çok az etkilenir. Glomerüler otoregülasyondan sorumlu mekanizmalar:
  - ✓ **Afferent arteriyolde otonom vazoreaktif (miyojenik) refleks**
    - ➢ Renal kan akımı artması ile afferent arteriyol kasılır.
    - ➢ Renal kan akımının azalması ile afferent arteriyol gevşer.
  - ✓ **Tübüloglomerüler feedback**
    - ➢ Bu kompleks etkileşim **jukstaglomerular aparat** sayesinde gerçekleşir.
    - ➢ **Renal kan akımı azalınca**, GFR azalır. Ultrafiltratın proksimal tübülden akış hızı azalır, tübüler geri emilim artar. Distal tübüle gelen NaCl miktarı azalır. Maküla densada bulunan ozmoreseptörler bunu algılar.

Temel Bilimler 28. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 078

RENİN - ANJİYOTENSİN SİSTEMİ VE RENİN SALINIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

☑ **Renin,** anjiyotensinojeni **anjiyotensin I**'e dönüştürür. Anjiyotensin I de ACE (anjiyotensin converting enzim) aracılığı ile **anjiyotensin II**'ye dönüşür.

☑ **Anjiyotensin 2**, azalmış olan renal kan akımı ve GFR'yi **arttırmaya** (eski haline döndürmeye) yönelik **sistemik** etkilerde bulunur:

- **Afferent ve efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon**
  - ✓ Efferent arteriyolde daha fazla vazokonstriksiyon yaptığı için GFR artar.
- **Aldosteron salınımında artış**
- **Susama merkezinin uyarılması ve ADH salınımında artış**
- **Proksimal tübülden NaCl reabsorpsiyonunda artış**
- **Sistemik vazokonstriksiyon**
- **Sempatik nöronlardan norepinefrin salınımında artış**

Bu iki referansımız birleştirince tüm yanlış seçenekler tek tek eleniyor.
Hipotansiyon nedeni ile renin artar, renin artınca Ang2 uyarılır. Bunun sonucunda gelişen olayları referansımız tek tek göstermektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Hücre kültürü çalışmalarında biotin bağlayan bir molekül ile biotinin bağlanması sonucu aşağıdaki enzimatik reaksiyonlardan hangisi inhibe olur?

A) Glukoz → Pirüvat
B) Malat → Oksaloasetat
C) Pirüvat → Oksaloasetat
D) Gliseraldehit 3-fosfat → Fruktoz 1,6-bifosfat
E) Oksaloasetat → Glukoz

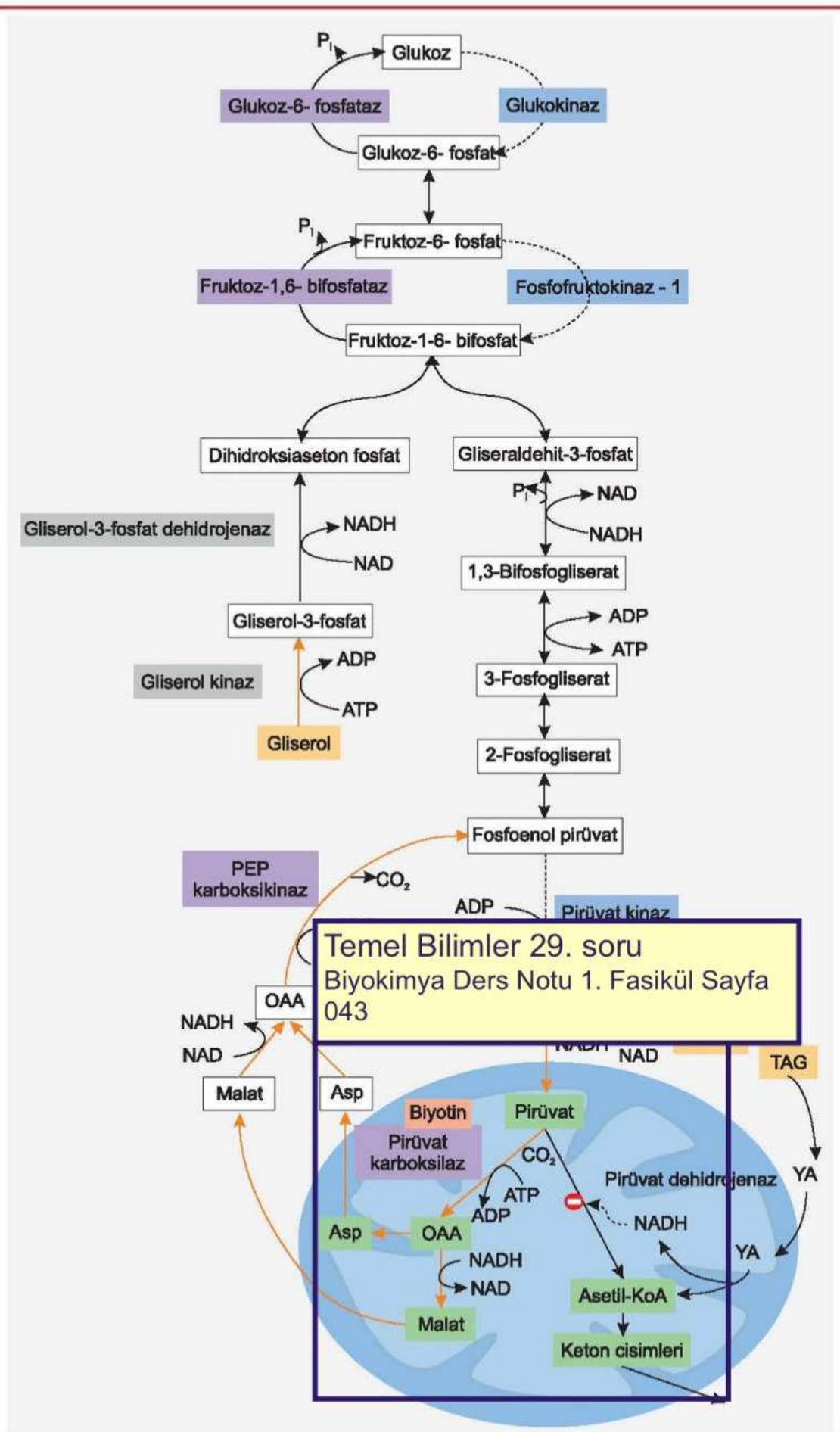
Doğru Cevap:C

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

GLUKONEOGENEZ



Şekil 2-23 Glukoneogenez

- Beyin, eritrositler, böbrek medullası, gözün kornea ve lensi, testis ve egzersiz halindeki kasta bulunan hücreler metabolik yakıt olarak sürekli bir şekilde glukoza ihtiyaç duyarlar.
  - ✓ **Diyet** ile karbonhidrat alımı olmadığı zaman **karaciğer glikojeni** bunu 10-18 saat süre ile karşılayabilir.
  - ✓ Uzamış açlıkta, hepatik glikojen depoları tükenir ve glukoz; laktat, pirüvat, gliserol ve α-ketoasitler gibi **prekürsörlerden** üretilir.
  - ✓ **Glukoneogenez** başlıca **karaciğerde** olmakla birlikte, **böbrek** ve **ince bağırsakta** da gerçekleşir.

Temel Bilimler 29. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 044

1. Pirüvatın karboksilasyonu:

- Glukoneogenezde pirüvat önce **pirüvat karboksilaz** ile okzaloasetata karboksillenir (Pirüvat karboksilaz **karaciğer** ve **böbrek** hücrelerinin mitokondrilerinde bulunur. Kas dokusunda bulunan pirüvat karboksilaz, glukoneogenez için değil anaplöretik amaçla okzaloasetat üretir.).
- Pirüvat karboksilazın aktif hale geçmesi için koenzim olarak **biyotinin** kovalan bir şekilde **lizin**e bağlanması gerekir.
- Glukoneogenezin **pirüvat karboksilaz** basamağı **mitokondride** (Şekil 2-23) gerçekleşir. Son basamak olan glukoz-6-fosfataza kadar olan basamakların hepsi **sitozolde** meydana gelir. Glukoneogenezin son basamağı olan **glukoz-6-fosfataz** ise, **endoplazmik retikulum** membranında bulunur.
- Pirüvat karboksilazın **allosterik aktivatörü, asetil-KoA'dır.**
- Pirüvatın karboksilasyonu ile sentezlenen okzaloasetat, hücrenin sentetik gereksinimi sonucu tükenebilen ve TCA döngüsünün bir ara ürünü olan okzaloasetatın yerine konmasında (anapleuritik reaksiyon) kullanılabilir.

Anaplöretik reaksiyon: Hücrenin sentetik gereksinimi sonucu tükenebilen **TCA döngüsü ara ürünlerinin yerine konması** demektir.

Anaplöretik reaksiyonu katalizleyen enzimler:

- Pirüvat karboksilaz
- Glutamat dehidrojenaz
- Aspartat amino transferaz

- **Mitokondride oluşan okzaloasetat**, mutlaka glukoneogenezin diğer enzimlerinin bulunduğu **sitozole geçmek zorundadır**.
- Ancak, **okzaloasetat mitokondri iç zarını** direkt olarak **geçemez**. Önce mitokondriden sitozole geçebilen **malata indirgenir**. Sitozolde tekrar okzaloasetata okside olur.

- Glukoneogenez için **mitokondrial okzaloasetatın karbonlarını sitoplazmaya taşıyan malattır.**
- Glukoneogenezde görevli **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz için gerekli olan elektronları** (indirgeyici ekivalanları) **sitoplazmaya taşıyan malattır**.

2. Okzaloasetatın dekarboksilasyonu ile fosfoenol pirüvat (PEP) oluşumu:

- Okzaloasetat sitozolde **PEP karboksikinaz** etkisi ile **dekarboksile olarak PEP'a dönüştürülür**.
- Bu reaksiyon **GTP hidrolizi ile gerçekleştirilir**.
- PEP, daha sonra fruktoz-1,6-bifosfat basamağına kadar glikoliz reaksiyonlarındaki sırasından geriye doğru gider.
- PEP karboksikinaz, **kortizol tarafından indüklenen** bir enzimdir.

3. Fruktoz-1,6-bifosfatın defosforilasyonu:

- **Fruktoz-1,6-bifosfataz** ile fruktoz-1,6-bifosfat hidrolize olur. Bu reaksiyonda **glikolizin fosfofruktokinaz basamağı atlanmış olur**. Reaksiyon, enerjik olarak fruktoz-6-fosfat oluşumu lehinedir.
- Bu reaksiyon, **pirüvat karboksilaz ile birlikte** glukoneogenezin önemli bir **düzenleyici basamağıdır**.
- Basamak, hücre içinde **enerjiden fakir durumun sinyali** olan yüksek AMP düzeyi ve fruktoz-2,6-bifosfat **tarafından inhibe edilir**.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastada plazma insülin düzeylerinin normal olduğu, bununla birlikte hastanın hepatositlerinde glukoz-6-fosfat oluşumunda yavaşlama tespit ediliyor.

Bu durumun <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Glukokinazın Km'sinde azalma
B) Hekzokinaz aktivitesinde azalma
C) Hekzokinaz aktivitesinde artma
D) Glukokinazın Vmax'ında artma
E) Glukokinaz düzenleyici protein fonksiyon 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.)

Temel Bilimler 30. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 026

Tablo 2-6. Glukokinaz ve heksokinaz enzimlerinin karşılaştırılması

	Glukokinaz	Heksokinaz
Bulunduğu Doku	• Karaciğer ve pankreas ß hücreleri	• Tüm dokular
Substrat Özgüllüğü	• Glukoz	• Heksozlar
Km	• Yüksek	• Düşük
Glukoza Olan Afinitesi	• Düşük	• Yüksek
Maksimum Hız (Vmax)	• Yüksek	• Düşük
İnhibisyon	• Fruktoz-6-fosfat	• Glukoz-6-fosfat
İnsülinle Aktivasyon	• Artar	• Değişmez

- Karaciğerde glukokinaz aktivitesi **glukokinaz regülatör protein (GKRP)** tarafından düzenlenir.
  - ✓ **Fruktoz-6-fosfat** varlığında **glukokinaz** enzimi sitozolden nükleusa geçerek GKRP'ne sıkıca bağlanır ve **glukokinaz inaktif** hale geçer.
  - ✓ Karaciğerde GLUT-2 etkisi ile glukoz arttığı zaman, glukokinaz GKRP'den ayrılarak tekrar sitozole geri döner ve aktif hale dönüşür.

- **Kan şekerinin düzenlenmesinde** görevli başlıca organ **karaciğerdir.**
  - ✓ **Tokluk** durumunda, yüksek miktarlarda gelen glukoz, **glukokinaz** ile glikoliz ve glikojen sentezi için gerekli olan glukoz-6-fosfata dönüştürülür.
  - ✓ **Açlık** durumunda ise **glukoz-6 fosfataz** aracılığı ile karaciğerden kana glukoz çıkışı sağlanır.

- Adında **kinaz** yazan enzimler **transferaz** enzim sınıfına aittir.

- Fizyoloji kaynaklarına göre heksokinaz insülin tarafından uyarılır.

2. Reaksiyon:

- **Fosfoglukoizomeraz** enzimi, **aldoz şeker** olan glukoz-6-P'ın **ketoz** şeker olan fruktoz- 6-P'a **dönüşümünü sağlar**.
- Bu enzimatik aşama ile 1. karbon atomu fosforilasyona hazırlanır.

3. Reaksiyon:

- **Fosfofruktokinaz-1** (PFK-1) enzimi, fruktoz-6-P'ı **irreversibl** olarak fruktoz-1,6-bifosfata dönüştürür.
- Glikolizin **en önemli düzenleyici** basamağıdır.

- ATP ve **sitrat** bu basamağı **inhibe** ederken, ADP, AMP ve **fruktoz-2,6-bifosfat aktive** eder.
  - ✓ **Fruktoz-2, 6-bifosfat**, **PFK-1'in** en önemli ve **allosterik aktivatör**üdür. Bu bileşik ayrıca glukoneogenezin düzenlenmesinde rol oynayan **fruktoz-1,6-bifosfatazın inhibitörüdür**.
  - ✓ Fruktoz-2,6-bifosfat, **PFK-2 tarafından oluşturulur** ve bu bileşik fruktoz-2,6-bifosfataz ile tekrar fruktoz-6-fosfata dönüştürülür.
  - ✓ **İyi beslenme durumunda;** karbonhidrattan zengin bir yemeği takiben düşük glukagon, yüksek insülin düzeyleri fruktoz- 2, 6-bifosfatta ve **glikoliz hızında artmaya** neden olur.
  - ✓ Fruktoz-2, 6-bifosfat intrasellüler bir sinyal olarak hareket ederek glukozun fazlalığını gösterir.
  - ✓ **Açlık durumunda;** glukagonun artıp insülinin düşmesi ile hepatik fruktoz-2, 6-bifosfat düzeyleri azalır ve glikoliz inhibe olurken **glukoneogenez aktive** olur.

- ✓ Pentoz fosfat yolunun non-oksidatif bölümünde bir ara ürün olan **ksilüloz-5-fosfat**, **protein fosfataz enzimini aktive eder**. Protein fosfataz ise **PFK-2'nin** defosforilasyonuna neden olarak **aktivasyonuna neden olur**. Böylece fruktoz-2,6-bifosfat düzeyi artar ve **glikoliz aktive olur.**

İLGİLİ NOTLAR

Temel bilgileri kullanıp analiz yaparak doğru cevaba ulaşılabilecek bir sorudur. Bu bağlamda hekzokinaz karaciğerde bu süreçte görev almadığı için hekzokinazın olduğu seçenekler elenmelidir. Glukokinaz'ın Km'in azalması enzimin substrata olan ilgisini artırmaktadır. Dolayısıyla ortamda çok düşük konstrasyonlardaki glukozu bile glukoz 6-fosfata çevireceği için bu durumda glukoz 6-fosfat oluşumu yavaşlamaz. Yine Glukokinaz'ın Vmax'ının artması glukoz 6-fosfat olumunu artırır. Sonuç olarak geriye ise doğru olan seçeneği işaretlemek kalıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. Aşağıdaki reaksiyonlardan hangisinde metotreksatın folat antagonisti etkisinin görülmesi <u>en olasıdır</u>?

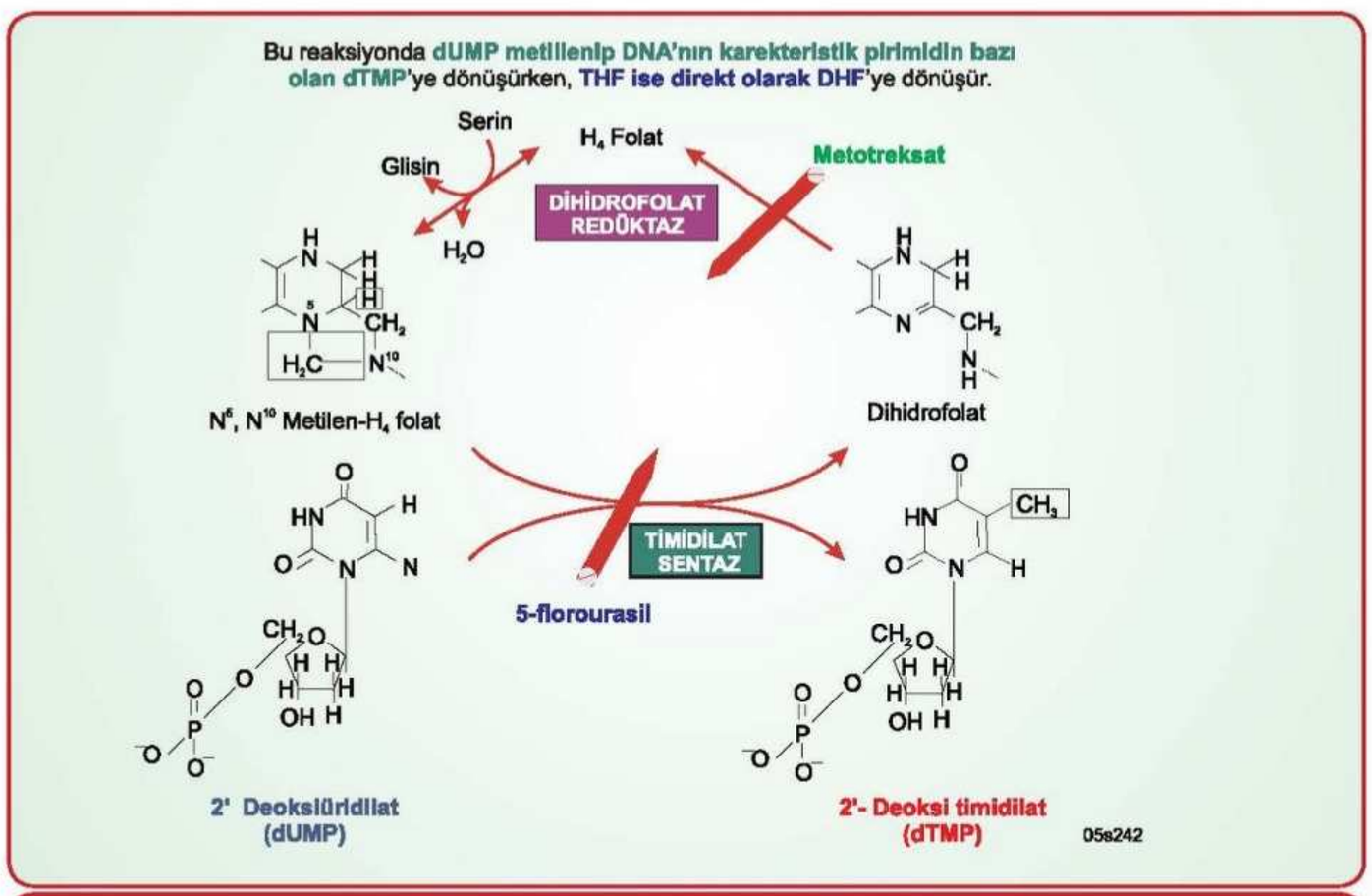
A) Pürin nükleotidlerinin yıkımı ile ksantin oluşması
B) Deoksiüridilattan deoksitimidilat sentezi
C) Karbamoil fosfat sentezi
D) Ribonükleotidlerin 2-deoksiribonükleotidlere indirgenmesi
E) Orotik asit sentezi

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



Şekil 6-11. Timidilat sentezi

- THF'nin, tek karbon birimlerini sağladığı diğer tüm reaksiyonlarda, **N^5,N^{10} metilen- THF,** metil grubu aktarıldıktan

Temel Bilimler 31. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 229

- DHF'nin, THF'ye indirgenmesini **dihidrofolat redüktaz** enzimi gerçekleştirir.
  - ✓ **"Metotreksat"** gibi **folat analoğu** ilaçlar bu enzimi inhibe ederek, antitümöral etki gösterir.
  - ✓ Bu ilaçlar **THF'yi azaltarak,** hem **pürin sentezini inhibe eder** hem de **dUMP'nin dTMP'ye** metilasyonunu **engeller.**
  - ✓ Böylece DNA'nın esansiyel bileşenlerinden olan **dTMP'nin hücresel konsantrasyonunu azaltırlar.**
  - ✓ Bu nedenlerden dolayı **folat analogları** verilince **DNA sentezi inhibe olarak**, hücre çoğalması yavaşlar.

DNA YAPISI VE REPLİKASYON

GENEL BAKIŞ

- **Nükleik asitler,** genetik bilginin **depolanması** ve **ifade edilmesi** için gereklidir.
- Kimyasal olarak birbirinden farklı iki değişik nükleik asit vardır:
  - ✓ Deoksiribonükleik asit (DNA)
  - ✓ Ribonükleik asit (RNA)
- DNA ökaryotik hücre çekirdeklerinin kromozomlarında, mitokondrilerde ve bitkilerin kloroplastlarında bulunur.
- Çekirdek içermeyen prokaryotik hücrelerde tek bir kromozom bulunur.
- Bazı basit canlılarda ayrıca, **"plazmit"** adı verilen **ekstrakromozomal, sitoplazmik DNA'lar**a da rastlanır.
- Organizmanın **yaşamını sürdürülebilmesi** için her hücre bölünüşünde **DNA tam olarak replike olmalıdır.**
- Ayrıca bölünen hücrenin özelliğine göre, seçici olarak belirli bilginin ifade edilebilmesini sağlamalıdırlar.
- **RNA, DNA'da** depolanmış bulunan genetik **bilginin ifade edilmesinde** rol oynar.

Alkilleyici	Endikasyon	Önemli özellik
Meklerotamin	• Hodgkin lenfoma	• **Damar dışına çıkınca doku harabiyeti** (vezikan ilaç) oluşturur.
Estramustin	• Prostat kanseri	• **Östrojen içerir.** • Hem sitotoksik hem hormonal etkileri vardır. • **Mikrotübül fonksiyonlarını baskılar.**
Melfalan	• Multipl miyelom	• **Alopesiyi daha az oluşturur.** • Hepatotoksik ve nefrotoksik etkileri nadirdir.
Klorambusil	• Kronik lenfositik lösemi	
Tiotepa	• Malign plevral effüzyon	
Prokarbazin	• Hodgkin lenfoma • Non-Hodgkin lenfoma • Gliom	• **Non-selektif MAO enzim inhibisyonu** oluşturur • Serotonin sendromu ve tiramin reaksiyonu gelişebilir. • Sekonder kanser gelişimi sıktır (AML) • DNA zincirinde H_2O_2 oluşturarak kırılmalar yaratır. • Disülfiram benzeri reaksiyon oluşturur.
Dakarbazin	• Hodgkin lenfoma	• Metil karbonyum iyonu oluşturarak sitotoksik etki oluşturur.
Temozolomid	• Malign gliom	• Oral emilimi %100'dür.
Altretamin (Heksametilmelamin)	• Over kanseri	• Sadece oral kullanım • Periferik nöropati ve somnolans

ANTİMETABOLİTLER

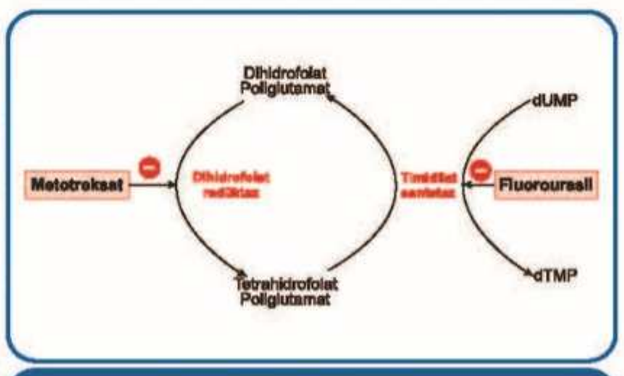
Folat analogları	Pürin analogları	Pirimidin analogları
• Metotreksat • Pemetreksed • Pralatreksad • Raltitreksed • Lometreksol	• 6-Merkaptopürin • Azatioprin • 6-Tioguanin • Fludarabin • Kladribin • Klofarabin • Nelarabin	• 5-Fluorourasil (5-FU) • 5-Fluorodeoksiuridin (Floksurudin) • Kapesitabin • Sitarabin (Sitozin Arabinozid) • Gemsitabin • 5-Azasitidin

Temel Bilimler 31. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 391

Folat Analoğu Antineoplastikler

Metotreksat

- Oral, intramusküler, intravenöz ve intratekal kullanımları vardır.
- **Dihidrofolat redüktaz enzimini** baskılayarak tetrahidrofolat oluşumunu engeller.
- Sonuçta **timidilat sentaz, DNA, RNA** ve **pürin** nükleotidlerin sentezini baskılar.
- Hücrenin **S fazına** etkili antifolat analogu antineoplastiktir.
- Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, penisilin, sefalosporin, metotreksat gibi ilaçların böbrekle itrahını azaltır.



Metotreksat

ÖSYM, bu soruyu **bizim notlarımızdan** hazırlamış olabilir mi???
Şeklin en sağ tarafına bakın!!!

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Aşağıdaki plazma proteinleri ve işlevsel özellikleri eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Prealbümin – A vitamini transportu
B) □1-antitripsin – Proteaz inhibisyonu
C) β-lipoprotein – Lipid transportu
D) Haptoglobin – Hemoglobin bağlama
E) İmmünglobülin A - Hipersensitivite reaksiyonlar

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 32. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 199

Tablo 5-8. Bazı plazma proteinleri ve fonksiyonlar

Protein	Akut faz özelliği	Yorum
Prealbümin	Neg AFR	Beslenmenin takibi, Tiroksin ve retinolü taşır
Albümin	Neg AFR	Osmotik basıncın korur. Birçok hastalıkta azalır. Genel taşıyıcı proteindir.
Elektroforezde alfa$_1$ bölgesinde bulunan proteinler		
alfa1-Antitripsin	AFR	Tripsin ve diğer proteazların inhibisyonu, Eksikliği amfizem ve siroz
alfa1-Antikimotripsin		Proteazların inhibisyonu
alfa1-Asit glikoprotein (Orosomukoit)	AFR	İnflamasyonda görev alır.
alfa1-Lipoprotein (Apo-A)		Lipitleri taşır.
alfa1-Fetoprotein		Fetal protein, artışı nöral tüp defekti
Transkortin		Kortizol, kortikosteron ve progesteron taşınması
Tiroksin-bağlayıcı globulin		İyodotironinleri taşır
Elektroforezde alfa$_2$- bölgesinde bulunan proteinler		
Haptoglobülin	AFR	Hemoglobini bağlar, hemolizde azalır.
alfa2-Makroglobülin		Nefrotik sendromda yükselir Panproteaz inhibitörü
Serüloplazmin	AFR	Wilson hastalığında azalır, bakır içerir. Ferrooksidaz aktivitesi var Antioksidan
Antitrombin III		Pıhtılaşmanın inhibisyonu
Elektroforezde beta- bölgesinde bulunan proteinler		
Transferrin	Neg AFR	Demir taşır, hipokromik anemide artar
Hemopeksin		Hem bağlar, hemolizde azalır.
Beta-Lipoprotein (Apo B)		Lipid taşıyıcısı
C3 - C4	AFR	Kompleman faktörü
Beta2-Mikroglobülin		Renal tubül fonksiyonu değerlendirilmesi
Fibrinojen	AFR	Fibrin prekürsörü
Transkobalamin		B_{12} vitaminini taşır
Elektroforezde gama- bölgesinde bulunan proteinler		
IgG		Geç antikor yanıt
IgA		Mukoza koruyucu antikor
IgM		Erken antikor yanıt
IgD		B-lenfosit reseptörleri
IgE		Allerjik reaksiyonlarda rol oynar
C-reaktif protein	AFR++	Nonspesifik fakat en duyarlı AFR'dir. Inflamatuar olayların takibinde kulanılır.

- ✓ **Serum** antikoagülan kullanılmadan alınan düz kan örneğinden elde edildiği için **fibrinojen** gibi pıhtılaşma faktörleri **bulunmaz**.
- ✓ **Plazma** ise antikoagülanlı tüpten elde edildiği için **fibrinojen içerir**.
- ✓ **Hemoliz**, serumda **potasyum**, **fosfat**, **magnezyum**, **LDH**, **AST**, **ALT**, **aldolaz** gibi parametrelerin **yüksek çıkmasına** ve başka hatalara **neden olabilir**.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinalinde özensiz olarak hazırlanmış bu sorudaki teknik problem; minör revizyon ile onarılmış, bir sonraki nesillere hatasız olarak aktarılması sağlanmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Marfan sendromuna neden olan <u>en olası</u> patoloji/bozukluk aşağıdakilerden hangisidir?

A) Prolin ve lizinlerin hidroksilasyonunda bozukluk
B) Hidroksilizinlerin glikozilasyonunda bozukluk
C) Elastin geninde mutasyon
D) Fibrillin 1 geninde mutasyon
E) Laminin geninde mutasyon

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

- **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**.

Entaktin:

✓ RGD (arjinin, glisin ve aspartat) sekansı içeren **glikoprotein** yapıdadır.
✓ **Laminine bağlanır** ve **hücre bağlanma faktörü** olarak iş yapar.

✓ **Bazal laminanın yapı taşları**
- Laminin
- Entaktin
- Tip IV kollajen
- Heparin
- Heparan sülfat

Temel Bilimler 33. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 151

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.

Keratinler

✓ α-keratinler esnek lifler oluşturan proteinlerdir.
✓ **Saç, tırnak** ve **memelilerin dış epidermal tabakasında** bulunur.
✓ α-keratin komşu polipeptit zincirleri arasında **kovalent disülfit çapraz bağları** sağlayan ve böylece çözünmeyen, aynı zamanda gerilmeye dirençli lifler oluşturan **sisteinden zengindir**.
✓ Saçın α-keratini hemen hemen tamamen α-helikslerden oluşan proteinlere örnektir.

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.
  - Granülasyon dokusunun başlangıcında biriken kollajen Tip III kollajendir.
- **Tip IV:** Bazal membran yapısında bulunur. Diğer kollajen tiplerinin aksine **fibriler değil amorf** bir yapıya sahiptir. Defektif sentezinde **Alport sendromu** ortaya çıkar.

> • 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 tip kifoskolyotik EDS olarak bilinir. OR geçer. Konjenital kifoskolyoz ve oküler frajilite görülür.
- COL5A1 ve COL5A2 genlerinde defekt Tip V kollajen sentezinde defekte neden olur. OR geçer. Bu tip **klasik EDS** olarak bilinir.

Osteogenezis Imperfekta

- **Tip I kollajenin** anormal gelişimi ile karakterize herediter bir hastalık grubudur.
- Hastalığın karakteristik bulgusu **multipl kemik fraktürleridir.** Ağır formlarda, anne karnında ya da doğumdan hemen sonra, multipl kırıklar ve kısa zamanda ölüm izlenebilir (tip 2).
- Olgularda tip I kollogenin bulunduğu diğer dokularda da anormallikler saptanır; anormal dişler, duyma kaybı ve sklerada kollagenin azalması sonucu **mavi sklera** izlenir.
- **Mavi sklera** romatoid artrit ve demir eksikliği anemisinde de görülebilir.

> • **Kollajen sentez bozuklukları:** Skorbüt, osteogenezis imperfekta, Ehler Danlos, Alport, Menkes hastalığı

Elastik Lifler

- Dokulara elastikiyet sağlar. Deri ve büyük arterlerde çok bulunur.

Temel Bilimler 33. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 049

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.

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.

Temel Bilimler 33. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 224

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
Scimitar sendromu	Sağ AC hipoplazisi, anormal pulmoner venöz dolaşım (inferior vena cava), sağ akciğer alt lop sekestrasyonu
Tüberoskleroz	**En sık pediatrik yaştaki selim kardiyak tümörler (rhabdomiyomlar)**
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

Nokta atışı: Marfan ve fibrillin
net bir referans

Elastik Doku

- Elastik doku **ligaman**lar ve **büyük damar**ların duvarında bulunur.
- Elastik lifler eş merkezli ve düzensiz yaprak şeklinde arter duvarında yerleşmiştir.
- Görselde elastik lamina dalgalı **pembe bant**lar olarak görülür.



Elastik Lif

Temel Bilimler 33. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 023

- **Fibrilin, elastinin toplanma**sı için gereken **katlanma** ile ilişkili protein olup **Marfan** sendromunda **fibrillin mutasyonu** izlenir.
- **Emilin-1 elastogenez**de rol oynar.
- **Fibroblast** ve vasküler **düz kas** hücreleri tarafından yapılır.
- Elastin, prolin ve glisin bakımından zengin bir protein iken kollajenin aksine, hidroksiprolin bakımından fakirdir ve **hidroksilizini içermez.**
- Elastinin yapısında farklı olarak **desmozin** ve **izodesmozin** bulunur. **Desmozin**, elastik lifin **dayanıklılığı**ndan sorumludur.



ARA MADDE (EKSTRASELLÜLER MATRİKS)

Ara madde üç bileşenden oluşur:

- **Çoklu yapışkan glikoprotein**leı **glukozaminoglikan**lar ve **proteoglikan**lardır

Çoklu Yapışkan Glikoprotein

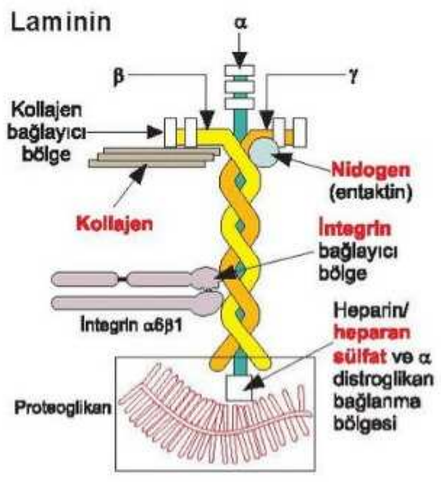
- **Fibronektin, laminin, tenaskin, osteopontin, kondronektin, osteonektin, entaktin/nidogen**
- Bağ dokularından birkaç glikoprotein izole edilmiş olup bunlar komşu ergin ve embriyonik hücreler arasındaki ilişkilerde önemli rol oynar. Ayrıca hücrelerin alt tabakalara yapışmasında da önemli görevler alırlar.

Fibronektin

- **Fibroblast** ve bazı epitel hücreleri tarafından **sentez**lenen bir glikoprotein olup hücreler için **kollajen** ve **glukozaminoglikan**lara **bağlanma** bölgelerini oluşturur.
- Hücreler **fibronektin**e **integrin** ile **tutunur**. Bu ilişkiler normal hücre birleşmesi ve **göç**üne yardımcı olur.

Laminin

- Büyük bir **heterotrimerik** glikoproteindir.
- **Bazal lamina**da bulunup **epitel hücre**lerinin **bazal membrana tutunması**ndan sorumludur. Lamininde **entaktin (nidogen), proteoglikan, integrin** ve **kollajene bağlanma bölge**leri bulunur.
- **Malign** hücreler **fibronektin** ve **laminin**i **parçalayıp** diğer dokulara **nüfuz eder**.



Tenaskin

- **Molekül ağırlığı en fazla** olan çoklu yapışkan glikoproteindir. Perikondriyum, **Embriyonik mezenşim** ve periosteumda bulunur.
- **Embriyonik** dönemde görülür, matür dokuda sentezi durmuştur.
- **Yara iyileşmesi** sırasında ortaya çıkar ve **kas tendon kavşağı**nda görülebilir.
- **Malign tümör**lerde bulunabilir.

Marfan sendromunda elastin toplanması için gerekli fibrillin mutasyonu olduğunu bold olarak notumuzda belirtiyoruz.

Temel Bilimler 33. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 089

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.

YARA İYİLEŞMESİNDE SİTOKİNLER

PDGF (TROMBOSİT KÖKENLİ BÜYÜME FAKTÖRÜ)

- Trombositlerden salgılanır.
- Yara iyileşmesindeki pek çok olayı başlatan ve diğer bazı sitokinlerin de salınmasını uyaran bir sitokindir.
- Fibronektin ve hyaluronik asit üretimini ve yara kontraksiyonunu uyarır.
- **Remodelling döneminde fibroblastlardan kollajenaz sentez ve sekresyonunu uyarır.**

TGF - BETA (DÖNÜŞTÜRÜCÜ BÜYÜME FAKTÖRÜ)

- Esas olarak trombosit, makrofaj ve fibroblastlardan salgılanır.
- **Fibroblastlarda kollajen ve diğer matriks yapılarının sentezini arttırır**
- **Kollajenazı inhibe eder, anjiyogenezisi arttırır.**
- Normal yara iyileşmesi için gereklidir.
- Fibroblast, monosit, makrofaj için kemotaktiktir.
- **TGF-beta1:** Yara matriks yapımını uyarır.
- **TGF-beta3: Skar** oluşumunu inhibe eder.
- **Aşırı miktarlardaki TGF-beta reseptörü keloid** ve **hepatik fibrozis** gibi fibrotik olayların fizyopatolojisinde önemli olabilir.

FGF (FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ)

- Güçlü bir **anjiyogenik** faktördür.
- Anjiyogenezisi, epitel hücrelerinin migrasyonunu ve yara kontraksiyonunu arttırır.

EGF (EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ)

- Keratinostlerden salgılanır.
- Otokrin mekanizma ile **epitelizasyonu arttırır.**
- Epitelyal hücre tiplerinde proliferasyonu ve migrasyonu destekler.

KGF (KERATİNOSİT BÜYÜME FAKTÖRÜ)

- Fibroblastlardan salgılanır
- Parakrin olarak **keratinosit çoğalmasını** arttırır.

VEGF (VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ)

- PDGF'ye benzer.
- **Anjiyogenetik uyarıcılar arasında en çok bilinenidir.**
- **VEGF,** özellikle hipoksi ile ve diğer büyüme faktörleri ve sitokinlerle uyarılır (EGF, PDGF, TNF-alfa ve IL-1). Doku yaralanması sırasında oluşan hücre yıkımı ve hipoksi yara sahasında VEGF ve onun reseptörleri için güçlü başlangıç faktörleridir. Anjiyogenez işlemi sırasında hipoksiye cevaben salınan endojen **nitrik oksit (NO),** endotel hücrelerinin proliferasyonu ve organizasyonu için gerekli olan **VEGF uyarılarına** aracılık eder.
- **VEGF** vasküler geçirgenliği arttırır, endotel proliferasyonunu uyarır, tüp oluşumunu ve uPA, PAI-1, ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör ve MMP-1 gibi proteolitik enzimlerin sentezini uyarır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. Normal koşullarda idrarda atılımı çok az olan amonyumun (NH_4^+), atılımındaki artışın <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

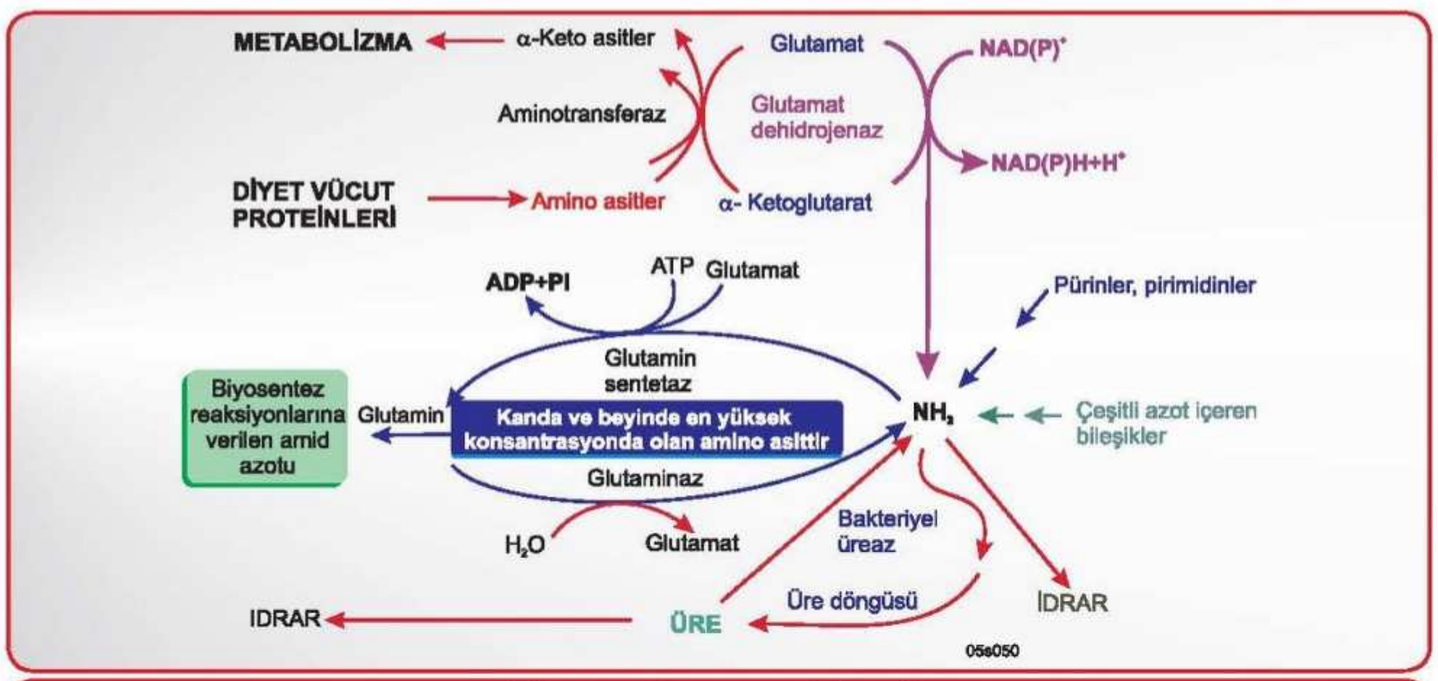
A) Hartnup hastalığı
B) Yağ malabsorpsiyonu
C) Glutaminaz enzim yetersizliği
D) Kronik asidoz
E) Fenilketonüri

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



Şekil 5-15. Başlıca amonyak kaynakları

Temel Bilimler 34. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 169

2. Glutamin:
- ✓ Böbrekler **renal glutaminazın etkisiyle glutaminden amonyak** oluşturur.
- ✓ Bu amonyağın çoğu idrarla NH_4^+ olarak atılır. Bu mekanizma vücudun **asit-baz dengesinin sürdürülmesi için önemlidir**.
- ✓ Amonyak aynı zamanda glutaminin **intestinal glutaminaz** tarafından hidrolizi ile de elde edilir. Mukoza hücreleri glutamini hem kandan hem de diyet proteinlerinin sindirimi ile elde ederler.

3. Bağırsaklardaki bakterilerin etkisi:
- ✓ Amonyak, bağırsak lümenindeki ürenin bakteriyel yıkımı ile oluşur.
- ✓ Portal vene geçen amonyağın hemen hemen tamamı daha sonra karaciğerde tekrar üreye çevrilir.

4. Aminler:
- ✓ Besinlerle veya hormon ve nörotransmitterler gibi görev yapan monoaminlerden elde edilen aminler amin oksidaz enzimin katalizi ile amonyağa çevrilir.

5. Pürin ve pirimidinler:
- ✓ Pürin ve pirimidin katabolizmasında, halkalardaki amino grupları amonyak olarak salınır.

Dolaşımda Amonyağın Taşınması

- ✓ Amonyak dokularda çok miktarda üretilmesine rağmen kanda çok az miktarda bulunur. Bu durumun sebebi amonyağın karaciğer tarafından süratle kandan uzaklaştırılması ve birçok dokuda özellikle **kaslarda amino asit azotunun, serbest amonyaktan çok glutamin ve alanin şeklinde serbest kalmasıdır.**

1. Üre:
- ✓ Miktar olarak **amonyağın** en önemli **atılım şekli** karaciğerde **üre** oluşumudur.
- ✓ Üre kanda taşınarak böbreklere gider ve glomerüler filtrata geçer.

2. Glutamin:
- ✓ Glutamik asidin amit formu olan olup, **amonyağın toksik olmayan bir depolama** ve **taşınma** şeklidir.
- ✓ Kas ve karaciğerde oluşur, fakat aynı zamanda beyinde de amonyağın uzaklaştırılması için esas mekanizmayı oluşturduğu için önemlidir.
- ✓ **Glutamin**, bu taşıma görevi nedeniyle **plazmada** ve **beyinde** konsantrasyonu **en yüksek** bulunan amino asittir.
- ✓ Dolaşımdaki glutamin böbrekler tarafından uzaklaştırılır ve glutaminaz tarafından deamine edilir.

FLASH BACK
- ✓ Beyin ve bir çok dokuda amonyağın non-toksik taşınma ve depolanma şekli... Glutamin
- ✓ Kastan amonyağı karaciğere taşıyan... Alanin

Renin sekresyonunu etkileyen faktörler	
Renin sekresyonunu arttıran faktörler	**Renin sekresyonunu azaltan faktörler**
• Renal kan akımının azalması ✓ Ayakta durmak ✓ Renal arter darlığı ✓ Kalp yetmezliği, siroz ✓ Dehidratasyon (kusma, ishal, vb) ✓ Pankreatit, ileus ✓ Hipotansiyon • Makula densaya ulaşan NaCl miktarında azalma • Beta agonistler • Prostaglandinler (özellikle PGI_2) • ACE inhibitörleri (Anjiyotensin II azalır)	• Renal kan akımının artması ✓ Yatar pozisyon • Hipertansiyon • Makula densaya ulaşan NaCl miktarında artma • Alfa agonistler • NSAİİ (prostaglandin inhibisyonu) • Anjiyotensin II • Hiperkalsemi (jukstaglomerüler hücre inhibe olur) • Hiperkalemi (aldosteron artar, renin baskılanır) • Atriyal natriüretik peptit • Vazopressin (ADH) • Aldosteron

TÜBÜLER FONKSİYONLAR

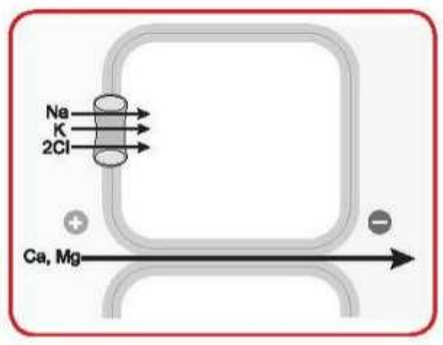
☑ Proksimal Tübül

Temel Bilimler 34. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 079

- **Amonyogenez**: $NH_3 + H \rightarrow NH_4$ (amonyum) (glutaminden sentezlenir).
  - ✓ Amonyum atılır, bikarbonat geri emilir (önemli bir asit tampon mekanizmasıdır)
- **1-alfa hidroksilaz** enzimi ile **aktif D vitamini sentezi** yapılır (PTH etkisi ile)
- PTH etkisiyle proksimal tübülde **fosfor emilimi baskılanır** (PTH, distal tübülde ise kalsiyum emilimini arttırır).
- Bazı hormonların yıkım yeridir; insülin, glukagon, PTH, gastrin vb.
- Glomerülden filtre olabilen **hafif proteinler** (beta 2 mikroglobülin, Ig hafif zincirler vb) proksimal tübülde metabolize edilir.
- Su kanalları **aquaporin 1**'dir ve **ADH bağımsız** olduğu için daima suya geçirgendir.
  - ✓ Su ve solüt emilimi birlikte olduğundan ozmolarite değişmez: **izoozmotik** (280-290 mOsm/L).
  - ✓ Tübüler sistemde **ultrafiltrat ozmolaritesinin serum ozmolaritesine en yakın** olduğu yer bu nedenle proksimal tübüldür.
- **Mannitol** (ozmotik diüretik) **ve asetazolamid**'in (karbonik anhidraz enzim inhibitörü) etki yeridir.

☑ Henle Kulbu

- **Medüller hipertonisite**nin sağlanmasında **önemli** rol oynar. Medüller hipertonisite idrar konsantrasyonunu sağlayan temel mekanizmadır.
- **İnce inen kol** sadece suya geçirgendir (Aquaporin 1 bulunur). İnen kolun sonunda ultrafiltrat **maksimum düzeyde konsantre edilir** (1000-1200 osm).
- **Çıkan kol** ise suya değil, **sadece elektrolitlere geçirgendir**. Ultrafiltratın dilüsyondan esas sorumlu segmenttir.
- Çıkan kalın kolda **Na-K-2Cl aktif pompası** vardır.
  - ✓ **Na, K ve Cl** aktif emilir.
  - ✓ Beraberinde pasif olarak **Ca** ve **Mg** da emilir.
- **Tamm-Horsfall proteini (Üromodulin)** burada sentezlenir. **Silendirlerin iskeletini** oluşturur. İdrarla **en fazla** miktarda atılan proteindir.
- **Magnezyumun** en fazla emildiği yerdir.



Mg hariç diğer tüm elektrolitler **en fazla proksimal tübülden** emilir.

Böbrek proksimal tübülü asit tampon mekanizmasında önemli bir görev üstlenir.Bu görevi nedeniyle kronik asidoz varlığında amonyum atılımı artar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Aşağıdakilerden hangisi ipogenezin kontrol mekanizmalarından biri değildir?

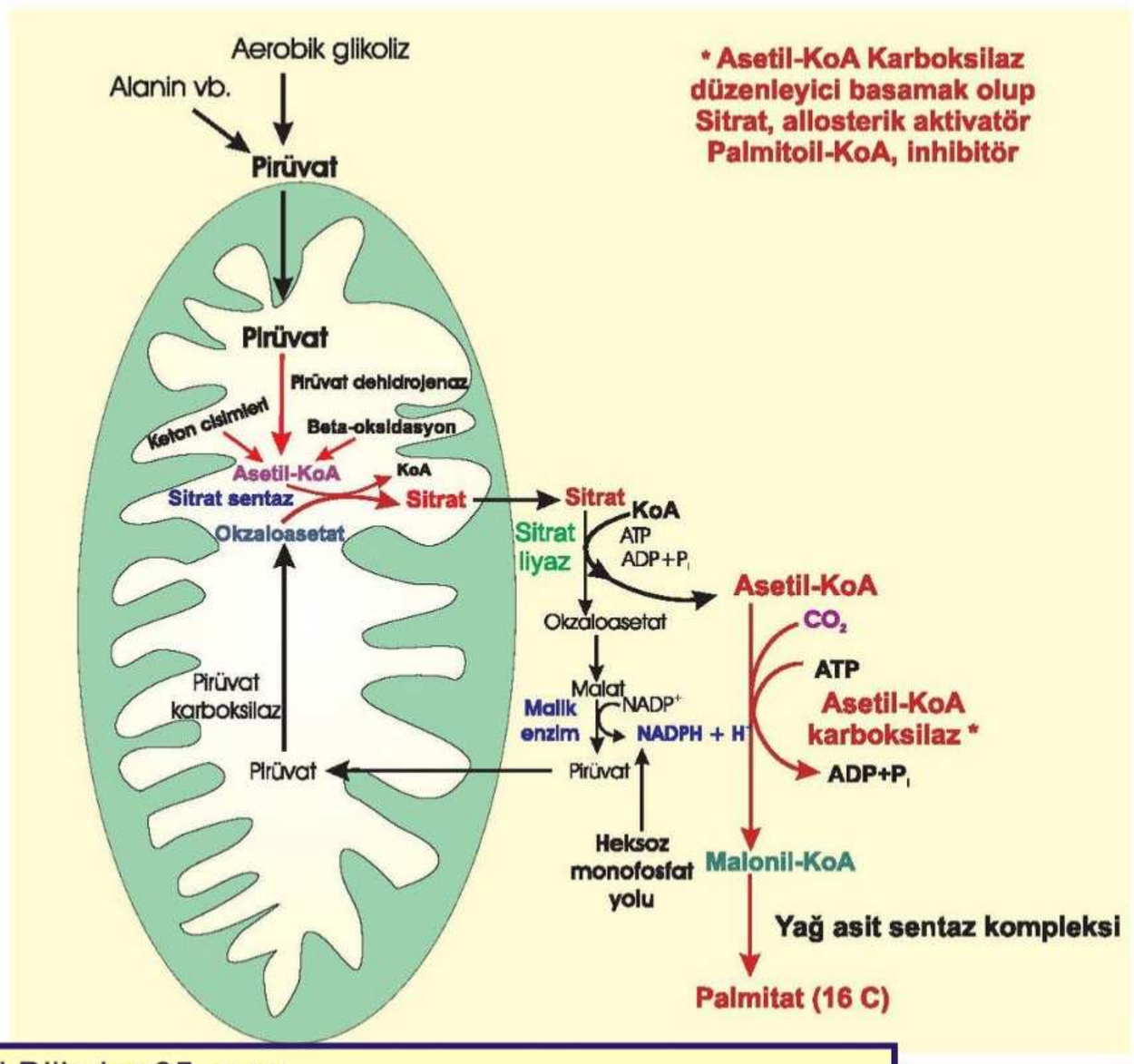
A) Asetil-KoA karboksilaz enziminin sitrat tarafından aktivasyonu
B) Asetil-KoA karboksilaz enziminin palmitoil-KoA tarafından inhibisyonu
C) Mitokondriyal ATP/ADP taşıyıcısının açil-KoA tarafından inhibisyonu
D) Mitokondriyal trikarboksilat taşıyıcısının palmitoil-KoA tarafından inhibisyonu
E) Asetil-KoA karboksilaz enziminin insülin tarafından inhibisyonu

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



Temel Bilimler 35. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 076

- **Asetil-KoA karboksilaz** yağ asidi sentezinde **düzenleyici** basamağı oluşturur.
  - ✓ Karboksilasyon için gerekli olan CO_2 **bikarbonat**tan sağlanır.
  - ✓ **Sitrat,** enzimi **aktive** eder.
  - ✓ **Palmitoil-KoA** (son ürün) enzimi **inhibe** eder.
  - ✓ **İnsülin** asetil-KoA karboksilazı **defosforile** ederek **aktifleştirir**.
  - ✓ **Glukagon** ve **epinefrin,** enzimi **fosforilleyerek inaktive eder** (Şekil 3-13).
  - ✓ Uzun süreli **karbonhidrat** tüketimi veya **yağdan yoksun** diyetle **beslenildiğinde** enzim sentezinde artış olduğundan yağ asit sentezi **artar**.
  - ✓ **Yağdan zengin** diyet veya **açlık** asetil-KoA karboksilaz sentezini azaltarak yağ asit sentezini **azaltır.**

Asetil-KoA karboksilaz

- Ürünü malonil-KoA
- Koenzimi biyotin, kofaktörü mangan
- Enerji kaynağı olarak ATP kullanır.
- Karbondioksit kaynağı olarak bikarbonat kullanır.
- ATP'nin olduğu her yerde magnezyum kullanılır.

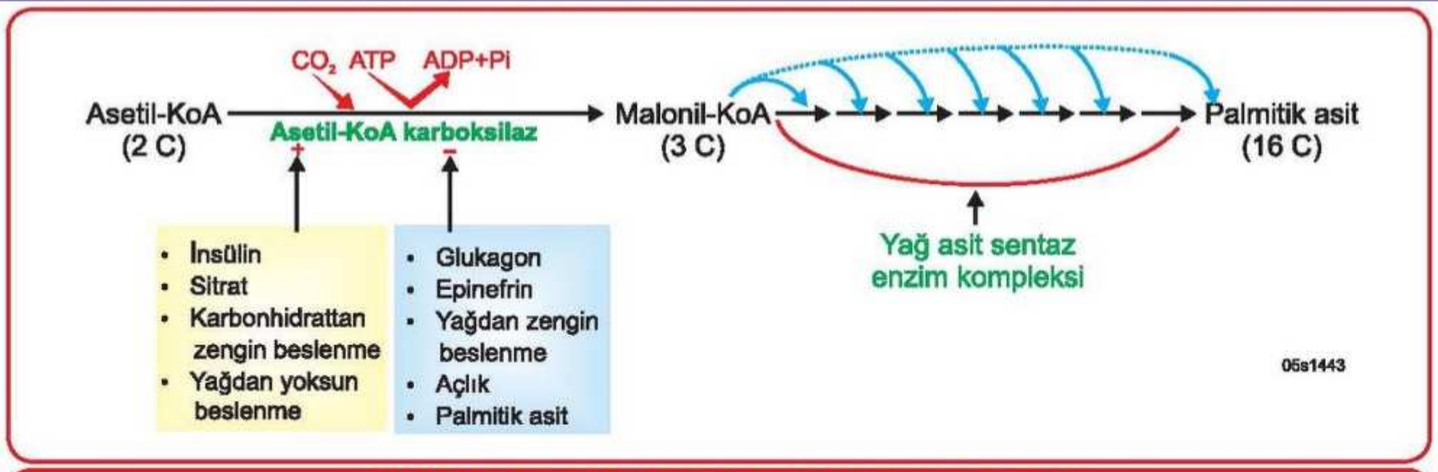
FLASH BACK

Sitoplazmik NADPH Üreten Enzimler

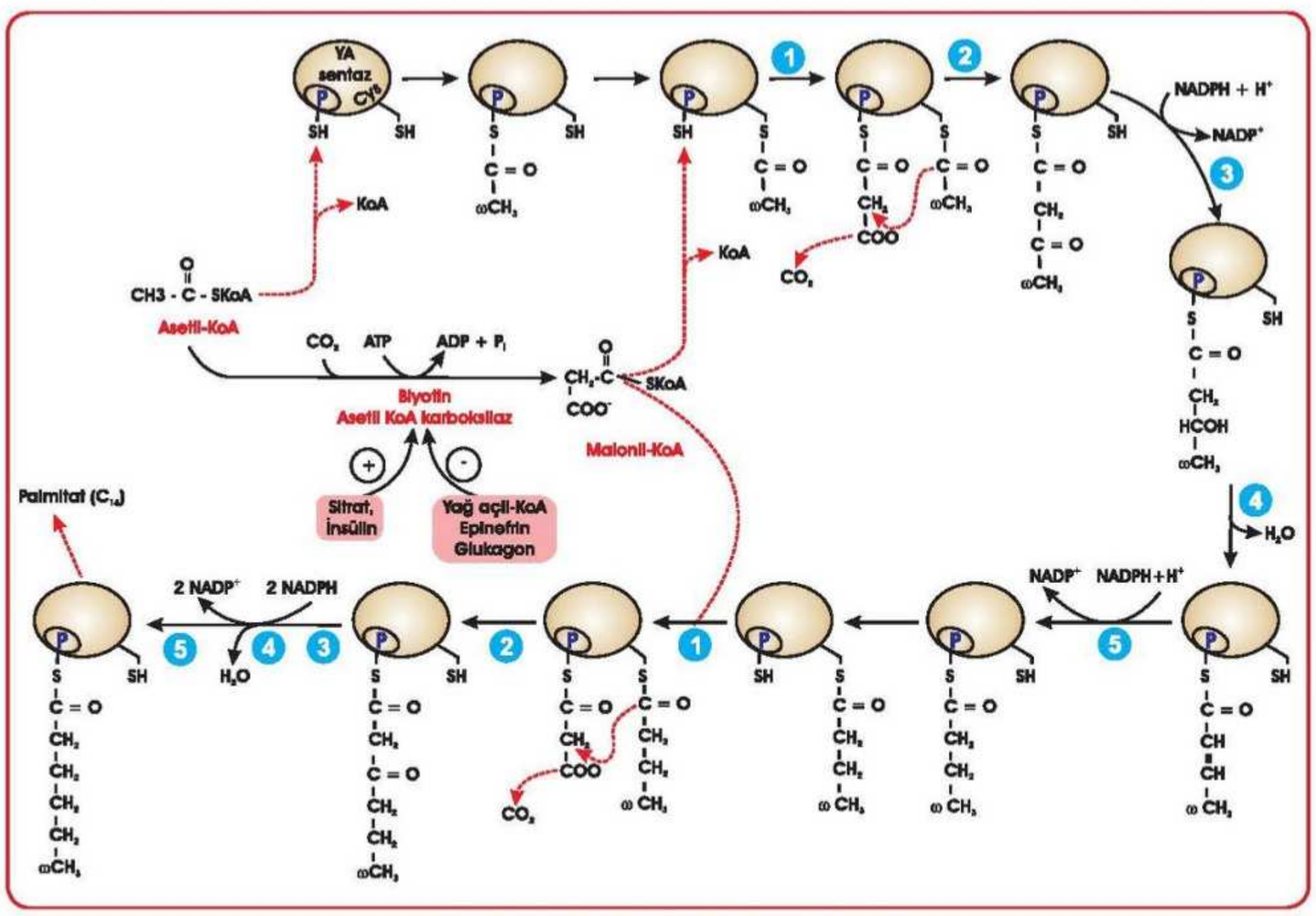
- (Çıktı) Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
- (Çıkacak) 6-fosfoglukonat dehidrojenaz
- (Çıktı) Malik enzim
- (Çıkacak) İzositrat dehidrojenaz

- Palmitik asit oluşturmak üzere iki karbonlu ünitelerin birleşmesi asetil-KoA ile başlar. Malonil-KoA ünitelerinin sıra ile eklenmesi ve CO_2 salınması ile devam eder.
  - ✓ Bu olay, **asetil-KoA karboksilazdan bağımsız** olan bir enzim kompleksi düzenler.

Temel Bilimler 35. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 077



Şekil 3-11. Asetil-KoA karboksilaz ve de-novo yağ sentezi



Şekil: 3-12. Yağ asit sentaz kompleksi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Aşağıdaki bileşiklerden hangisi kolesterol sentezinde yer alan ara ürünlerden biri değildir?

A) Mevalonik asit
B) Skualen
C) Fosfatidik asit
D) İzopentenil pirofosfat
E) Desmosterol

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

Keton cisimlerinin enerji bilançosu

- ✓ 3-hidroksibütirat asetoasetat okside olurken 1NADH oluşur. ETZ'de NADH'tan 2,5 ATP sentezlenir.
- ✓ Asetoasetatın aktivasyonunda TCA döngüsünde süksinil-KoA kullanıldığı için TCA döngüsündeki süksinat tiyokinaz basamağında üretilen ATP üretilememiş olur. Ve -1 ATP verimsizlik söz konusudur.
- ✓ Asetoasetil-KoA = 2x Asetil-KoA= 2x10 ATP= 20 ATP
- ✓ Dolayısıyla bir molekül **asetoasetattan 19 ATP** net kazanç olurken 1 molekül, **3-hidroksibütirat**tan da **2,5 ATP** fazlası yani **21,5 ATP net kazanç** olur.

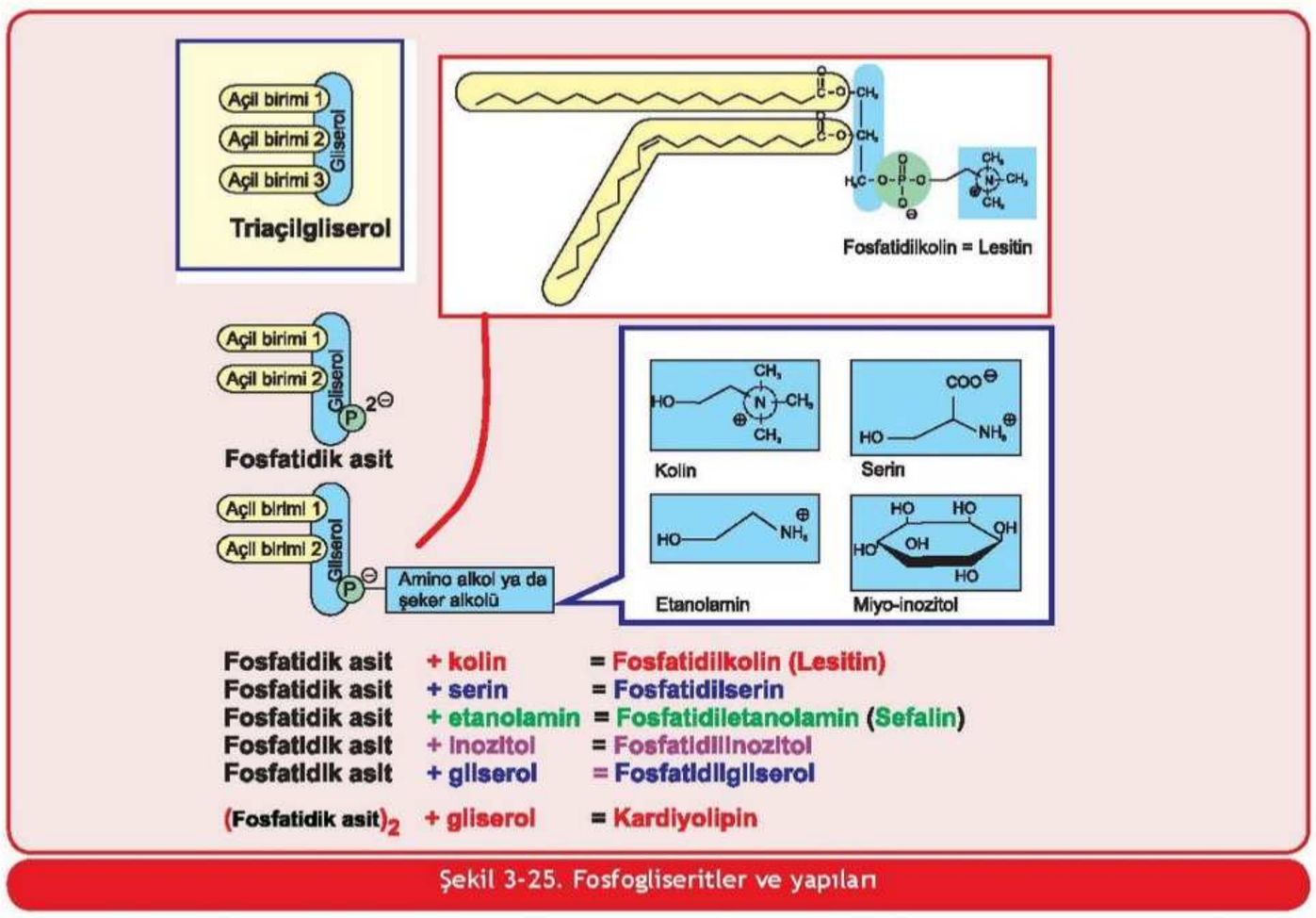
FOSFOLİPİT VE SFİNGOLİPİTLER

- Fosfolipitler genel olarak **fosfodiester köprüsü** ile **diaçilgliserol** ya da **sfingozine bağlanmış** bir **alkolden** oluşan **polar ve iyonik** bileşiklerdir.
- Membranlarda en çok bulunan lipit türü fosfolipitlerdir.

Temel Bilimler 36. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 093

- **Fosfatidik asit**, triaçilgliserol sentezi sırasında da oluşan bir ara ürün olup **gliserolden türeyen en basit**

Temel Bilimler 36. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 093



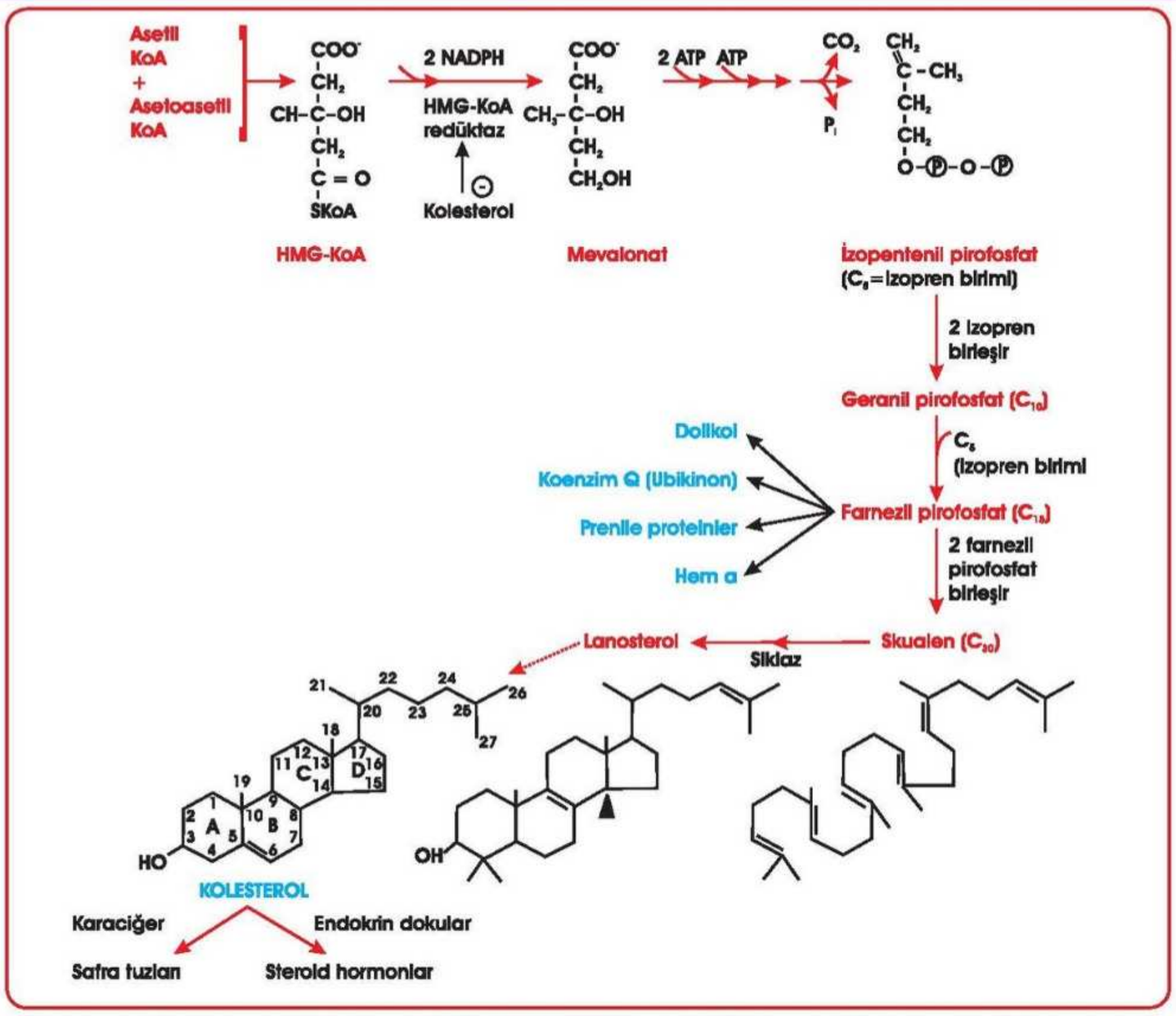
Şekil 3-25. Fosfogliseritler ve yapıları

- Gliserol yerine bir amino alkol olan sfingozin içeren maddelere **sfingolipitler** denir.
- Sfingozin üzerinde değişik moleküllerin bağlanacağı iki bölge bulunur.
- Sfingozinin 1. bölgesine bir yağ asidi, 2. bölgeye bir hidrojenin bağlandığı en basit yapıya "seramit" adı verilir (Şekil 3-26).

Prenile proteinler

- ✓ Posttranslasyonel modifikasyondur.
- ✓ GTP bağlayan proteinler prenile proteinlerdir.

Temel Bilimler 36. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 103



Şekil 3-32. Kolesterol sentezi

- **Kolesterol, Δ^{24}-redüktaz** enziminin **katalizörlüğünde desmosterol** (24-dehidrokolesterol)'den **sentezlenir.**
- Bu enzim **triparanol** tarafından **inhibe edilir.**

HMG-KoA redüktaz

- **HMG - KoA redüktaz** kolesterol biyosentezinde **düzenleyici enzimdir.** Kolesterol sentezinin düzenlenmesine baktığımızda birkaç yol göze çarpar. HMG-KoA redüktaz enzimi farklı metabolik yollar ile kontrol edilir;
  1. **Kolesterol**, negatif feed back yolu ile HMG-KoA redüktazı **inhibe eder.**
  2. **Glukagon,** enzimi fosforilleyerek **inaktive** edip, kolesterol sentezini inhibe **eder.**
  3. **İnsülin**, enzimi defosforile ederek **aktifler** ve kolesterol sentezini hızlandırır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 37

37. Aşağıdaki peptid yapılı hormonlardan hangisi kas ve karaciğerde glukoz ve lipid metabolizmasını modüle eder ve insüline dokuların duyarlılığını artırır?

A) Adiponektin
B) Ghrelin
C) Leptin
D) İrisin
E) Nöropeptid Y

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

ADİPOZ DOKUYA ENDOKRİN YAKLAŞIM

Temel Bilimler 37. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 311

Adiponektin

- Adipoz doku tarafından sentezlenen adiponektin bir plazma proteinidir.
- **Adiponektinin** endoteliyal hücrelere direkt etki göstererek **anti-aterojenik** olarak rol oynadığı gösterilmiştir.
- Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin **obezite, tip II diyabetes mellitus** ve **koroner arter hastalıklarında düşük** olduğu tespit edilmiştir.
- Fagositoz aktivitesini, makrofajlardan TNF-alfa salınımını ve makrofajların köpük hücrelerine transformasyonunu supresse eder.
- Ayrıca **insüline duyarlılığı arttırıcı** etkisi vardır.
- Sonuç olarak **adiponektinin;**
  - ✓ **Diyabet**
  - ✓ **Damar sertliği**
  - ✓ **Yüksek kan basıncına** karşı **koruyucu** etkisi vardır.

Leptin

- **Yağ dokusundan** dolaşıma **salınır.**
- Adipoz dokunun **merkezi sinir sistemine sinyali** olarak kabul edilir.
- Özgül hipotalamik alanlara etkileyerek **beden ağırlığı, enerji harcaması** ve **iştahı düzenler**.
- Leptin genindeki bir **mutasyon obeziteye** neden olur.
- Serum ve adipoz dokudaki azalmış seviye beyindeki enerji defisiti bulunduğuna işaret eder.

Tümör Nekrozis Faktör (TnF)

- TNF-α çeşitli immünolojik fonksiyonları olan bir sitokindir.
- TNF-α yağ ve kas dokusundaki GLUT-4'ün sentezini azaltarak insülin etkisini inhibe eder.
- Ayrıca insülin reseptörlerinin otofosforilasyonunu ve fosforilasyonunu insülin reseptör substrat-1'i düşürerek de azaltır.
- TNF'nin **lipolitik** etkisi ile dolaşımdaki **serbest yağ asitleri artar.**
- TNF, apoptozis ile adiposit yıkımını kolaylaştırarak lipolizi arttırır ve **obezite** üzerinde **koruyucu etkisi** olduğu düşünülmektedir.

Tablo 8-7. Hormonların iştah üzerine etkisi

Nöropeptid	Yeme davranışına etkisi
Nöropeptid Y	+
Orexin A ve B	+
Agouti related peptid (AgRP)	+
Ghrelin	+
Leptin	-
İnsülin	-
α-MSH /POMC	-
CRF	-
Kokain amfetamin releated transkript (CART)	-
Serotonin	-
Kolesistokinin	-

Orijinal Soru: Temel Bilimler 38

38. Somatomedinler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Çoğunlukla karaciğerde sentezlenir.
B) Kollajen ve proteoglikanı artırır.
C) Fibroblastlarda mitotik aktiviteyi azaltır.
D) Kas ve yağ dokusunda insülin etkisini taklit eder.
E) Malabsorpsiyonda sekresyonu azalır.

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

HİPOFİZ HORMONLARI

- Hipotalamustan salgılanan düzenleyici faktörler büyüklük ve kimyasal yapı bakımından birbirlerinden farklıdır.
- Bu hormonların hepsinde karboksil ucu bloke edilmiştir.
- Hepsi **hipotalamusta** sentezlendikten sonra **hipotalamo-hipofizer portal** dolaşımla **hipofize** gelirler.
- Bu hormonların yarı ömürleri **birkaç saniye** kadardır.
- Bu gruptaki hormonlar kontrol ettikleri hipofizer hormonlarla birlikte aşağıda incelenmiştir.

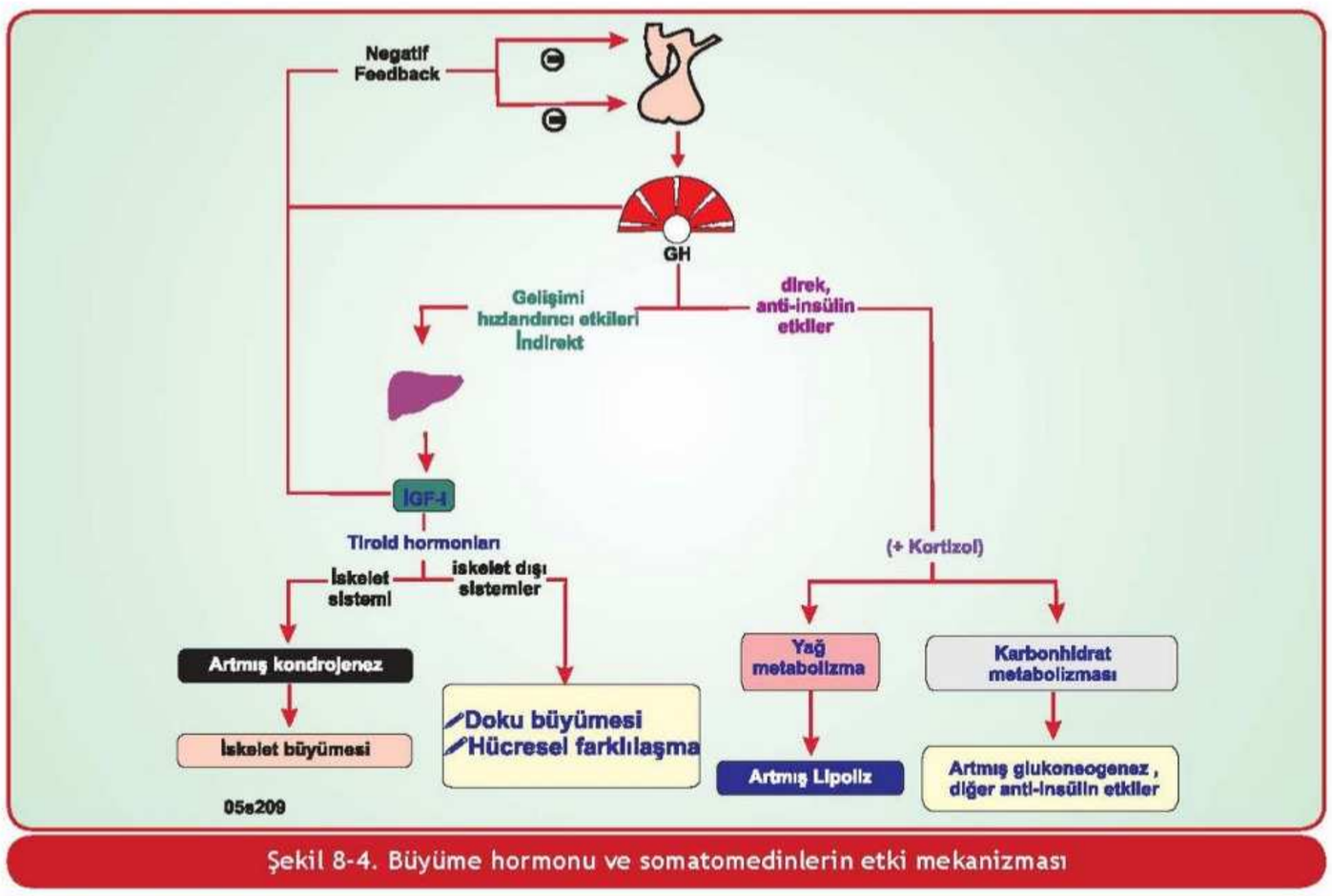
ÖN HİPOFİZ HORMONLARI

- Ön hipofizden birçok hormon salgılanmaktadır.
- Bunların hepsi **peptit yapılıdır**.
- Bunlar hipotalamik hormonların kontrolü altındadır.
- Ayrıca ön hipofiz hormonları periferik dokulardaki hedef hücrelerden salınan faktörlerle inhibe edilirler.
- Hipotalamik faktörlerin kontrolünde olan **ön hipofiz bezinden** çeşitli tropik hormonlar salgılanır.
- Bu tropik hormonlar büyümeyi, endokrin bezlerin fonksiyonlarını ve hedef hücrelerdeki metabolik olayları kontrol eder.
- Ön hipofiz fonksiyonlarının kaybolması (**panhipopituitarizm**), tiroid, adrenal korteks ve gonadlarda atrofiye yol açar. Ön hipofiz hormonları üç gruba ayrılır;
  - ✓ **Büyüme hormon – Prolaktin – Somatomamotropin** (insan plasental laktojen)

Temel Bilimler 38. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 293

Büyüme Hormonu (GH)

- **Somatotropin** adı da verilen büyüme hormonu (growth hormone = GH), ön hipofizin somatotropik (asidofilik) hücrelerinden tek bir polipeptit zinciri şeklinde sentezlenir.
- GH sentez ve salınımı, hipotalamustan salgılanan **GH-releasing hormon (GH-RH)** tarafından kontrol edilir.
- GH salınımını azaltan hormon **somatostatin**dir.
  - ✓ Somatostatin halkasal bir peptit olup, aynı zamanda **glukagon, insülin, TSH, FSH, ACTH** ve **gastrin** gibi GİS hormonların salınmasını **inhibe** eder.
  - ✓ Somatostatin birçok hormonun salınımını inhibe ederken **prolaktine etki etmez**.
- Bunun yanında kandaki GH düzeyinin artması ve karaciğerden gelen veya lokal oluşan **somatomedin C** hipofiz ve hipotalamus düzeyinde negatif feedback yolu ile inhibisyona neden olur.
- Büyüme hormonu dokuları doğrudan etkilemez. **Somatomedin** adı verilen küçük peptitler özellikle de somatomedin C (insülin-like growth faktör-I= **İGF-I**) aracılığı ile etki gösterir.
  - ✓ GH'nin hipoglisemi**, stres, egzersiz** ve **uykunun derin dönemlerinde** arttığı saptanmıştır.
- Postnatal dönemde **büyüme, normal karbon, lipit, protein** ve **mineral dengesi** için gereklidir.
- GH, kas hücrelerine **amino asitlerin girişini** ve **protein sentezini** arttırır.
- Adipoz dokudan **yağ asit** ve **gliserol salıverilmesini** arttırırken, **karaciğerde** yağ asidi **oksidasyonu**nun hızlanmasına neden olur.
- GH **diyabetojenik etki** yapar.
- Dokularda **antiinsülinik etki** gösterir.
  - ✓ İnsülinin glukoz kullanımını arttırıcı etkisini antagonize ederek **glukozun hücre içine girişini azaltır** ve hiperglisemi yapar.
- **Pozitif kalsiyum, magnezyum** ve **fosfat dengesine** neden olan büyüme hormonu, **sodyum, potasyum** ve **klor retansiyonuna** yol açar.
- Uzun kemiklerde büyümeyi sağlayan GH, kartilaj yapımını arttırır.



Şekil 8-4. Büyüme hormonu ve somatomedinlerin etki mekanizması

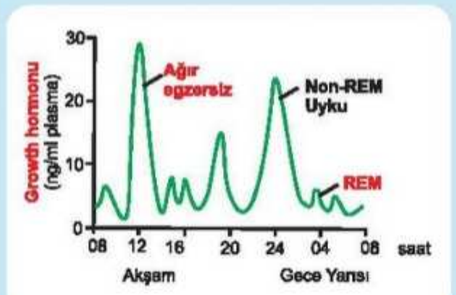
Temel Bilimler 38. soru

Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 294

- Prolaktin, **laktasyonun başlamasını ve düzenlenmesini** sağlar.
- **Luteotrop** hormon, **laktotrop** hormon olarak da adlandırılan prolaktinin temel fonksiyonu **süt yapımını** uyarır.
- Bunun olabilmesi için meme dokusunun gelişmiş olması gerekir. Meme gelişiminde **östrojenler, progesteron, büyüme hormonu, insülin** ve **kortizol** ile **birlikte** etki eder.
- Prolaktin, **kazein** ve **alfa-laktalbüminin** mRNA'larının yapımını artırır.
- Prolaktin, **progesteron** oluşumu için korpus luteumu stimüle eder.
- Erkeklerde herhangi bir fonksiyonu yoktur.
- Salgılanmasını hipotalamik bir faktör olan **prolaktin inhibe edici faktör (PİF)** kontrol eder. Günümüzde bu faktörün **dopamin** olduğu anlaşılmıştır.
- **Prolaktin** ön hipofiz hormonları içerisinde salgılanması primer olarak **inhibisyonla kontrol** edilen tek hormondur.
- **Dopamin** beynin pek çok yerinde nörotransmitter olarak etki eden bir katekolamindir.
- Hipotalamusla hipofiz arasındaki suprasellülar bölgedeki bir tümör nedeniyle, **hipotalamo-hipofizer portal dolaşımın kesilmesi,** prolaktin dışındaki tüm ön hipofiz hormonlarının salgılarının kesilmesine neden olur. Böylece **prolaktin** salgısı ise **artar.**
- **Dopamin** ve **bromokriptin** gibi **dopamin agonistleri,** prolaktin salınımını **inhibe** ederler ve hiperprolaktinemi tedavisinde kullanırlar.
- **Prolaktin salgılayan tümörler** ön hipofizdeki gonadotrof hücrelerde **FSH** ve **LH** salgılanmasını **inhibe** ederek kadınlarda amenore ve galaktoreye yol açarken, erkeklerde jinekomasti ve empotansa neden olurlar.
- **TRH** (tirotropin releasing hormon) prolaktin salgısını **artırır**.
- **Östrojenler**, prolaktin **reseptörlerini** artırır. Böylece prolaktin salgısı ve duyarlılık artar.

Şekilde açıkça: "**Doku büyümesi**, **hücresel farklılaşma**" "Kas hücrelerine amino asit girişini ve **protein sentezini artırır**" ifadelerinden çıkarımla; **mitotik aktivite artırılır**, azaltılmaz sonucuna varmak mümkündür.

GH salgılanması

Salgısını Uyaran		Salgısını Baskılayan
• Azalmış kan glukoz, FFA düzeyi • Açlık ve protein eksikliği • Travma ve stres • Heyecan ve egzersiz • Serotonin agonisti • Testosteron, östrojen • Derin uyku (Non - REM Evre III ve IV) • Ghrelin • Glukagon • GHRH • L-arjinin • Alfa-2 agonist ve Beta bloker		• Artmış kan glukoz, FFA düzeyi • Yaşlanma, şişmanlık • Somatostatin • Somatomedin (IGF- 1) • Egzojen büyüme hormonu • REM uykusu • Gebelik • Kortizol türevleri (eksojen steroid) • Oktreotid (somatostatin analogu)

GH'nın Direkt Etkileri

- **Glukoz**un yağ ve kas **hücre**lerine **uptake**'ini **inhibe** eder ve **glukoneogenez**i uyarır. **İnsülin direnci** oluşturur. Bütün bu etkiler ile **hiperglisemi** ve **bazal insülin** düzeyinde **artış**a neden olur.
- **Hormon duyarlı lipazı stimüle** ederek **lipoliz**i (plazma FFA Düzeyi artar) ve **ketogenez**i uyarır. Metabolizmada **öncelikle yağ** kullanımını uyardığı için aşırı FFA serbestleşmesi **hepatosteatoz**a neden olur.
- **İskelet** ve **kalp kası**nda **aminoasit uptake**'ini, **protein**, **DNA** ve **RNA sentez**ini **artırır.** Kan **aminoasit** ve **üre** düzeyini **azaltıp** "**pozitif nitrojen dengesi**" sağlar.
- **Protein sentez**ini ve **lipoliz**i **artır**dığı için **yağsız vücut kitle**sinde **artış**a neden olur.
- **Na^+, K^+, Ca^{+2}, PO_4^-** gibi minerallerin **böbrek**lerden **reabsorbsiyon**unu artırır.

Temel Bilimler 38. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 172

GH'nin Indirekt Etkileri

- **Somatomedin C** (**IGF-1**) **aracılığı** ile gerçekleşir.
- **IGF-1**, GH'dan farklı olarak **taşıyıcı protein** ile taşınır.
- **Kondrosit**te **mitoz** stimülasyonu ve **protein sentez**ine neden olarak **boyca uzama**ya neden olur.
- **Organ**larda **protein sentez**ini artırarak **organ boyut**larının **artma**sını sağlar.
- IGF, **insülin benzeri** etkilere neden olur.

GH ve Klinik

- GH'nin **prepubertal** dönemde **fazla** salgılanması **gigantizm**, **postpubertal** dönemde ise **akromegali** oluşturur. Tedavide **somatostatin analog**ları (**oktreotid**) kullanılır.
- GHRH'nin **prepubertal azlığı** ya da **IGF sentez**inde **azalma** sonucu **cücelik** oluşur. Tedavisinde rekombinant **GH** veya **IGF-1 analogu** kullanılır.

Prolaktin

- **Laktotrop** hücrelerden salınmakta olup **yapı**ca **GH**'a **benzer**.
- Salınımının kontrolü **esas** olarak **TRH**, **PIF** (**dopamin**) ve negatif feedback yolla olur.
  - ✓ **TRH**, uyku, egzersiz, stres, **meme başı**nın **uyarılma**sı, **gebelik**, serotonin, histamin salınımını artırır.
  - ✓ PIF (**dopamin**), **prolaktin sentez** ve **salınım**ındaki **tüm basamak**ları **inhibe** eder.

Somatomedin C'nin organlara protein sentezini artırdığı ve mitozu uyardığı notumuzda belirtilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. Aşağıdakilerden hangisi glomerüler filtrasyon hızını belirlemede kullanılan endojen maddelerden biridir?

A) İnülin
B) İyotalamat
C) Beta-2 mikroglobulin
D) İyoheksol
E) 51Cr-EDTA

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.)

Renin sekresyonunu etkileyen faktörler	
Renin sekresyonunu arttıran faktörler	**Renin sekresyonunu azaltan faktörler**
• Renal kan akımının azalması ✓ Ayakta durmak ✓ Renal arter darlığı ✓ Kalp yetmezliği, siroz ✓ Dehidratasyon (kusma, ishal, vb) ✓ Pankreatit, ileus ✓ Hipotansiyon • Makula densaya ulaşan NaCl miktarında azalma • Beta agonistler • Prostaglandinler (özellikle PGI_2) • ACE inhibitörleri (Anjiyotensin II azalır)	• Renal kan akımının artması ✓ Yatar pozisyon • Hipertansiyon • Makula densaya ulaşan NaCl miktarında artma • Alfa agonistler • NSAİİ (prostaglandin inhibisyonu) • Anjiyotensin II • Hiperkalsemi (jukstaglomerüler hücre inhibe olur) • Hiperkalemi (aldosteron artar, renin baskılanır) • Atriyal natriüretik peptit • Vazopressin (ADH) • Aldosteron

TÜBÜLER FONKSİYONLAR

☑ Proksimal Tübül

- Sıvı ve elektrolitlerin **en fazla** miktarda geri emildiği yerdir (**magnezyum hariç**).
  - ✓ Na, K, Cl, Ca, PO_4, HCO_3, glukoz ve amino asitler geri emilirler.
  - ✓ Glukoz ve aminoasitler ise **yalnızca** proksimal tübülde geri emilir.
- **Amonyogenez**: $NH_3 + H \rightarrow NH_4$ (amonyum) (glutaminden sentezlenir).
  - ✓ Amonyum atılır, bikarbonat geri emilir (önemli bir asit tampon mekanizmasıdır)
- **1-alfa hidroksilaz** enzimi ile **aktif D vitamini sentezi** yapılır (PTH etkisi ile)

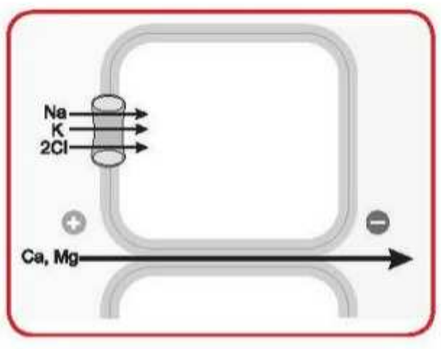
Temel Bilimler 39. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 079

- Glomerülden filtre olabilen **hafif proteinler** (beta 2 mikroglobülin, Ig hafif zincirler vb) proksimal tübülde metabolize edilir.

- Su kanalları **aquaporin 1**'dir ve **ADH bağımsız** olduğu için daima suya geçirgendir.
  - ✓ Su ve solüt emilimi birlikte olduğundan ozmolarite değişmez: **izoozmotik** (280-290 mOsm/L).
  - ✓ Tübüler sistemde **ultrafiltrat ozmolaritesinin serum ozmolaritesine en yakın** olduğu yer bu nedenle proksimal tübüldür.
- **Mannitol** (ozmotik diüretik) **ve asetazolamid**'in (karbonik anhidraz enzim inhibitörü) etki yeridir.

☑ Henle Kulbu

- **Medüller hipertonisite**nin sağlanmasında **önemli** rol oynar. Medüller hipertonisite idrar konsantrasyonunu sağlayan temel mekanizmadır.
- **İnce inen kol** sadece suya geçirgendir (Aquaporin 1 bulunur). İnen kolun sonunda ultrafiltrat **maksimum düzeyde konsantre edilir** (1000-1200 osm).
- **Çıkan kol** ise suya değil, **sadece elektrolitlere geçirgendir**. Ultrafiltratın dilüsyondan esas sorumlu segmenttir.
- Çıkan kalın kolda **Na-K-2Cl aktif pompası** vardır.
  - ✓ **Na, K ve Cl** aktif emilir.
  - ✓ Beraberinde pasif olarak **Ca** ve **Mg** da emilir.
- **Tamm-Horsfall proteini (Üromodulin)** burada sentezlenir. **Silendirlerin iskeletini** oluşturur. İdrarla **en fazla** miktarda atılan proteindir.
- **Magnezyumun** en fazla emildiği yerdir.



Mg hariç diğer tüm elektrolitler **en fazla proksimal tübülden** emilir.

İLGİLİ NOTLAR

Beta-2 mikroglobulin,glomerülden filtre olan yani glomerüler filtrasyona uğrayan endojen bir madde olup adeta bu soruyu yanıtlasın diye notumuza eklediğimiz güzide bir bilgi olarak karşımıza çıkıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdakilerden hangisinin diyabetli bir hastada hipoglisemi gelişimi için risk oluşturması <u>en az olasıdır</u>?

A) Ağır egzersiz
B) Hipotiroidizm
C) Böbrek yetmezliği
D) Karaciğer yetmezliği
E) Kortikosteroid ilaç kullanımı

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.)

- Beyin, eritrositler, böbrek medullası, gözün kornea ve lensi, testis ve egzersiz halindeki kasta bulunan hücreler metabolik yakıt olarak sürekli bir şekilde glukoza ihtiyaç duyarlar.
  - ✓ **Diyet** ile karbonhidrat alımı olmadığı zaman **karaciğer glikojeni** bunu 10-18 saat süre ile karşılayabilir.
  - ✓ Uzamış açlıkta, hepatik glikojen depoları tükenir ve glukoz; laktat, pirüvat, gliserol ve α-ketoasitler gibi **prekürsörlerden** üretilir.
  - ✓ **Glukoneogenez** başlıca **karaciğerde** olmakla birlikte, **böbrek** ve **ince bağırsakta** da gerçekleşir.
- **Glikolizin üç basamağı** (glukokinaz, fosfofruktokinaz-1 ve pirüvat kinaz) geri dönüşümsüz olup, bu basamaklar **glukoneogeneze özgü dört** alternatif **enzim** (pirüvat karboksilaz, PEP karboksikinaz, fruktoz-1,6-bifosfataz ve glukoz-6-fosfataz) **ile geçilmelidir.**

1. Pirüvatın karboksilasyonu:

- Glukoneogenezde pirüvat önce **pirüvat karboksilaz** ile okzaloasetata karboksillenir (Pirüvat karboksilaz **karaciğer** ve **böbrek** hücrelerinin mitokondrilerinde bulunur. Kas dokusunda bulunan pirüvat karboksilaz, glukoneogenez için değil anaplöretik amaçla okzaloasetat üretir.).

- Pirüvat karboksilazın aktif hale geçmesi için koenzim olarak **biyotinin** kovalan bir şekilde **lizin**e bağlanması gerekir.

- Glukoneogenezin **pirüvat karboksilaz** basamağı **mitokondride** (Şekil 2-23) gerçekleşir. Son basamak olan glukoz-6-fosfataza kadar olan basamakların hepsi **sitozolde** meydana gelir. Glukoneogenezin son basamağı olan **glukoz-6-fosfataz** ise, **endoplazmik retikulum** membranında bulunur.

- Pirüvat karboksilazın **allosterik aktivatörü, asetil-KoA'dır.**

- Pirüvatın karboksilasyonu ile sentezlenen okzaloasetat, hücrenin sentetik gereksinimi sonucu tükenebilen ve TCA döngüsünün bir ara ürünü olan okzaloasetatın yerine konmasında (anapleuritik reaksiyon) kullanılabilir.

Anaplöretik reaksiyon: Hücrenin sentetik gereksinimi sonucu tükenebilen **TCA döngüsü ara ürünlerinin yerine konması** demektir.

Anaplöretik reaksiyonu katalizleyen enzimler:

- Pirüvat karboksilaz
- Glutamat dehidrojenaz
- Aspartat amino transferaz

- **Mitokondride oluşan okzaloasetat**, mutlaka glukoneogenezin diğer enzimlerinin bulunduğu **sitozole geçmek zorundadır**.
- Ancak, **okzaloasetat mitokondri iç zarını** direkt olarak **geçemez**. Önce mitokondriden sitozole geçebilen **malata indirgenir**. Sitozolde tekrar okzaloasetata okside olur.

- Glukoneogenez için **mitokondrial okzaloasetatın karbonlarını sitoplazmaya taşıyan malattır.**
- Glukoneogenezde görevli **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz için gerekli olan elektronları** (indirgeyici

Temel Bilimler 40. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 044

2. Okzaloasetatın dekarboksilasyonu ile fosfoenol pirüvat (PEP) oluşumu:

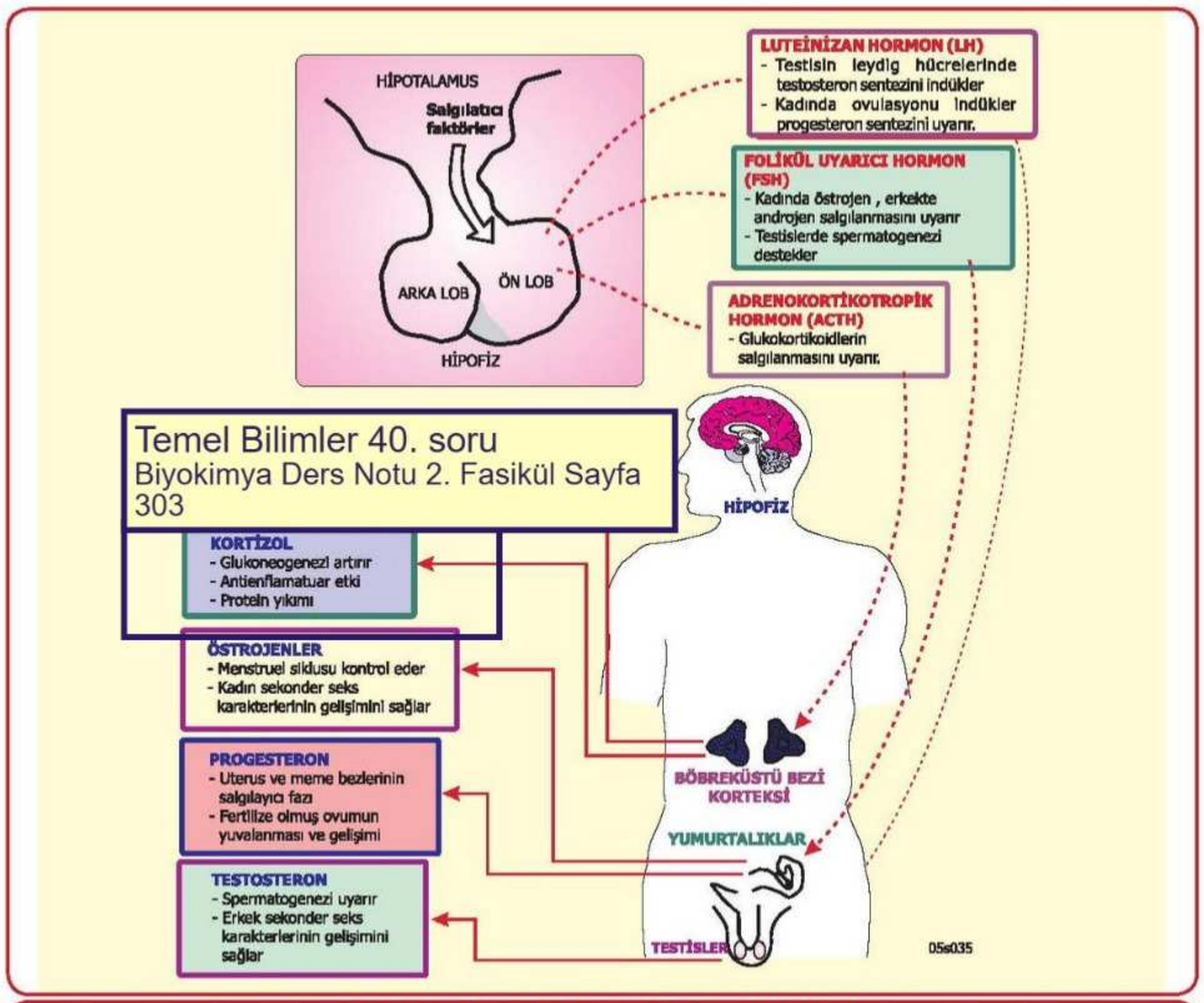
- Okzaloasetat sitozolde **PEP karboksikinaz** etkisi ile **dekarboksile olarak PEP'a dönüştürülür**.
- Bu reaksiyon **GTP hidrolizi ile gerçekleştirilir**.
- PEP, daha sonra fruktoz-1,6-bifosfat basamağına kadar glikoliz reaksiyonlarındaki sırasından geriye doğru gider.
- PEP karboksikinaz, **kortizol tarafından indüklenen** bir enzimdir.

3. Fruktoz-1,6-bifosfatın defosforilasyonu:

- **Fruktoz-1,6-bifosfataz** ile fruktoz-1,6-bifosfat hidrolize olur. Bu reaksiyonda **glikolizin fosfofruktokinaz basamağı atlanmış olur**. Reaksiyon, enerjik olarak fruktoz-6-fosfat oluşumu lehinedir.
- Bu reaksiyon, **pirüvat karboksilaz ile birlikte** glukoneogenezin önemli bir **düzenleyici basamağıdır**.
- Basamak, hücre içinde **enerjiden fakir durumun sinyali** olan yüksek AMP düzeyi ve fruktoz-2,6-bifosfat **tarafından inhibe edilir**.

İLGİLİ NOTLAR

Buradaki kortizolün glukoneogenezin bir enzimi olan PEPCK'ı uyarması hipoglisemiyi değil olsa olsa hiperglisemiye neden olabileceğini düşündürür



Şekil 8-11. Steroit hormonların temel etkileri

Aldosteron

- Adrenal korteksin zona glomerüloza hücrelerinde sentezlenen 21 karbonlu bir steroit hormondur.
- Plazmada **özel** bir **taşıyıcı** proteini **yok**tur.
  - ✓ Yaklaşık **%60** kadarı **albümin** tarafından bağlanır.
  - ✓ **% 40** kadarı **serbest** olarak bulunur ve aktiviteden bu kısmı sorumludur.
- **Karaciğer** tarafından **glukronik asitle** konjuge edilerek hızla metabolize edilir ve **idrarla tetrahidroaldosteron 3 – glukuronat** şeklinde atılır.
- **Fonksiyonu:**
  - ✓ Böbrek nefronlarında **distal kıvrımlı tubuluslar** ve **toplayıcı kanallara** etki ederek **sodyum** geri **emilimini** (reabsorbsiyon) **arttırır**.
  - ✓ **Potasyum** ve **hidrojen** iyonlarının da idrarla **atılımını arttırır** (Şekil 8-11).
  - ✓ Böylece vücudun **sodyum/ potasyum dengesi** sağlanmış olur.
- Aldosteron ayrıca **tükürük bezleri, ter bez**leri ve gastrointestinal kanalda da sodyum taşınmasını uyarır.
- **Aldosteron sekresyonunun kontrolü:**
  1. **Renin-anjiotensin sistemi**
  2. **Ekstrasellüler potasyum konsantrasyonu**
  3. **Sempatik sinir sistemi**
  4. **ACTH** ile sağlanır.

Buradaki kortizolün glukoneogenezi uyardığı bir başka açıdan gösterilmektedir.
Bu da yine kortizolün hipoglisemiye değil olsa olsa hiperglisemiye neden olabileceğini düşündürür

DİABETES MELLİTUS

GENEL BİLGİLER

Temel Bilimler 40. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 323

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
      3. Rabson Mendenhall sendromu
      4. Lipodistrofi sendromu

Temel Bilimler 40. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 323

pankreatit, kistik fibrozis vb.
a, 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**

☑ Tip 1 Diabetes Mellitus

- Genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkileşimi sonucu pankreas beta hücrelerinin immün-aracılı yıkılması sonucu gelişen insülin **mutlak insülin eksikliği** tablosudur. Hastalar **insülin bağımlıdır.**
- Genellikle **< 20 yaşta** gelişir.
- Genetik predispozisyon **azdır.**
- Hastalık başlangıcı ve tanı **arasındaki süre kısadır.**
- **İmmünolojik belirteçler (Adacık hücre antikorları, ICAs):** Hastaların çoğunda pozitiftir. Adacık hücre antikorlarının geliştiği antijenler:
  - ✓ Glutamik asit dekarboksilaz (GAD), insülin, IA-2 / ICA-512, ZnT8 (çinko transporter)

☑ Tip 2 Diabetes Mellitus

- **İnsülin direnci** ve anormal insülin sekresyonu tip 2 diyabet gelişiminde merkezi öneme sahipitir.
- Genetik predispozisyon kuvvetlidir.
- **Obezite (santral veya viseral)** vakaların >%80'inde görülür.
- Hedef organlarda (kas, yağ doku ve karaciğer) insülin duyarlılığı azalır (insülin direnci).
- Buna bağlı olarak hastalık başlangıcında insülin sekresyonu **artmıştır.**
- İlerleyen dönemde pankreas beta hücre yorgunluğu ve apoptozis nedeniyle insülin sekresyonu **azalır.**
- Hastalık başlangıcı ve tanı **arasındaki süre uzundur.**

Tip 2 Diabetes mellitus için risk faktörleri

- Metabolik sendrom
- Obezite (BMI > 25 kg/m²)
- Hipertansiyon (140/90 mmHg)
- Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya HbA1c %5.7-6.4 olanlar
- HDL < 35 mg/dl ve/veya trigliserid düzeyi > 250 mg/dl olması
- Gestasyonel DM öyküsü olanlar
- Ailede Tip 2 diyabet öyküsü
- Fiziksel inaktivite
- Irk ve etnik köken
- Polikistik over sendromu ve akantozis nigrikans
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü
- HIV tanısı

Tip 2 DM Taraması ADA (American Diabetes Association) önerileri

- >45 yaş erişkinlerde, 3 yılda bir
- Obezite (VKİ > 25 kg/m²) ve en az bir ek risk faktörü olanlarda daha erken yaşta taramaya başlanabilir.

Kortikosteroidler bırakın hipoglisemi yapmayı, hiperglisemi yapar.

Glukokortikoidlerin inflamatuvar/immün yanıtlar üzerine inhibitör etkileri		
Hücre tipi	**İnhibe edilen faktör**	**Yorumlar**
Makrofajlar ve monositfer	Araşidonik asit, PG'ler ve LTler Sitokinler: IL-1,IL-6 ve tümör nekroz faktörü-a (TNF-α) Akut faz reaktanları	COX-2 ve PLA2'nin glukokortikoid-aracılı inhibisyonu Üretim ve salıverilme baskılanmıştır; sitokinlerin inflamasyon üzerine çok sayıda etkisi vardır (örn., T hücrelerinde ↑, fibroblast proliferasyonunda ↑). Komplemanın 3. bileşeni dahil.
Endotel hücreleri Bazofiller	ELAM 1 ve ICAM-I Akut faz reaktanları Sitokinler (örn., IL-1) Araşidonik asit türevleri Histamin, LTC_4	Lökosit lokalizasyonu için kritik. Aynı yerde, Makrofajlar/monositler için. Glukokörtikoidler tarafından IgE-bağımlı salıverilme
Fibroblastiar	Araşidonik asit metabolitleri	Makrofajlar ve monositler için yukarda olduğu gibi. Glukokortikoidler büyüme faktörü ile indüklenen DNA sentezini ve fibroblast proliferasyonunu ↓
Lenfositler	Sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, GM-CSF, interferon-γ)	Makrofajlar ve monositler için yukardaki olduğu gibi.

Temel Bilimler 40. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 182

Kortikosteroidlerin fizyolojik fonksiyonları	
Karbonhidrat metabolizması (Amaç, glukoza bağımlı dokuların açlıktan korunmasıdır)	• Karaciğerde anabolizan, diğer dokularda katabolizan etkilidirler. • Glikoneogenezi ve glikojen sentezini artırırlar. • Glukozun periferik kullanımını azaltırlar • Net etki **kan glukoz düzeyinde artış**. • Karaciğerde anabolizan, diğer dokularda katabolizan etkilidirler.
Protein metabolizması	• Periferde **protein yıkımını artırırlar**, böylece glukoneogenez için aminoasit sağlarlar.
Lipit metabolizması	• **Vücut yağlarında yeniden dağılım** (Cushing'de görülen) • Büyüme hormonu ve beta adrenerjik agonistler gibi ajanlann lipolitik etkilerinin kolaylaştırılması
Elektrolit ve su dengesi	• Steroidler, D vitamini antagonizması ile bağırsaklardan Ca alımını (uptake) azaltır ve böbrekten Ca atılmasını arttırır. Sonuç toplam **vücut Ca depolarında azalmaya** neden olur. Uzun süre kullananlarda D vitamini ve kalsiyum takviyesi gerekir.
Kalp-Damar sistemi	• Aldosteronun, **hipertansiyonu ve kardiyak fibrozisi** indükler.
İskelet kası	• Adrenal korteks yetmezliğinde (Addison gibi) kas güçsüzlüğü meydana gelir. • Aşın steroidler de kas işlevlerini bozar. • Birincil aldosteronizmde görülen kas güçsüzlüğü hipokalemiye bağlı olabilir. • Genel olarak "steroid miyopatisi" olarak adlandırılır.
SSS	• Duygudurum, davranış ve beyin uyarılabilirliği üzerinde etkileri vardır. Kafa içi basınç artışı, psödotümör serebriye neden olurlar.
Kanın şekilli elemanları	• T ve B lenfosit, bazofil, eozinofil, monosit sayılarını azaltırken; nötrofil, eritrosit ve trombosit sayısını artırırlar. Hücresel immüniteyi baskılarlar.
Akciğer	• Tip2 pnömositlerden sürfaktan salınımını artırırlar.Doğumdan önce anneye betametazon verilir.
Tiroid	• T4, T3 dönüşümünü sağlayan 5-deiyonidazı inhibe eder
Antiinflamatuar ve immünsupresif etki	• Vazoaktif ve kemoatraktif faktörlerin salıverilmesinde azalma, lipolitik ve proteolitik enzimlerin salgılanmasında azalma, hasarlı bölgelere lökositlerin ekstravazasyonunda azalma ve bunların sonucunda da fibroziste azalma olur. • Glukokortikoidler COX-2 ve NOS2 ile birlikte pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltabilir.





Yine bir tablo, yine bir **nokta atış** …Ne mutlu ki **bize olan güveninizi boşa çıkarmıyoruz…**

178

Temel Bilimler 40. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 178

Glukokortikoid Etkileri

- **Glukoneogenez, glukoz kullanımı**nda **azalma, insülin direnci**
- **Kas**da **proteoliz** (katabolik), **karaciğer**de **protein sentezi** (anabolik)
- **Lipoliz** (**lokal lipogenez** de yapabilir)
- **Anti-enflamatuvar** etki
- **N**ötrofil, **E**ritrosit ve **T**rombosit miktarını **Artirir, B**azofil, **E**ozinofil ve **L**enfosit miktarını **Azaltır**.
- Kortizol, **arteriyol**lerin **katekolamin**lere **vazokonstriksiyon yanıtı** için **gerekli**
- **Tip I kollajen** sentezini, **osteoblast** üretimini ve **intestinal Ca^{+2} emilim**ini **azalt**ıp, kemik oluşumunu engeller.
- **GFR**'nin **artma**sı
- **REM** uykusunda **azalma**
- Fiziksel ve nörojenik **stres**lerin hemen her tipi hızla aşırı **ACTH** salgılanmasına ve takip eden dk'lar içinde **kortizol** salgısına neden olur. **Strese başa çıkma** glukortikoidlerin en önemli etkisidir.

Travma ve Irritan Maddelere Karşı Inflamasyon Cevabında Kortizolün Rolü

- **Lizozomal membran**ları **stabilize** eder.
- **Kapiller geçirgenliğ**ini **azaltır**, böylece doku sıvısına plazma geçişi azalır.
- **Lipokortin** (**Fosfolipaz A2 inhibitörü**) sentezini tetikleyip **araşidonik asit sentez**ini **engelle**r.
- Lökositlerin inflamasyon alanına **kemotaksis**i ve harap olmuş hücrelerin **fagositoz**unu **azaltır**.
- **IL-1** salgısını **azalt**arak **ateşi düşürür,** bu da **vazodilatasyon**u **azaltır**.
- **IL-2** sentezini dolayısı ile **T lenfosit**lerin **proliferasyon**u ve **hücresel immünite**yi baskılar.
- **Mast** hücre ve **trombosit**den **histamin** ve **serotonin** salgısını **inhibe** eder.

Adrenal Androjen

- **DHEA** ve **androstenedion**, Z. **retikülaris**te üretilen **zayıf** etkili **androjenik** steroidlerdir.

Kadında Etkisi

- **Pubik** ve **aksiller kıllanma** ile **libido artışı**na neden olur.
- **Yüksek** düzeyleri **maskülinizasyon**, pubik-aksiller kıllanmanın **erken** yaşta oluşmasına neden olur.

Erkekte Etkisi

- **Testosteron** ile **aynı etki**lere neden olur.
- Erkek **seks organ**larının gelişimi **kısmen**, çocukta salgılanan **adrenal androjen**lerden kaynaklanır.

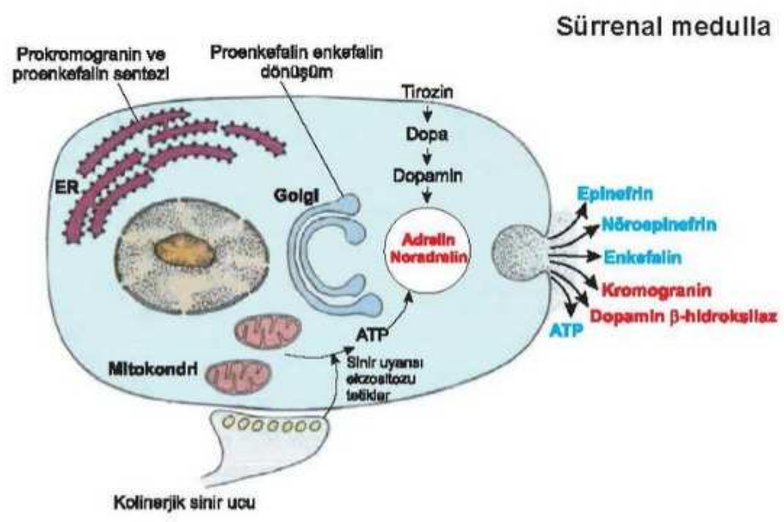
ADRENAL MEDULLA HORMONLARI

- Temel hormonlar; **adrenalin** (**epinefrin**) ve **noradrenalin** (**norepinefrin**)'dir.
- **Katekolamin** sekresyonunun yaklaşık olarak **%80**'i **epinefrin** %20 norepinefrindir.

Katekolamin Sentezi

- **Tirozin**in **hidroksilasyon** ve **dekarboksilasyon**u ile **noradrenalin, NA**'nın **Feniletanolamin N-metil transferaz (PNMT, glukortikoid** ile **uyarılır)** ile **metilasyonu** sonucu **adrenalin** oluşur.
- Salgı granülleri ayrıca **ATP** ve **kromogranin** (katekolamin için bağlayıcı protein), **dopamin beta hidroksilaz, nöropeptid-Y** ve **enkefalin** içerir ve salgı granüllerinde depo edilir.

- Salgı granülleri ayrıca **ATP** ve **kromogranin** (katekolamin için bağlayıcı protein), **dopamin beta hidroksilaz, nöropeptid-Y** ve **enkefalin** içerir ve salgı granüllerinde depo edilir.



Glukortikoidlerin glukoneogenez ile glukoz kullanımında azalma ve insülin direnci ile hiperglisemi oluşturduğu notumuzda belirtilmektedir.

Kortikosteroidler bırakın hipoglisemi yapmayı, hiperglisemi yapar.

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 falankslarında 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.

TİP1 DİABETES MELLİTUS

- İnsülinin yokluğu veya fonksiyonel bozukluğu sonucu gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulması ile karakterize bir sendromdur.

Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması
1. **Tip1 diyabet:** Çocuklarda en sık görülen diyabet tipidir.
2. **Tip2 diyabet:** Adölesan dönemde obez çocuklarda görülür. Fizik muayenede insülin direncine ait olan akantozis nigrikans, hipertansiyon ve PCOS bulguları görülebilir. Laboratuvarda hiperglisemi, HbA1c artışı ve insulin direnci görülebilir. Tedavide metformin kullanılır. Tanı anında diyabet semptomları olan veya ciddi hiperglisemisi olanlarda (HbA1c>%8,5) insülin ile tedaviye başlanır.
3. Diğer spesifik tipler: r. En sık tip 3 (HNF1A) görülür. omatozis) hipertiroidi) d. İlaç veya kimyasallar (glukokortikoid, diazoksit, beta agonistler, takrolimus, L-asparaginaz) e. Enfeksiyonlar (konjenital rubella, CMV)
4. Gestasyonel diyabet

Temel Bilimler 40. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 442

Temel Bilimler 40. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 193

CUSHİNG SENDROMU

- **Cushing sendromunun en yaygın nedeni, inflamatuar bozuklukların tedavisi için farmakolojik glukokortikoid kullanımıdır.** Endojen Cushing sendromu nadirdir ve milyonda 5-10 kişiyi etkiler. Bunlardan etkilenen bireylerin çoğunda **(% 75) Cushing hastalığı, yani aşırı ACTH salgılayan hipofiz adenomunun neden olduğu glukokortikoid fazlalığı** söz konusudur.
- Geri kalanı, **primer adrenal Cushing sendromu (% 15)** ve **ektopik ACTH sendromudur (<% 10).**

Cushing sendromu etiyolojisi
ACTH BAĞIMLI (% 70)
• Hipofiz adenomu veya Cushing hastalığı (% 70) • Ektopik ACTH üretimi (%10) • Ektopik CRH üretimi (< %1)
ACTH'TAN BAĞIMSIZ (% 20-30)
• Adrenal adenom (%10-15) • Adrenal karsinom (%5-10) • Primer adrenal hiperplazi - pigmente mikronodüler kortikal hiperplazi veya gastrik inhibitör peptid-sensitif makronodüler hiperplazi (%5)
DİĞER
• Psödo-Cushing sendromu • İyatrojenik - eksojen steroid verilmesi (en sık)

Klinik

✓ Cushing sendromu birçok sistemi etkiler.

Cushing sendromu bulguları	
Sistem	Belirti ve bulgu
Genel	• **Trunkal obezite (santripedal şişmanlık %95)** • Bufalo hörgücü • Supraklaviküler yağlanma • Fırsatçı enfeksiyonlar
Cilt	• Hirsutizm • Pletora • Mor strialar • Akne • Ekimozlar
KVS	• **Hipertansiyon**
Kas-iskelet	• Yaygın güçsüzlük • Osteopeni

Temel Bilimler 40. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 193

Metabolik	• **Diyabet** • Glukoz intoleransı • Hiperlipidemi
Renal	• Poliüri • Böbrek taşları
Gonadal	• İmpotans • Libido azalması • Menstruel düzensizlik

Kortikosteroidler bırakın hipoglisemi yapmayı, hiperglisemi yapar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. Aşağıdakilerden hangisinin karaciğer fonksiyonu değerlendirmesinde kullanılması <u>en az olasıdır</u>?

A) Kolinesteraz II
B) Total kolesterol
C) Protrombin zamanı
D) ALT
E) Albümin

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 41. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 212

KARACİĞER HASTALIKLARININ TANISINDA KULLANILAN ENZİMLER

✓ Hepatosit lezyonunu gösteren enzimler
- ALT ve AST
- LDH
- Glutamat dehidrojenaz
- Malat dehidrojenaz
- İzositrat dehidrojenaz (parankimal hasar)
- Alkol dehidrojenaz

✓ Kolestaz tanısında kullanılan enzimler
- Alkalen fosfataz
- GGT
- 5'-nükleotidaz
- Lösin aminopeptidaz

✓ **AST** ve **ALT toksik** ve **inflamatuar karaciğer hastalıkları**nın göstergesidir.
✓ Sarılık görüldükten 7-12 gün sonra maks düzeye çıkar.
✓ Normalde **(ALT / AST < 1)** olan **De-Ritis oranı, hepatitlerde tersine dönmekte ve (> 1)** olmaktadır.
✓ Viral hepatitlerde geri dönebilen doku hasarı mevcuttur.
✓ **Enzim 6-12 ay yüksek→ kronikleşme** lehinedir.
✓ Fulminan hepatit → Transaminazlar aniden azalır.

✓ Biliyer obstrüksiyonda→ Alkalen fosfataz artar.
- Alkalen fosfataz **osteoblastik aktivite artışı**ndan da etkilenir → **spesifik değil**dir.
- Çocuklarda fizyolojik yüksektir.
- **Çocuklardaki kolestaz tanısında→** 5'-nükleotidaz ve GGT daha değerlidir.

✓ Alkalen fosfatazın arttığı durumlar
- Büyüme çağındaki çocuklar (fizyolojik)
- Tıkayıcı karaciğer hastalıkları
- Kemik hastalıkları
- Hamileliğin 3. trimesteri

✓ Alkalen fosfatazın azaldığı durumlar
- Hipotiroidi
- Çinko eksikliği

✓ **Hamilede kolestaz tanısında → GGT** tercih edilir.

GGT (γ-glutamil transferaz veya transpeptidaz):

✓ Hepatositler ve renal tübül hücrelerinde bol bulunur.
✓ **γGT enzimi obstruktif sarılığı göstermede ALP, 5'-nükleotidazdan çok daha değerlidir.**
✓ GGT tüm bu enzim markırlardan **erken yükselir** ve **uzun süreler yüksek** kalır.
✓ **Mikrozomal** bir enzimdir.
✓ **Alkolik hepatit'te ilk yükselen GGT'dir**.

İLGİLİ NOTLAR

Bazı sorular tek bir kelimelik bilgiyle çözülebilirken, bazıları ise ders notlarında yer alan bilgilerin birleştirilmesini gerektirir. Bu soru tam olarak ikinci türdendir. Plazma proteinlerinin—immünoglobulinler hariç—karaciğerde sentezlendiğini bilmek, albümin, pıhtılaşma faktörleri ve psödokolinesteraz (kolinesteraz II) gibi proteinlerin karaciğer hasarında sentezlerinin azalacağını hatırlamak, karaciğer fonksiyon testleri ile ilgili doğru çıkarımı yapmanızı kolaylaştıracaktır. ALT seçeneği ders notlarında doğrudan yer aldığı için, geriye sadece doğru cevabı güvenle işaretlemek kalmaktadır.

NEOPLASTİK HASTALIKLARIN TANISINDA KULLANILAN ENZİMLER

- ✓ **Prostat Ca'da → Asit fosfataz** düzeyleri tedavinin gidişatı hakkında fikir verir.
- ✓ **Primer karaciğer tümöründe,** fizyolojik değişikliklerden etkilenmeyen **GGT → önemli bir belirleyici**
- ✓ **Pankreas kanseri**
  - **Amilaz**
  - **Lipaz → daha değerli**

HEMATOLOJİK BOZUKLUKLARIN TANISINDA KULLANILAN ENZİMLER

- ✓ **Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, hemolitik anemiye en sık sebep olan enzim eksikliğidir.**

Temel Bilimler 41. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 215

Psödokolinesteraz

- ✓ Karaciğer, pankreas, kalp, beyin beyaz materyalinde bulunur.
- ✓ **Tüm kolinli bileşikleri hidrolize eder.**
- ✓ Organofosfat zehirlenmelerinde ve süksinil kolin apne riskini belirlemede **azalması tanı koydurucudur.**

✓ Plazmanın fonksiyonel enzimleri
- Psödokolinesteraz
- Lipoprotein lipaz
- Pıhtılaşma faktörleri

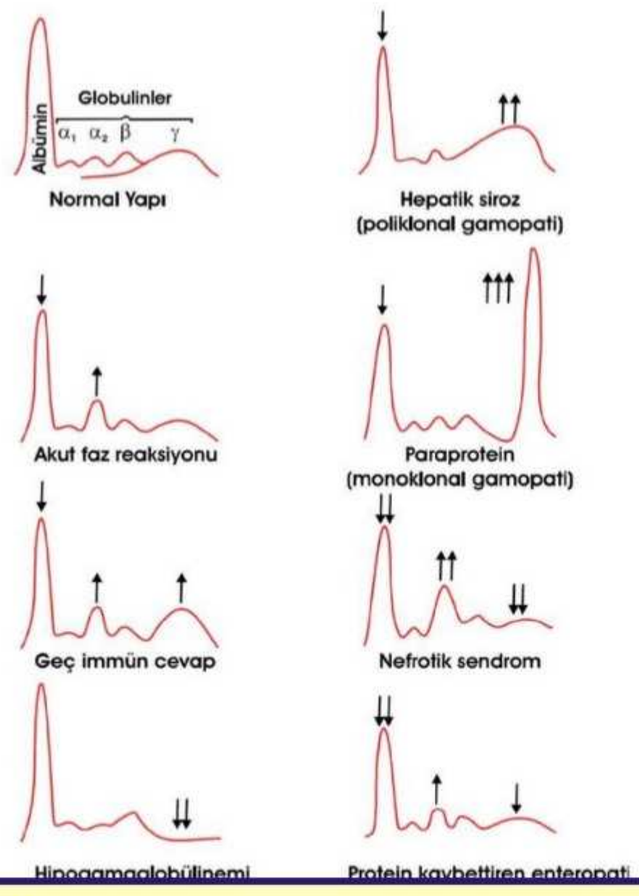
İDRARDA BULUNAN ENZİMLER

- ✓ İdrarda bulunan enzimler iki kaynaktan gelir;
- ✓ **Plazmadan filtrasyon**
- ✓ **İdrar yollarını kaplayan epitelden**
- ✓ Normalde idrarda **AMİLAZ** bulunur. En küçük molekül ağırlığına sahip enzimlerden birisidir. Plazmadan filtrasyon yolu ile idrara çıkabilir.
- ✓ Tübüler hücrelerden kaynaklanan bazı enzimler, tübüler harabiyeti gösterirler. **Böbrek transplantlarının red reaksiyonlarının takibinde N-asetil glukozaminidaz (NAG)** kullanılabilir.
- ✓ **β2-mikroglobülin, proksimal tübül fonksiyonlarının değerlendirmesi**nde bir belirteç olarak kullanılır.

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

- ✓ Tümör markerları **daha çok** tedavinin izlenmesi**nde kullanılır.**

✓ Tümör belirteçlerinin potansiyel kullanım alanları:
- Belirtisi olan bireyin ayırıcı tanısı
- Kanserin klinik sınıflandırması
- Tümör volümünün tahmin edilmesi
- Hastalık ilerlemesinin prognostik belirteci
- Tedavi başarısının değerlendirilmesi
- Kanser rekürrensinin saptanması
- Tedaviye yanıtın izlenmesi
- Tümörün lokalizasyonu



yapıları

Temel Bilimler 41. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 200

Albümin

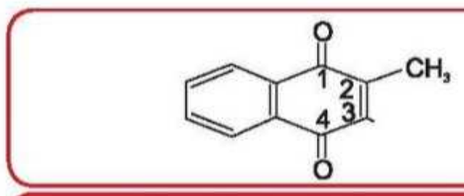
- ✓ **Tek bir polipeptit zincirinden** oluşur.
- ✓ **Plazma proteinlerinin** yaklaşık **%40-60'**ını oluşturur.
- ✓ **%40'ı plazma**da **%60'ı** diğer **hücre dışı** alanlarda yer alır.
- ✓ **Karaciğerde sentezlenen günlük proteinin %25'**idir.
- ✓ Albümin, **membrana bağlı ribozomlarda preproalbümin** olarak sentezlenir.
- ✓ **Granüllü endoplazmik retikulumda** sinyal peptidi uzaklaştırılır ve **proalbümine döner**.
- ✓ Hücreden salgılanmadan önce proalbümin yapısındaki hekzapeptit, **furin** tarafından kaldırılır ve **albümin oluşur**.
- ✓ Albümin bir **glikoprotein olmadığı için**, **karbonhidrat yan zinciri yok**tur.
- ✓ Fakat fizyolojik pH'da **yüksek net negatif yükü** nedeniyle suda fazla çözünür.
- ✓ **Katabolizması** tüm dokularda başlıca **pinositoz**la oluşur.
- ✓ **Onkotik basıncını sağlamada en önemli** protein albümindir.
- ✓ Plazma proteinlerinin azalmasına bağlı olarak damar içi sıvısının doku aralıklarına kaçmasına **ödem** denir.

Albumin;

- Cu, Ca, Mg ve Zn gibi iyonları
- Triptofan
- Bilirubin
- Hem grubu
- Hormonları (steroit hormonlar, kortizol, aldosteron, T_3 ve T_4 vb)
- Serbest yağ asitleri (oleat ve palmitat)
- Çeşitli ilaçları (salisilat, warfarin, sülfonamitleri) taşır.

VİTAMİN K

- **K vitamin, ikinci karbondan metillenmiş naftokinon ve 3. karbonda izoprenoit birimler içerir.**
- Başlıca fonksiyonu, çeşitli **kan pıhtılaşma** faktörlerinin **translasyon sonrası modifikasyonu** ile ilgilidir.
- Bazı pıhtılaşma faktörlerinin **glutamik asit birimlerinin**

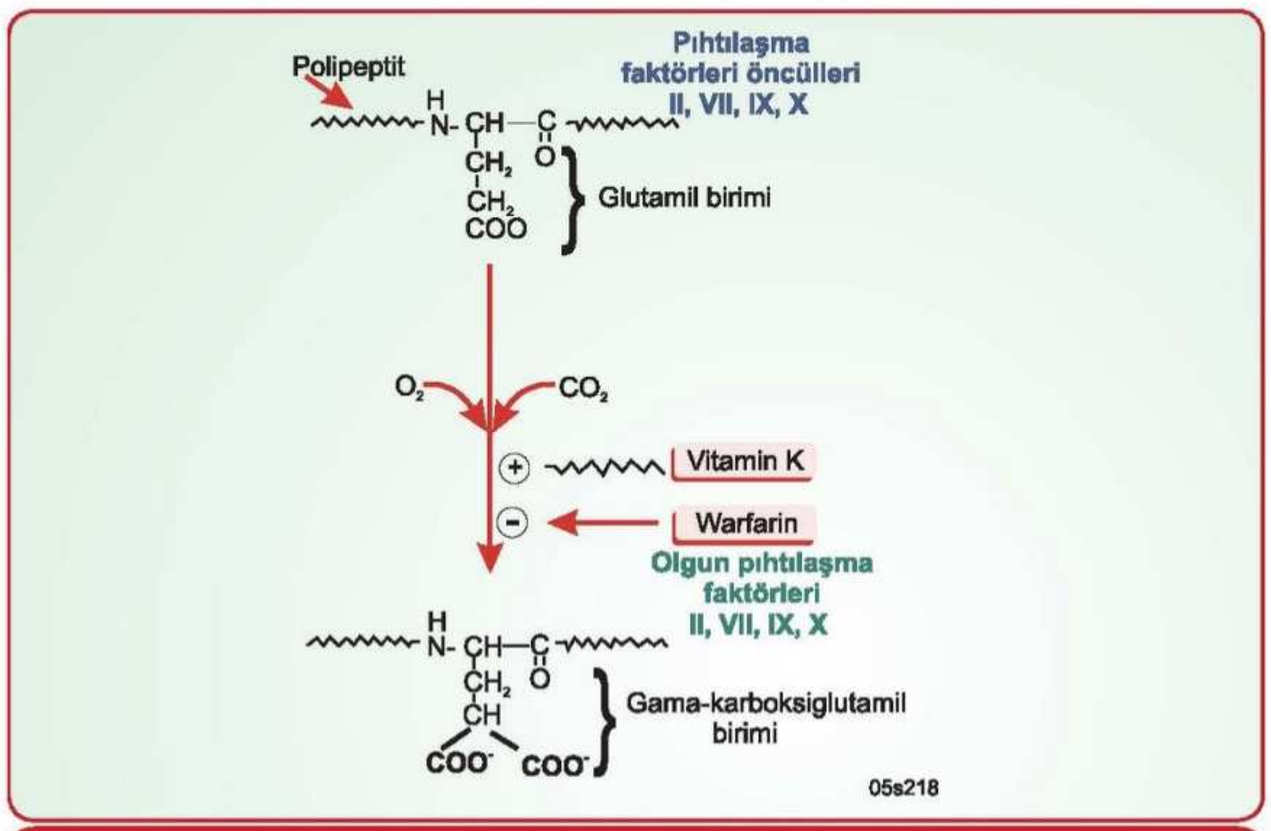


Temel Bilimler 41. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 281

- K vitaminine, **protrombin** ve kan pıhtılaşma faktörleri **VII, IX ve X'un,** ayrıca **protein C** ve **protein S**' in **karaciğerde aktivasyonu** için gerek duyulur.
  - ✓ Bu proteinler inaktif öncül moleküller olarak sentez edilirler.
  - ✓ Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu, glutamik asit birimlerinin vitamin K'ya bağlı bir karboksilasyon reaksiyonu ile **γ- karboksiglutamata (γ-Gla)** dönüşümü ile gerçekleşir (Şekil 7-19).
  - ✓ Bu reaksiyon O_2, CO_2 ve **vitamin K'nın indirgenmiş** formu olan **hidrokinon** şekline ihtiyaç gösterir.
  - ✓ **γ-Gla oluşumu**, bir antikoagülan olan **dikumarol** ve **vitamin K'nın** sentetik bir **analogu** olan **warfarin inhibisyonu**na duyarlıdır.
  - ✓ Sonuç olarak **antikoagülanlar,** K vitaminin indirgenmesinde görev alan **vitamin K epoksi redüktazı inhibe** eder ve **γ-karboksiglutamat oluşumunu engelleyerek** etki gösterirler.

Trombositlerle protrombin etkileşimi:

- Protrombinin **γ-karboksiglutamat** birimleri **negatif yüklü** grupları nedeniyle **pozitif yüklü kalsiyum** iyonları için iyi bir **şelatördür**.
  - ✓ Daha sonra **protrombin-kalsiyum kompleksi, trombositlerin yüzeyinde** bulunan ve kanın pıhtılaşması için gerekli olan **fosfolipitlere bağlanma yeteneği** kazanırlar.
  - ✓ Trombositlere tutunma sonucu protrombinden trombin oluşumunu sağlayan proteolitik dönüşüm hızı artar.
  - ✓ **γ-karboksiglutamat**, pıhtılaşma işlemiyle ilgili olmayan ve fonksiyonu gereği **kalsiyum bağlayan** diğer proteinlerde de örneğin kemikte **osteokalsinin aktivasyonunda** görev alır.



Şekil 7-19. Vitamin K etkisi ile γ-karboksiglutamat oluşumu

Orijinal Soru: Temel Bilimler 42

42. Aşağıdaki tümör belirteci kanser ve <u>en sık</u> klinik kullanım eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) CA 19-9 – Gastrointestinal tümör – Pankreatik kanser izlemi
B) CA 15-3 – Meme tümörü – Nüks saptanması
C) CA 125 – Over kanseri – Tedavinin izlenmesi
D) C-peptid – İnsülin salgılayan tümörler – İnsülinoma tanısı
E) Kalsitonin – Tiroid papiller kanseri – Nüks saptanması

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 5-16. Tümör belirteçleri

Tümör belirteci olan enzimler	
Alkol dehidrojenaz	Karaciğer
Aldolaz	Karaciğer
Alkalen fosfataz	Kemik, karaciğer, lösemi, sarkom
Alkalen fosfataz, plasental	Over, akciğer, trofoblastik, gastrointestinal, seminom,
Amilaz	Pankreas
Kreatin kinaz-BB	Prostat, akciğer (küçük hücreli), meme, kolon, over
GGT	Karaciğer
LDH	Karaciğer, lenfoma, lösemi
Lösin aminopeptidaz	Pankreas, karaciğer
Nöron-spesifik enolaz	Akciğer (küçük hücreli), nöroblastom, karsinoid, melanom
5'-nükleotidaz	Karaciğer
PSA	Prostat
Prostatik asit fosfataz	Prostat
Terminal deoksitransferaz (TdT)	Lösemi
Timidin kinaz	Lösemi, lenfoma, akciğer (küçük hücreli)
hormonlar	
	ğer (küçük hücreli)
	adrenal korteks
Kalsitonin	Medüller tiroit
Gastrin	Glukagonoma
GH	Pitiüter adenom
Koryonik gonadotropin	Embriyonel, koryokarsinom, testiküler (nonseminomatöz)
HPL	Trofoblastik, gonad, akciğer
Nörofizinler	Akciğer (küçük hücreli)
PTH	Karaciğer, böbrek, meme, akciğer
Prolaktin	Pitüiter adenom, böbrek, akciğer
VIP	Pankreas, bronkojenik, feokromasitoma, nöroblastom
Tümör belirteci olarak onkofetal antijenler	
AFP	Hepatosellüler, germ hücreli (nonseminomatöz)
CEA	Kolorektal, gastrointestinal, pankreas, akciğer, meme
Karbonhidrat belirteçler	
CA15-3	Meme, over
CA27-29	Meme
CA19-9	Pankreatik, gastrointestinal, hepatik
CA 72-4	Over, meme, gastrointestinal, kolon
CA19-5	GİS, pankreas, over
CA50	Pankreas, GİS, over
CA125	Over, endometriyum

Temel Bilimler 42. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 216

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…

Temel Bilimler 42. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 077

Tümör Markırları (Belirleyicileri) - Takipte Kullanılırlar	
Belirteç	Eşlik ettiği kanser
Hormonlar	
Kalsitonin	Medüller tiroid kanseri
Katekolaminler	Feokromasitoma
Human koryonik gonadotropin (HCG)	Koryokarsinom, embriyonel karsinom
Onkofetal antijenler	
Karsino embriojenik antijen (CEA)	Kolon, pankreas, mide, akciğer ve kalp kanserleri
Alfa Feto Protein (AFP)	Hepatosellüler karsinom Yolk - sak tümörü Embriyonel kanser
Müsin ve diğer glikoproteinler	
CA 125	Over kanseri
CA 19-9	Pankreas ve kolon kanseri
CA 15-3	Meme kanseri
Spesifik proteinler	
İmmünogloblinler	Multiple miyelom ve gamapatiler
PSA ve prostat spesifik membran antijen	Prostat kanseri
İzoenzimler	
Prostatik asit fosfataz	Prostat kanseri
Nöron spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom
Yeni moleküler markırlar:	
Gayta ve serumda P53, APC, RAS mutasyonları:	Kolon kanseri
Gayta ve serumda p53 ve RAS mutasyonu:	Pankreas kanseri
Balgam ve serumda p53 ve RAS mutasyonu:	Akciğer kanseri
İdrarda p53 mutasyonu:	Mesane kanseri

İMMÜNHİSTOKİMYASAL TETKİKLER

- Vücutta çeşitli dokuların hücre yüzey moleküllerine veya hücre ürünlerine karşı monoklonal antikorlar üretilmiştir. Bu antikorlara çeşitli işaretleyiciler bağlanarak tümör tanısında kullanılmaktadırlar. Bu işaretleyiciler;
  - Metastatik kitlenin primerini bulmak için
  - Lösemi ve lenfomaları subtiplerine ayırmak için
  - Undiferansiye tümörleri kategorize etmek için
  - Prognostik moleküllerin tespiti için (c-erb B2 gibi...) kullanılmaktadırlar.

TİROİD TÜMÖRLERİ

☑ Papiller Tiroid Kanseri

- **En sık** görülen histolojik tiptir.
- **Radyasyonla** yakından ilişkilidir
- Mikroskopide **psammoma cisimcikleri** ve **Ophan Annie nukleus** görülür.
- En sık görülen mutasyon **BRAF**'tır.
- Genellikle **lenfatik sistem yoluyla** yayılma eğilimi vardır.
- **Prognozu en iyi** tiptir.

☑ Folliküler Tiroid Kanseri

- **İyot eksikliği** olan bölgelerde daha sık görülür.
- İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile folliküler tiroid kanseri tanısı koymak güçtür. İİAB, foliküler adenom ile karsinom ayrımı yapılamaz. Çünkü, folliküler kanser tanısı için **kapsül ve / veya vasküler invazyonun varlığı** gösterilmelidir.

Temel Bilimler 42. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 313

Diferansiye tiroid kanserleri

- **Papiller** ve **foliküler** tiroid kanserleridir.
- Bu kanserler tiroid hormonu sentezleyebileceği için **hipertiroidi** gelişebilir.
- **Tiroglobulin** bir tümör markeri olarak kullanılabilir.

☑ Medüller Tiroid Kanseri

- %80 sporadik, %20 aileseldir. Ailesel formlarında **RET mutasyonu** görülmektedir.
  - ✓ MEN 2A ve MEN 2B'nin ortak tümörüdür.

Temel Bilimler 42. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 313

- Tümör markeri **kalsitonin** ve CEA'dır.

edenle tiroid hormonu **sentezlemez**.

sekresyonuna bağlı olarak Cushing sendromuna neden olabilir.
shing, sulu diyare atakları görülebilir (karsinoid sendrom).

☑ Anaplastik Tiroid Kanseri

- **En kötü** prognozlu olan tiroid kanseridir.
- İleri yaşlarda görülür.
- Çevre dokulara invazyonu sıktır. Tümör çok serttir.
- Erken dönemde akciğer, karaciğer, kemik ve beyin metastazları görülebilir.
- Hastaların çoğu 6 ay içinde kaybedilir.

☑ Tiroid Kanserlerinde Tedavi: Kanserin tipine göre değişiklik göstermektedir.

- **Cerrahi:** Total tiroidektomi ± lenfatik diseksiyon
- **Radyoaktif iyot tedavisi:** Diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılır.
- **T4 supresyon tedavisi:** Diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılır.
- **Radyoterapi**
- **Hedefe yönelik tedavi:** Papiller ve folliküler kanserde **sorafenib ve lenvatinib,** medüller tiroid kanserinde ise **vandetanib ve kabozantinib** kullanılır.

☑ Tiroid Lenfoması

- Sıklıkla **Hashimoto tiroiditi** olan hastalarda görülür.
- **Diffüz büyük B hücreli lenfoma/MALToma** en sık görülen subtiptir.
- Cerrahi tedavi tercih **edilmez** (yayılma riski var)
- Oldukça **radyosensitiftir**.

Kalsitonin, papiller tiroid kanserinin değil; medüller tiroid kanserinin tümör markerıdır

Medüller tiroid kanserinde prognoz (en iyiden en kötüye sıralama)

- Familyal, non-MEN medüller tiroid kanseri
- MEN 2A
- Sporadik medüller tiroid kanseri
- MEN 2B

- **Kalsitonin** ve **CEA** düzeylerinin tanı dışında prognostik önemi de vardır.
- **Kalsitonin** tümör belirteci olarak daha duyarlıyken, **CEA** prognozu daha iyi yansıtır.
- **Medüller tiroid kanseri**, genel olarak %50'lik bir nüks oranına sahiptir. Bu nedenle, ameliyat sonrası yakın takip, **serum kalsitonin ve CEA seviyelerinin kontrol edilmesiyle ameliyattan 3 ay sonra başlamalıdır**. Bu değerler **negatifse veya normal aralıktaysa, ilk yıl 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır.**

Sendrom	Patoloji (görülme sıklığı-bulgular)
MEN 1 (Wermer) sendromu	• VIPoma (vazoaktif intestinal peptid) →Sulu diyare, elektrolit yitirilmesi • Glukagonoma →Hiperglisemi Hipofiz adenomu (Prolaktinoma; %5) → GH, ACTH, TSH salgılanması Adrenal korteks adenomu (nadir) → Cushing sendromu (?) Karsinoid tümör (nadir) → Karsinoid sendrom (?)
MEN2A (Sipple) sendromu	Medüller tiroid karsinomu (%100) → Metastazlar Feokromositoma (%50) → Paroksismal hipertansiyon Paratiroid hiperplazisi (%10) → Hiperparatiroidizm
MEN 2B (William-Wagenmann-Froboese) sendromu	Medüller tiroid karsinomu (%100) → Metastazlar Feokromositoma (%50) → Paroksismal hipertansiyon Eksta-endokrin bulgular (%100) • Multipl mukoza nörinomları • Ganglionöromatozis (bağırsak) • Marfanoid görünüm
MEN4	Hipofiz ön lob adenomu → Akromegali Pankreas adacık tümörleri → Tümörlere özgü bulgular Papiller tiroid karsinomu → Metastazlar Nöroendokrin tümörler → Tümörlere özgü bulgular Bronşlarda karsinoid oluşması → Tümörlere özgü bulgular Renal anjiyomiyolipom → Belirtisiz

Temel Bilimler 42. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 179

TİROİD BEZİNİN ANAPLASTİK KANSERLERİ

- Tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Tiroid kanserlerinin en agresif olanıdır.
- **Endemik guatr bölgelerinde sık görülür.**
- Ortalama tanı yaşı 65'dir ve 2:1 **kadın**-erkek insidans oranı; hastaların %50'ye varan kısmında **multinodüler guatr öyküsü** ve **geçirilmiş tiroidektomi** vardır.
- Vakaların en az %30'unda **papiller tiroid karsinomu** da eşlik eder. Zaman içinde diferansiye tiroid kanserlerinin anaplastik kansere dönüştüğü düşünülür.
- Moleküler düzeyde, **anaplastik tiroid kanserindeki dediferansiyasyon** olayı **p53,16p, katenin, beta 1 ve PIK3CA genlerindeki mutasyonlarla ilişkili olabilir.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. Varfarin aşağıdaki koagülasyon faktörlerinden hangisinde glutamatın karboksilasyonunu inhibe eder?

A) Faktör V
B) Protrombin
C) Faktör XI
D) Doku faktörü
E) Fibrinojen

Doğru Cevap:B

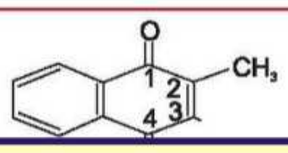
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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

VİTAMİN K

- **K vitamin, ikinci karbondan metillenmiş naftokinon ve 3. karbonda izoprenoit birimler içerir.**
- Başlıca fonksiyonu, çeşitli **kan pıhtılaşma** faktörlerinin **translasyon sonrası modifikasyonu** ile ilgilidir.



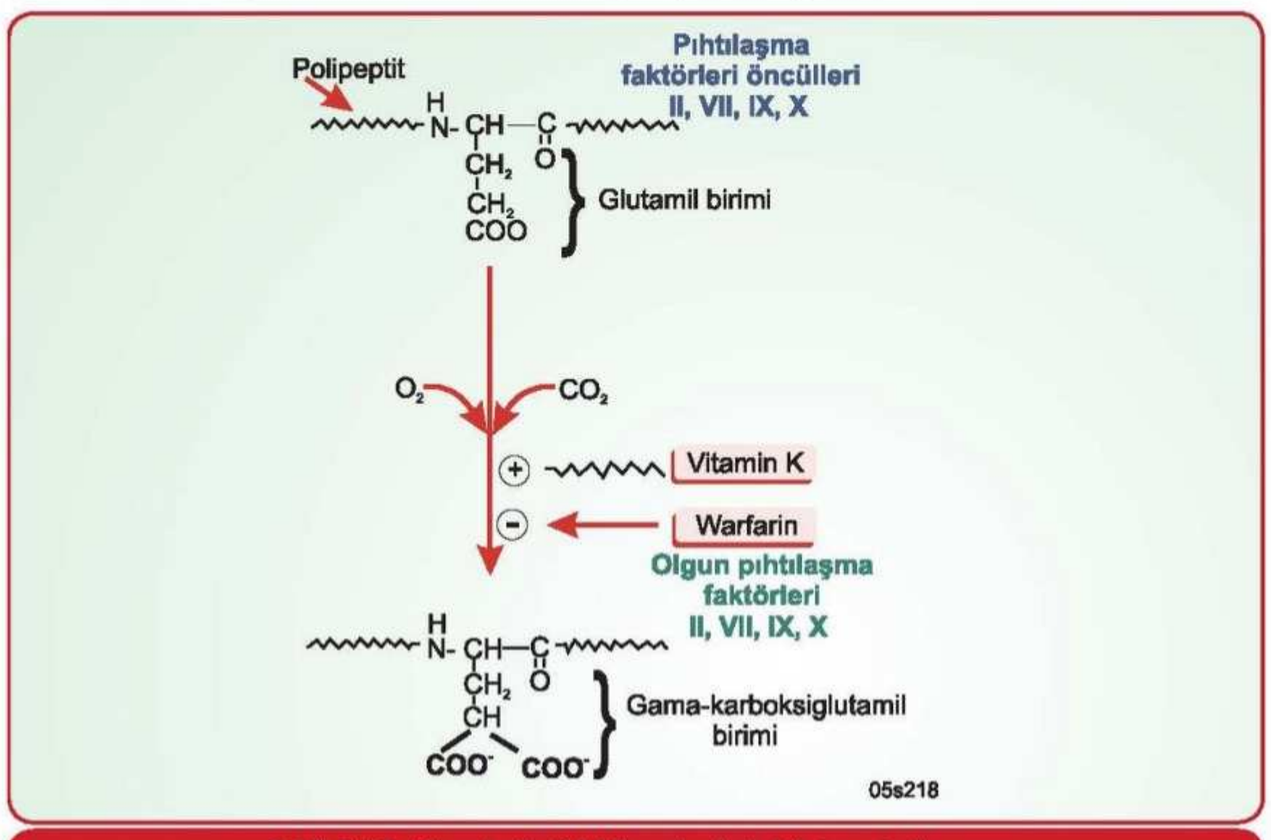
Temel Bilimler 43. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 281

Vitamin K'nın fonksiyonu:

- K vitaminine, **protrombin** ve kan pıhtılaşma faktörleri **VII, IX ve X'un,** ayrıca **protein C** ve **protein S**' in **karaciğerde aktivasyonu** için gerek duyulur.
  - ✓ Bu proteinler inaktif öncül moleküller olarak sentez edilirler.
  - ✓ Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu, glutamik asit birimlerinin vitamin K'ya bağlı bir karboksilasyon reaksiyonu ile **γ- karboksiglutamata (γ-Gla)** dönüşümü ile gerçekleşir (Şekil 7-19).
  - ✓ Bu reaksiyon **O_2, CO_2** ve **vitamin K'nın indirgenmiş** formu olan **hidrokinon** şekline ihtiyaç gösterir.
  - ✓ **γ-Gla oluşumu**, bir antikoagülan olan **dikumarol** ve **vitamin K'nın** sentetik bir **analogu** olan **warfarin inhibisyonu**na duyarlıdır.
  - ✓ Sonuç olarak **antikoagülanlar,** K vitaminin indirgenmesinde görev alan **vitamin K epoksi redüktazı inhibe** eder ve **γ-karboksiglutamat oluşumunu engelleyerek** etki gösterirler.

Trombositlerle protrombin etkileşimi:

- Protrombinin **γ-karboksiglutamat** birimleri **negatif yüklü** grupları nedeniyle **pozitif yüklü kalsiyum** iyonları için iyi bir **şelatördür**.
  - ✓ Daha sonra **protrombin-kalsiyum kompleksi, trombositlerin yüzeyinde** bulunan ve kanın pıhtılaşması için gerekli olan **fosfolipitlere bağlanma yeteneği** kazanırlar.
  - ✓ Trombositlere tutunma sonucu protrombinden trombin oluşumunu sağlayan proteolitik dönüşüm hızı artar.
  - ✓ **γ-karboksiglutamat,** pıhtılaşma işlemiyle ilgili olmayan ve fonksiyonu gereği **kalsiyum bağlayan** diğer proteinlerde de örneğin kemikte **osteokalsinin aktivasyonunda** görev alır.



Şekil 7-19. Vitamin K etkisi ile γ-karboksiglutamat oluşumu

Heparin İntoksikasyonu

- **Antidot olarak intravenöz protamin sülfat kullanılır** (kimyasal antagonizma).
- Protamin sülfat, **balık sperm**inden elde edilen alerjik bir maddedir. Protaminli insülin kullanan diabetes mellituslu hastalarda, vazektomili kişilerde ve **balık alerjisi** olanlarda alerjik reaksiyonlar oluşturabilir.
- Protamin kullanılamayan kişilerde en iyi alternatif: **Toluidin mavisi**dir.

DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ

- **Hirudin**
- **Desirudin**
- **Bivaluridin**
- **Lepirudin**
- **Argatroban**
- **Melagatran**
- **Dabigatran / Ksimelagatran (oral)**



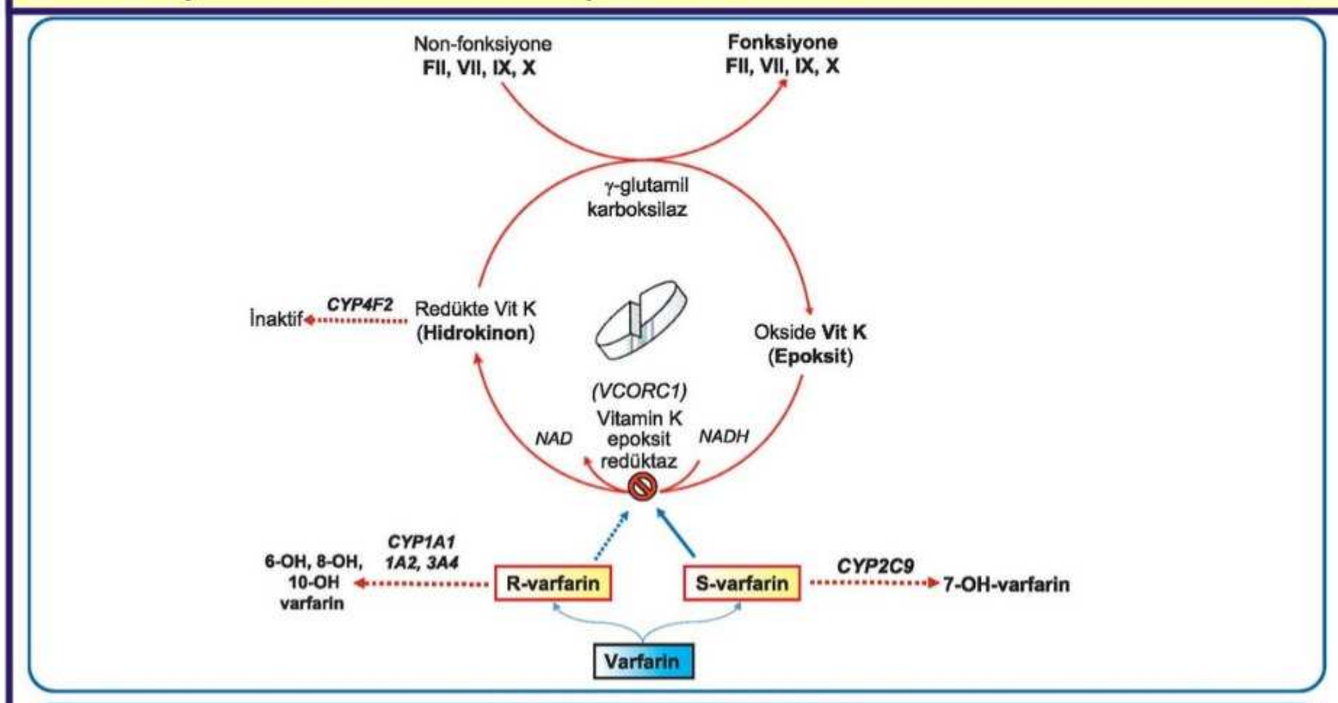
- Etkileri heparin gibi **antitrombin III**'e **bağımlı değildir. Trombini direkt inhibe ederler.** Heparinin indüklediği trombositopeni **(HİT)** sendromunda kullanılabilirler.
- Kanama zamanı ve trombosit fonksiyonlarını çok az etkiler.
- **Etkileri aPTT ile ölçülür.**
- Bivaluridin perkutan koroner girişimlerde tercih edilir.
- Dabigatran, non-valvüler atriyal fibrilasyonda sistemik embolinin önlenmesinde kullanılır.
- Dabigatran rutin monitorizasyon gerektirmez.
- Dabigatran, mekanik kalp kapak protezi olan hastalarda ve üçlü pozitif antifosfolipid antikor sendromu (lupus antikoagülan, antikardiyolipin antikorları ve anti-β2 glikoprotein için pozitif) olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- **İdarusizumab**, dabigatran'a bağlanır ve antikoagülan etkisini önler.

K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİ

Varfarin / Dikumarol

- **K vitamin**ini **antagonize** ederek antikoagülan etkinlik oluştururlar.
- **Terapötik aralıkları dardır**.
- Oral antikoagülan (OAK)'lar; K vitamininin yeniden aktifleşmesini sağlayan karaciğerdeki **epoksid redüktaz (VKOR / vitamin K epoksit redüktaz) enzimini inhibe eder**ler.
- Bu enzim inhibe olunca; **K vitamin**inin **rejenerasyonu yani redüksiyonu engellenmiş olur.** (İnaktif epoksid halinden, aktif (indirgenmiş) hidrokuinon şekline dönemez). Sonuçta **Faktör II-VII-IX-X** ve **protein C** ve **S**'ye **bağlı glutamat rezidüler**inin **γ-karboksillenmesi, dolayısıyla aktifleşmesi engellenmiş olmakta**dır.
- **Protein C** ve **S** karaciğerde sentezlenen antikoagülan faktörlerdir.

Temel Bilimler 43. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 159



Varfarin etki mekanizması

Ufak bir zihin fırtınası sonucu "protrombin = faktör II" bağlantısını kuran biri için notumuzdaki bu güzel şekille birlikte bu soru çoktan cebe girdi bile... O halde haydi şeklimizin keyfini çıkaralım...

58 **Temel Bilimler 43. soru**
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 058

☑ **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.
- Monitorizasyon **protrombin zamanı** ve **INR** ile yapılır.
- **Yan etkileri**
  - ✓ **Kanama**
    - ➢ Antidotları; vitamin K, taze donmuş plazma (TDP) ve protrombin kompleks konsantresi (PK)'dır.
  - ✓ 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 verilmesinin nedenlerinden biri de budur)

Varfarine Bağlı INR Yüksekliğine Yaklaşım

- TDP, ancak varfarine bağlı ciddi kanama durumunda INR'ye bakılmaksızın verilir.
- Diğer INR yüksekliklerinde ise (<10) **doz atlanır** ve/veya (>10) **vitamin K** verilir.

☑ **Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK)**

- Kişiye özel dozlama veya monitörizasyona gerek yoktur. Sabit dozda verildikten sonra etkinlik hızlı başlar.

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
- Antifosfolipit antikor sendromu

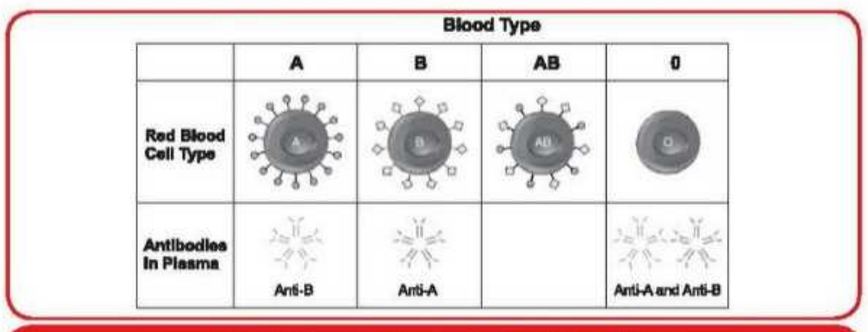
ANTİ-AGREGAN AJANLAR

☑ **Siklooksijenaz inhibitörü:** Asetil salisilik asit
☑ **ADP reseptör (P2Y12) blokörleri**
- **İrreversible:** Tiklopidin, klopidogrel, prasugrel
- **Reversible:** Cangrelor, tikagrelor

☑ **PAR-1 inhibitörleri:** Vorapaxar, atopaxar
☑ **GIIb-IIIa inhibitörleri:** Absiksimab, Tirofiban, Ebdifibatid
☑ **Fosfodiesteraz III inhibitörleri:** Dipiridamol, silastazol

KAN TRANSFÜZYONU

☑ Bir ünite tam kandan **4 farklı kan ürünü** elde edilir:
- Eritrosit süspansiyonu
- Trombosit süspasiyonu
- Taze donmuş plazma
- Kriyopresipitat



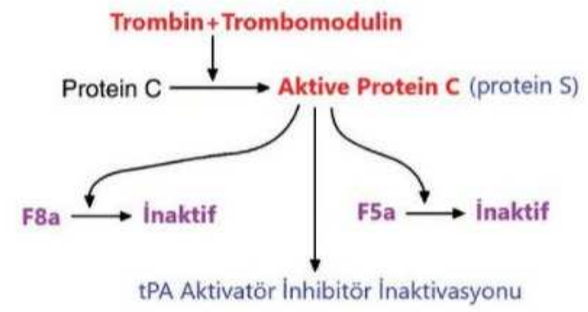
Kan grubu antijenleri ve antikorları

Antikoagulasyon

Normal damar sisteminde **pıhtılaşma**yı **önleyen** önemli faktörler:

Endotel Yüzeyi Faktörleri

- **Endotelin yüzey düzgünlüğü: İntrensek koagulasyon** yolağının **aktivasyon**unu **önler**.
- **Glikokaliks tabakası:** Koagulasyon faktörlerini ve trombositleri iterek pıhtılaşmanın aktivasyonunu engeller.
- **Protein C, F5** ve **F8**'i **inaktive** edip antikoagülan etkinlik gösterir (protein S, Protein C'nin kofaktörü).



- **TFPI** (tissue factor pathway inhibitor); **F3-F7 kompleks**ini **inhibe** eder.
- **Antitrombin III: Heparin-AT III kompleksi,** aktif **F2, 9, 10, 11** ve **12**'yi ortamdan uzaklaştırır.
- **Trombomodulin**: **Endotel membran**ına bağlı **protein** olup **trombin**in **bağlanma**sı (**trombomodulin-trombin kompleksi**), **trombin**i ortamdan **uzaklaştırır** ve **protein C**'yi **aktive** edip koagulasyonu önler.

K Vitaminine Bağlı Koagulasyon Faktörleri

- Vitamin K **F2, F7, F9, F10** ve **Protein C** ve **Protein S** sentez ve aktivasyonu için gereklidir.
- Vitamin K intestinal kanalda **bakteril**er tarafından sürekli olarak sentezlenir. Bu nedenle, **intestinal flora**sı **gelişmemiş** olan **yenidoğan**lar dışında, vitamin K'nın diyetteki eksikliğine bağlı yetersizliği çok nadirdir. Gastrointestinal hastalıklarda **yağ emiliminin bozulması** sonucu sıklıkla **K vitamini eksikliği** görülür.

Temel Bilimler 43. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 127

- **Warfarin** ve **kumarin**, **VKOR k1 inhibisyon**u ile aktif vitamin K miktarını azaltır. **F2, F7, F9, F10 karboksile edilemez** ve **inaktif** kalır. Kumarin alındığında kanda **en hızlı tükenen** faktör **F7 iken,** protein **protein C**'dir.

Heparin

- Fizyolojik olarak kandaki konsantrasyonu düşük olup tek başına antikoagülan etkinliği çok azdır yada hiç yoktur.
- **AT-III** ile birleştiğinde, **AT-III**'ün **F2'yi uzaklaştırma etkinliğ**ini **bin kata** kadar arttırır.
- **Bağ doku, akciğer** ve **karaciğer**deki **mast** hücreleri tarafından sürekli olarak **salgılanıp** dolaşıma geçer ve venöz tromboembolilerin büyümesini önler. Kanda **bazofil**ler küçük miktarlarda heparini plazmaya serbestler.
- Protrombin zamanı kanda total protrombin miktarının göstergesi olup pıhtılaşmanın olması için gereken zamana protrombin zamanı denir. **Protrombin zamanı 12 saniye**dir.
- Klinikte PT yerine **INR** daha yaygın olarak kullanılır. Bulunan protrombin zamanının, standart protombin zamanına oranına **INR** (international normalized ratio) (normali **1-1.05**) adı verilir.

Hemostaz Testleri

Laboratuvar Testi	Test Edilen	Anomali Nedenleri
Protrombin Zamanı (PT)	Ekstrensek/ortak yol	Vitamin K eksikliği, Warfarin, KC hastalığı, DIC, Faktör V, VII, X eksikliği
Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)	İntrensek/ortak yol	Heparin, DIC, Lupus Antikoagülanı (kanama ile ilişkili değil), vWH, Faktör V, VIII, IX, X, XI, XII eksikliği, prekallikrein eksikliği, yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği
Trombin Zamanı	Fibrinojen	Heparin, DİC, hipofibrinojenemi, disfibrinojenemi
Kanama Zamanı	Trombosit işlevi	Aspirin, trombositopeni, vWH

Varfarinin karboksilazı inhibe ettiği ve F2'nin aktivasyonunun engellendiği bold olarak notumuzda belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 44

44. Homosisteinden metionin sentezi sırasında aşağıdakilerden hangisi koenzim olarak işlev görür?

A) Askorbik asit
B) Tiamin pirofosfat
C) Metilkobalamin
D) Koenzim A
E) NAD+

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

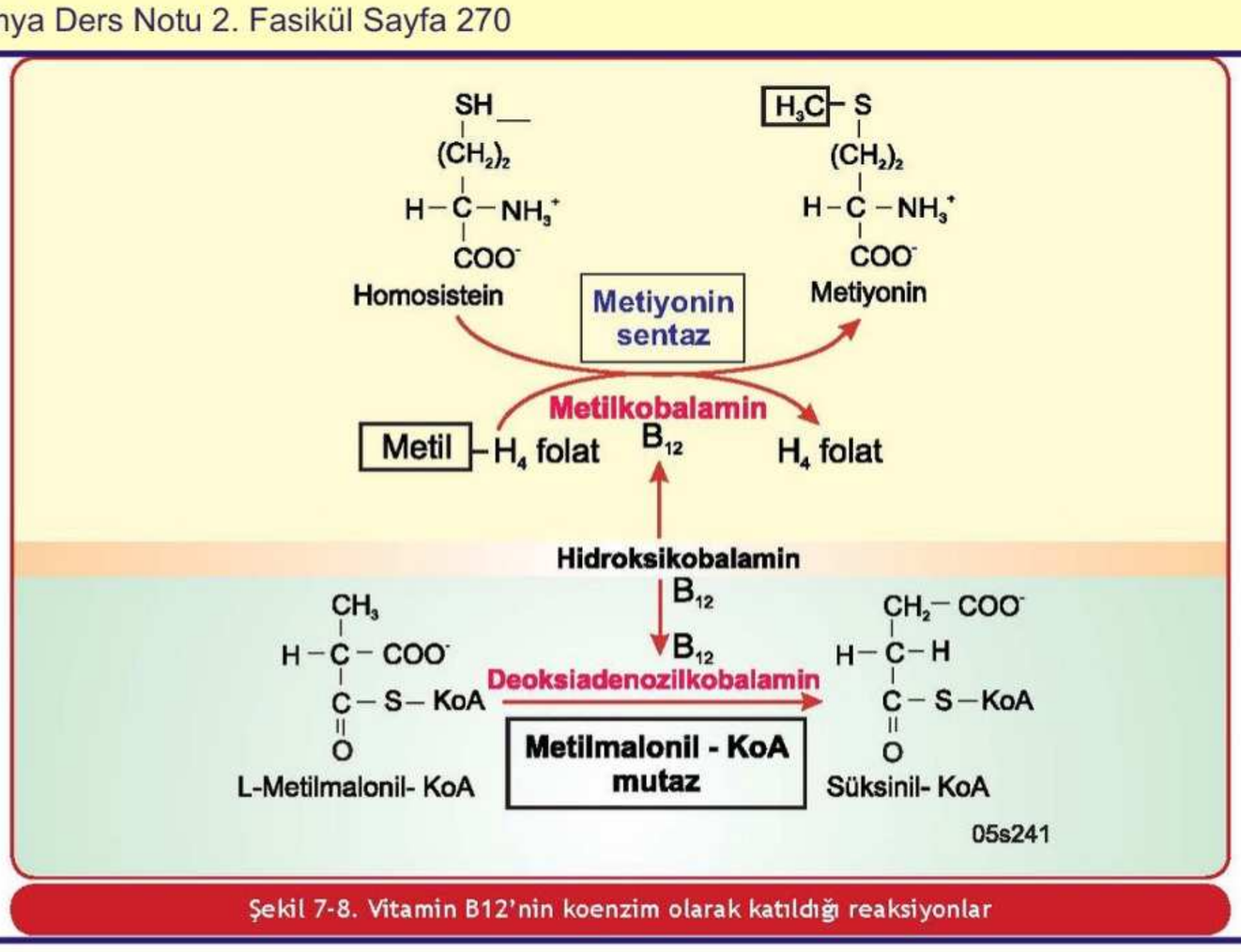
KOBALAMİN (VİTAMİN B12)

- **Vitamin B12;**
  - ✓ Merkezinde **kobalt iyonu** bulunur.
  - ✓ Plazmada transkobalaminle taşınır.
  - ✓ Kanda taşındıktan sonra, serbest kobalamin hücrelerin sitozolüne **hidroksikobalamin** halinde salınır.

Temel Bilimler 44. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 270

- ✓ İnsanlarda sadece **iki koenzim formu** görev alır:
  - **Metilkobalamin, homosisteinden metiyonin** sentezinde koenzimdir.
  - **Deoksiadenozilkobalamin** ise **metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya** izomerizasyonunda gereklidir

Temel Bilimler 44. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 270



Şekil 7-8. Vitamin B12'nin koenzim olarak katıldığı reaksiyonlar

- **Vitamin B12 eksikliğinde** kan ve idrarda **metilmalonik asit** ve **homosistein artar.**

Folat tuzağı

- Vitamin B12, **kemik iliğinde eritrositlerin matürasyonu** için gereklidir.
- Kemik iliği, eritropoetik doku ve ince bağırsak mukoza hücreleri gibi hızlı bölünen hücreler **DNA replikasyonunda** gerekli olan nükleotitlerin sentezi için THF'ın **N^5, N^{10}- metilen** ve **N^{10}- formil** şekillerine gereksinim gösterirler.
- **Vitamin B12 etkisi ile** homosisteinden metiyonin oluşurken, aynı reaksiyonda **N^5 - metil tetrahidrofolat, tetrahidrofolata dönüşür**.
- Ancak **vitamin B12 eksikliğinde** bu reaksiyon gerçekleşemez ve folatın **N^5 - metil tetrahidrofolat** şekli **dokularda birikir**. Buna **folat tuzağı adı verilir** (Şekil 7-7).
- Sonuç olarak **tetrahidrofolat azaldığı** için, folik asidin **en aktif** formları olan **N^5,N^{10}-metilen** ve **N^{10}- formil THF oluşamaz**.
- Böylece **kobalamin eksikliğinin, pürin** ve **timin sentezi için gereken aktif tetrahidrofolat** şekillerinin eksikliğine yol açar.
- Sonuç olarak bu durum megaloblastik anemiye yol açar.

- ✓ **İntestinal nedenler**
  - Kronik pankreatit (Pankreatik enzim eksikliği nedeni ile R faktör ayrılamaz)
  - Gastrinoma (Aşırı asidik ortam nedeni ile pankreas enzimleri inaktivedir, R faktör ayrılamaz)
  - **Enfeksiyöz etkenler:** Diphyllobothrium latum, bakteriyel aşırı çoğalma (kör barsak sendromu, divertikülozis)
  - **Emilim bozukluğu:** Crohn hastalığı, ileal rezeksiyon, tüberküloz gibi terminal ileumu etkileyen hastalıklar
  - Imerslund-Grasbeck sendromu (Konjenital **kübilin** reseptörü eksikliğine bağlı B12 malabsorbsiyonu + proteinüri)
  - Transkobalamin 2 eksikliği
- ✓ **Diğer nedenler**
  - **İlaçlar:** Kolşisin, metformin, alkol, vb.
  - **Nitröz oksit inhalasyonu:** Vitamin B12'yi oksitleyerek inaktive eder **(akut megaloblastik anemi).**

Hem vitamin B12 hem de folik asit eksikliği yapabilen kemoterapi ilacı... **Pemetrekset**

☑ **Klinik**

- Anemiye bağlı **halsizlik** ve **yorgunluk** sıktır.
- **Hafif sarılık** saptanabilir (inefektif hematopoeze bağlı kemik iliğinde hemoliz ve indirekt bilirubin yüksekliği).
- Vitamin B12 eksikliğinde demiyelinizasyon sonucunda **nörolojik bulgular** (periferik nöropatiden medulla spinalis tutulumuna, derin duyu kaybından demansa kadar pek çok farklı biçimde) görülür.
- **Atrofik glossit (Hunter dili)** nedeni ile dil ağrılı ve kızarıktır.

☑ **Laboratuvar**

- Makrositer anemi, **MCV > 100 fl** beklenir.
- LDH ve indirekt bilirubin **yüksektir** (kemik iliğinde gelişen yıkıma bağlı; inefektif hematopoez).
- Normoblastlar retikülosite dönüşemeden yıkıldığı için **retikülosit düşüktür.**
- **Pansitopeni** ilerleyen dönemlerde gelişir.
- Periferik yaymada **nötrofillerde hipersegmentasyon** görülür.

Periferik yaymada nötrofillerin segmentasyonu

Megaloblastik anemi	Miyelodisplastik sendrom
↓	↓
Hipersegmente (> 5 segment)	Hiposegmente (<3 segment)

- Eritrositlerde; **Howell Jolly cisimleri,** makrositer değişiklikler, ovalositler, anizositoz ve poiklositoz beklenir.
  - ✓ **Howell Jolly cisimcikleri:** Eritrosit içerisinde bazofilik boyanan çekirdek (DNA) kalıntılarıdır.

Temel Bilimler 44. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 012

☑ **Tanı**

- Serum **vitamin B12 düşüktür** (genelde < 200 pg/ml).
- Serumda **metil-malonik asit** ve **homosistein** düzeyleri **yüksektir**.

☑ **Tedavi**

- **Vit B12 preparatları** (siyanokobalamin-hidroksikobalamin) kullanılır.
- **Tedaviye cevap:**
  - ✓ **İlk düzelen** kemik iliğidir, **retikülositoz** ilk hafta içinde ortaya çıkar ve tedavi cevabı için kullanılabilir.
  - ✓ **En geç** düzelen ise **nörolojik bulgulardır** (12-18 ay); tam düzelmeyebilir.
  - ✓ Folat ve vitamin B12 düzeyi beraber ölçülmelidir, çünkü vitamin B12 eksikliği olan kişide de folat verilmesi **anemiyi düzeltebilir** ama tedavi edilmediği için **nörolojik bulgular ilerler.**

B12(Kobalamin) homosisteinden metionin sentezinde rol alan bir koenzim olduğundan, b12 (kobalamin) eksikliğinde hastalarda homosistein düzeyi artar. Biz de notumuzda bu önemli bilgiye yer vererek sizlere bir soru daha yaptırmanın mutluluğunu yaşıyoruz.

VİTAMİNLER, EKSİKLİKLERİ VE FAZLALIKLARININ ÖZELLİKLERİ, TANI-TEDAVİ (devamı)

Suda çözünen vitaminler

Biotin

Biotin, karboksilasyon reaksiyonlarında yeralan enzimlerin kofaktörüdür. Bu enzimler glukoneogenez, yağ asidi metabolizması ve aminoasit katabolizmasında önemli reaksiyonları katalizler.

- Barsak bakterileri tarafından üretildiğinden, günlük gereksinimini belirlemek güçtür.
- Eksikliği nadirdir ve genellikle biotin antagonisti tüketiminin fazla olduğu durumlarda görülür.
- Çiğ yumurtada bulunan avidin, biotin antagonistidir.
- Valproik asit tedavisi, biyotinidaz aktivitesinde azalma ve/veya biotin eksikliğine neden olabilir.
- Kaynaklar; Karaciğer, maya, yumurta

Tanı: **Klinik ve tedaviye cevapla konulur.**

Eksikliği;

- Periorifisiyal soyulma tarzında dermatit, konjunktivit, saçlarda incelme ve alopesi görülür.
- SSS bulguları; letarji, hipotoni, konvulsiyonlar, ataksi ve çekingen davranış en önemlileridir.
- Organik asidüride artış (Özellikle propiyonik ve hidroksi-kısa zincirli asidler) olur.

Tedavi; 1-10 mg oral kullanımı

Folik asit (B9 vitamini)

Folik asit, nükleik asit sentezi ve bazı aminoasitlerin birbirine dönüşümü ile ilgilidir (Serin- gliserin, histidin-glutamik asit, sistein-metiyonin).

- Embriyogenez sırasında SSS gelişimi için önemli
- Kaynaklar; Pirinç, tahıllar, bezelye, yapraklı sebzeler, portakal veya papaya gibi meyveler, kolonik bakteriler
- Diyetle yetersiz alım, malabsorbsiyon, ihtiyacın artması (orak hücreli anemi, psöriyazis, malignensi, gebelik ve laktasyon, infant ve adölesan gibi hızlı büyüme dönemleri) veya ilaçlar (yüksek doz NSAİD, primetamin, fenitoin, fenobarbital, metotreksat), folik asit eksikliğine neden olabilir.
- Uzun süreli pişirme, keçi sütü ile beslenme folik asit eksikliği yapabilir.
- Nadir görülen eksiklik nedenleri ise; herediter folat malabsorbsiyonu, folat metabolizması bozuklukları (metilen tetrahidrofolat redüktaz, metiyonin sentaz redüktaz, glutamat formiminotransferaz eksikliği) ve serebral folat eksikliğidir.

Tanı

- Folik asit eksikliği anemisi tanısı, makrositozla beraber serum/eritrosit folat düzeylerinin düşük olduğunun

Eksikliği;

- DNA sentezi bozulması sonucu kan ve epitel hücrelerinde değişiklikler
- Megaloblastik anemi ve nötrofillerde hipersegmentasyon
- Nonhematolojik bulgular; Glossit, huzursuzluk ve anemi ile ilişkili olmayan büyüme geriliği
- Gebede eksikse; nöral tüp defektleri, otizm (?)
- Herediter folat malabsorbsiyonu, hayatın 1-3. ayından itibaren rekürren veya kronik ishal, büyüme geriliği, oral ülserasyonlar, nörolojik bozulma, megaloblastik anemi ve opurtunistik enfeksiyonlara neden olur.
- Serebral folat eksikliği ise, hayatın 4-6. ayından itibaren irritabilite, mikrosefali, gelişimsel gerilik, serebellar ataksi, piramidal traktus bulguları, koreatetoz, ballismus, konvulsiyonlar ve optik atrofiye bağlı körlük ile giden bir tablodur. Serebral folat eksikliğinde BOS 5-metil tetrahidrofolat düzeyleri düşük iken, plazma ve eritrosit folat düzeyleri normaldir.
- Folik asit eksikliği, B12 eksikliğinden farklı olarak nörolojik defisit yapmaz.

Tedavi

- 0.5-1.0 mg/gün 3-4 hafta oral veya parenteral
- Tüm gebe kadınlar; 0,4-0,8 mg/gün prekonsepsiyonel 4.haftadan itibaren kullanmalıdır. Anne risk grubunda ise doz 4 mg/gün olmalıdır.

Temel Bilimler 44. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 118

Kobalamin (B12 vitamini)

Lipid ve karbonhidrat metabolizmasında önemli bir reaksiyon olan metilmalonil-CoA'nın süksinil CoA'ya izomerizasyonunda kofaktör olarak görev yapar. Dolaşımdaki B12 vitaminin bir başka formu olan metilkobalamin, homosisteinin metiyonine dönüşümünde metil grupların transferinde önemlidir. Bu reaksiyon kofaktör olarak folata da ihtiyaç duyar ve protein ve nükleik asit sentezinde önemlidir.

- Hematopoez, SSS myelinizasyonu ve mental ve psikomotor gelişim için önemlidir.
- Kaynaklar; Et, yumurta, süt, peynir, balık
- Asit ortam, yüksek ısı ve ışık, vitaminin bozulmasına neden olur.
- Sıkı vejeteryan diyet uygulayanlarda eksikliği sık görülür.
- Malabsorbsiyonlar, Helicobacter pylori enfeksiyonları, otoimmün atrofik gastrit (Pernisiyöz anemi) eksiklik nedenidir.
- Proton pompa inhibitörleri veya H2 rsp antagonistleri de eksiklik riskini artırır.
- Herediter intrinsik faktör eksikliği ve Imerslund-Grasbeck hastalıkları da eksikliğine yol açar.

Eksikliği;

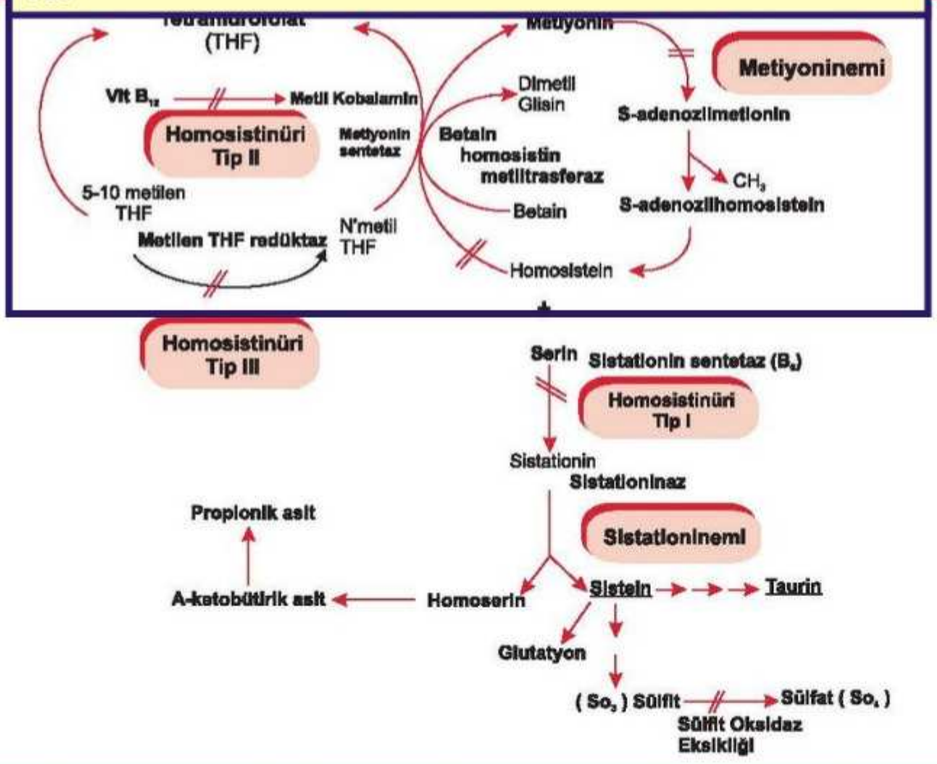
- Megaloblastik anemi, lökosit ve trombosit sayısında azalma, retikülositopeni, periferik yaymada makrositoz, lökosit çekirdeklerinde hipersegmentasyon, anizositoz, poikilositoz
- Spinal kordun posteriyor ve lateral kordonları tutulumu ile karakterize "Subakut kombine dejenerasyon" ve buna bağlı olarak sinir iletim hızında azalma, his ve kuvvet kaybı, ekstrapramidal tipte istem dışı hareketler, demans, koma ve ölüm görülebilir.
- Halsizlik, yorgunluk, irritabilite, hipotoni, gelişme geriliği, istemsiz hareketler, paresteziler ve periferik nörit görülür.
- Avuç içi ve kıvrımlarda hiperpigmentasyon
- Gebelide eksikse; Nöral tüp defekti
- Eksikliğinde metilmalonik asidüri olur.

Tanı: Klinik, düzeyinin ölçülmesi, periferik yayma bulguları

devamı →

Bir **spot** kutucuğu…
TUS'ta çıkacağını
hissetmişiz demek ki…

Temel Bilimler 44. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 467



Homosistinüri:

Homosistinüri Tip-I (Klasik homosistinüri):

- **Sistatiyonin β-sentaz eksik**tir. Otozomal resesif geçer. Metiyonin metabolizmasının **en sık** görülen hastalığıdır.
- **Sistatiyon sentazın kofaktörü piridoksindir (B6).**
- **Homosistein sistatiyonine dönüşemez. Homosistin birikimi kollajenin çapraz bağlanma sürecini bozar. Kollajen doku hastalıklarını taklit eden metabolik hastalıktır.**
- Bebekler doğumda normaldir. **3-10 yaşları arasında bulgular başlar.**

Göz bulguları:

- Oküler lens subluksasyonu (ilk bulgu)
- Glokom
- Katarakt
- Miyopi, astigmatism
- Spontan retina dekolmanı

MSS bulguları:

- Mental retardasyon
- Psikolojik bozukluklar

İskelet anomalileri:

- Geç çocukluk döneminde **Marfan sendromuna benzer.** Uzun ekstremiteler, ince ve uzun vücut yapısı, araknodaktili gelişir. Skolyoz, pektus ekscavatum/carinatum, pes cavus, genu valgum, yüksek damak ve kalabalık dişler sık görülen bulgulardır.

Vasküler anomaliler:

- Damar intimaları bozuktur ve trombositler kolayca damar endoteline yapışır. **Venöz tromboz bu hastalarda ölümün en sık nedenidir**.
- Cerrahi müdahaleler sonrası tromboemboli riski artar.

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

Referansımızdaki **teori**, soruyu nasıl **kolaylıkla** öyle değil mi?

Tanı:

- Vücut sıvılarında **homosistin ve metiyonin düzeylerinin yüksek** ve **sistin düzeylerinin düşük** saptanması ile tanı konulur.
- İdrarda **Na-nitroprussit testi** ile siklamen renginin görülmesi tanıda yardımcıdır.

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

Temel Bilimler 44. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 468

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** (metyonin sentaz inhibisyonu yapar) kullanımı bu hastalarda nörolojik kötüleşme ve ölüme neden olabilir.

Tedavi: Folik asit, metiyonin, B6, B12, betain kullanılır.

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.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Abetalipoproteinemi tanısı alan bir hastada aşağıdaki vitaminlerden hangisinin eksikliğinin görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) B1 vitamini
B) B5 vitamini
C) B6 vitamini
D) D vitamini
E) E vitamini

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

SEKONDER HİPERLİPİDEMİLER

- ✓ Diyabet,
- ✓ Hipotiroidi,
- ✓ Kronik böbrek yetmezliği,
- ✓ Nefrotik sendrom ve
- ✓ Safra yolunda tıkanıklıkları gibi hastalıklara sekonder olarak gelişebilir.
- ✓ β-blokerler ve tiazid diüretikleri,
- ✓ Oral kontraseptifler ve

Temel Bilimler 45. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 119

HİPOLİPOPROTEİNEMİLER

- ✓ **Abetalipoproteinemi (Bassen-Kornzweig sendromu, akantositoz);**
  - **Mikrozomal TAG transfer protein** eksiktir.
  - **Apo B** içeren lipoproteinler yoktur.
  - Plazmada kolesterol, trigliserid düzeyleri çok düşük, **VLDL** ve **şilomikronlar** azalır.
  - **Steatore (yağda eriyen vitaminler emilemez)**
  - **Nörolojik bozukluklar:** ataksi, nistagmus, inkontinans, retinitis pigmentosa gibi bulgular gözlenir.
  - E vitamini çok düşüktür.
  - **Tedavi→yüksek doz E vitamini** verilir ve **kısa** ve **orta zincirli yağ asitleri verilir.**
- ✓ **Analfalipoproteinemi (Tangier hastalığı);**
  - Homozigotlarda plazmada **HDL yoktur.**
  - **ABC-A1 mutasyonu** vardır.
  - **Kolesterol esterleri RES'de birikir.**
  - **Portakal renkli tonsiller hiperplazi gözlenir.**
  - **Rektal mukoza portakal renklidir.**
  - Tekrarlayan periferik nöropati, splenomegali ve korneal infiltrasyon vardır.
  - Prognoz genel olarak iyidir.
- ✓ **Apo A-1 eksikliği (A-1 Milano) hastalığı:**
  - HDL düşük ancak koroner arter hastalığı riski artmaz.
- ✓ **Balık gözü hastalığı:**
  - **LCAT'ın kısmi eksikliği**nden kaynaklanır.
  - HDL normalin %10'una kadar azalmıştır.
  - Şiddetli korneal opasite ortaya çıkar.
  - Tangier hastalığından farklı olarak tonsillerde ve diğer retikuloendotelyal dokularda kolesterol depolanmaz.
  - HDL azalmış fakat apolipoproteinleri normaldir.

ABETALİPOPROTEİNEMİ (HEREDİTER AKANTOSİTOZ)

- Doğumdan itibaren **şiddetli yağ malabsorbsiyonu**, geç çocukluk ve adölesan dönemde ise **spinoserebellar dejenerasyon** ve **retinitis pigmentoza** ile karakterize, OR geçişli bir lipoprotein metabolizma hastalığıdır.

Temel Bilimler 45. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 146

- poproteinler ve şilomikronun oluşum ve salınımından sorumlu e defekt olmasıdır. Bu mutasyon sonrasında hastalarda yağ E, K) emilim problemi ortaya çıkmaktadır.
- **Özellikle E vitamini eksikliği belirgindir.**

Klinik bulgular

- Çocuklarda hayatın ilk yıllarında **büyüme geriliği** ortaya çıkarken, **açık renkli, pis kokulu ve bol miktarda dışkılama** vardır. Abdominal distansiyon ve E vitamini eksikliğine bağlı ortaya çıkan **periferik nöropati**ye bağlı olarak derin tendon refleksleri kaybolmuştur. Entellektüel gelişim yavaştır.
- Yaklaşık 10 yaşından sonra intestinal bulguların şiddeti azalırken, eğer E vitamini desteği yapılmaz ise spinal kordun posterior kolonu, serebellum ve bazal ganglionların etkilenmesine bağlı **ataksi** gelişir, pozisyon ve vibrasyon duyuları kaybolurken, intansiyonel tremorlar ortaya çıkar. Bazı vakalarda steatoreye bağlı Ca kaybı ve D vitamini yetersizliği nedeniyle raşitizm de görülebilir.
- Yine yeterli E vitamini desteği verilmezse, adölesan dönemden itibaren atipik **retinitis pigmentosa** gelişir.
- Tanı esas olarak periferik yaymada **akantositlerin görülmesi** ve **serum kolesterol ve trigliserit düzeylerinin çok düşük olduğunun saptanması** ile konur.
- **Serumda şilomikron, düşük ve çok düşük dansiteli lipoproteinler yok denecek kadar azalmıştır.**
- **Lipid elektroforezinde VLDL, LDL ve şilomikron bandları görülmez.**
- Duedonal mukoza biyopsisinde villöz hücrelerde belirgin trigliserit depolanması görülür.

Tedavi

- Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. **Yüksek dozlarda A, D, E, K vitaminleri verilmelidir.** E vitamini desteği nörolojik ve retinal dejenerasyonu durdurur. Uzun zincirli yağ asitlerinin alımının kısıtlanması intestinal semptomları azaltabilir. Yağ alımında **orta zincirli yağ asitleri** tercih edilmelidir.

  Homozigot hipobetalipoproteinemide abetalipoproteinemi ile benzer klinik gösterebilir. Fakat hipobetalipoproteinemide abetalipoproteineminin aksine otozomal dominant geçer ve biyopside enterositlerde büyük lipid vakuolleri bulunur. Abetalipoproteinemide enterositlerdeki vakuoller küçüktür.

KISA BAĞIRSAK SENDROMU

- İnce bağırsağın konjenital malformasyonları ya da cerrahi rezeksiyonu sonrasında ortaya çıkar.
- İnce bağırsağın %50'sinden fazlasının kaybıdır.
- Sıvı ve elektrolit kayıplarına dikkat etmek gerekir. Paranteral nutrisyonla hastanın sıvı elektrolit desteği ile birlikte beslenme desteği verilir.
- Vitamin ve mineral eksiklikleri ve komplikasyonları açısından takip edilir ve vitamin destekleri verilir.
- Satral kateter enfeksiyonları, hepatik kolestaz-siroz, safra taşları, böbrek taşları (hiperoksalüri nedeniyle), venöz tromboza yatkınlık (hiperhomosisteinemi nedeniyle), kanlı ishal, bakteriyel overgrowth gibi komplikasyonlar görülebilir.

Kısa bağırsak sendromu nedenleri

- Konjenital kısa bağırsak sendromu
- Multiple atreziler
- Gastroşizis
- Nekrotizan enterokolit
- Malrotasyonun eşlik ettiği veya etmediği volvulus
- Uzun segment Hirschprung hastalığı
- Mekonyum peritoniti
- Crohn hastalığı
- Travma

EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİ

- **Kistik fibrozis**, ekzokrin pankreas yetmezliğine **en sık neden olan konjenital hastalıktır.** Nadir olmasına rağmen 2. en sık neden **Shwachman-Diamond sendromudur**.
- **Ekzokrin pankreas yetmezliği yapan diğer nadir nedenler ise;** Johanson-Blizzard sendromu (şiddetli steatore, ala nazi aplazisi, sağırlık, hipotiroidizm, kafa derisi defektleri), Pearson kemik iliği sendromu (sideroblastik anemi, değişken derecelerde nötropeni, trombositopeni) ve izole pankreatik enzim (lipaz-kolipaz, tripsinojen, amilaz) eksiklikleridir.
- Proksimal ince bağırsakta üretilen ve tripsinojen-tripsin dönüşümünden sorumlu olan enzim olan enterokinaz, klinik olarak ekzokrin pankreas yetmezliği bulguları verir. **Otoimmün poliendokrinopati sendromu Tip-1** de (kronik mukokutanöz kandidiyazis, paratiroid bez, adrenal korteks, pankreatik beta hücre, gonadal, gastrik pariyetal hücre ve tiroid bezi yetmezliği) pankreatik yetmezlik ve steatore eşlik edebilir.

Bu sorunun geleceğini biliyorduk, özellikle dikkat çekmek için **BOLD** yazdık.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. Aşağıdakilerden hangisi kükürt içeren non-polar bir amino asittir?

A) Asparajin
B) Metionin
C) Histidin
D) Prolin
E) Sistein

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

Amino Asit	Özellikleri

Temel Bilimler 46. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 142

KÜKÜRTLÜ

Yan zincirlerinde sülfür atomları içerenler

Sistein	Cys [C]	$CH_2(SH)-CH(NH_3^+)-COO^-$	1.9	10.8	8.3
Metionin	Met [M]	$CH_2(S-CH_3)-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$	2.1	9.3	

Metiyonin	✓ Protein sentezini başlatır. ✓ Tek kodonludur (AUG). ✓ ATP'nin adenozil kısmını almasıyla genel metil verici olan S-adenozil metiyonin sentezlenir. ✓ Karnitinin yapısına katılır (Lizin, Metiyonin). ✓ Nonpolar-hidrofobiktir.
Sistein	✓ Yan zinciri birçok enzimin aktif bölgesinin önemli bir parçası olan sülfidril (- SH) grubu taşır. ✓ Taurinin kaynağıdır. ✓ Glutatyonun yapısına katılır (Glutamat - Sistein - Glisin). ✓ Tioalkol grubu içerir. ✓ Polar-hidrofiliktir.

HİDROKSİLLİ (Polar-hidrofilik)

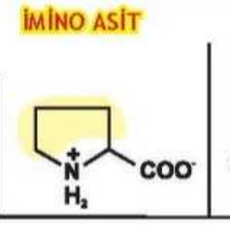
Yan zincirlerinde hidroksil (OH) grupları içerenler

Serin	Ser	$CH_2(OH)-CH(NH_3^+)-COO^-$	2.2	9.2
Treonin	Thr	Etanol grubu: $CH_3-CH(OH)-CH(NH_3^+)-COO^-$	2.1	9.1
Tirozin	Tyr	Bir sonraki sayfada		

Serin	✓ Primer alkol grubu taşır. ✓ Protein yapısında fosforlanan en önemli amino asittir. ✓ Polar hidroksil yan zinciri birçok enzimin aktif bölgesini oluşturur. ✓ Treonin ile birlikte O-glikozit bağ yapısına katılır.
Treonin	✓ Sekonder alkol grubu taşır. ✓ Protein yapısında fosforlanan bir amino asittir. ✓ Transaminasyona uğramayan amino asitlerdendir (Lizin, Treonin, Prolin). ✓ İki asimetrik karbon atomu taşır.
Tirozin	✓ Polar hidroksil grup taşır. ✓ Fosforlanır. ✓ Glikojen sentezinde glikojenin proteininin yapısında ilk glukozun alıcısıdır. ✓ Hem aromatik hem hidroksilli amino asittir.

İMİNO ASİT

İmino asitler

Prolin	Pro		2.0	10.6

Prolin	✓ İmino grubu taşır. ✓ Ninhidrin ile sarı renk meydana getirir. ✓ Protein zincirlerinin kıvrılmasına yol açar. ✓ Transaminasyona uğramayan amino asitlerdendir (Lizin, Treonin, Prolin).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde hafif atrofi görülen 60 yaşındaki erkek hastanın elektroensefalografisinde periyodik keskin dalga kompleksleri görülüyor. Beyin biyopsisinde; kortekste inflamatuvar değişiklik olmaksızın masif nöron kaybı, vakuoler (spongiform) değişiklik saptanıyor.
Bu tabloya neden olabilecek <u>en olası</u> etken göz önünde bulundurulduğunda, hastanın biyopsisi sırasında kullanılan malzemelerin sterilizasyonu için aşağıdaki uygulamalardan hangisi <u>en uygundur</u>?

A) Formaldehit ve kuru isi
B) Etilen oksit ve iyonize ışınlar
C) Glutaraldehit ve formaldehit
D) İyonize ışınlar ve NaOH
E) NaOH ve buhar basınçlı sterilizasyon

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.)

Kritik olmayan alet/malzemeler

☑ "Kritik olmayan" alet/malzemeler, **bütünlüğü bozulmamış ciltle** temas eden alet/ malzemelerdir (**ördek/ sürgü, tansiyon aleti** manşonu, yatak kenarları, koltuk değnekleri, hasta odasındaki yemek masası ve mobilyalar, yerler, vb.). Bu gruptaki alet/malzemelerin temiz olması yeterlidir. Sadece vücut sıvı/salgıları ile kirlenme meydana geldiğinde düşük düzey dezenfektanlarla dezenfeksiyon yapılmalıdır.

DEZENFEKTANLARIN ETKİ MEKANİZMASI

Bazı dezenfektan, antiseptik ve sterilizan maddelerin etki mekanizmaları	
SİTOPLAZMİK MEMBRANA ETKİLİLER	
GRUP	ÖRNEK
Deterjanlar (sürfaktanlar)	Katyonik: Benzalkonyum klorür Anyonik: Sabunlar
Fenollü bileşikler	Fenol Krezol Hekzaklorofen Klorheksidin (biguanid türevi)
Organik eriticiler	Eter %70 etil alkol Kloroform
PROTEİN DENATÜRE EDİCİLER	
Asitler	Hidroklorik asit (HCl; hipoklorit ürünü) Sülfürik asit (H_2SO_4) Organik asitler
Alkiller	Sodyum hidroksit (NaOH) Potasyum hidroksit (KOH)
ENZİM İŞLEVLERİNİ BOZANLAR	
Ağır metaller	Gümüş, Bakır, Arsenik, Civa
Oksidan maddeler	Hidrojen peroksit (H_2O_2) Potasyum permanganat ($KMnO_4$) Ozon (O_3) Klor vericiler Brom İyot Kireç
Alkilleyiciler	Etilen oksit, Formaldehit, Beta propiyolakton, Glutaraldehit
NÜKLEİK ASİTLERE ETKİLİLER	
Boyalar (besiyerleri için)	Malaşit yeşili Brillant yeşili Kristal viyole

Temel Bilimler 48. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 038

MİKROORGANİZMALARIN DEZENFEKTAN DUYARLILIKLARI

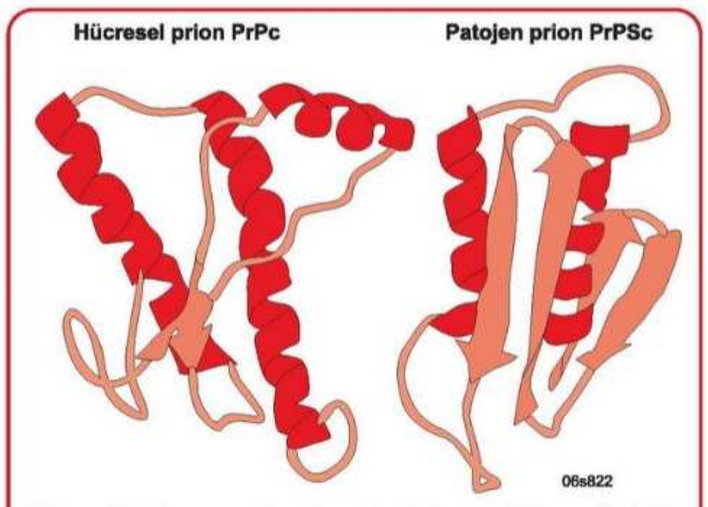
- **Prionlar dezenfektanlara en dirençli** yapılardır. Kontamine tıbbi aletlerin priondan arındırılması için **en az bir saat 1 N NaOH** veya **sodyum hipokloritte bekletilmesi** ve **sonra bir saat otoklav sterilizasyonundan** geçirilmesi gerekir.
- Spor yapısı ve **mikobakteriler** sırasıyla dezenfektanlara **en dirençli** bakterilerdir.
- **Pseudomonas aeruginosa** dezenfektanlara yüksek oranda direnci nedeniyle enfeksiyonlara neden olabilen, **dezenfektanlar içinde çoğalarak** salgınlar oluşturabilen bir bakteri olarak önem taşımaktadır.
- **HIV, HBV** gibi virüsler ise zarflı oldukları için **kolaylıkla** dezenfektanlarla **inaktive** olurlar. En çok **çamaşır suyu** (1/10 -1/100 dilüe edilmiş) kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

- İnsan prion hastalıkları sterilize edilmeyen **beyin elektrodları** ve diğer cerrahi aletler, **kornea transplantasyonu**, insan dokularından hazırlanan büyüme hormonu ve gonadotropin, enfekte **dokunun yenilmesi** ile bulaşabilmektedir. **Sendromlar kalıtsal olabilir.**

SELLÜLER PRİONLAR (PRP^{C})

- İnsanda, 20. kromozomun kısa kolundaki PRNP geni tarafından kodlanırlar.
- İnsanların sinir hücrelerinde, özellikle beyin ve serebellumda, hücre yüzeyinde bulunurlar.
- Helikal, yumuşak **amiloid** proteinlerdir. Çok sayıda **alfa sarmal,** az oranda düzleşmiş kısımlar (beta yapraklar) içerirler.
- Kas ve sinapslardaki repolarizasyon eyleminin sürdürülmesinde, uyku düzenlenmesinde, hormonal etkinliklerde ve beyinde bakır bağlanmasını sağlayarak, antioksidanlara benzer etki ile yaşa bağımlı bunamanın önlenmesinde rol oynarlar.



"Normalde insanın nöronlarında bulunan **PrP^{c}** çoğunlukla alfa helikal yapıdadır ve yıpranınca proteazlarca kolaylıkla parçalanarak birikmesi önlenir. **PrP^{Sc}"** ise yoğun olarak **beta** yaprak içerir; **proteazlara dirençli** olduğu için birikir ve spongioform ensefalopatilere neden olur."

Prion yapısı

- Biyolojik **ömrünü tamamladıktan sonra** siyalik asitlerini kaybederler; proteazlarca kolayca **parçalanırlar, ortamdan uzaklaştırılırlar.**
- **Tüm insanlarda aynı** moleküler yapıdadırlar; **immünojenitesinden söz edilemez;** antikor ya da sitokin sentezini uyarmazlar.

PATOJEN PRİONLAR (SCRAPİE PRION PROTEİNLERİ, PRP^{SC})

- PrP^{c} ile **aynı amino asit** dizilimindedirler.

Temel Bilimler 48. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 312

- **Direnç özellikleri:** Prionlar nükleaz, proteaz, ısı ve dezenfektanlara dirençlidirler. Formaldehid sterilizasyon ve iyonize radyasyondan etkilenmezler. Kontamine tıbbi aletlerin priondan arındırılması için en az bir saat **1 N NaOH** içinde bekletilmesi ve sonra **bir saat otoklav** sterilizasyonundan geçirilmesi gerekir.
- Creutzfeldt-Jakob hastalığının **en sık (%85)** karşılaşılan formu sporadik CJH'dır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, beyindeki PrP^{c}'lerin spontan olarak PrP^{Sc}'ye dönüşümü söz konusudur.



Kuru hastalığı

Prionların insanda yaptığı başlıca klinik tablolar:

- Creutzfeldt-Jakob **(en sık)**
- Kuru
- Fatal familyal insomnia
- Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı

Prionların hayvanda yaptığı başlıca klinik tablolar:

- Scrapie
- Sığırların süngerimsi beyin hastalığı (BSE; Deli dana hastalığı)

Sellüler ve patojen prionlar arasındaki farklar

	Sellüler (PrPc)	Patojen (PrPSc)
Şekil	Çoğunlukla helikal (**α sarmal**) yapıdadır.	Fazlaca düz (**ß yaprak**) bölgeler içerir.
Yapı	**Yumuşak** amiloid	**Sert** amiloid
İnsan proteazlarına	**Duyarlı**	**Dirençli**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 49

49. Dışkı kültüründe *Escherichia coli* O157:H7 saptanması için gereken <u>en uygun</u> özel besiyeri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hektoen enterik agar
B) Sorbitol MacConkey agar
C) Koyun kanalı agar
D) Tiyosülfat sitrat safra tuzlu sükroz (TCBS) agar
E) Skirrow agar

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

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	Tuzlu - mannitollu agar. Yüksek tuz yoğunluğu ve mannitolu kullanabilme özelliği ile **S. aureus** için seçici besiyeridir.
MacConkey agar / EMB besiyeri	**Gram negatif bakteriler için seçici, laktozu fermente eden türler için ayırt ettirici özelliktedir. E. coli EMB'de yeşil metalik parlaklıkta koloniler yapar.**
Sorbitollü MacConkey	**EHEC** için seçici ve ayırt edici besiyeridir.
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.
TCBS besiyeri (Tiosülfat Citrat Bile Sucrose)	Patojen **vibriolar** için uygun besiyeridir. V. cholerae tipik sarı koloniler oluşturur.
SS agar	**Salmonella** ve **Shigella** cinsi bakterileri dışkıdan ayırmada kullanılır.
Selenit agar	**Salmonella** cinsi bakterilerin dışkıdan ayrılmasında kullanılır.
TSİ (Tri sugar Iron agar)	Gram negatif çomakların ayrımında 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.
Amies, Stuart, Cary-Blair (dışkı örneği) besiyerleri	Klinik örneklerin toplanması, taşınması ve korunması amacı ile kullanılır.

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 018

Enterohemorajik Escherichia coli (EHEC, STEC, VTEC, Kolon)

- Az pişmiş **sığır eti**, salata, ıspanak ve süt gibi besinlerle bulaşır.
- Özellikle iyi pişmemiş etlerle **(hamburger)** oluşan olgular ve salgınlar sıktır.
- **Verositotoksin (Shiga-like toksin, Shiga toksin)** oluşturur. Sitotoksik etkilidir.
- **Toksin** üretimi **lizojenik faj** kontrolündedir.
- Bağırsak ve böbrek hücrelerinde **Gb3** (globotriasilseramid) reseptörlerine bağlanır.
- **Kanlı-sulu ishal** oluşturur.

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 089

- HÜS'de şekil bozukluğu gelişen eritrositlere **şistosit** denir. Şistositler parçalanarak immün olmayan **mikroanjiyopatik hemolitik anemiye** neden olur. HÜS'de ayrıca **böbrek yetmezliği, hematüri, hipertansiyon trombositopeni** görülür.
- Laboratuvarda, hücre kültürlerine toksik etki, serolojik tanımlama ya da **sorbitollü MacConkey besiyerinde sorbitolü fermentlememeleriyle** belirlenebilirler.
- **Ko-trimoksazol** ve **siprofloksasin** başta olmak üzere antibiyotiklerin etkisiyle ölen bakterilerden daha çok toksin açığa çıkar. Bu nedenle **antibiyotik** kullanımı **kontrendikedir.**
- Tedavide **Eculizumab** (monoklonal antikor) ve destek tedavisi verilir.

KLİNİK KORELASYON

Katı dışkıdan parazit kisti ve yumurtası haricinde tetkik yapılmaz.
İshalin başlangıcından itibaren 6. günden sonra EHEC testi yapılmaz.

E. coli'nin sebep olduğu gastroenteritler

Mikroorganizma	Etki bölgesi	Hastalık	Patogenez
ETEC	İnce bağırsak	**Turist diyaresi,** gelişmekte olan ülkelerde infant diyaresi; **Sulu diyare,** bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı, hafif ateş	Plazmit aracılı (ısıya dayanıklı) stabil veya (ısıya duyarlı) labil toksinleri ile sıvı ve elektrolik hipersekresyonunu stimule eder.
EPEC	İnce bağırsak	Gelişmekte olan ülkelerde **infant diyaresi**, ateş, bulantı, kusma, kansız dışkılama	Plazmit kontrolünde, normal villus yapısının destrüksiyonu sonucu malabsorbsiyon ve diyare
EIEC	**Kalın bağırsak**	Gelişmekte olan ülkelerde hastalık yapar. Ateş, kramp tarzında karın ağrısı, sulu diyare; dizanteriye ilerleyebilir, kanlı dışkı	Plazmit aracılı invazyon ve kolon epitel hücrelerinin destrüksiyonu
EHEC	**Kalın bağırsak**	Sulu diyareyi takip eden, gross kanlı diyareyi eşlik eden ciddi abdominal krampların bulunduğu hemorojik kolit. Ateş subfebril veya yok. Hemolitik üremik sendroma **(HÜS)** ilerleyebilir.	**Sitotoksik Shiga toksin** (stx-1, stx-2) ile protein sentezini bozar; (A/E histopatoloji) intestinal mikrovillusların destrüksiyonu sonucu absorbsiyonunun azalması.
EAEC	İnce bağırsak	Gelişmekte olan ülkelerde infant diyaresi, kusma ile birlikte persistan sulu diyare, dehidratasyon, hafif ateş	Plazmit aracılı aggregative adheransı, mikrovilluslarda küntleşme, mononükleer infiltrasyon ve hemoroji; sıvı absorbsiyonunda azalma

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. Aşağıdaki patojenlerden hangisinin insandan insana bulaşması <u>en az olasıdır</u>?

A) Treponema pallidum
B) Neisseria gonorrhoeae
C) Mycobacterium tuberculosis
D) Chlamydia trachomatis
E) Francisella tularensis

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

Korunma

➢ İnsan aşısı yoktur. Brucella abortus RB51 kökeni ile **hayvanların aşılanması,** insanlara bulaşmayı önler. Pastörize edilmiş süt ve süt ürünleri tüketilmeli, mezbaha ve laboratuvarda koruyucu giysiler giyilmelidir.

Temel Bilimler 50. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 109

FRANCISELLA TULARENSIS

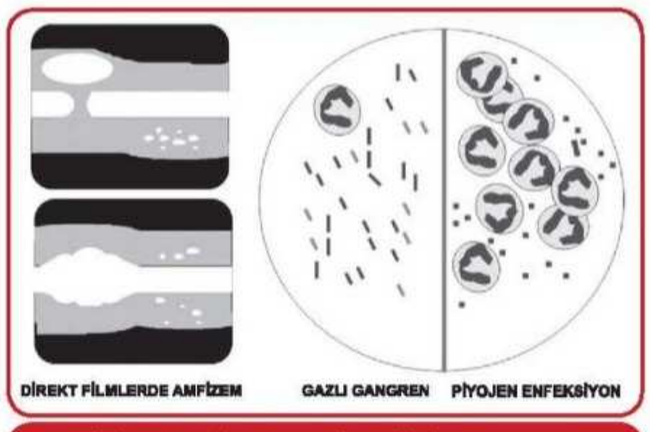
- Etken Gram ile zayıf boyanan, küçük, gram negatif **kapsüllü kokobasil** morfolojisinde bir bakteridir. Kapsülü bol miktarda lipid içerir. A ve B olmak üzere iki biyotipi bulunur. A tipi daha virülandır ve en çok ABD'de görülür. B tipinin virülansı daha düşüktür; Avrupada ve ülkemizde görülür. **A tipi tavşanlarla** ilişkilendirilirken, **B tipi kemirgen** ve **su kaynaklarında** bulunur.
- **Tularemi** "avcı hastalığı" olarak da isimlendirilen bir **zoonoz**dur.
- Bakteri **kemirgenlerle direkt temas, kenelerin sokması** ve bizim ülkemizde daha çok **kontamine su** ile bulaşır. **Laboratuvarda** çalışırken veya **biyoterörizm** sonucu inhalasyonla bulaşabilir. **İnsandan insana geçiş yoktur.**
- Bakterinin ciltten giriş yerinde ülser oluşur. Sonrasında RES hücrelerine yerleşir ve **granülomlar**, **kazeifikasyon** nekrozu oluşur. Semptomların nedeni endotoksindir, **ekzotoksini yoktur.**
- **Biyoterörizmde** kullanma riski nedeniyle **A kategorisinde** yer alan etkenlerdir.
- Virülansından **hücre içinde** yaşayabilme yeteneği sorumludur. Bakteri, **fagozom kesesini eriterek fagozom-lizozom füzyonundan kaçınabilme** ve sitoplazmaya geçebilme yeteneğine sahiptir. Dolayısıyla **makrofaj**, nötrofil ve epitel hücrelerinin sitoplazmalarında üreyebilen **intrasellüler** bir bakteridir**. Tüberküloz gibi makrofajları** enfekte eder, **granülom** ve **kazeifikasyon** nekrozu oluşturur.
- Bakterinin vücuda girdiği yerde 3-5 günlük kuluçka dönemi sonrası lezyonlar oluşur.
- Tulareminin 6 klinik formu vardır.
  - ➢ **Ülseroglandüler** form **en sık** (% 75-85) görülen klinik tablodur. Etkenin giriş yerinde **ağrılı ülserasyon** ve **ağrılı bölgesel LAP** görülür.
  - ➢ **Orofaringeal** form etkenin suyla ya da gıdalarla alınmasıyla bulaşır. Bizim ülkemizde en sık görülen form budur. **Kriptik tonsillit** bulgularıyla seyreder ancak **betalaktam tedavisine yanıt alınmaz.** Hastalığın başlangıcında **A grubu streptokok farenjiti** ile, ilerleyen dönemlerde ise **tüberküloz lenfadenitle** karışır.
  - ➢ **Glandüler** formda ülserasyon olmaksızın bir veya birkaç LAP görülür.
  - ➢ **Okülоglandüler tularemi e**nfekte materyalin konjoktivaya sıçraması veya enfekte ellerle göze dokunulması sonucu gelişir. **Ağrılı konjunktiv**it ve **peraurikuler ağrılı LAP** vardır.



Tularemi klinik görünüm

  - ➢ **Tifoidal** tularemi mortal seyirlidir. Bakteriyemi ve hipotansiyon olur. **LAP** nadirdir. **Abdominal semptom**lar belirgin olursa **abdominal tularemi** denir.
  - ➢ **Pnömonik** tularemide bakteri akciğere **hematojen** yolla ya da **inhalasyonla (laboratuvar** veya **biyoterörizm)** ulaşır**.**
  - ➢ Tüm formlarda **hematojen yolla menenjit** gelişebilir.
- Çikolata agar veya sistein eklenmiş kanlı agarda **(Francis besiyeri)** üretilebilir. Çok bulaşıcıdır; kültür **biyogüvenlik seviyesi 3** laboratuvarda yapılmalıdır. Geç ürediği için 1 hafta bekletilir. Laboratuvar güvenliği için bilgilendirme yapılmalıdır.
- En sık kullanılan tanı yöntemi serolojidir. **Mikrohemaglutinasyon** testinde **1/160** veya **4 kat** artış ile tanı konur.
- Tedavide **streptomisin** veya **gentamisin** kullanılır. Menenjitte ilave olarak –BOS'a geçişi çok yüksek olduğu için - **kloramfenikol** ile ikili verilirler. Risk grubundaki insanlara yönelik **attenüe canlı aşısı** mevcuttur.

- Kuluçka süresi 1-4 gündür. **Yara yerinde şiddetli ağrı** ile başlayabilir. Yaranın önce çevresinde, geç kalınırsa komşu organ ve yapılarda koyu kahverengi veya siyah renkli, çok kötü kokulu nekrotik bölgeler gelişir. Çevre dokularda ve özellikle de kas içinde, iki yönlü filmlerde radyolojik olarak da belirlenebilen (çok önemli bulgu) **gaz birikimine** tanık olunur. Palpasyonla **krepitasyon** alınması tipiktir.
- Bakteri çoğaldıkça daha çok gaz oluşur, böylece dokunun kanlanması progressif olarak bozulur. Bu durumda **kompartman sendromuna** ilerleyebilir. Yara içinde aerop bakteriler de mevcut ise hastalık daha hızlı ilerler. Ciddi ve hızlı hemolize bağlı solgunluk, yüksek ateş olmaksızın **taşikardi, sarılık** ve genel durum bozukluğu gelişir.
- **Tanı**, öncelikle klinik bulgularla koyulur. Yara salgılarından hazırlanan preparatlarda gram pozitif, bazen sporlu, çoğunlukla sporsuz bakteriler görülür. Bu özellikteki salgıda **olması gerekenden çok daha az sayıda lökosit** belirlenmesi anlamlıdır (Şekil-38).



Şekil-38: Gazlı gangrende acil laboratuvar tanı

- **Tedavide** ilk amaç, mikroorganizmanın ve üreme ortamlarının, cerrahi debridman ve irrigasyon yapılarak yok edilmesidir. Nekrotik dokular **genişçe eksize edilir**. **Penisilin** seçilecek ilk ilaçtır, tek olarak veya **klindamisin** ile kombine edilerek verilmelidir. Klindamisin toksin yapımını süpresse eder. **Hiperbarik oksijen** uygulaması ile de başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir.

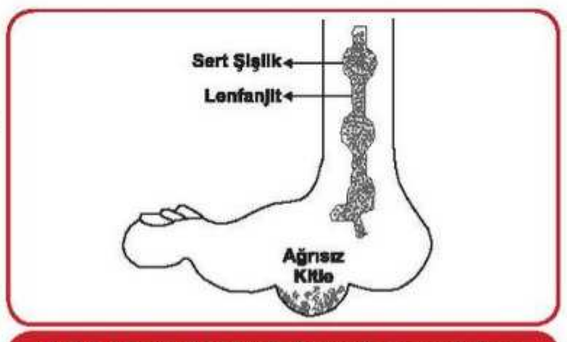
Temel Bilimler 50. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 524

Tularemi:

- Etkeni, zorunlu aerop, hareketsiz, gram negatif bir kokobasil olan *Francisella tularensis*'tir.
- Hayvanlar, özellikle de **yaban tavşanları** gibi kemiriciler arasında artropodlarla yayılır. Çok bulaşıcıdır. Tularemi bir **zoonozdur**. İnsanlara enfekte hayvanların kirlettiği besinlerle, direkt kontakt ile, **vektör kenelerle** veya inhalasyon yolu ile bulaşır. Laboratuvarlardaki çalışmalarda **biyogüvenlik düzeyi 3** olan kabinler kullanılır **İnsandan insana bulaş gösterilememiştir**.
- Kuluçka süresi 1-21 gün arasında değişir.
  - **Ülseroglandüler hastalık: En sık karşılaşılan** (>%50) klinik formdur. **Lenfadenopati** ve **yüksek ateş** en sık semptomlardır. Apse formasyonu, genelde ellerden bulaştığı için aksiller LAP gelişimi ve fistülleşme görülür. **Tularemi 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 bölgesel süpüratif lenfadenit eşlik eder.
  - **Atipik pnömoni:** A kategorisinde yer alan biyolojik silah ajanıdır.
  - **Gastrointestinal hastalık**
- Etkenin üretimi, aglütinasyon testleri, direkt floresan antikor testi, idrarda antijen testi ve EIA ile tanı koyulur.
- Bakteri penisiline ve birçok sefalosporine dirençlidir. **Gentamisin** seçilecek ilk ilaçtır. Erişkinlerde hafif tablolarda **doksisiklin** veya **siprofloksasin** de kullanılabilir.

Subkutanöz Mikozlar:

- **Lenfokutanöz sporotrikoz (çiçekçi hastalığı):**
  - Toprak ve çürümüş bitkilerin termal dimorfik bir mantarı olan *Sporothrix schenckii* tarafından oluşturulur. Travma sonucu toprak ve bitkilerden bulaşır. Bulaşın olduğu ekstremite bölgesinde **eritematöz subkutan nodüller** gelişir, ülserleşir.
  - Lenfatik yayılım sonucunda haftalar içerisinde ilk lezyona yakın bölgelerde yenileri oluşur. Gelişen **lenfanjit** sonucunda etkilenmiş olan **lenfatikler sert ve kalın bir trase oluştururlar** (Şekil-39). Bu trase boyunca yer yer **sert şişlikler** gelişir. Zamanla ülsere olabilirler. **Lezyonlar ağrısızdır.**



Şekil-39: Ayakta lenfo-kutanöz sporotrikoz

  - Miçelyal fazda hiflere **rozet şeklinde** tutunmuş konidya halinde görülürler. Doku incelemesinde, ise sarkoidozdaki ya da ömikotik miçetomdaki gibi **asteroid cisimcikler (Splendore-Hoeppli materyali)** görülür. Asıl tanı, enfekte doku ya da cerahatin **kültürü** yapılarak koyulur. Miçelyal fazda **septalı hif ve papatya, lezyonda ise puro görünümündedir**. Kültürden **ekzoantijen testi** de yapılabilir.
  - Tedavisinde **oral KI** kullanılır. Güvenli ve etkili diğer bir seçenek, itrakonazoldür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. Baş ağrısı, ateş, miyalji, karın ağrısı ve ishal şikâyetleri ile başvuran 28 yaşındaki kadın hastasının vücudunda güneş yanığına benzeyen eritematöz döküntüler olduğu görülüyor. Kan basıncı 75/55 mmHg ve karaciğer enzimleri yüksek olarak saptanıyor. Yaklaşık 12 saat boyunca vajinal tampon kullanım öyküsü olduğu öğreniliyor.
Aşağıdakilerden hangisinin bu tabloya yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Beta toksin
B) Hemolizin
C) Alfa toksin
D) PVL
E) TSST-1

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

☑ **Lökosidin (Panton- Valentin toksini):** **Nötrofil** ve **makrofajları eriterek ciddi, hızlı yayılan nekrotizan lezyonların oluşmasına neden olur. Por oluşturan** toksindir. Sıklıkla **toplum kaynaklı MRSA**'larda saptanmaktadır.

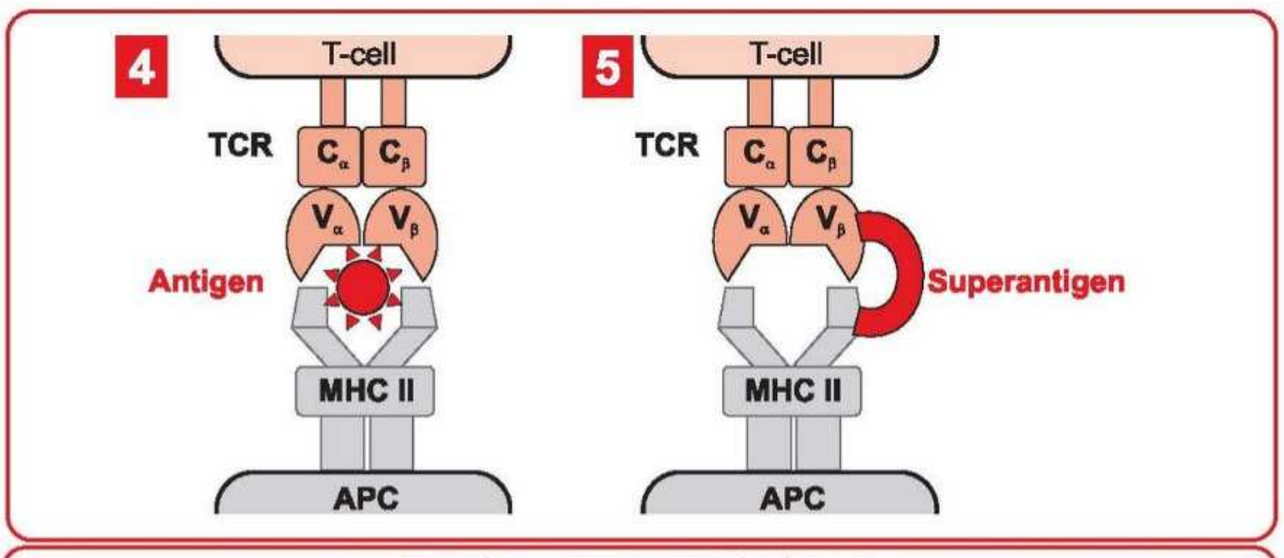
☑ **Enterotoksin A-E: Enterotoksin–A,** merkezi sinir sisteminin irritasyonu (**serotonin** aktivasyonu) nedeniyle **kusmanın** belirgin olduğu **kısa inkübasyon** süreli **besin zehirlenmesi** tablosuna yol açar. Toksin **ısıya** ve **mide asidine** dirençlidir. **Süperantijendir**, sitokin yapımını uyarır.

Enterotoksin B, iki yaş altı çocuklarda **antibiyotik ishalinin** ve **pseudomembranöz enterokolitin** en

Temel Bilimler 51. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 052

☑ **Eksfoliyatif toksin: Haşlanmış deri sendromu** ve **bülloz impetigoya** yol açar. **Desmosomlardaki desmogleinleri** parçalayan bir 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.



Normal ve süper antijenin bağlanması

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)Serbest koagülaz: Bakteri, bu enzim sayesinde **çevresini fibrin tabakası ile sararak** savunma elemanlarından korunur. **Tüp koagülaz testi** ile araştırılır. S.aureus dışında S.schlefeiri'de de pozitif saptanabilir. Koagülaz oluşturan diğer bakteri ***Yersinia pestis***'tir.

☑ **Hyalüronidaz:** Bağ dokusunu hidrolize eder, yayılma faktörüdür.

☑ **Stafilokinaz (fibrinolizin):** Bir plazminojen aktivatörüdür (yayılma faktörü).

☑ **Penisilinaz** hücre dışına salınarak penisilini hidrolize eder.

☑ **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. Kemotaktik ve antikomplementer etkisi mevcuttur.
Toksinler	
Sitotoksinler	Lökosit, eritrosit, fibroblast, makrofaj ve trombositler dahil bir çok hücre tipine toksik etki gösterir.
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.
Nükleazlar	DNA'yı parçalar.

Klinik tablolar

- **Lokal deri ve mukoza lezyonları:** Apse, fronkül, büllöz ve non büllöz impetigo, folikülit, fronkül, blefarit, arpacık (hordoleum), bakteriyel konjunktivit (diğer etkenler **pnömokok,** ***Haemophilus influenzae*****, viridans streptokoklar,** ***Moraxella catarrhalis*** **ve gonokok), sycosis barbae** (sakal bölgesinin enfeksiyonudur, **tinea barbae** ile karışır), **dolama** (panaris), ve **hidroadenitis supurativa**'nın **en sık** etkenidir.
- **Sistemik deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Karbonkül, piyomiyozit**

Temel Bilimler 51. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 053

haşlanmış deri sendromundan farklı olarak büller purulan bir sıvı ile doludur ve Nikolsky bulgusu negatiftir. Yenidoğan döneminde gelişen ağır formuna **Ritter sendromu** adı verilir.

- **Toksik şok sendromu:** Multiorgan tutulumu, yaygın döküntü ve hipotansiyonun görüldüğü bir klinik tablodur. En sık menstürasyon gören kadınların **tampon** kullanımıyla ilişkili bulunsa da başka bölgelerdeki S. aureus enfeksiyonları/ kolonizasyonları da neden olabilir. **TSST-1** adlı toksinin **süperantijen** olarak olayları başlattığı düşünülür. Yaygın, **deskuamasyonla soyulan döküntü** ve **hipotansiyon (baş dönmesi** dahil**)** en uyarıcı bulgulardır. Toksik şok sendromu yapan diğer iki bakteri (**A grubu streptokok** ve **Clostridium sordelli**) kan kültüründe üretilirken, **S. aureus toksik şok sendromu** yaptığında **kan kültüründe üremez.**
- **Sepsis ve endokardit: İV ilaç** bağımlılarında **sağ kalp endokarditinin en sık etkenidir, en sık triküspit kapak tutulur.**
- **Septik artrit, pyomiyozit ve osteomiyelit:** Erişkin yaş, 5 yaş üstü çocuklar ve aşıları yapılmış beş yaş altı çocuklarda **en sık septik artrit** etkenidir (Cinsel aktif dönemde septik artrit en sık gonokoklarla oluşmaktadır). **Osteomiyelitlerde de en sık** saptanan etkendir. **Orak hücre anemi** olgularında **non-tifoidal Salmonella** osteomiyeliti görülme olasılığı da yüksektir.

- Kızıl toksini deri içi verilerek **kızıla duyarlılık** araştırılabilir (**Dick testi**). Döküntü sırasında deri içi antitoksin verildiğinde o bölgede bir solma oluşur ve böylece **kızıl tanısı kesinleşir** (**Schultz – Charlton reaksiyonu**).
- **Streptokoksik toksik şok sendromu;** genelde **pirojenik ekzotoksin A** ve belirgin kapsülü olan suşlar tarafından oluşturulan, stafilokoksik TŞS benzeri tablodur. Sıklıkla bakteriyemi ya da ağır bir cilt enfeksiyonu tablosuna eşlik eder.

Temel Bilimler 51. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 059

Toksik şok sendromları (TŞS)

- STAFİLOKOKSİK TŞS
  - Tampon, enfeksiyon
  - Kanda TSST-1 (ekzotoksemi)
  - Tanıda kültür pozitifliği şart değildir
  - Mortalite % 3
- STREPTOKOKSİK TŞS
  - Ciddi cilt enfeksiyonu (nekrotizan fasiit) var
  - Tanıda kültür şarttır
  - Bakteriyemi ve ekzotoksemi (eritrojenik toksin)
  - Mortalite % 30-70

Non-süpüratif, immünolojik streptokok hastalıkları

Akut romatizmal ateş ve akut glomerülonefrit farkları		
	ARA	AGN
M proteini sınıfı	Sınıf I	Sınıf I ve Sınıf II
Aşırı duyarlılık tipi	Tip II (sitotoksik)	Tip III (immün kompleks)
Enfeksiyon bölgesi	Boğaz	Boğaz veya cilt
Nüks	Var	Yok
Profilaksi	Etkili	Etkisiz

- **Akut romatizmal ateş (ARA):** Bu tabloya yol açan en önemli virülans faktörü **M proteini**dir. **M proteinleri (M3, M18)** ile kalp sarkolemması, sinovyal membran arası büyük ölçüde benzerlik gösterir. **Tip 2 (sitototoksik tip) aşırı duyarlılık** reaksiyonudur.
  - ☑ **Sadece boğaz enfeksiyonundan** sonra görülür, **deri enfeksiyonları** sonrasında **ARA gelişmez.**
- **Poststreptokoksik akut glomerülonefrit (AGN):** Hem boğaz hem de cilt enfeksiyonları sonrasında görülebilir. Bazı **M tipleri (M12 ve M49)** nefritojenik olarak belirlenmiştir. **Tip 3 (immün kompleks tipi) aşırı duyarlılık** reaksiyonudur. Cilt enfeksiyonundan sonra **antibiyotik** verilmesi **AGN gelişmesini önlemez**.

Tanı

- S. pyogenes tanısı Gram boyamada **direkt inceleme** ile başlar. Kanlı agarda geniş beta hemoliz yapan, küçük koloniler oluşturması ile izole edilir. **İndirekt tanısında ASO** sadece boğaz enfeksiyonundan sonra (>200 Todd Ünite), **antiDNaz B** ise hem boğaz hem de cilt enfeksiyonundan sonra (>100 Ünite) yükselir. Ayrıca antihiyalüronidaz antikorları da yükselir. **Direkt antijen testi** (Strep A test) ile de tanı konulabilir.

Tedavi

- **A grubu beta hemolitik** streptokoklarda **penisilin direnci yoktur.**
- Boğaz kültüründe sadece ürediği raporlanır; **antibiyotik duyarlılık testi yapmaya gerek yok**tur.
- **Benzatin penisilin G tek doz (ilk seçenek), 10 gün oral penisilin,** alerji varsa 10 gün **klaritromisin** veya 5 gün **azitromisin** verilir.
- Kotrimoksazol, tetrasiklin ve kinolonlar dirençlidir ve/veya eradikasyon yapamazlar.
- Tedavinin başlanması ile bulaştırıcılık **24 saatte** biter.
- Taşıyıcılıkta tedavi gerekmez; fakat bazı özel durumlarda önerilebilir. Bu durumda **rifampisin**, **klindamisin** kullanılır.

Tablo-38: Diyabetik ayak enfeksiyonları sınıflaması (IDSA/IWGDF)

Enfeksiyonun klinik sınıflandırması, tanımlar	IWGDF/IDSA sınıflaması
Sistemik veya lokal enfeksiyon belirti veya bulgusu yok	1/Enfekte olmamış
• **Enfekte: Aşağıdakilerden en az ikisi mevcut** ❖ Lokal şişlik veya endurasyon ❖ Eritem (yara çevresinden 0,5'den fazla, 2 cm'den az) ❖ Lokal hassasiyet veya ağrı ❖ Kolak Isı artışı ❖ Pürülan akıntı • **Ciltteki inflamasyon; travma, gut hastalığı, akut Charcot nöro-artropatisi, kırık, tromboz veya venöz staz gibi başka bir nedene bağlı olmamalıdır.**	2/Hafif enfeksiyon
• **Sistemik bulgusu olmayan ve aşağıdakileri içeren enfeksiyon:** ❖ Yara kenarından çevreye ≥ 2 cm uzanan eritem ve/veya ❖ Deriden ve derialtı dokulardan daha derin dokuların (ör. tendon, kas, eklem ve kemik) tutulumu • **Eğer osteomiyelit varsa, lokal veya sistemik inflamasyonun ≥ 2 belirtisi/semptomu yoksa ve < 2 SIRS kriteri mevcutsa, derecelendirmede "O" harfi de kullanılır: 3(O)**	3/Orta şiddette enfeksiyon
• **Aşağıdaki sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) bulgularından ≥ 2'sinin bulunması:** ❖ Ateşin >38 °C veya <36 °C olması ❖ Kalp hızının >90/dakika olması ❖ Taşipne (>20/dakika soluma, PaCO2 <32 mmHg) olması ❖ Lökositoz (>12,000/mm3) veya lökopeni (<4,000/mm3) veya >%10 bant formu bulunması • **Eğer osteomiyelit varsa ve ≥ 2 SIRS kriteri mevcutsa, derecelendirmede "O" harfi de kullanılır: 4(O)**	4/Ciddi enfeksiyon
IDSA: Infectious Diseases Society of America **IWGDF**: The International Working Group on the Diabetic Foot	

➢ **Etkenler:**
- ☑ Yüzeyel veya **hafif enfeksiyonlarda en sık etkenler** *Staphylococcus aureus* (MSSA) ve *Streptococcus pyogenes*'tir.
- ☑ Derin dokuları ilgilendiren, kronik, **orta şiddette** ya da **ciddi enfeksiyonlar** ise çok sayıda bakteriden (MSSA, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, anaerop bakteriler).oluşan polimikrobiyal enfeksiyonlardır.

➢ **Tanı:**
- ☑ Yüksek (>70 mm/saat) sedimentasyon değerleri osteomiyelit tanısını destekler.
- ☑ Klinik örnekler derin dokulardan alınır; aerop ve anaerop kültürleri yapılır.
- ☑ **Manyetik rezonans görüntüleme**, %80-100 duyarlılık ve %80-90 özgüllükte tanı sağlar. Direkt grafilerde ise bu oranlar, sırasıyla %30-90 ve %50-90'dır ve izlemde kullanılmaları önerilir.

➢ **Tedavi:**
- ☑ Erken yara debridmanı ve 4-6 haftalık antibiyoterapi ile hastaların 2/3'ünde ampütasyona gerek olmaksızın sağaltım sağlanabilmiştir.
- ☑ Daha önce antibiyoterapi uygulanmamış **hafif olguların** yatırılması gerekmez. Ampirik tedavide **klindamisin**, **sülbaktam-ampisilin**, **amoksisilin-klavulanik asit**, **levofloksasin**, **moksifloksasin**, **siprofloksasin + metronidazol** kullanılır.
- ☑ **Orta şiddette** olgular ayaktan ya da yatırılarak tedavi edilebilir.
- ☑ **Ciddi olgular** yatırılarak, parenteral yoldan tedavi edilir. Bu olguların ampirik tedavisinde, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* riski de mevcutsa, **piperasilin-tazobaktam**, **sefepim** ya da **seftazidim + metronidazol/klindamisin** tercih edilir. MRSA riski de mevcutsa bu tedavilere **vankomisin** eklenir. Antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına ulaşılınca da tedavi yeniden düzenlenir.
- ☑ Tedavi süresi; **hafif olgularda** 1-2 hafta, **orta ve ciddi vakalarda** 1-4 hafta, **osteomiyelit** varsa 6 hafta, **ölü dokular/kemik çıkarılamıyorsa** da üç aydır.

Temel Bilimler 51. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 519

- **Stafilokoksik toksik şok:**
  - ➢ Çoğunlukla **menstrual** dönemde, fazlaca magnezyum bağlayan süperabsorban vajinal tampon kullanan kadınlarda, ayrıca nazal operasyonlardan sonra veya cilt ve post-operatif cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni, ampiyem, osteomiyelit, influenza gibi çeşitli enfeksiyonların zemininde de **(non-menstrual)** gelişebilir.
  - ➢ **Menstrual toksik şok sendromu** olgularının %90'ından, **non-menstrual** toksik şok sendromlarının ise yarısından *Staphylococcus aureus* sorumludur.

Temel Bilimler 51. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 520

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)
- ☑ MRSA saptanmışsa **vankomisin + klindamisin**

• **Diğerleri:** Flegmon, hidradenit, hordeolum (arpacık), panaris (paronişya, dolama), mastit, meme apsesi, cerrahi yara enfeksiyonları, piyomiyozit ve nekrotizan fasiit başlıcalarıdır.

- ✓ 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.

Streptococcus pyogenes Cilt Enfeksiyonları:

• **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.

• **Piyodermi (bulaşıcı impetigo, streptokoksik impetigo, non-büllöz impetigo):**

➢ Daha çok 2-5 yaş grubunda, yaz aylarında görülür.

➢ Yara, yanık gibi cildin bütünlüğünü bozan bir patolojiye sekonderdir. Sinek-böcek sokması ile de gelişebilir.

➢ Epidermise lokalizedir. Daha çok yüz ve ekstremitelerde görülür.

➢ Önce veziküller gelişir. Sonra lezyonlar patlayarak **bal rengi krutlarla** kaplanır. Lezyonlar **ağrısız ve kaşıntılıdır**. Bazı olgularda lenfadenopati gelişebilir. Bazen derin ülserler oluşabilir (ektima). **Genellikle ateş normaldir**, sistemik belirtilere yol açmaz.

• **Sellülit:**

➢ Etkenler A, C ve G grubundaki streptokoklardır. İkinci sık etken *Staphylococcus aureus*'tur.

➢ Cildin bütünlüğünü bozan nedenlerle gelişen, yüksek ateşle seyreden **cilt ve cilt altı dokularının** akut inflamasyonudur. **Sınırlarının net olmaması** ve **cilt düzlemini aşmaması** ile erizipelden ayırt edilebilir. Bazı olgularda lenfanjit de tabloya eklenir.

➢ Sellülitlerin çok özel bir formu, koroner by-pass operasyonlarında greft amacı ile **saphen venanın** çıkarıldığı yerde gelişenlerdir. Aynı yerde tekrarlı ataklar görülür. Etken, genellikle **B, C ve G grubu beta hemolitik streptokoklardır**. Tedavide; streptokoksik olduğu kanıtlanmışsa penisilinler, stafilokoksik olanlarda ise beta-laktamaz inhibitörlü preparatlar kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. İdrar yaparken yanma ve yan ağrısı şikâyetleriyle üroloji polikliniğine başvuran 65 yaşındaki erkek hastadan idrar kültürü için örnek alınıyor. Kanlı agar besiyerinde kötü kokulu ve petrinin tüm yüzeyine dalga dalga yayılan üreme görülüyor. Gram boyalı mikroskobik incelemede gram negatif basiller izleniyor.
Aşağıdaki bakteriyel etkelerden hangisinin bu hastadaki üriner sistem enfeksiyonuna neden olması en olasıdır?

A) Enterococcus faecalis
B) Pseudomonas aeruginosa
C) Escherichia coli
D) Proteus mirabilis
E) Klebsiella oxytoca

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 52. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 087

Gram (-) çomaklarda tipik koloni yapıları

Metalik refle	E.coli
Laktoz (+) koloni	E.coli, Klebsiella, Enterobacter
Laktoz (-) koloni	Salmonella, Shigella
Mukoid koloni (kapsül)	Klebsiella
Yayılan koloni (swarming)	Proteus
Kırmızı pigment	Serratia
Yeşil pigment	Pseudomonas aeruginosa

- **MALDI-TOF MS** (Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight **masspectrometry**): Son yıllarda özellikle bakteri ve mantarlar gibi mikroorganizmaların tanımlanmasında kullanılan hızlı, ucuz, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek sonuç veren yeni bir sistemdir. Bu yöntemde mikroorganizmalara ait **biyomoleküllerin** (**protein**, **peptid**, **şeker**) ve **büyük organik moleküllerin** (polimer, dendrimer, makromolekül) iyonize edildikten sonra elektrik ve/veya manyetik alandan geçirilerek protein profilleri çıkarılmaktadır.

Enterobacteriacea'nın **üç yüzey antijeni** bulunur. Bunlar:

(1)Hücre duvarı O somatik antijeni: Hücre duvarındaki **lipopolisakkarit** (**LPS**) yapıdaki **polisakkarit**lerden oluşur. Polisakkaritler B hücrelerini **T-lenfositten bağımsız olarak** uyardıkları için bunlara karşı **Ig M** sınıfı antikorlar sentezlenir.

(2)H antijeni: Flagella üzerinde bulunan **protein** yapılı antijendir. Sadece **hareketli** bakterilerin H antijeni vardır. Protein yapılı antijenler, B lenfositleri **Th lenfosite bağımlı** olarak (yani hem Th hem de B lenfositleri) uyardıkları için **IgG** sentezini uyarırlar. Ig G **daha uzun süre** kanda bulunur.

(3)Kapsül (K) antijeni: Özellikle ***Klebsiella*** gibi büyük kapsüle sahip bakterilerde belirgindir. K antjeni ***E. coli*** ve ***Salmonella Typhi***'de de bulunur. Salmonella typhi'nin K antijenine **Vi antijeni** denir. K ve Vi antijenleri **fagositozu** önler.

Enterobacteriaceae'nın virülans faktörleri

- Endotoksin
- Pili/ fimbria
- Kapsül
- Tip III sekresyon sistemleri
- Dış membran proteinleri
- Flagella
- Enterotoksin
- Demir yakalama yeteneği

ESCHERICHIA COLI

- **Bağırsakta** bulunan **en yoğun fakültatif anaerop** bakteridir.
- Hareketli, **laktoz (+) ve indol (+)** olmasıyla tanınır.
- **EMB** besiyerinde **metalik parlaklık** veren koloniler oluşturur.
- O, H ve K antijenleri bulunur. Bu üç antijene göre 1000'den fazla serotipi bulunur.

Virülans faktörleri

- **Endotoksin:** Endotoksin (LPS) yapısı **septik şok** tablosundan sorumludur.
- **Kapsül:** Kapsül yapısı fagositozu önler. K1 antijeni meningokokun B grubu kapsül antijeni ile identiktir. K1 antijeni ile **yenidoğan menenjitleri** arasında ilişki vardır.
- **Fimbria/pili:** E.coli'lerde farklı özellikte çok sayıda fimbria bulunur. **Tip – I (mannoz sensitif)** fimbriaların **patojenitede rolü belirgin değildir.** Tip – II (mannoz rezistan) fimbrialar ise farklı yapıdadır. **Tip II fimbriaların** en iyi bilinenleri **P ve S fimbrialarıdır.**

- Piyelonefrite yol açan kökenlerde, eritrositlerdeki P kan grubu antijenlerine ve üroepitelyal hücrelerdeki P antijenlerine yapışan fimbriyalara P fimbriyası denir (**P** fimbriyası → **P**iyelonefrit)
- Sistite neden olanlarda ise S fimbriaları bulunur. (**S** fimbriası → **S**istit) S fimbriaları **endotele** ve **beyin ventriküllerine** yapışmadan da (sepsis ve menenjit) sorumludur.
  - **Ekzotoksin:** Labil toksin, stabil toksin **(LT, ST)** ve **verositotoksinleri** olabilir. LT ve ST sulu ishal yapar, plazmidle kodlanır. **Verotoksin** (**Shiga toksin**) ise **bakteriyofajla** kodlanır, kanlı ishal ve **HÜS** yapar.

Klinik Tablolar

- Üriner sistem enfeksiyonlarında **tüm yaş gruplarında en sık** etkendir.
- Üriner sistem enfeksiyonu tanısı için tam idrar tetkikinde ≥10/mm³ lökosit **piyüri**, idrar kültüründe ≥100.000 cfu/mL bakteri saptanması ise **anlamlı bakteriüri** olarak tanımlanır.

SERRATIA MARCESCENS

- Hastanelerde, bebeklerde, yanık ve kalp damar cerrahi ünitelerinde **kateterlere bağlı salgınlara** yol açabilen, bir enterik bakteridir. **Damar içi uyuşturucu** kullananlarda **endokardit** yapabilir.
- **DNaz pozitiftir.**
- **Anaerop besiyeri oluşturmada** kullanılır.
- **Dezenfektanlara** nisbeten **dirençli** bir bakteridir, **klorheksidine direnç** geliştirip, kan kültürünü kontamine edebilir.
- Bazı kökenler kültürde oluşturdukları **kırmızı pigmentleriyle (marsein)** kolayca tanınabilir. **Laktozu geç fermente eder.**
- **Polimiksin B** ve **polimiksin E (kolistin'e) doğal dirençlidir.**
- Tedavide **geniş spektrumlu penilinler** veya **sefalosporinler verilir.**

Temel Bilimler 52. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 095

PROTEUS

- Salmonella gibi **laktoz negatif**, **hareketli** ve H_2S pozitiftir. **Üreaz** pozitif olmasıyla salmonelladan ayrılır.
- Besiyerinde buğu, buhar tarzında **yayılma (swarming) ve kötü kokuları** ile kolayca tanınabilirler.
- **En sık** enfeksiyonyapan tür **P. mirabilis**'tir.
- **P. vulgaris**; indol (+) oluşu, antibiyotiklere direnci ile bu türden ayrılır.
- **Üreaz** enzimiyle **üreyi parçalar.** Açığa çıkan **amonyak** idrarı alkalileştirir. Böylece hem **üriner enfeksiyona,** hem de **magnezyum- amonyum fosfat (strüvit) taşları** oluşmasına yol açar.



Proteus koloni görünümü

- **P. vulgaris O** (OX2, OX19, Oxk) antijenleri ile **riketsiya antijenleri** çapraz reaksiyon verdiklerinden, riketsiyal hastalıkların serolojik tanısında kullanılırlar **(Weil – Felix aglütinasyon deneyi).**

YERSINIA PESTIS

- Hareketsiz, gram negatif basildir. Fakültatif hücre içi bakterisidir, fagositlerin içinde çoğalır.
- Bilinen en virülan bakterilerden biridir. 1-10 bakteri hastalık oluşturabilir.
- Hem Y. pestis'te hem de enterik Yersina türlerinde (*Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*) **YOPS** (Yersinia dış membran proteinleri) vardır. YOPS hücre içine **Tip III sekresyon sistemi** ile girer. **YOPS J, TNF sentezini önler**.
- Enterik yersinyalardan farklı olarak Y. pestis'in ek **iki virülans plazmidi** daha vardır;
  - Bunlardan biri, **F1 zarf antijenini (glikoprotein kapsül, en önemli virülans faktörü)** kodlar
  - Diğeri fosfolipaz, proteaz, fibrinolizin, **Pla** (plazminojen aktivatörü) ve **koagülaz** enzimlerini kodlar. **Koagülaz** enzimi ile kanı **pıhtılaştıran** iki bakteriden biridir (diğeri S. aureus).
- **Endotoksini** makrofajlardaki TLR'ler tarafından tanınmaz. Bu da bakterinin immün sistemden kaçmasını sağlar.
- Ayrıca **V** ve **W** antijenleri hücre içinde çoğalmayı sağlar. Aynı antijenler Y. pseudotuberculosis'te de bulunur.
- Veba esas olarak **kemirgenlerin** hastalığıdır. vahşi kemirgenler arasında **pirelerle** bulaşan **ormansal** (silvatik) döngü ve şehir **fareleri** arasında **kentsel** (urban) döngü olmak üzere iki türlü döngüsü vardır.
- **İnsana bulaşması** iki şekilde olur;
  - **Kemirgen (fare) pireleri** aracılığıyla (**bubonik veba**)
  - **İnhalasyonla**. Veba pnömonisi olan hastalardan açığa çıkan **damlacıkların inhalasyonu** ile (**veba pnömonisi**).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Aşağıdakilerden hangisi Listeria monocytogenes ve Streptococcus agalactiae' nin ortak özelliklerinden biri değildir?

A) Gram pozitif boyanmaları
B) Yenidoğanda enfeksiyon yapmaları
C) CAMP testinde pozitif sonuç vermeleri
D) Kanlı agarda beta hemoliz yapmaları
E) Katalaz pozitif olmaları

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.)

CORYNEBACTERIUM UREALYTICUM

- **Lipofilik** gram pozitif çomak morfolojisinde bir **fırsatçı** patojendir. İmmün sistemi sağlam olan kişilerde hastalık yapmaz.
- 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. Hastanede uzun süre yatan, **immünsüprese** ve antibiyotik tedavisi gören hastalarda, **özellikle nötropenik hastalarda fırsatçı** enfeksiyonlar yapar. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda sıklıkla kolonize olur.
- **Glikopeptidler** dışında pek çok antibiyotiğe dirençlidir.

ARCANOBACTERIUM HAEMOLYTICUM

- **A grubu streptokoklar** gibi **beta hemoliz** yapan, **katalaz negatif**, gram pozitif çomak morfolojisinde bir bakteri

Temel Bilimler 53. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 076

LISTERIA MONOCYTOGENES


Listeria monocytogenes

- Hareketli, sporsuz, **katalaz (+)**, gram pozitif 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** isimli yüzey proteini, hedef hücre yüzeyindeki **E-kaderine** tutunarak bakterinin internalize olmasını sağlar, **(2) Listeriolizin O**, por oluşturan sitotoksindir. Listeriolizin O ve fosfolipaz, 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. Böylece hücre dışına hiç çıkmadığı için **savunma sisteminden kaçabilir**.
- Hayvanların ve nadiren de olsa sağlıklı insanların gastrointestinal sistem florasında 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.
- İnsan türleri serogrup 1a, 1b, 4b'dir. **Epidemilerden 4b** sorumludur.

Klinik tablolar

- Listeria insanda 3 ayrı hastalığa neden olur; (1) Gastroenterit, (2) Yenidoğan enfeksiyonları (3) Menenjit, meningoensefalit

➢ **Gastroenterit:** Kontamine gıdalarla (süt, peynir, kavun gibi) oluşan **gastroenterit** salgınları bildirilmiştir.

➢ **Yenidoğan enfeksiyonları**

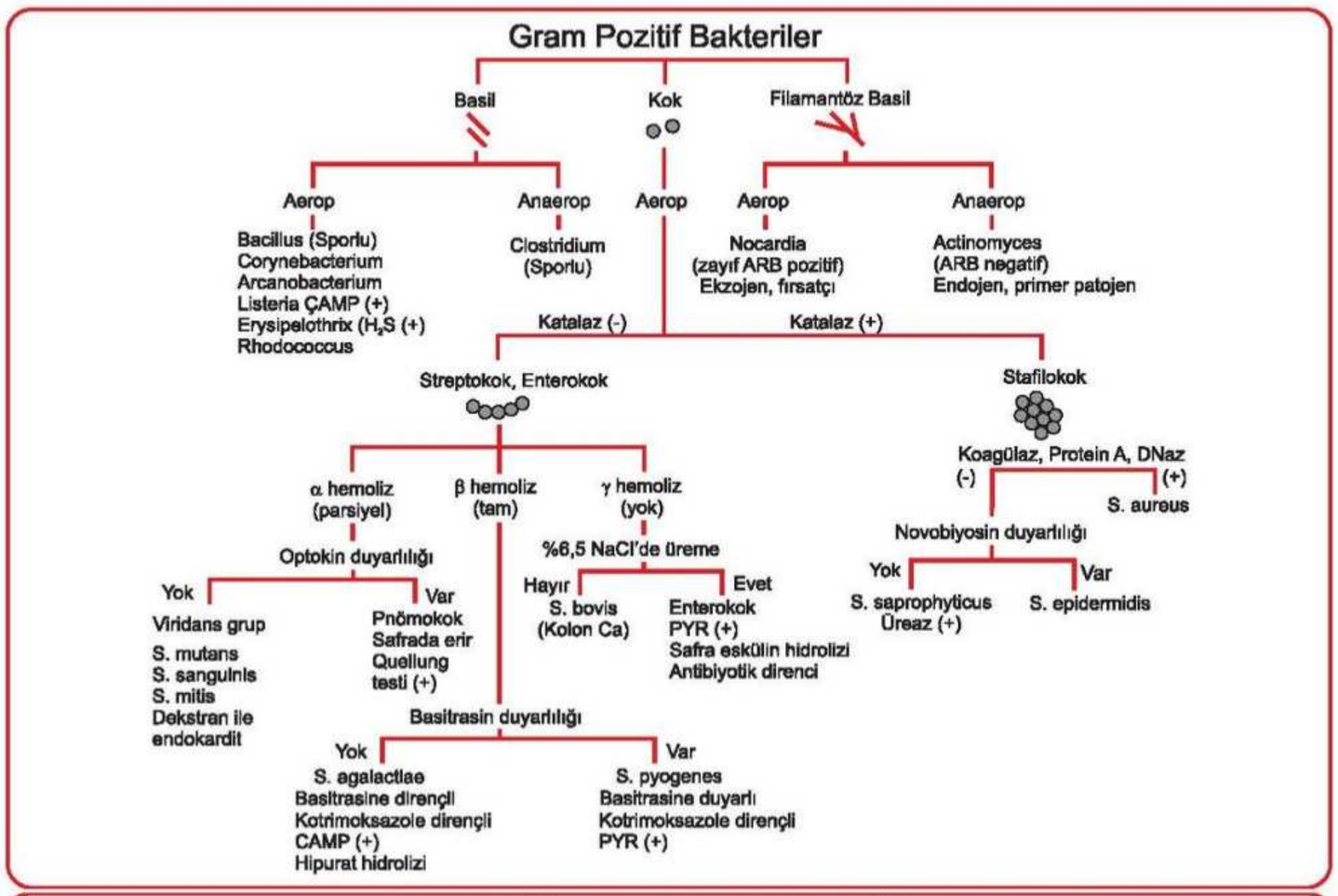
☑ **Erken dönem enfeksiyonu (granulomatosis infantiseptica):** Gebelikte geçirilen **bakteriyemide** fetus transplasental yolla enfekte olur. Fetusta **karaciğer, akciğer, dalak, böbrekler** ve **beyinde apseler** ve/veya **granülomlar** gelişir. Erken gebelik döneminde veya yoğun bakteriyemi ile geçirilmiş ise **erken doğum, abortus** veya **intrauterin ölüm** görülebilir.

İLGİLİ NOTLAR

Listeria: Katalaz (+)

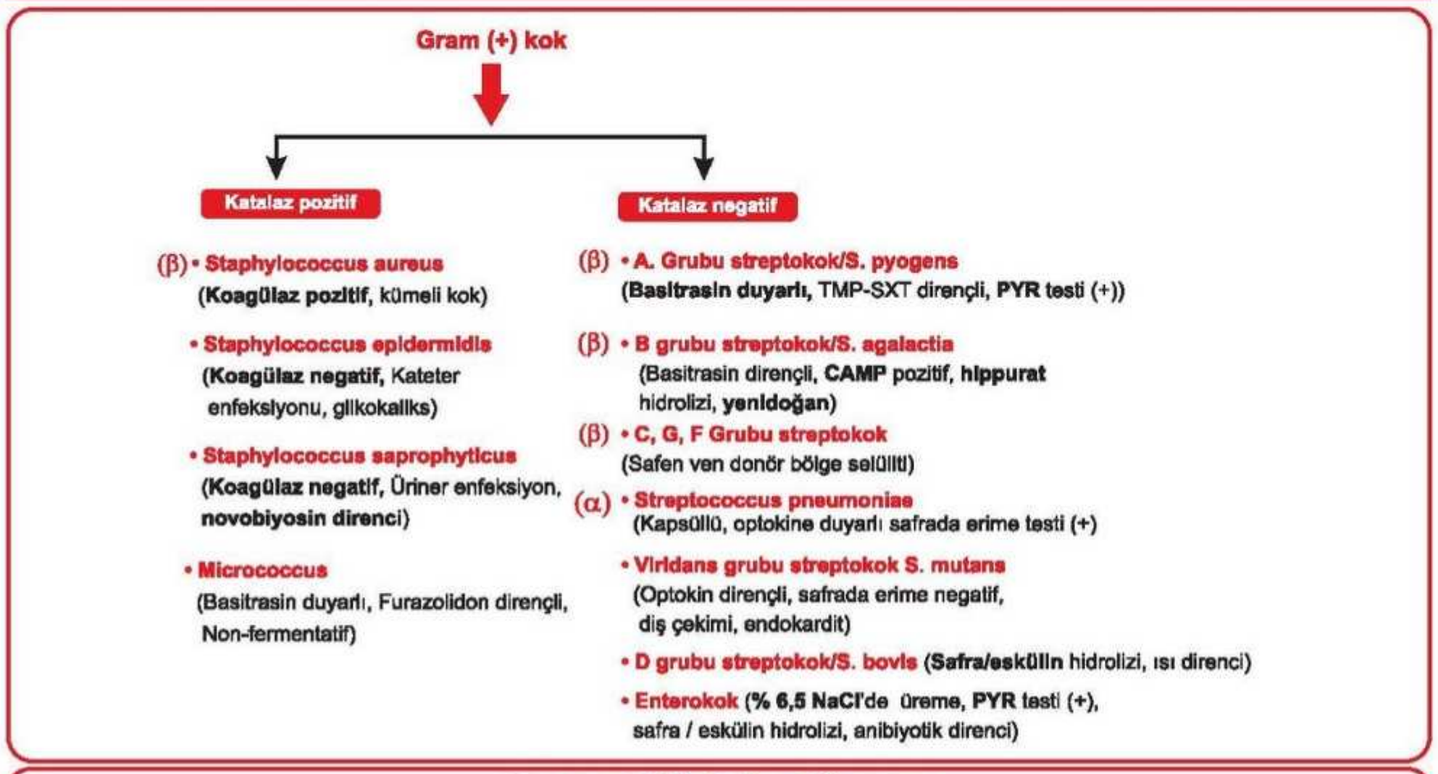
S. agalactia: Katalaz (-)

Lütfen her iki referansımızı da bir bütün olarak inceleyiniz



Gram pozitif bakterilerin ayırt edici özellikleri

Temel Bilimler 53. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 050



Gram pozitif kok identifikasyonu

Listeria: Katalaz (+)

S. agalactia: Katalaz (-)

Lütfen her iki referansımızı da bir bütün olarak inceleyiniz

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. Otuz beş yaşındaki kadın hastadan alınan vajinal akıntı örneğinin Gram boyamasında çok sayıda gram değişken pleomorfik basillerin epitel hücrelerinin üzerini kapladığı izleniyor. Nugent skorlaması puanı 10 olarak saptanıyor ve hastaya bakteriyel vajinozis tanısı konuluyor.
Nugent skorlamasında değerlendirilen ve yokluğunun bu hastaya bakteriyel vajinozis tanısı koydurması en olası mikroorganizma aşağıdakilerden hangisidir?

A) Prevotella spp.
B) Corynebacterium spp.
C) Mobiluncus spp.
D) Lactobacillus spp.
E) Staphylococcus spp.

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.)

HACEK grubu (Kültür negatif endokardit etkenleri)

Haemophilus parainfluenzae
Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus (*)
Cardiobacterium hominis
Eikenella corrodens (insan ısırığı ve yumruk yarası etkeni)
Kingella kingae (< 4 yaşta septik artrit etkeni)

Bazı kaynaklar, Bartonella quintanayı HACEK'e grubuna HA(B)CEK olarak eklemiştir.

Zorlukla üretildiklerinden **kültür negatif endokarditlere** neden olurlar. **İntravenöz ilaç bağımlıları hariç en sık gram negatif endokardit etkenleridir;** doğal kapak endokarditlerinin %5-10'undan sorumludurlar.
(*)Eski ismi: Actinobacillus (Kan kültürü şişelerinin yüzeylerine yapışarak üremesi önemlidir.)

Tedavi

- Seftriakson ile tedavi edilir.

FARE ISIRIĞI HASTALIĞI

Streptobacillus moniliformis

- Gram negatif, kültürlerde üretilebilen bir çomaktır. Haverhill humması, eritema artriticum adıyla da anılır.

Spirillum minus

- **Kültürde üretilemeyen**, hayvan inokülasyonu ile tanı konulabilen, **Giemsa** ile boyanabilen bir bakteridir. Karanlık alanda spiral bakteriler görülerek tanınabilir.

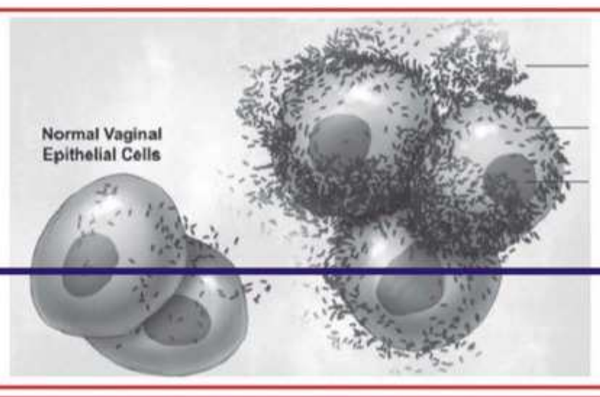
CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS

- Gram (-) ince basil morfolojisindedir.
- **Kapnofil** olarak ürer.

Temel Bilimler 54. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 116

GARDNERELLA VAGINALIS

- En sık bakteriyel vajinozis etkeni ***Gardnerella vajinalis***'tir. Normal vajinal florada bulunabildikleri gibi, çok artarak **Bacteroides** türleri, **Mobiluncus** türleri, Veillonella türleri ve **peptostreptokoklar** gibi **anaerop** bakteriler ile iş birliği yapar ve **bakteriyel vajinoza** neden olur. Eşlik eden anaeroplar kötü kokudan sorumludur.
- Bakteriyel vajinozların tanısında **Amsel kriterleri** kullanılır. Aşağıdaki dört kriterden üçünün varlığında tanı konulur.
- **Clue cell varlığı (**bakterilerle kaplanmış, sınırları seçilemeyen, birbirine yapışmış vajen epitel hücreleri, hayalet hücre, ip ucu hücresi, anahtar hücre, hedef hücre de denilir)
- **Vajen pH'sının >4,5 olması** (laktobasiller kaybolduğu için)
- **Whiff testi pozitifliği** (vajinal sekresyona %10 KOH damlatıldığında, bol miktarda bulunan amin nedeniyle balık kokusu oluşması)
- **Vajinal akıntı** (kötü kokulu, yapışkan, kirli beyaz, süt gibi homojen)
- Bunlar içinde **en güvenilir kriter Clue hücrerinin** varlığıdır.
- Gardnerella vaginalis normal **florada** bulunduğu için tanıda **kültürün tanı değeri yoktur.**
- Tedavide en çok tercih edilen ilaç **metronidazoldür. Eş tedavisi gerekmez.**
- **Gram pozitif** hücre duvarına sahip olsa da hücre duvarı çok ince olduğu için **Gram negatif** veya **labil boyanan**, hareketsiz, katalaz ve oksidaz negatif kokobasillerdir.



Gardnerella vaginalis /Clue cell

İLGİLİ NOTLAR

(LAKTOBASİLLER KAYBOLDUĞU İÇİN)

ANAHTAR İFADE BU

Temel Bilimler 54. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 142

LACTOBACILLUS

- Lactobacillus acidophilus normal vajina, kolon ve dış üretra florasında bulunur.
- Vajinal pH'yı düşürerek kendi üremesi için uygun ortam oluştururken, patojen kolonizasyonunu da önler.
- Glikopeptit direnciyle ünlüdür.

ANAEROP GRAM NEGATİF BASİLLER

- Bu bakteriler, insan florasında bol bulunan, uygun koşullarda **endojen** enfeksiyonlara yol açan bakterilerdir. **Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium** bu grubun en önemli cinsleridir.

BACTEROIDES FRAGILIS

- Bacteroides'ler içinde en önemlileri **B.fragilis** grubudur.
- Lipit A tabakasının yağ asitlerinden birisi eksiktir. Bu nedenle endotoksini menengokoklara göre 100 kat daha az etkilidir.
- **Kapsülü apse oluşmasına neden olur.**
- Bağırsak florasında bulunur, endojen enfeksiyon yapar.
- Enfeksiyonlar, genelde bağırsak perforasyonu veya künt **travmalar** sonrasında gelişir.
- **En sık anaerop** enfeksiyon etkenidir fakat florada bulunan **aeroplarla** birlikte ve genellikle diyafragma altında enfeksiyonlar (peritonit, apendisit, karaciğer apsesi, intraabdominal abse, kolanjit) yapar.
- **Yumuşak dokuda** en çok enfeksiyona neden olan anaerop bakteridir. Diyabetik cilt ülserleri ve bası yaralarının en sık mikst etkenidir. **Fasiitlerde** saptanan en sık anaeroplardır.
- En fazla **betalaktamaz üreten anaerop bakteridir. Bu nedenle penisilinler etkisizdir.**
- **Metronidazol, karbapenemler** ve **piperasilin-tazobaktam** gibi betalaktamaz inhibitörlü penisilinler tek başına kullanılabilir. Anaeroplara etkili olmayan tek betalaktamaz inhibitörlü kombinasyon **seftazidim-avibaktamdır**.
- İkinci kuşaktaki anti anaerop etkili sefamisinler (**sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol**) artan direnç nedeniyle artık tercih edilmemektedir.

PREVOTELLA MELANINOGENICA

- Bacteroides'e benzeyen Gram negatif anaerop basildir. Bacteroides'in aksine diyafragma üzerinde daha çok bulunur. **Melanin**ogenica ismi **siyah pigment** oluşturmasından gelir. Diğer ağız içi anaeroplarıyla birlikte fırsatçı enfeksiyonlara neden olur. Akciğer, beyin apsesi ve pelvik abse nedenlerindendir.

PORPHYROMONAS GINGIVALIS:

- Safralı ortamda üreyememesi ve siyah pigmentli koloniler yapması nedeniyle Bacteroides türleri içerisinden çıkarılan, **asakkarolitik** diğer bir ağız içi anaerobudur.

FUSOBACTERIUM

- **Ağız** florasında bulunan sivri uçlu, ince **fuziform** basillerdir. **Dental** enfeksiyonların başta gelen etkenlerindendir. Bu bölgedeki enfeksiyonlar, anatomik uygunluk nedeniyle dokular arasından hızla yayılır ve ciddi, bazen yaşamı tehdit edebilen tablolara ilerleyebilir.

Fusobacterium nucleatum

Vincent anjini (Akut Nekrotizan Ulseratif Gingivitis, ANUG):

- Özellikle **Treponema vincenti** gibi oral **anaerop spiroketlerle** birlikte, oral hijyeni kötü kişilerde gelişen bir enfeksiyondur. Gingivitten en önemli farkı **ağrılı** olmasıdır. Sıklıkla stresle ilişkilidir. Başlangıçta gingivaya sınırlıyken, patolojik kemik erimesine ilerleyebilir.

Ludwig anjini (sublingual-submandibuler sellülit):

- Diş ve peridontal doku enfesiyonunun komplikasyonu olarak meydana gelir.
- Submandibuler bölgeye hızla yayılır, dilin arkaya doğru yer değiştirmesine ve boğulma hissine neden olur.

Dolayısı ile bunların kaybı sonucunda soruda sözü edilen bakteriyel vajinozis tablosu gelişir.

VAJENİN İNFLAMATUVAR HASTALIKLARI (VAJİNİTLER)

- Vajen steril bir organ değildir ve vajinit etkenlerinin bir çoğunu normal florasında barındırır. Puberte ile menopoz arasındaki kadınlarda vajende fizyolojik olarak en fazla bulunan bakteri Gram (+), anaerop veya mikroaerofil hidrojen peroksit üreten **Döderlein basilleridir (Laktobasiller)** *(E-91,A-10)*.
- Östrojen, skuamöz epitelde glikojen içeriğini arttırır ve bu glikojen laktobasiller tarafından monosakkarid, glukoz ve laktik aside dönüştürülür, böylece pH asidik düzeyde tutulur (< 4.5).

Epitel deskuamasyonu, travma, östrojenin azalması, progesteronun artması, menstruasyon, sık koitus, vajinal duş vajen pH'ını yükselterek florayı bozarlar.

Bakteriyel Vajinozis (BV) / Gardnerella Vajiniti

- **Bakteriyel vajinozis üreme çağındaki kadınlarda vajinal akıntının en yaygın nedenidir.** Vajinozis terimi ile vajinal sekresyon artışına rağmen objektif incelemede **polimorfonükleer lökosit (PMNL) azlığı** ifade edilmektedir. Bu da gerçekte bir inflamasyon sürecinin olmadığını gösterir. Bakteriyel terimi ise anormal sayıda

Temel Bilimler 54. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 127

- BV'de **laktobasillerin kaybı** söz konusudur. Laktobasillerin yerini fakültatif mikroorganizmalar ve genellikle **anaeroplar**, Bacteriodes türleri, peptostreptokoklar, Mobiluncus türleri, Mycoplasma hominis ve Gardnerella vaginalis alır. Normalde anaeroplar vajinal florada %1'den daha az olarak bulunur; ancak BV'de 100-1000 kat artmıştır.
- **Sık cinsel ilişkinin** ve **vajinal duş uygulamasının** yapmış olduğu vajinal alkalinizasyon BV gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

Bakteriyel vajinozis risk faktörleri

- Oral seks
- Vajinal duş
- Siyah ırk
- Sigara
- Menstrüasyon sırasında koitus
- Rahim içi araç
- Erken yaşta koitus
- Yeni veya multipl cinsel partner
- Lezbiyen ilişki

Klinik

➢ BV'de saptanan klinik bulgular aynı zamanda tanı konmada kullanılan **Amsel kriterleri** içinde yer alır. Amsel kriterlerinden 3'ünün bulunması BV tanısını koydurur.

Amsel kriterleri

1. Gri-beyaz renkte, sulu ve vajen duvarına yapışık bir akıntı vardır.
2. **Vajen pH'sı 4.5'in üzerindedir.**
3. Fresh preparatta akıntının Gram ile boyanmasında **Clue cell (>%20) ve çok az lökosit görülür.** Epitel hücrelerine yapışmış bol miktarda Gram negatif basil ya da kokobasil vardır. **Clue cells (işaret hücreleri)** olarak adlandırılan bu hücreler, bakterilerin superfisiyal vajinal epitel hücrelerinin üstüne yapışıp keskin hücre sınırının ortadan kalkmasının mikroskopik görünümüne verilen addır *(E-94, E-96, E-16)*. BV tanısında en güvenilir kriterdir.
4. Vajinal sekresyona %10 KOH çözeltisi damlatıldığında balık kokusu oluşur **(Whiff Testi)** *(E-93, N-98)*. Bunun nedeni vajende bol miktarda amin oluşmasıdır. Özellikle koitusu takiben belirginleşen balık kokusu vardır.

Bakteriyel vajinozis tanısında kültürün yeri yoktur *(N-08)*.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 55

55. Aşağıdakilerden hangisi zarflı bir DNA virusudur?

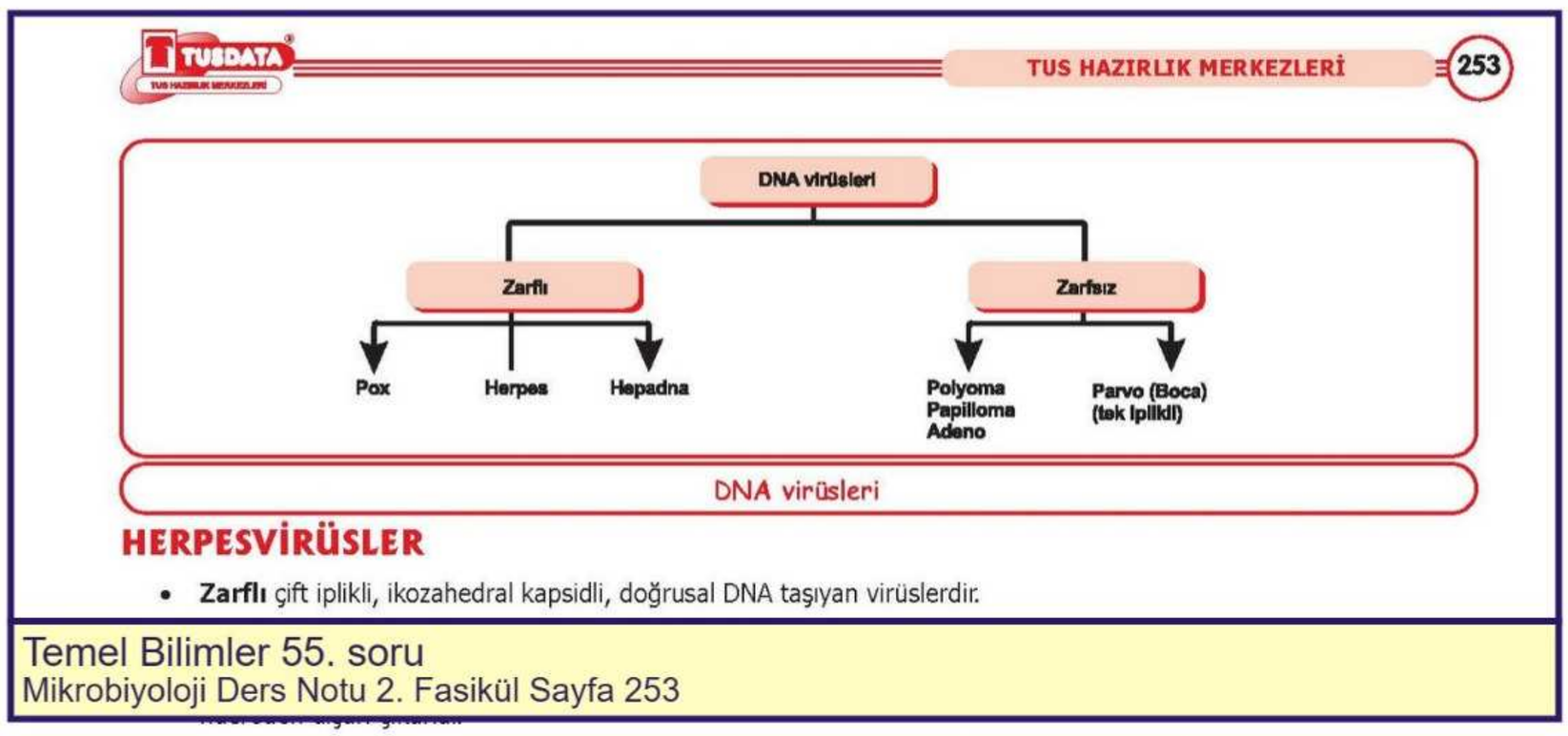
A) Parvovirus
B) Herpesvirus
C) Papillomavirus
D) Adenovirus
E) Polyomavirus

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



HERPESVİRÜSLER

- **Zarflı** çift iplikli, ikozahedral kapsidli, doğrusal DNA taşıyan virüslerdir.

Temel Bilimler 55. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 253

- Viriyonda DNA polimeraz enzimi bulunmaz. **Timidin kinaz (CMV, EBV hariç)** ve **DNA polimeraz** enzimini kodlarlar.
- Herpesvirüslerin **doğal konağı insandır.**
- En sık enfekte ettikleri hücre tipine ve latent kaldıkları bölgeye bağlı olarak üç kategoriye ayrılırlar.
- **Alfa herpesvirüsler** epitel hücrelerini enfekte ederler ve nöronlarda latent kalırlar (HSV-1, HSV-2, VZV) **HSV-1, HSV-2, VZV** ve **CMV** çok çekirdekli **dev hücre** oluştururlar. Bu dev hücreler **Tzanck yayması** ile görülebilir.
- **Beta herpesvirüsler** çeşitli dokuları enfekte edip, bu dokularda latent kalırlar (CMV, HHV-6, HHV-7)
- **Gama herpesvirüsler** lenfoid hücreleri enfekte ederler ve burada latent kalırlar (EBV, HHV-8) **Gama herpes virüsler** (EBV ve HHV-8) kansere neden olurlar. **EBV Burkitt lenfoma, nazofarinks kanseri; HHV-8** ise **Kaposi sarkomu** yapar.
- **Latent** ya da litik enfeksiyonlar oluşturabilirler. Akut hastalığı virüsün sessiz kaldığı **latent** bir periyot izler. Daha sonra çeşitli faktörlerin etkisiyle virüs reaktive olur.

Herpesvirüslerin primer ve latent enfeksiyon bölgeleri

	Primer enfeksiyon	Latent enfeksiyon
HSV Tip 1/2	Mukoepitelyal hc.	Nöron
VZV	Mukoepitelyal hc.	Nöron
EBV	B hücre, epitelyal hücre	B lenfosit
HHV-8	Lenfosit	B lenfosit
CMV	Lenfosit, monosit, epitelyal hücre	T lenfosit, monosit
HHV-6	Salgı bezleri, nöron, lenfosit, monosit	T lenfosit, monosit

Herpesvirüs Ailesi

Alt Aile	Virüs
Alfa herpesvirüsler	Herpes Simplex Virüs-1 ------► (HHV1) Herpes Simplex Virüs-2 ------► (HHV2) Varicella-zoster virüs ------► (HHV3)
Beta herpesvirüsler	Sitomegalovirüs ------► (HHV5) Human Herpesvirüs 6 ------► (HHV6) Human Herpesvirüs 7 ------► (HHV7)
Gamma herpesvirüsler	Epstein-Barr virüs ------► (HHV4) Human Herpesvirus 8 ------► (HHV8)

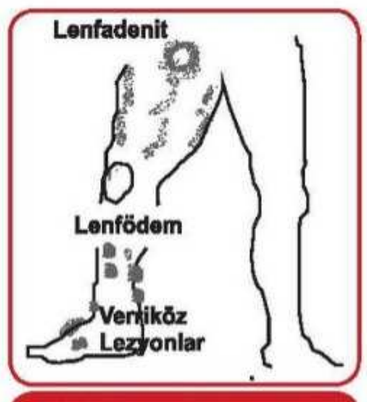
• **Maduromikoz (miçetom):**



Şekil-40: Ayakta miçetom

- Miçetomların yarısının etkeni mantarlardır **(ömikotik miçetom, ömiçetom)**. ***Madurella mycetomatis*** miçetomun en sık fungal etkenidir. *Curvularia*, *Phaeoacremonium*, *Fusarium*, *Exophiala*, *Mediacopsis*, *Biathrophia*, *Falciformispora*, *Pseudallescheria* türleri diğerleridir.
- Aerop *Actinomycetes* cinsleri ise **aktinomiçetom** etkenleridir. ***Nocardia brasiliensis*** bütün miçetom olgularının en sık etkenidir. *Nocardia asteroides* ve *Actinomadura* spp. diğerleridir.
- En çok ayak sırtında; nadiren eller, kafa ve boyunda, yaralanan ve toprakla temas eden bölgelerde gelişir. Lokal, kronik, yavaş gelişimli bir enfeksiyondur. Cilt, cilt altı, fasya, kemik ve kasta ağrısız lezyonlara, şekil ve fonksiyon bozukluklarına neden olur. **Triad: Ayakta miçetom + endure şişlik + cerahat boşaldıktan sonra çok sayıda boşluk (bal peteği görünümü)** (Şekil-40).
- Apselerin drenaj sıvısı ya da biyopsi materyali **Hematoksilen-Eozin, PAS** veya **Gomori Metanamin Gümüşleme (GMS)** yöntemi ile boyanarak içerisinde **septalı hif kümeleri** ve **sferik, kalın duvarlı iri klamidokonidyalar** bulunan tipik **granüler taneciklerin** görülmesi ömikotik miçetom tanısını koydurur. Miçelyal yapıların arasında **asteroid cisimcikler (Splendore-Hoeppli materyali)** görülebilir. Kesin ayırıcı tanıya kültür sonuçlarına göre varılır.
- **Ömikotik miçetomların tedavisinde;** anatomiyi ve fonksiyonları bozan bölgeler **cerrahi olarak** çıkarılırsa da çoğu zaman cerrahi eksizyon radikal bir temizleme sağlayamaz, nüks sıktır. Buna eklenen **medikal yaklaşım** (ör. amfoterisin B, ketokonazol ve itrakonazol) ile de cevap yeterli olmamıştır. Vorikonazol, posakonazol ve terbinafin ile alınan sonuçlar ümit vericidir. Yeterli yanıt alınamazsa **küratif (tek) tedavi amputasyondur**.
  - ☑ **Aktinomiçetom:** Uzun süreli **ko-trimoksazol** veya penisilin kullanımı yüz güldürücüdür.

• **Kromoblastomikoz:**



Şekil-41: Alt ekstremitede kromomikoz ve lenfödem

- En sık etkenleri: ***Fonsecaea***, *Cladosporium*, *Cladophialophora*, *Phialophora*, *Rhinocladiella* ve *Exophiala* türleri gibi **esmer, kahverenkli küf mantarlarıdır**. Daha çok alt ekstremiteleri tutan, kronik, pruritik, ilerleyici fungal bir enfeksiyondur. Geçirilmiş **travma ve toprağa temas öyküsü** vardır.
- Lezyonlar verriköz, sklerotik ve **keratolitik apselerden** ibarettir ve **ağrısızdır**. Kaşıntılı, küçük ve pembe bir papül ile başlar. Burası iyileşirken yanında yenileri çıkar. Zamanla verriköz, karnabahar görünümünlü gruplar oluştururlar. Yer yer siyahımsı noktalanma olur. Mantarın lenfatik yayılımı ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların da katkısı ile **lenfadenit**, bunun sonucunda lenfödem ve **elefantiyaz** gelişir (Şekil-41).
- Lezyonlardan alınan biyopsi örneğinde; tipik **kestane renginde**, bakır paralara benzeyen, küre şeklinde, birleşik, düzenli, tuğla ile örülmüş duvar gibi yan yana duran mantar kümelerinin **(muriform hücreler, sklerotik cisimcikler, Medlar cisimcikleri)** görülmesi veya **kültür** ile tanıya varılabilir. Hematoksilen-Eozin yöntemiyle boyanan biyopsi örneklerinde süpüratif, granülomatöz inflamasyon sahaları, dermal fibrozis ve psödoepiteliyomatöz hiperplazi görülür.
- Tıbbi tedaviden önce lezyonları küçültmek için **koterizasyon** veya **kriyoterapi** uygulanabilir. Daha sonra da tıbbi tedavide **itrakonazol** ve **terbinafin** kullanılır. Dirençli olgularda bunlara flusitozin eklenir. Çok uzun süre tedavisiz kalmış olgularda **yassı epitel kanseri** gelişebilir.

Temel Bilimler 55. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 525

• **Herpes simpleks virüs (HSV):**

- Zarflı bir DNA virüsüdür. İnsan tek konağıdır. Herpes simpleks virüs, cilt bütünlüğü bozuk olmadıkça ciltten bulaşamaz. HSV-1'in aksine, **HSV-2 viremi yapar**. Bu nedenle HSV-1 enfeksiyonunda sistemik hastalık tablosu görülmezken HSV-2 enfeksiyonlarında grip benzeri tablolar ve menenjit gibi metastatik enfeksiyonlar görülebilir.

- Herpes labialisli erişkinlerin lezyonları veya virüs saçan salyaları ile temas sonucunda bulaşır. Virüs ile ilk kez karşılaşan genelde küçük çocuklarda **primer enfeksiyonlar** gelişir.
  - ☑ Genel enfeksiyon belirtileri, yüksek ateş, boğaz ağrısı, farinks ödemi, hiperemisi ve ağız içi-jinjiva vezikülleri ile karakterize **jinjivostomatit** tablosu gelişir.
  - ☑ Primer HSV-1 enfeksiyonunda unilateral **folliküler konjunktivit** ve **blefarit** gelişse de çoğunlukla asemptomatiktir. **Keratit** ise yenidoğanlarda ve immünitesi zayıflamış yaşlılarda perforasyona kadar ilerleyebilir.
  - ☑ Derinin bütünlüğü bozuk değilse enfeksiyon görülmez. Travma **(travmatik herpes)** ya da primer ağız ve genital herpes enfeksiyonları seyrinde otoinokülasyonlar sonucunda meydana gelir. Virüsün derin dokulara ulaşmasına neden olacak **egzama** gibi bir cilt lezyonu varlığında disseminasyon gelişir. Viremi sonunda virüs karaciğer, sürrenal ve diğer visseral organlara ulaşır. Çok ağır, yaşamı tehdit eden enfeksiyon tabloları ortaya çıkar **(egzama herpetikum)**.
  - ☑ **Kutanöz eritema multiforme**, akut başlangıçlı, iyi seyirli, sıklıkla enfeksiyöz ajanların tetiklediği immünolojik bir reaksiyondur. Olguların yarısında **(en sık) HSV** ile birliktelik söz konusudur. Lezyonlar herpetik enfeksiyondan ortalama bir hafta sonra ortaya çıkar. Başta el sırtında olmak üzere ekstremitelerde simetrik olarak, ayrıca yüzde, boyunda, avuç içleri ve ayak tabanında gelişen lezyonlarla kendini gösteren ve olguların en az %30'unda tekrarlayan ve hedefe benzeyen lezyonlarla karakterizedir. Diğer önemli nedenleri: *Mycoplasma pneumoniae*, VZV, parvovirüs B19, hepatit B ve hepatit C virüsleridir.
  - ☑ Parmak emme nedeniyle HSV-1 nedenli parmak lezyonları görülür **(herpetik whitlow)**.
  - ☑ Erişkinlerde **primer genital HSV enfeksiyonlarından** HSV-2, bebek ve çocuklarda ise HSV-1 sorumludur. Ateş, miyalji vb. genel belirtilerden sonra, **erkekte** glansta, kadında vulva, perine, vajina ve servikste veziküler, ağrılı lezyonlar ve bilateral ağrılı inguinal LAP belirlenir. Olguların %15'inde **aseptik menenjit** görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 56

56. Hepatit C virusunun hepatositlere girmek için kullandığı ve tetraspanin ailesinde yer alan reseptör aşağıdakilerden hangisidir?

A) CD8
B) CD4
C) CD16
D) CD2
E) CD81

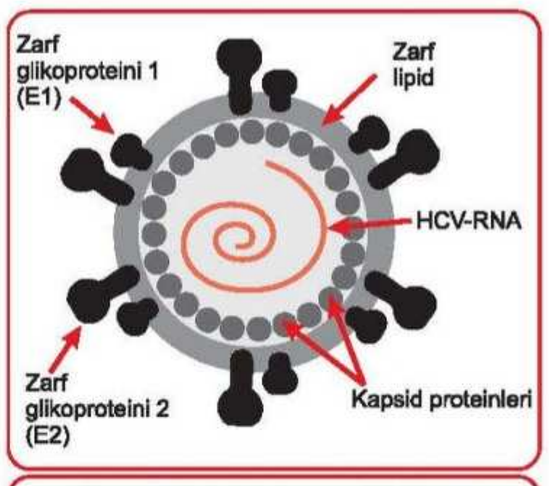
Doğru Cevap:E

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

- **Yapısal proteinler:**
  - Nükleokapsid (kor, **C)** proteinleri
  - Zarf (E1 ve E2) glikoproteinleri. İsimlerini **E**nvelop (zarf)'tan alırlar.
  - **E1 proteini** füzyondan (hücre içine girişten) sorumludur.
  - **E2 proteini** hepatosite reseptöre **tutunmadan** sorumludur.
- **Yapısal olmayan (NS) proteinler:**
  - Viral replikasyonda kullanılan fonksiyonel proteinlerdir.
  - NS1 (p7 membran proteini, iyon kanalı)
  - NS2 (sistein proteaz, transmembran proteini)



Hepatit C virüsünün şematik yapısı

  - **NS3** (serin **proteaz**, RNA helikaz). **Proteaz inhibitörleri tedavide kullanılır.**
  - NS4A ve NS4B (ko-faktörler)
  - **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.

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.

Temel Bilimler 56. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 308

Patogenez

- **E2 proteini** ile karaciğerdeki **CD81** moleküllerine tutunur. Aynı reseptöre **plazmodyumlar** da tutunur.
- **E2 geni, HIV'in env geni** gibi çok **değişkendir.** Bu nedenle **(1) kolay kronikleşir, (2) anti-HCV koruyucu değildir, (3) aşısı yapılamamıştır** ve **pasif profilaksi** (immün globülin verilmesi) **etkili değildir.**
- Virüs sitopatik değildir, karaciğer hasarının nedeni immün yanıttır.
- Hepatosellüler siroz ve kanser gelişmesini kolaylaştırmaktadır. **Alkolizm** bu riski artırır.
- **Hepatosteatoz** gelişir.

Klinik bulgular

- Yaklaşık 8-10 haftalık inkübasyon sonrası klinik ortaya çıkabilir. Çoğu kere asemptomatik geçirilir. Sadece % 10 olguda tipik hepatit kliniği gelişir.
- Fulminant seyir nadirdir.
- Vakaların % 80'i kronikleşir.
- En sık komplikasyonu **hepatosteatoz**dur.
- **Siroz** ve **hepatosellüler karsinoma** yol açar

Temel Bilimler 56. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 186

İnsanda şizogoni (eşeysiz üreme)

✓ Dişi anofelin sokmasıyla bulaşan **sporozoitler**, **30-60 dakikada** kan dolaşımıyla **hepatositlere** ulaşırlar. Önce **(1) hepatik şizogoni**, sonra **(2) eritrositer şizogoni** olmak üzere iki ayrı eşeysiz çoğalma dönemine girerler. **Hepatik şizogoni** sadece **sivrisinekle bulaşmada** olur.

(1) Hepatik (ekzoeritrositer) şizogoni: Sporozoitler dış yüzey protein örtüsü (sirkumsporozoit proteini) ile **hepatositin CD81** reseptörüne ve **SR-B1** koreseptörüne tutunurlar. Aynı reseptörlere **HCV**'de tutunur.

☑ Sporozoitler hepatositlerin içindeki son hayat dönemi olan **merozoitlere** dönüşür. Merozoitler çoğaldıktan sonra **hepatositleri patlatıp** kana dökülür. Bu dönem 1-2 hafta sürer.

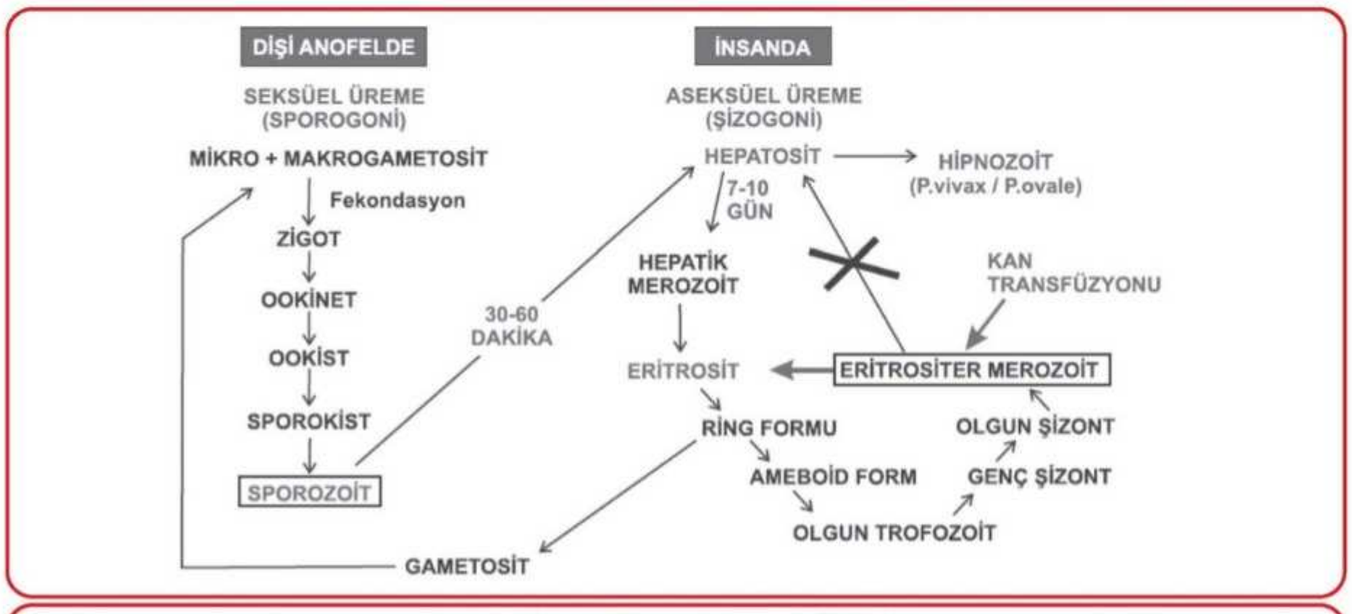
☑ Merozoitlerin bir kısmı dorman (uyku) evresine girip, **hipnozoitlere** dönüşür. Hipnozoitler **aylar sonra** tekrar merozoit dönüşerek **relapsa** neden olurlar. Bu durum sadece **vivaks** ve **ovale** sıtmasında olur.

(2) Eritrositer şizogoni: Kana dökülen merozoitler eritrositlerin içine girerler.

- Plazmodyum türleri eritrositin içinde hemoglobini parçalayarak beslenir, büyür ve eşeysiz üreme ile çoğalır. Sindirilmeden kalan parçalanmış hemoglobin (**hemozoin**), eritrositin sitoplazmasında **sıtma pigmenti** olarak kalır.
- Sırasıyla **genç trofozoit (halka=taşlı yüzük), olgun trofozoit (**P. vivaks'ta **ameboid,** P. malaria ve P. knowlesi'de **bant** şeklinde görülür**), genç şizont** ve **olgun şizont** şekillerine dönüşürler. Olgun şizont P. vivax ve P. falciparum'da **morula** şeklinde, P. ovale ve P. malaria'da ise **rozet** şeklindedir.
- **Bir şizonttan** sıtmanın türüne göre **6-30 merozoit** oluşur. Merozoitler **eritrositi patlatarak** kana dökülürler. Bu sırada **üşüme-titreme, ateş** ve **terleme** nöbetleri oluşur.
- Siklusların süresi
  - P. knowlesi'de **24** saat
  - P. vivax ve P. ovale'de **48 saat** (selim tersiyer sıtma)
  - P. falciparum'da **36-48** saat (malign tersiyer sıtma, tropikal sıtma)
  - P. malariae'de **72** saat (kuartan sıtması)
  - Vivaks sıtmasında nöbetler **48 saatte bir** geldiği halde, nöbetin günü birinci gün sayıldığı için **tersiyer sıtma** adını almıştır. P. malaria sıtması da buna göre isimlendirilmiş ve nöbetler **72 saatte bir** geldiği halde **quartan sıtma** denilmiştir.
- Döngü bu şekilde devam eder gider. Bu esnada merozoitlerin bir kısmı eritrositlerin içinde **mikro** ve **makro gametositlere** dönüşürler. Gametositler insan vücundaki döngünün **son halkasıdır** ve sivrisineğe geçmedikçe daha ileri aşamalar geçemez.

Sivrisinekte sporogoni (eşeyli üreme)

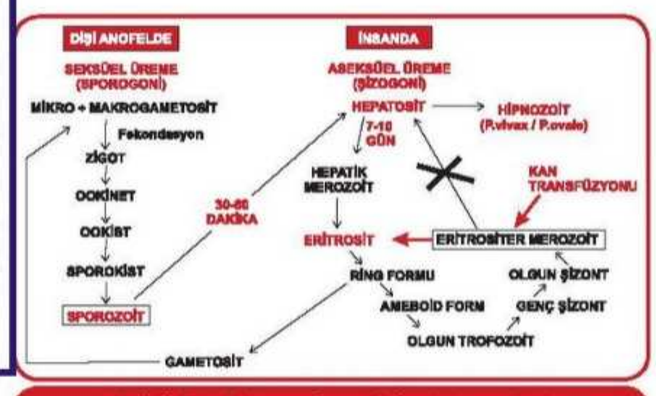
✓ Sivrisineğin kan emmesiyle diğer şekiller sivrisineğin bağırsağında sindirilirken mikro ve makro gametositler, mikro ve makro gamete dönüşürler. Bunların çiftleşmesiyle (eşeyli üreme) oluşan zigot, ookinet, ookist aşamalarından geçerek **sporozoitleri** oluşturur (**sporogoni**). Sivrisineğin sağlam insanı sokmasıyla döngü tamamlanmış olur.



Plasmodium türlerinin yaşam döngüsü

Temel Bilimler 56. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 539

- Sıtma parazitlerinin evrimi Şekil-51'de verilmiştir.
  - ☑ Dişi anofel tarafından insan cilt kapillerlerine enjekte edilen **sporozoitler**, en geç bir saat içinde kan dolaşımı ile hepatositlere ulaşır. Sporozoitler, **hepatit C virüsünün** de hepatositteki reseptörleri olan **CD81** ve **scavenger receptor-B1 (SR-B1)**'e bağlanırlar ve hepatosit içine girerler. Böylece **hepatik şizogoni** başlamış olur. Karaciğerdeki 1-2 haftalık aseksüel çoğalmadan sonra meydana gelen **hepatik merozoitler** hepatositleri parçalayıp dolaşıma geçerler. Hepatik şizogoni, insandan insana bulaşta söz konusu değildir.
  - ☑ *Plasmodium vivax* ve *Plasmodium ovale* enfeksiyonlarında, hepatositler içinde bazı parazitler evrimlerini yavaşlatır ve durdururlar. Bunlara **hipnozoit** adı verilmiştir. Karaciğerde aylarca, bazen yıllarca sessiz kalabilirler. Nükslerden sorumludurlar.



Şekil-51: *Plasmodium* türlerinin evrimi

  - ☑ Parazit hepatositleri terk ettikten sonra artık sıtma enfeksiyonu eritrositleri ilgilendirir. Kana dökülen hepatik merozoitler, eritrositleri enfekte ederek **eritrositer şizogoni** dönemini başlatırlar.

SITMA HASTALIĞINDA BELİRLEYİCİ PARAZİT VE ERİTROSİT ÖZELLİKLERİ

- ✓ **Parazite özel eritrosit reseptörleri:**
  - *Plasmodium vivax*'ın **Pv135** reseptörü, eritrositlerdeki **Duffy kan grubu** determinantlarına (Fya, Fyb) bağlanır. Duffy kan grubu negatif olanlar (ör. siyahlar) bu sıtmaya doğal dirençlidir.
  - *Plasmodium falciparum*'un **eritrosit bağlayan antijen-175'i glikoforin A'ya** bağlanır. Glikoforin A ve siyaloprotein değişikliğinde de bu sıtmaya doğal direnç söz konusudur.
- ✓ **Orak hücreli anemililerde** *Plasmodium falciparum*'a doğal direnç vardır. Eritrosit enerji metabolizması (ATPaz) defektif olduğu için parazit gelişemez.
- ✓ **Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinde** de sıtmaya doğal direnç söz konusudur.
- ✓ **Eritrosit yaşının önemi:**
  - *Plasmodium vivax* ve *Plasmodium ovale* sadece genç eritrositleri (**retikülositleri**) enfekte edebilir. Parazitemi %1-2 ile sınırlıdır.
  - *Plasmodium malariae* **olgun (yaşlı) eritrositleri** enfekte edebilir. Oluşan parazitemi çok düşük düzeylidir.
  - *Plasmodium falciparum* ise **her yaştan eritrositi** enfekte edebilir. Parazitemi bu nedenle yüksek düzeyde (>%10), hatta %20-40 gibi çok üst düzeylerdedir. Bu ve başka faktörler nedeniyle hastalık diğer türlerle oluşanlardan daha ağır seyreder.

  - ☑ *Plasmodium falciparum*, ameboid formdan itibaren eritrositlerde şekil bozukluklarına yol açar. Eritrosit yüzeyinde **yumrular** (knob formasyonu) oluşur. Şekli, fleksibilitesi ve yüzey yükü bozulmuş olan eritrositler, trombositlerin de aracılığıyla, dolaşımın yavaşladığı beyin, böbrek, sürrenal, gastrointestinal mukozalar vb. visseral organ ve doku venüllerine takılırlar ve ciddi organ yetmezlikleriyle giden **pernisiyöz (ölümcül) sıtmaya** neden olurlar.

Epidemiyoloji:

- Anofel vektörlüğünde oluşan klasik bulaş yolundan başka kan transfüzyonu, transplasental yol ve kontamine enjektör iğnelerinin kazara batması ile de bulaşabilir.
- Konserve kan, enfekte donörden alındıktan 3-4, en çok 12 gün sonraya kadar bulaştırıcıdır.

Patogenez:

- **Ateş ve fizyolojik sonuçları:** Endojen pirojenlere (TNF-alfa, IL-1 beta vb.) bağlıdır.
- **Anemi:** Parazitemi şiddeti ile doğrudan ilişkilidir.
- **Anemi ve mikrosirkülasyon değişikliklerine bağlı doku hipoksisi:** Mikrosirkülasyon değişiklikleri sadece *Plasmodium falciparum* nedenli sıtmada görülür. Anemi ve ek olarak mikrosirkülasyondaki eritrositlerin kümeleşmesi sonucunda doku hipoksisi gelişir. **Akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, serebral sıtma, gram negatif septisemiler, hiperinsülinemi** gelişir.
- **İmmünopatolojik olaylar:** Bu nedenle NK kaynaklı hemoliz ve trombositopeni gelişebilir.

Klinik Özellikler:

- Parazitin eritrositleri parçaladığı ve yeni eritrositleri enfekte ettiği dönem, **sıtma nöbetini** oluşturur.
- Nöbet; *Plasmodium knowlesi* olgularında 24 saatte, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* ve *Plasmodium falciparum* olgularında 48 saatte, *Plasmodium malariae*'de 72 saatte bir tekrarlar.
- *Plasmodium malariae* sıtması, uzun yıllar sessiz kalabilir. Bir nedenle immünite sorunu yaşandığında, aniden nöbetler başlayabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 57

57. Aşağıdakilerden hangisi MERS-CoV'un <u>en olası</u> doğal rezervuarıdır?

A) Maymun
B) Sincap
C) Sivrisinek
D) Kene
E) Deve

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.)

Koronavirüsler	
Alfa koronavirüsler	Beta koronavirüsler
• 229E	• SARS-Cov

Temel Bilimler 57. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 290

- SARS-CoV ve MERS-CoV 37°C'de ürer. Akciğerde hücre ölümü ve inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur.
- Virüs esas olarak **damlacık yoluyla** bulaşır. Eller vasıtasıyla ağız, burun veya göz mukozasından da bulaşabilir.
- Elektron mikroskopta **zarfları taç** (hale) şeklinde göründüklerinden koronavirüs ismini almışlardır. Bu virüsler içinde bulunan CoV-SARS isimli korona virüs **SARS** (Severe Acut Respiratory Syndrome) etkenidir. SARS en az **38°C ateş, balgamsız öksürük, nefes darlığı** ve **hipoksi** ile karakterize **şiddetli atipik pnömoni**dir. Kuluçka dönemi ortalama beş gündür (2-10 gün). Titreme, fenalık hissi ve başağrısı sıktır. Akciğer grafisinde **interstisyel buzlu cam manzarası** görülür. ELISA ile antikorlar ve PCR ile viral RNA gösterilerek kesin tanı konur. Tedavi ve aşısı yoktur.
- 2014 Yılında Ortadoğu ülkelerinde **Corona MERS** (Middle East Respiratory Syndrome) **böbrek yetmezliği de** yapabilen mortalite oranı yüksek pnömoni etkeni olarak bildirilmiştir.
- 2019 yılında Çin'de ortaya çıkan SARS-COV-2, Covid-19'a neden olarak mortalite oranı yüksek pnömoni vakalarına neden olmuştur.

Covid 19 (KLİNİK KORELASYON)
Damlacıkların solunum yoluyla alınması veya kontamine el ve eşyaların ağız, burun ve göze temasıyla bulaşır Kuluçka süresi 2-14 gün **Hastalığın dönemleri** **Aktif viral replikasyon 1-7 gün.** Antivirallerin faydalı olduğu dönem **İmmün disfonksiyon 8-14 gün.** Sitokin fırtınasının görüldüğü dönemdir. Kortizon ve monoklonal antikorların faydalı olduğu dönem **Klinik belirti ve bulgular** Asemptomatik enfeksiyondan, ağır pnömoni ve ölüme kadar giden geniş bir klinik tabloya yol açar. Yaşlılık, obezite, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve immün sistemi baskılanmış kişilerde ağır seyreder. Çocuklarda MIS-C'ye (pediatrik multisistem inflamatuvar hastalık) neden olur. **Tanı** Akciğer grafisi ve tomografisinde interstisyel buzlu cam görünümü (atipik pnömoni) Nazofarinks ve boğaz sürüntüsünde ters transkriptaz PCR **Tedavi** Antiviral ilaçlar (remdesivir, molnupiravir) Tromboembolizm profilaksisi Kortizon (etkinliği ispatlanmış tek ilaç) İmmün modülatörler (Tosilizumab, IL-6 inhibitörü monoklonal antikor) **Korunma** Ölü aşı, mRNA aşısı ve vektör aşısı olmak üzere üç çeşit aşısı vardır.

REOVİRÜSLER

- **Çift sarmal** taşıyan **tek RNA** virüsüdür. **Çift kapsidli** ve **segmentlidir. İnsanda önemli üç tür bildirilmiştir:**
  1. Rotavirüs
  2. Ortoreovirüs
  3. Orbivirüs

İLGİLİ NOTLAR

Coğrafya bilgilerimizi ölçen bir soru:)))
Her ne kadar "Middle East/Orta Doğu" ifadesinden yola çıkarak basit bir yorumla "deve" cevabına ulaşılsa da, biz bunu total referans sayısına dahil etmedik.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. Hifal hücrenin fragmantasyonu sonucu oluşan konidyum aşağıdakilerden hangisidir?

A) Blastokonidyum
B) Artrokonidyum
C) Mikrokonidyum
D) Klamidokonidyum
E) Makrokonidyum

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

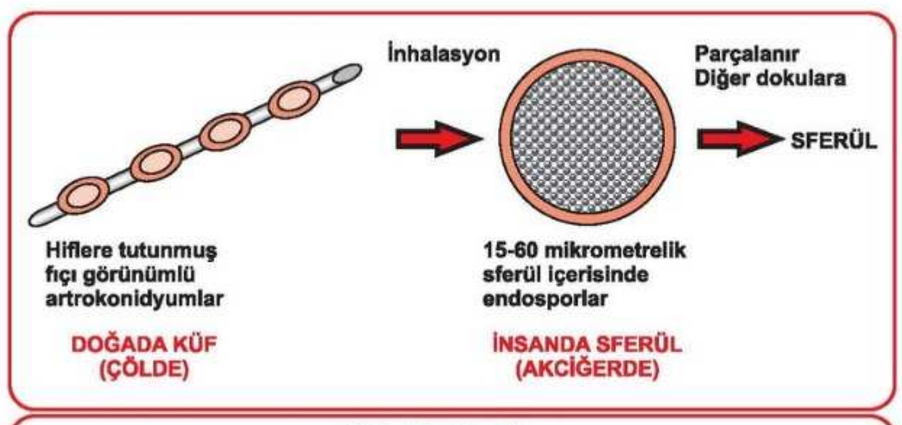
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- **Primer enfeksiyon yerleri akciğerdir.** Burada küflerden maya formları oluşarak hastalık meydana gelir. **Primer hastalık** genellikle hafif belirtilerle seyreder. Ancak **immün sistemi bozuk** kişilerde hastalık yayılır ve erken tedavi edilmez ise hayatı tehdit eder.
- Kültür çalışmaları biyogüvenlik düzeyi 2-3 olan kabinlerde yapılmalıdır.
- Ekzoantijen immündiffüzyon testleri, endemik mikoz etkenlerinin identifikasyonunda termal dimorfizmin gösterilmesi gereksinimini ortadan kaldırarak *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis* ve *Coccidioides immitis/posadasii*'nin identifikasyonu için yaygın bir şekilde uygulanmaktadır.

Temel Bilimler 58. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 162

COCCİDİOİDES İMMİTİS

- Amerika Birleşik Devletleri, Latin Amerika'nın belirli bölgelerinde endemik olarak bulunur.
- Diğer önemli etken, *Coccidioides posadasii*'dir.
- İnsana doğada kolayca rüzgarla taşınan fıçı görünümlü **artrokonidileri** ile bulaşırlar.



Koksidioidomikoz

- İnsan hastalık etkeni olan mantarlar içerisinde **virülansı en yüksek** olandır. **Üreaz enzimi** sayesinde çevresinde alkalen bir ortam oluşturur ve fagositoza direnç gösterir. Sentezlediği **ekstrasellüler proteinazlarla** da insan dokularına invaze olur ve antikorlarını parçalar.
- **Artrosporların solunması** ile bulaşır. Laboratuvar kaynaklı ağır seyreden vakalar nedeniyle **biyoterörizmde silah** olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.
- Artrosporlar, akciğerlerde içi endosporlar ile dolu kürecikler **(sferül)** oluştururlar. Bu sferüllerin patlamasıyla yayılan endosporlar yeni sferüller oluşturabilir.
- İnsanda hematojen ya da direkt olarak yayılabilir. Tüm dokulara yayılabilse de **en sık pnömoni, kemik ve MSS tutulumu** gözlenir.
- **Artralji** ve **eritema nodozuma** (çöl romatizması) neden olur.
- İmmün sistemi normal konakta **menenjiti, sinsi seyirlidir** fakat ölümle biter.
- **İmmünsüpresiflerde** ağır bir klinik tablo, **MSS** tutulumu görülür.
- Östradiol ve progesteron bağlayan protein bulundurduğu için özellikle **son trimester gebelerde** çok ağır seyreder.
- **Tanıda** dokularda ya da balgam, eksuda gibi klinik materyallerde **sferül görülmesi tanısaldır**. Eksudalar önce %10-20 KOH ve kalkoflor beyazı ile boyanarak incelenir. Dokular ise HE, GMS veya PAS ile boyanmalıdır.
- **Küf formları olan artrosporlar çok hafiftir**. **İleri derece bulaştırıcıdır**. Kültüre zorunlu hallerde başvurulur. **Sabouroud besiyerinde** kolayca ürer. Kültür çalışmaları, potansiyel aerosoller için düzenlenmiş **biyogüvenlik düzeyi en az 3 olan kabinlerde** yapılmalıdır. İnsan formu olan sferül ve endosporlarda ise böyle bir risk yoktur.
- Bu mantarın, kültür izolatlarındaki miçelyal formlarının özgül antijenler kullanılarak tanımlanması prensibine dayalı testler geliştirilmiştir. Bu amaçla; **ekzoantijen immündiffüzyon testine** veya **nükleik asit hibridizasyon testlerine** başvurulur. Oldukça duyarlı ve özgül yöntemlerdir.



Biyogüvenlik 3

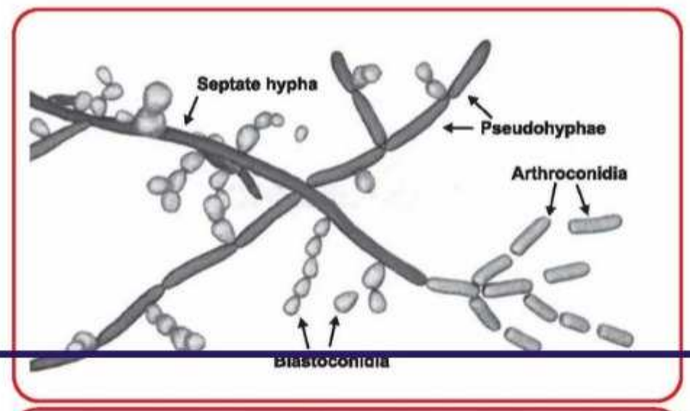
İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda artrokonidi oluşumunu gösteren hifa fragmantasyonu resimleri bulunmaktadır.

Temel Bilimler 58. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 168

TRICHOSPORON

- **Trichosporon** türleri, nötropenik hastalarda kateter enfeksiyonlarına da neden olabilir. Hematolojik malignitesi olanlarda gelişen **non-Candida maya enfeksiyonlarının en sık etkenidir**. Candida'ya çok benzer özellikler gösterir (psödohif, gerçek hif). **Artrokonidi oluşturması** ile Candida'dan ayrılır. Tanıda **üreaz pozitifliği** önemlidir. Amfoterisin-B bu mayalara etkili olsa da bunlar için fungusidal değildir. Tedavide vorikonazol ümit vericidir. Hücre duvarı antijeni **Cryptococcus neoformans kapsülü ile çapraz reaksiyon** verdiği için tanısal karışıklıklara neden olabilir. Kültürde üretilerek tanı konulur.



Trichosporon

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

- Geniş bir **polisakkarid kapsül** ile sarılı bir mayadır. Kapsülünde bulunan **glukuronoksilomannan** (GXM) immün sistemi baskılar. Aşırı miktarda ürettiği için kanda saptanabilir.
- **Makrofajların** içine saklanarak beyne ulaşır ve sentezlediği **melaninle** etrafını kaplayarak immün sistemden gizlendiği düşünülmektedir. **Kripto** ismini buradan alır. ***M. tuberculosis*** ve ***Histoplasma capsulatum*** gibi **lenf nodlarında latent yaşamaya uyum** sağlamıştır. Her üç patojenin de **ilk yerleştiği** doku **akciğerdir**.
- **Dar tabanlı tomurcuk** oluşturur**. Psödohif oluşturmaz.** Kapsüler antijenite farklılıklarına göre A, B, C, D ve AD serotipleri vardır:
  - **A, D ve AD serotipleri:** Topluca Cryptococcus neoformans olarak isimlendirilirler. Başta güvercinler olmak üzere kanatlıların gastrointestinal sisteminde yaşarlar ve bunların dışkıları ile çevreyi kontamine ederler. Ülkemizde bu serotipler bulunur. Cryptococcus neoformans'ın iki varyetesi vardır:
    - ☑ A serotipi (varyetesi): Cryptococcus neoformans var. grubii
    - ☑ D serotipi (varyetesi): Cryptococcus neoformans var. neoformans
  - **B ve C serotipleri: Cryptococcus gattii** olarak isimlendirilir. Afrika vb. tropikal bölgelerde, **okaliptus** ağaçlarında yaşarlar. Daha çok **immün sistemi normal** olan kişilerde **pnömoni** ile seyreder.
- **A serotipi AIDS'li hastalar için en sık saptanan fırsatçı patojendir.**
- **Kuş gübresinin solunması** ile bulaşır. **İnsandan insana bulaş yoktur**.
- **Primer enfeksiyonu akciğerlerde** yapar. Akciğer enfeksiyonu genellikle **asemptomaktiktir** veya **pnömoni** yapabilir. Özellikle AIDS ve diğer immünsüpresif hastalarda **menenjit**, **deri tutulumu**, kolit, prostatit oluşturabilir. **AIDS** olgularında en önemli **menenjit** etkenidir. Bununla birlikte menenjitli **hastaların yarısının immün sistemi normal**dir.
- **Menenjit** immün sistemi normal konakta sinsi ve yavaş seyirli, **AIDS'lerde ise hızlı ilerleyicidir**. **BOS basıncı** diğer menenjitlerle mukayese edilemeyecek derecede a**şırı artmıştır.**
- AIDS'lilerde **CD4 sayısı 100'ün** altına inince menenjit yapar. Menenjite rağmen, CD4+ T hücre sayısı düşük olduğu için semptomlar şiddetli değildir. Eğer kriptokok menenjiti tedavi edilmeden ART (Anti Retroviral Tedavi) verilirse, CD4 sayısı 200'ün üzerine çıkar. Bu durumda şiddetli bir immün yanıt (**IRIS, immün rekonstitisyon inflamutuvar sendrom**) gelişip hastayı öldürebilir. Bu nedenle **önce kriptokok tedavisi** başlanır, **ART için 1-2 ay beklenir**.

Fungal zoonozlar

- Microsporum canis
- Trichophyton verrucosum
- Histoplasma capsulatum
- Blastomyces dermatitidis
- Cryptococcus neoformans

Cryptococcus neoformans virülans faktörleri

- Kapsül
- Melanin üretimi
- Üreaz
- Fenol oksidaz
- Mannitol sekresyonu
- Süperoksit dismutaz
- Proteaz
- Fosfolipaz
- Fenotipik sıçrama

Orijinal Soru: Temel Bilimler 59

59. Tırnaklarında kalınlaşma ve renk değişikliği yakınmalarıyla başvuran hastanın tırnak örneğinin mikroskobik incelemesinde bölmeli hiyalen hifler görülüyor, kültürde bir dermatofit ürediği tespit ediliyor. Koloniden hazırlanan preparatın mikroskobik incelemesinde ise bol makrokonidyum görülmesine karşın mikrokonidyum görülmüyor.
Aşağıdaki etken mikroorganizmalardan hangisinin bu tabloya neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Microsporum audouinii
B) Epidermophyton floccosum
C) Microsporum canis
D) Trichophyton mentagrophytes species complex
E) Trichophyton rubrum

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

Kara piedra

- Enfekte saçta sert nodüller şeklindedir.
- Etken **Piedraia hortae**'dir.
- Sadece saçı tutar.
- Mikroskopta örnekte askosporlar görülür (teleomorf şekil), kültürde anamorf şekiller üretilebilir.

Ak piedra

- Saç ve kıllı bölgelerde görülen yumuşak, sarımsı nodüllerdir.
- Etken, mayamsı mantarlar olan **Trichosporon** türleridir.
- Hastalıklı bölgedeki saç ya da kıllar kolayca koparılabilir. Bu bölge kıllarının kesilmesi ve topikal fungusitlerin uygulanması ile tedavi edilir.

Tinea versicolor (Pityriasis versicolor)

- Sorumlu etkenler M. furfur, M. globosa vb. **Malassezia** türleridir.
- Malassezia türleri **derinin normal florasında** bulunabilen **lipofilik maya mantarlarıdır.**
- Lezyonlar; deride, özellikle boyun ve göğsün üst kısımlarında sütlü kahve renkli, **hipo- hiperpigmente, bazen kaşıntılıdır.** Pullar halinde dökülür **(yonga belirtisi).**
- Damar içi kateterli ve özellikle **İV lipid verilen** hastalarda sepsis, pnömoni yapabilir.
- Mikroskobik incelemede çok sayıda **küçük, kısa hif yapıları ile blastospor kümeleri** tipiktir **(köfte, spagetti görünümü).**
- **Zeytinyağı** ile zenginleştirilmiş Sabouroud besiyerinde üretilebilir.
- Tedavide yüzeyel mikoz varlığında **topikal azoller** ya da **selenyum sülfit** kullanılır. Yaygın enfeksiyonda **oral ketakonazol** ve **itrakonazol** kullanlabilir. IV lipid verilen hastada gelişen fungemi durumunda ise genellikle antifungal tedavi gerekmez. Lipid infüzyonun durdurulması ve iv kateterin değiştirilmesi ile durum geriler.



Malassezia furfur

Temel Bilimler 59. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 154

- Derin dokuları etkilemeyip sadece **deri, saç, kıl, tırnak** gibi **keratinize dokuları** etkileyen küf mantarlarıdır.
- **Üç cins** altında incelenirler. Bu cinslere ait temel yapısal özellikler tabloda gösterilmiştir.

Dermatofitlerin önemli özellikleri

Etken	Makrokonidi	Mikrokonidi	Yerleştiği doku	Floresans
Microsporum	**Mekik** şeklinde	Var	Saç ve deri	Var
Trichophyton	**Kalem** şeklinde	Var	Saç, deri ve tırnak	Yok
Epidermophyton	**Lobut (raket)** şeklinde	**Yok**	Deri ve tırnak	Yok

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

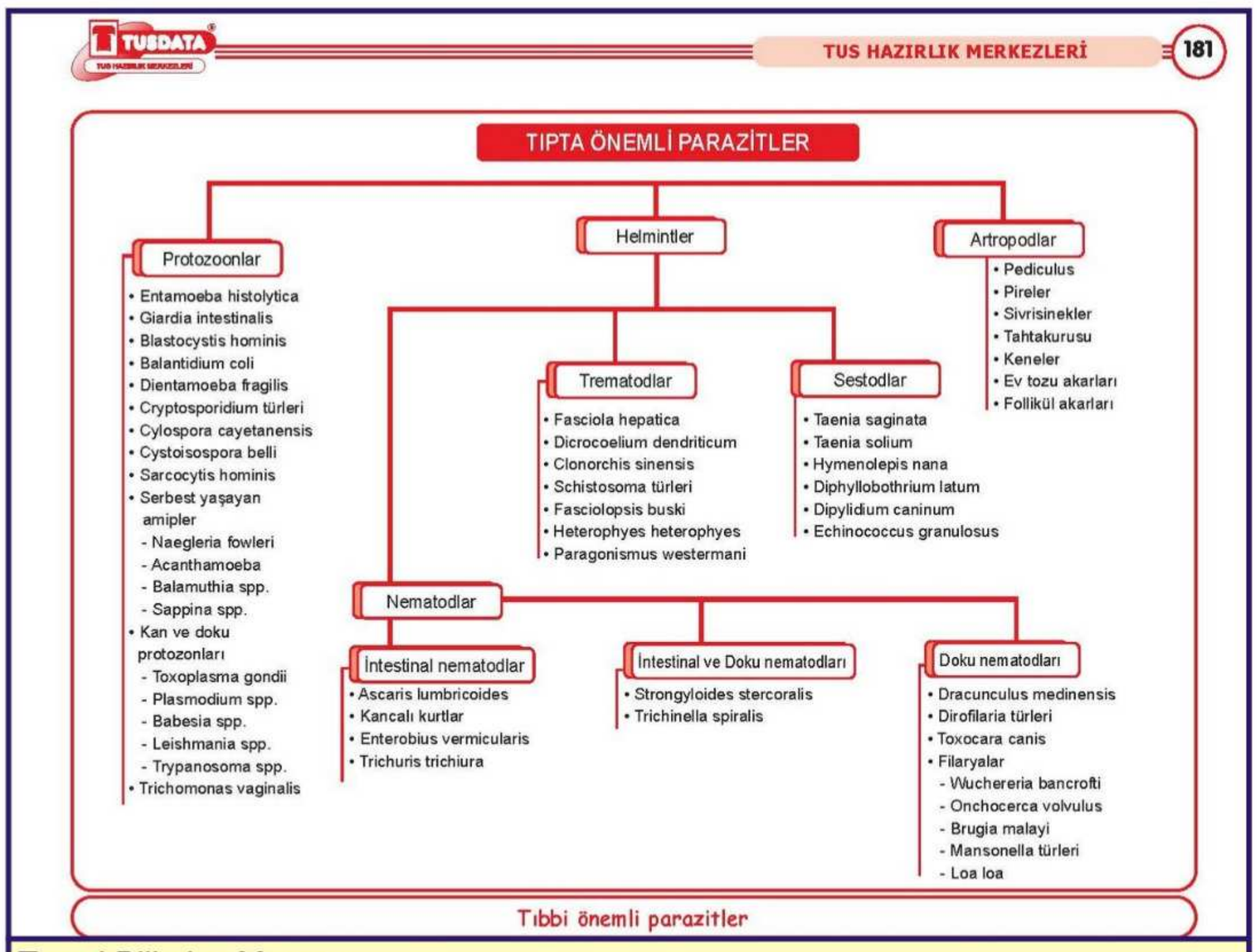
60. Aşağıdaki helmintlerden hangisi trematod sınıfındandır?

A) Fasciola hepatica
B) Echinococcus granulosus
C) Taenia saginata
D) Enterobius vermicularis
E) Ascaris lumbricoides

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.)



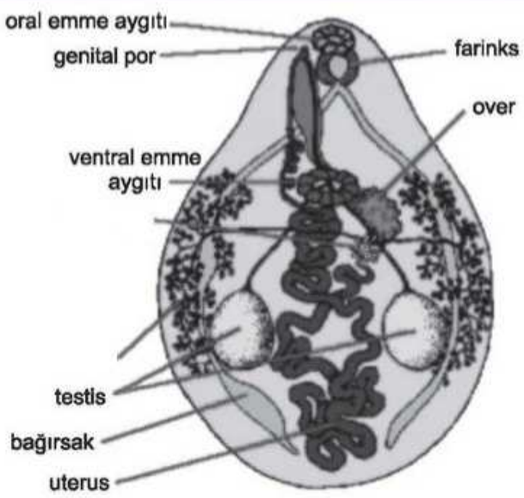
Temel Bilimler 60. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 181

- **Kan ve doku protozoonları:**
  - Plasmodium türleri
  - Babesia türleri
  - Toxoplasma gondii
  - Leishmania donovani, Leishmania infantum
  - Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei
  - Serbest amipler (Naegleria, Acanthamoeba, Balamuthia ve sappina türleri)
- **Gastrointestinal sistem protozoonları:**
  - Amipler (Entamoeba türleri)
  - Giardia intestinalis (Giardia lamblia)
  - Balantidium coli (V şeklinde nukleus)
  - Dientamoeba fragilis (Enterobius vermicularis ile bulaşma)
  - Sarcocystis türleri (Eozinofili)
  - Cryptosporidium parvum
  - Cystoisospora belli (otofloresans, eozinofili, dışkıda Charcoat-Leyden kristalleri)
  - Cyclospora cayetanensis (otoflore sans)
- **Ürogenital sistem protozoonu:**
  - Trichomonas vaginalis

İLGİLİ NOTLAR

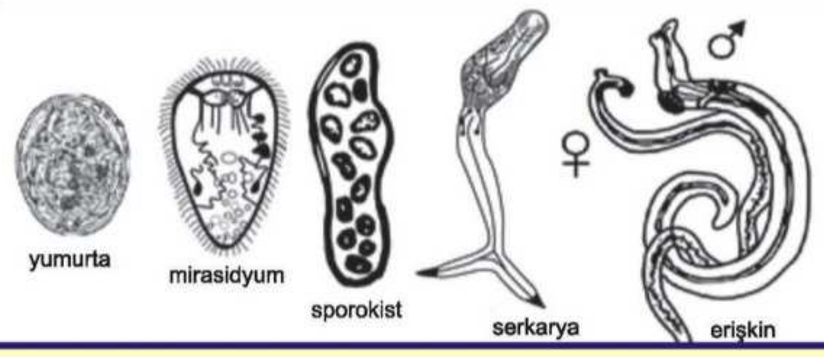
TREMATODLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

- **Yaprağa** benzer tek parçalı yapıdadırlar.
- **Erkek ve dişileri ayrılmamıştır. Hermafrodittirler ve kapaklı (operkulum) yumurtalara sahiptirler.**
- Yaşam döngülerini tamamlamak için **iki ara konağa** ihtiyaç duyarlar.
- İstisnasız ilk ara konaklar yumuşakçalardır (**salyangoz**). İkinci ara konak, suda yaşayan hayvanlar, su bitkileri ve böcekler olabilir. İnsan ve diğer vertebralılar ise kesin konaktır.
- Hayat döngüleri genel olarak benzerdir:
  - Kesin konaktan atılan yumurtalar içindeki **mirasidiumlar** birinci ara konak (salyangoz) tarafından alınır.
  - Birinci ara konakta **Sporokist** ve **redia** yapıları oluşur. Bunlardan dış ortama **serkaryalar** salınır.
  - Serkaryalar ikinci ara konağa girerek **metasarkaryaya** dönüşür.
  - Metasarkaryanın kesin konağa bulaşmasıyla döngü tamamlanır.



Trematod genel morfoloji

- Bir ya da daha çok sayıda çekmenleri vardır ve sindirim sistemleri kör olarak sonlanır.
- Trematod enfeksiyonlarının tedavisinde **pirazikuantel** kullanılır (Fasciola hepatica'da **triklabendazol** verilir).
- İstisna olarak Schistosoma türlerinin **(1)** erkek ve dişileri ayrılmıştır, **(2)** yumurtalarında kapak yerine diken bulunur, **(3)** tek ara konakları vardır, **(4)** larvaları serkarya aşamasına kadar ilerler.



Temel Bilimler 60. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 210

Parazit		Bulaş yolu	Bulaş yolu	Yerleştiği organ	
Schistosoma	haematobium	Serkarya	Deri	KC	Mesane
Schistosoma	mansoni	Serkarya	Deri	KC	Bağırsak
Schistosoma	japonicum	Serkarya	Deri	KC	Bağırsak
Fasciola hepatica	Dicrocoelium dendriticum	Metaserkarya	Su teresi (karınca)	KC/duodenum	Bağırsak
Chlonorchis	sinensis	Metaserkarya	Oral (balık)	Duodenum	Safra yolları
Paragonimus	westermani	Metaserkarya	Oral (yengeç)	Mide	Akciğer
Fasciolopsis	buski	Metaserkarya	Oral (su kestanesi)	İnce bağırsak	Bağırsak

Trematodların bulaş yolları ve yerleştiği organlar (KC: Karaciğer)

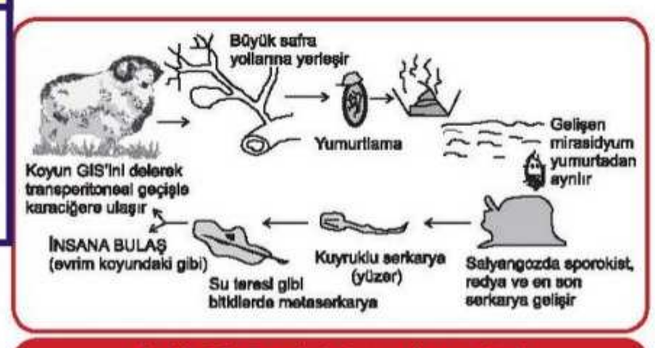
AMERİKAN TRİPANOZOMİYAZI (CHAGAS):

- Etkeni, *Trypanosoma cruzi*'dir. Yüzdeki (öz. dudaktaki) cilt ve mukoza birleşme yerlerinden insanı ısıran, kan emici *Reduviid* böcekler (***Triatoma infestans***, öpen böcek, uçan tahtakurusu) ile insanlara bulaştırılır. Böcek dışkısında bulunan metasiklik tripomastigot formlar kaşınma ile hasarlı ciltten, mukozalardan ya da konjunktivadan organizmaya alınırlar. Miyokart, kaslar, merkez sinir sistemi ve karaciğer gibi visseral doku ve organların hücrelerini enfekte ederler. Transfüzyonla, transplantasyonla, transplasental, kontamine yiyecekler ve sulardan da bulaşabilir.
  - **Akut dönemde** hastalık, etkenin giriş yerinde **şagom** denen eritem ve endurasyonlu kitleler ile başlar. Tek gözde şişlik **(Romaña bulgusu)** ve **yüzde tek taraflı ödem** klinik tanı için oldukça önemlidir. Bu dönemdeki en sık ölüm nedeni, kalpteki iletim bozukluklarıdır.
  - **Kronik dönem** yıllarca, hatta yaşam boyu sürebilir. Kalp, özofagus ve kolon gibi boşluklu organların kas tonusunu düzenleyen kas ve sinir hücrelerinde sinsi, ancak sürekli ilerleyen bir disfonksiyon söz konusudur. Kalp dilate olur (**megakardiyum, dilate kardiyomiyopati**). Bu dönemde de kalp yetmezliği en sık ölüm nedenidir. Gastrointestinal kanalın otonom innervasyonunu sağlayan miyanterik (Auerbach) ve sekresyonu yöneten submukozal (Meissner) pleksuslarında nöron kaybı görülür. **Megakolon** ve **megaözofagus** gelişimi ile sonuçlanır.
- Şagom, kan, kemik iliği ve lenf bezinden alınan materyalden yapılan boyalı preparatlarda etken görülebilir. NNN besiyerine ekilerek üretilebilir. Hasta, böceğe ısırttırılır ve etken böcek dışkısında aranır **(ksenodiyagnoz)**. Kandan etkene yönelik PCR

Temel Bilimler 60. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 549

FASİYOLİYAZ:

- Etkeni, yaprak şeklinde bir trematod olan *Fasciola hepatica*'dır. Koyunların parazitidir. İnsanlar rastlantısal konaktır. Su teresi gibi besinlerdeki metaserkaryalar yutulduktan sonra gastrointestinal sistemden **transperitoneal** geçiş ile karaciğere gelirler. Ana safra kanallarına yerleşirler. Bulaştan 8-10 hafta sonra da yumurtlamaya başlarlar (Şekil-57).



Şekil-57: *Fasciola hepatica* evrimi

- Safra yollarına yerleşme döneminde; ateş, karın ağrısı ve ishal başlıca semptomlardır. Uzun süre (10-13 yıl) safra yollarına mekanik toksik etkide bulunur. Karaciğer aralıklı olarak büyür, küçülür **(akordiyon karaciğer)**. Kolanjit ve tıkanma sarılığına neden olur. **Biliyer siroz** gelişimi sıktır. Koyun karaciğeri yiyenlerin de dışkısında yumurta görülebilir **(yalancı parazitlik)**.
- Erken dönemde dışkıda yumurta bulunmayacağı için seroloji (ELISA) ile, iki aydan sonra ise dışkıda yumurta aranması ile tanısı koyulur. **Eozinofili** saptanır.
- **Triklabendazol** en etkili ilaçtır. Pirazikuantel, bitionol ve emetin diğer seçeneklerdir.

ENDEMİK MİKOZLAR:

ENDEMİK MİKOZLAR

✓ **Primer-sistemik fungal patojenlerce** oluşturulan hastalıklardır. Sorumlu etkenler; monomorfik bir maya olan *Cryptococcus gattii* dışında **termal dimorfizm** özelliği sergilerler, 25 - 30 °C'ta (doğada) küf, insan vücut sıcaklıklarında ise maya formunda bulunurlar. Bunların **ana virülans faktörü** de bu dimorfizm özellikleridir.
- Primer fungal patojenler, normalde insan florasında bulunmazlar. **Belirli coğrafi bölgelerde**, doğada bulunurlar ve o bölgelerde endemik enfeksiyonlara yol açarlar. Genelde **inhalasyon yoluyla** bulaşırlar. Bu nedenle kültür çalışmaları biyogüvenlik düzeyi 2-3 olan kabinlerde yapılmalıdır.
- İnsandan insana bulaş söz konusu değildir.
- Fırsatçı mantarlara oranla fagositoz eylemine oldukça dirençlidirler.
- **Normal immüniteli bireyleri** enfekte ettiklerinde **asemptomatik enfeksiyon** ya da **gribal enfeksiyon** benzeri bir tablo gelişir. İlk enfeksiyon sırasında hümoral immünite fungal patojenleri tümüyle yok etmekte yetersiz kalır. Hücresel immünite etkinlikleri ile **granülomlar** gelişir (tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu). Cilt testleri pozitifleşir.
- Primer patojenler zaman içinde, konak immünitesi izin verdiği ölçüde **fırsatçı enfeksiyonlara** da yol açabilirler.

✓ Başlıcaları şunlardır:
- **Histoplazmoz:** Mağara hastalığı, intrasellüler mantar
- **Koksidioidomikoz:** Çok bulaşıcı hastalık, çöl romatizması, vadi ateşi, gebe menenjiti
- **Blastomikoz:** Verrüköz cilt lezyonlu pnömoni, osteomiyelit
- **Parakoksidioidomikoz:** Dişleri döken hastalık
- **Talaromikoz:** Buruşuk, gül renkli koloniler, intrasellüler mantar
- **Kriptokokkoma:** Afrika'daki Okaliptus ağaçlarından bulaşan pnömoni

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. Annesi tarafından, anal bölgesinde kaşıntı şikâyetiyle doktora getirilen 5 yaşındaki çocuğun el hijyenine dikkat etmediği, şikâyetinin özellikle geceleri arttığı, uykusuzluk çektiği ve ailedeki diğer bireylerde benzer şikâyetlerin olmadığı öğreniliyor ve çocukta otoenfeksiyondan şüpheleniliyor.

Aşağıdaki etkenlerden hangisinin bu tabloya yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Trichinella spiralis
B) Taenia saginata
C) Fasciola hepatica
D) Enterobius vermicularis
E) Echinococcus granulosus

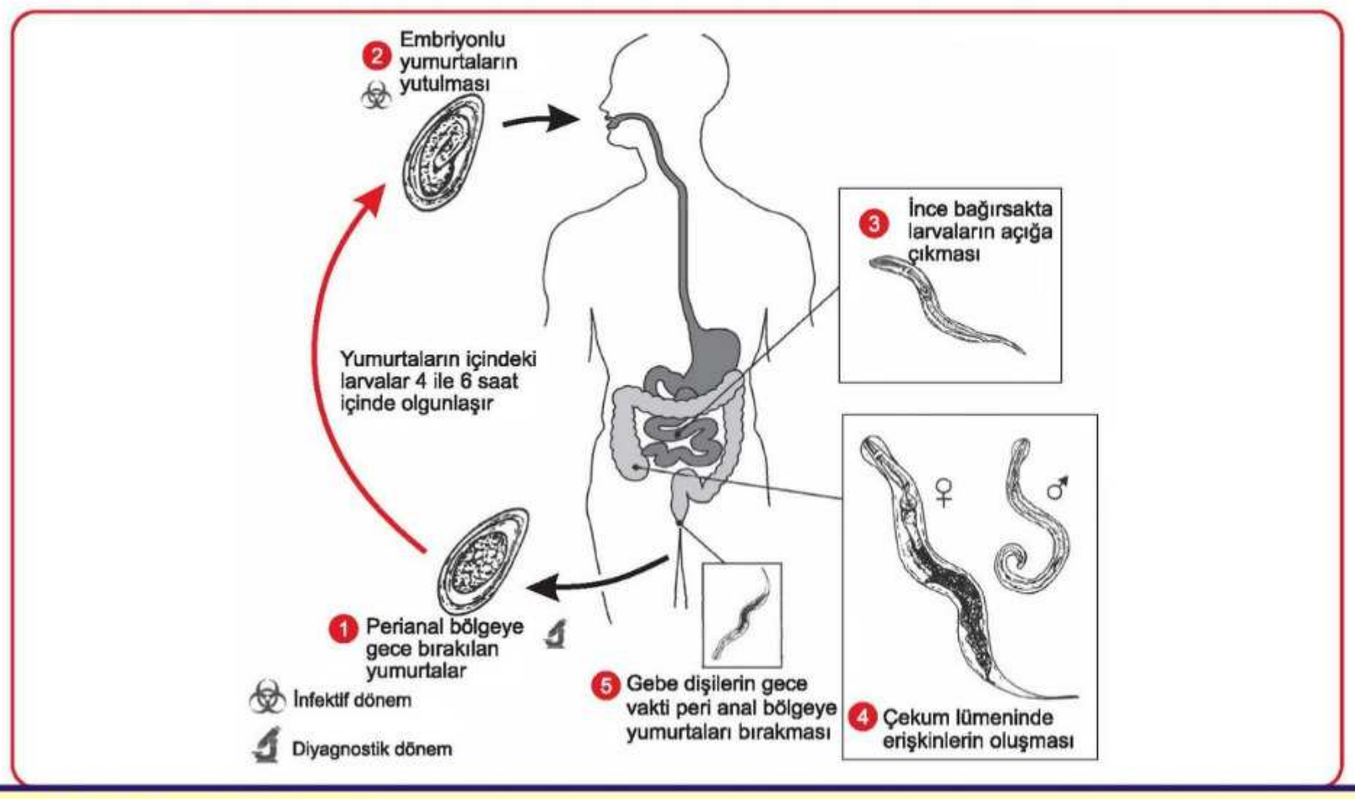
Doğru Cevap:D

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

- Yaklaşık olarak 3-6 hafta kalın bağırsakta canlı kalırlar.
- Duodenumda açılan yumurtalar kalın bağırsaklarda olgunlaşırlar. Erişkinlerin döllediği dişiler, geceleri sabaha karşı **perianal bölgeye çıkarak yumurtalarını** buraya bırakır. **İç çamaşırlarına, yatak takımlarına çok sayıda yumurta yayılır.** Bu yumurtalar haftalarca canlı kalabilir ve tekrar enfeksiyon oluşmasına neden olabilirler.



Temel Bilimler 61. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 220

- Bunun dışında insana **otoenfeksiyon, retroenfeksiyon** ve **inhalasyonla** da bulaşabilir. Perianal bölgesini kaşıyarak kontamine olan parmakların ağıza götürülmesiye **otoenfeksiyon**, perianal bölgede açılan yumurtalardan açığa çıkan larvaların anüsten içeriye girmesiyle **retroenfeksiyon** ve perianal bölgedeki yumurtaların hafif olmaları nedeniyle havaya karışmaları sonucunda **inhalasyonla** bulaşabilirler.
- Bu nedenle **sıklıkla tüm aile enfekte** hale gelir, **otoenfeksiyonlara** bağlı tedavi başarısızlıkları olabilir.
- En sık klinik bulgu **perianal kaşıntı**dır. **Kız çocuklarda vulva vaginit** yapabilir.
- Yumurtaları, **Dientamoebea fragilisin** bulaşmasında rol oynar.

Enterobius vermicularis enfeksiyonunda klinik bulgular (KLİNİK KORELASYON)

Sindirim sistemi belirti ve bulguları
Perianal kaşıntı (en sık), proktite bağlı olarak ıkınma, sık dışkılama isteği fakat az miktarda dışkılama.
Ürogenital belirti ve bulgular
Vulvovajinite bağlı vajinal akıntı, ürogenital enfeksiyonlar, kadınlarda asemptomatik bakteriüri, tuba uterina granülomları **infertilite** ve **pelvik inflamatuvar hastalık**, parazitin üretradan girerken yaptığı tahrişe bağlı olarak erkek çocuklarında gece işemeleri, erkeklerde meni akıntıları.
Sinir sistemi belirti ve bulguları
Burun deliklerinin kaşınması, diş gıcırdatma, gece ağızdan salya gelmesi, uyku düzensizlikleri, **gece korkuları**, epilepsi benzeri nöbetler, **dikkati toplayamama**
Deri belirtileri ve bulguları
Şiddetli kaşıntı sonucu perinede lezyonlar, perine-rektum fistülleri, deride ürtiker ve döküntüler.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 62

62. Aşağıdakilerden hangisi mikrobiyal karbonhidratları bağlayan lektin tipi reseptörlerden biri değildir?

A) Dectin-1
B) Mincle
C) DC-SIGN
D) Langerin
E) NOD1

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 62. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 321

Patern tanıma reseptörleri (PRR)	
Hücre yüzeyi	
Toll-like reseptörler (TLR'ler)	TLR-1: Bakteriyel triaçil lipopeptitler TLR-2: Gram pozitif (Peptidoglikan, lipoteikoik asit) Mantar (Kitin, mannan, glukan) TLR-4: Gram negatif endotoksin (LPS) TLR-5: Flagella TLR-6: Mikoplazma diaçil lipopeptitler TLR-10: Bilinmiyor
C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler)	DC-SIGN: HCV, HIV Langerin: Mannoz Dektin-1: Maya Dektin-2: Hif
Scavenger (çöpçü) reseptörleri	CD36: Mikrobiyal diaçilgliseritler Makrofajlarda bulunur, fagositoz için mikroorganizmaların yakalanmasını sağlar.
N-formyl met-leu-phe reseptörleri	FPR ve FPRL1: Formil metionin içeren peptit rezidüleri
Hücre içi	
Endozomal TLR'ler	TLR-3: Çift iplikli viral RNA TLR-7: Tek iplikli viral RNA TLR-8: Tek iplikli viral RNA TLR-9: Bakteriyel, viral ve fungal DNA
Nod benzeri reseptörler (NLR'ler)	NOD1/2: Peptidoglikan NLRP ailesi (inflamazomlar): DAMP (hücre içi ürat ve silika kristalleri, sitoplazmik ATP ve iyon konsantrasyon değişiklikleri, lizozomal hasar
RLR'ler	RIG-1 helikaz, MDA-5: Viral RNA
CDS'ler	AIM2, STING'le ilişkili CDS'ler: Bakteriyel ve viral DNA
Plazmadaki çözünür maddeler (opsoninler)	
Pentraksinler	CRP: Mikrobiyal fosforilkolin ve fosfotidiletanolamin
Kollektinler	Mannoz bağlayan lektin: Mannoz ve fukoz Surfaktan (alveollerede bulunur): Çeşitli mikrobiyal yapılar
Fikolinler	Fikolin: Gram pozitif hücre duvarındaki N-Asetilglikozamin ve lipoteikoik asit
Kompleman	C3b ve diğer kompanentler: Mikrobiyal yüzeyler

- TLR'ler makrofaj, dendritik hücre, B lenfosit ve immün sistem dışında fibroblast, epitel hücrelerinde de bulunur. En önemli görevleri PAPM'ları tanımaktır.
- Lipopolisakkarid bağlayıcı proteinler, endotoksinleri tutar ve CD14 ile birlikte TLR-4'e sunar.
- NOD benzeri reseptörler inflamazomu aktive ederler.
- Endozomal TLR'ler ve RIG-1 Helikaz benzeri reseptörler Tip interferon (alfa ve beta interferon) sentezini uyarırlar.
- RIG-1 (Retinoik asitle indüklenebilir gen-1), sitoplazmaya kaçan çift iplikli RNA'yı tanır.
- NOD/CARD ailesinin bazı üyeleri (NOD1, NOD2) TLR'lerle aynı sinyal mekanizmalarını kullanarak, bazıları (inflamazomlar) ise inflamatuvar CASPASE'leri (CASPASE-1, 5 ve 11) ve sonuçta IL-1 beta ve IL-18'i aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesine neden olurlar.

- PRR'ler sayesinde ilk tanıma gerçekleştiğinde doğal immün sistem aktive olur. Bunun sonucunda başlıca üç olay meydana gelir:
  (1) Patojenler öldürülür ve bölgeye diğer immün sistem hücreleri çağrılır.
  (2) Enfeksiyon lokalize edilerek yayılması önlenir.
  (3) Hasarlı bariyerler onarılır.

İLGİLİ NOTLAR

NOD1/NOD2'nin diğerlerinden farklı bir görevi olduğu, diğer bir kutucukta yer aldığına dikkat edelim

Orijinal Soru: Temel Bilimler 63

63. Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisinin fagositlerde TLR4 patern tanıma reseptörüne (PRR) bağlanarak doğal bağışık yanıtları aktive etmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Mycobacterium tuberculosis
B) Mycoplasma pneumoniae
C) Klebsiella pneumoniae
D) Streptococcus pneumoniae
E) Listeria monocytogenes

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 63. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 321

Patern tanıma reseptörleri (PRR)	
Hücre yüzeyi	
Toll-like reseptörler (TLR'ler)	TLR-1: Bakteriyel triaçil lipopeptitler TLR-2: Gram pozitif (Peptidoglikan, lipoteikoik asit) Mantar (Kitin, mannan, glukan) TLR-4: Gram negatif endotoksin (LPS) TLR-5: Flagella TLR-6: Mikoplazma diaçil lipopeptitler TLR-10: Bilinmiyor
C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler)	DC-SIGN: HCV, HIV Langerin: Mannoz Dektin-1: Maya Dektin-2: Hif
Scavenger (çöpçü) reseptörleri	CD36: Mikrobiyal diaçilgliseritler Makrofajlarda bulunur, fagositoz için mikroorganizmaların yakalanmasını sağlar.
N-formyl met-leu-phe reseptörleri	FPR ve FPRL1: Formil metionin içeren peptit rezidüleri
Hücre içi	
Endozomal TLR'ler	TLR-3: Çift iplikli viral RNA TLR-7: Tek iplikli viral RNA TLR-8: Tek iplikli viral RNA TLR-9: Bakteriyel, viral ve fungal DNA
Nod benzeri reseptörler (NLR'ler)	NOD1/2: Peptidoglikan NLRP ailesi (inflamazomlar): DAMP (hücre içi ürat ve silika kristalleri, sitoplazmik ATP ve iyon konsantrasyon değişiklikleri, lizozomal hasar
RLR'ler	RIG-1 helikaz, MDA-5: Viral RNA
CDS'ler	AIM2, STING'le ilişkili CDS'ler: Bakteriyel ve viral DNA
Plazmadaki çözünür maddeler (opsoninler)	
Pentraksinler	CRP: Mikrobiyal fosforilkolin ve fosfotidiletanolamin
Kollektinler	Mannoz bağlayan lektin: Mannoz ve fukoz Surfaktan (alveollerede bulunur): Çeşitli mikrobiyal yapılar
Fikolinler	Fikolin: Gram pozitif hücre duvarındaki N-Asetilglikozamin ve lipoteikoik asit
Kompleman	C3b ve diğer kompanentler: Mikrobiyal yüzeyler

- TLR'ler makrofaj, dendritik hücre, B lenfosit ve immün sistem dışında fibroblast, epitel hücrelerinde de bulunur. En önemli görevleri PAPM'ları tanımaktır.
- Lipopolisakkarid bağlayıcı proteinler, endotoksinleri tutar ve CD14 ile birlikte TLR-4'e sunar.
- NOD benzeri reseptörler inflamazomu aktive ederler.
- Endozomal TLR'ler ve RIG-1 Helikaz benzeri reseptörler Tip interferon (alfa ve beta interferon) sentezini uyarırlar.
- RIG-1 (Retinoik asitle indüklenebilir gen-1), sitoplazmaya kaçan çift iplikli RNA'yı tanır.
- NOD/CARD ailesinin bazı üyeleri (NOD1, NOD2) TLR'lerle aynı sinyal mekanizmalarını kullanarak, bazıları (inflamazomlar) ise inflamatuvar CASPASE'leri (CASPASE-1, 5 ve 11) ve sonuçta IL-1 beta ve IL-18'i aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesine neden olurlar.

- PRR'ler sayesinde ilk tanıma gerçekleştiğinde doğal immün sistem aktive olur. Bunun sonucunda başlıca üç olay meydana gelir:
  (1) Patojenler öldürülür ve bölgeye diğer immün sistem hücreleri çağrılır.
  (2) Enfeksiyon lokalize edilerek yayılması önlenir.
  (3) Hasarlı bariyerler onarılır.

İLGİLİ NOTLAR

Soru bize şunu soruyor aslında... Hangisi Gr (-) bakteridir, hangisinin LPS tabakası vardır?

Orijinal Soru: Temel Bilimler 64

64. On beş yaşındaki erkek çocuk; boğaz ağrısı, kulak ağrısı, iştahsızlık ve bir haftadır devam eden kuru öksürük şikâyetiyle çocuk hastalıkları polikliniğine getiriliyor. Farenjit, subfebril ateş ve kanda normal lökosit düzeyi saptanan hastanın akciğer radyografisinde interstisyel pnömoni bulguları saptanıyor. Alınan balgam örneğinin koyun kanlı agar, çikolata agar ve EMB agara yapılan kültürlerinde üreme saptanmıyor.
Bu hastadaki <u>en olası</u> bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin tercih edilmesi <u>en uygundur</u>?

A) Penisilin G
B) 2. kuşak sefalosporin
C) Makrolid
D) Rifampin
E) Trimetoprim-sulfametoksazol

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

MİKOPLAZMALAR

- **Hücre duvar** yapıları **yoktur.**
- Belirgin bir **şekilleri yoktur (pleomorfik).**
- **Serbest** yaşayabilen en küçük mikroorganizmalardır. **En küçük bakterilerdir**, en büyük virüsler olan poksvirüslerle aynı büyüklüktedir.
- Duvar yapıları olmadığı için **Gram boyama** ile boyanmazlar. **Betalaktam** antibiyotiklerden ve **lizozimden** etkilenmezler.
- Tüm pasajlarında ortam şartlarına bağlı olmaksızın, hücre duvarı olmadan da üreyebilir.

Atipik pnömoni etkenleri

- Mycoplasma pneumoniae
- Legionella pneumophila
- Chlamydia trachomatis (yenidoğan)
- Chlamydia pneumoniae
- Chlamydia psittaci
- Coxiella burnetii
- Francisella tularensis
- Virüsler

- L formlarından farkı **hiçbir zaman hücre duvarına sahip olamazlar.**
- Küçük oldukları için zar filtrelerden, bakteri filtrelerinden geçebilirler.
- Sitoplazma zarında **sterol** bulunur.

Temel Bilimler 64. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 139

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

- **Primer atipik pnömoninin en sık** etkenidir.
- Virülansında **P1 adezin faktör etkilidir.** Sialik asit reseptörlerine bağlanır. Süper antijenik proteinleri vardır. H_2O_2 üretimi ile silia aktivitesinin bozulması Konak hücre katalazını ve süperoksit dismutaz enzimini inhibe ederek **toksik radikallerin** oluşumuna neden olur. Hücre yüzeyine yapışırlar ve **hücre içine girmeden** hastalık tablolarına neden olabilirler.
- Trakeobronşit, farenjit yapabilir. Bu tablolara kulak zarı inflamasyonu (**myringitis**) eşlik edebilir. **Kulak ağrısı** sıktır.
- Genelde atipik pnömoni **hafif** seyirlidir, **çocuk** ve **genç** erişkinleri tutar.
- İnsan **eritrositleri** ile **antijenik benzerlik** gösterirler, oluşan antikorlar **hemolitik anemi** ve **Raynaud fenomenine** neden olabilirler.
- **Stevens-Johnson sendromu,** Guillain- Barrè sendromu gibi komplikasyonlar gelişebilir.
- Serolojik tanıda **soğuk aglütininler** (+) bulunabilir. Fakat bu test nonspesifiktir. Kullanılan test IgM yanıtını ELISA, IFA gibi bir yöntemle araştırmaktır.
- Tedavisinde **doksisiklin**, **makrolidler** ve **kinolonlar** kullanılır. Hücre duvarı sentez inhibisyonu yapan antibiyotikler (**betalaktamlar**) **etkisiz**dir.

Sık görülen intrensek (doğal) dirençler

- **Gram negatif** bakteriler vankomisin, daptomisin ve linezolide
- **Enterokoklar, Listeria** ve **Legionella** sefalosporinlere
- **Anaeroplar** aminoglikozidlere
- **Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia** betalaktamlara
- **Stenotrophomonas** karbepenemlere
- **Enterik bakteriler** (E.coli hariç) aminopenisilinlere (ampisilin, amoksisilin)

Atipik pnömonilerin tipik özelliği

- Mycoplasma pneumoniae ⟶ Gençlerde, hafif ÜSYE ile birlikte, mirinjit, kulak ağrısı, soğuk aglütinin pozitif
- Legionella pneumophila ⟶ Yaşlılarda, ağır tablo, klima, ishal, hiponatremi,baş ağrısı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında ani bozulma
- Chlamydia psittacii ⟶ Kuşlardan, splenomegali
- Chlamydia trachomatis ⟶ Yenidoğan, konjunktivit
- Coxiella burnetii ⟶ Çiftlik hayvanları, kedi/köpek teması, splenomegali, hepatit

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 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
Staphylococcus aureus	İV ilaç bağımlılarında veya İV kateterize hastalarda metastatik enfeksiyonlar, grip sonrası, kistik fibroz, hastanede aspirasyon	Plöretik göğüs ağrısı, pnömatosel, ampiyem, akciğer apsesi; domuzdan bulaş sonucu Panton-Valentine toksini ile nekrotik pnömoni	Totalde ve protez kapak endokarditinde ve septik artritte en sık etken; metastatik apseler, fronkül, karbonkül, diyabetik ayak	Gram pozitif, koagülaz pozitif, kümeler yapmış kok; kültürde altın sarısı, beta hemolitik koloniler; bazı kökenlerde slime faktör
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	Yeşil balgam, fulminant gidiş, akciğerde çok sayıda küçük	Yanık enfeksiyonu, eksternal otit, ektima gangrenozum; ventilatör ilişkili pnömonilerde	Kistik fibrozlularda aljinat kapsüllü olabilen, gram negatif basiller; kültürde turkuaz/yeşil koloniler,

Temel Bilimler 64. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 474

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*'dır. 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 65

65. Aşağıdaki bulgulardan hangisi geri dönüşümsüz hücre hasarının <u>en olası</u> göstergesidir?

A) Miyelin figürler
B) Hücresel şişme
C) Yağlı değişiklik
D) Piknozis
E) Blep formasyonu

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 65. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 003

Reversibl Hasar:

- Hücre dış membranı tomurcuklanır, mikrovilluslar kaybolur **(sodyum biriktiği için).**
- Organeller şişer.
- Ribozomlar endoplazmik retikulumdan ayrışır.
- Kromatinde kümeleşme sonucu çekirdek koyulaşır **(pH azaldığı için).**
- Miyelin figürler reversibl değişikliğin geç döneminde de ortaya çıkabilir.

İrreversibl Hasar:

- Membranlar parçalanır (Hücre, mitokondri ve lizozom membranı)**.**
- Organeller erir.
- Kromatinde parçalanma **(karyoreksis),** erime **(karyolizis),** büzüşme **(piknozis)** görülür.
- Lizozomal asid hidrolazlar patlayan lizozomlardan salınıp hücreyi parçalar.
- Membran lipid parçaları ise tam olarak sindirilemez ve **miyelin figürler** oluşur.

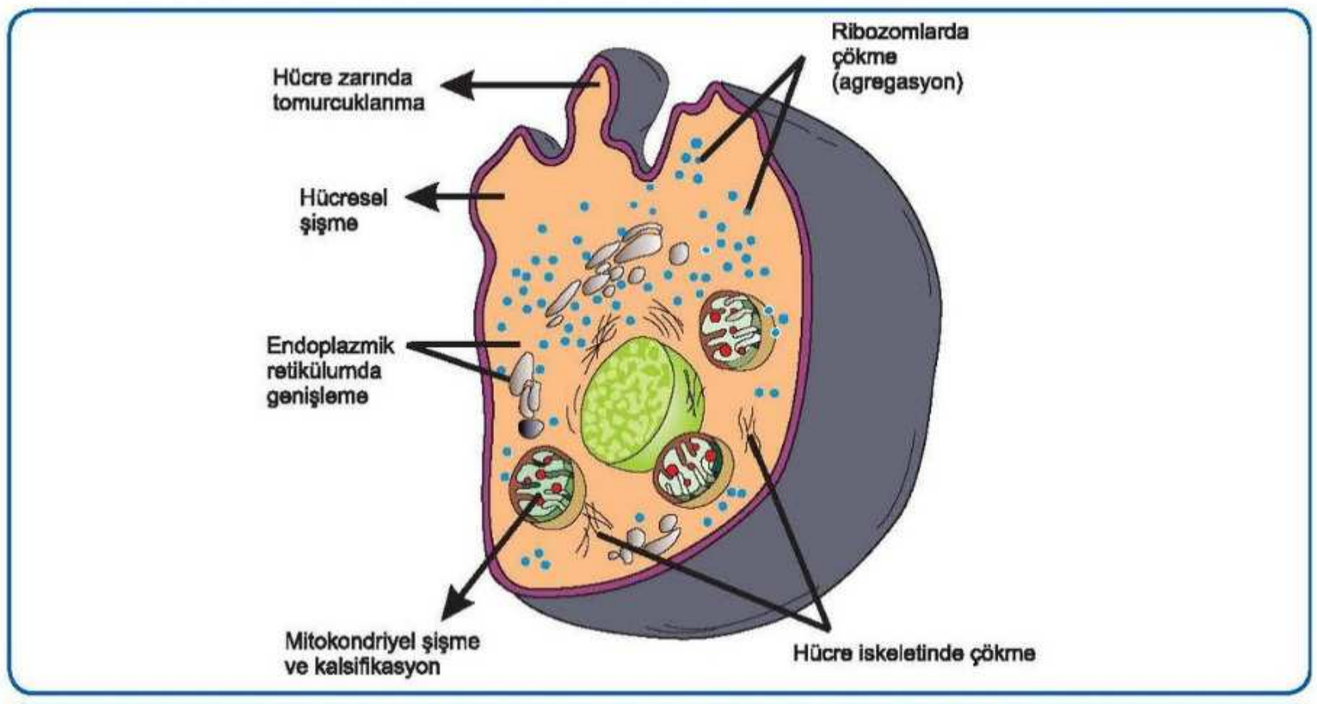
IŞIK MİKROSKOBİK GÖRÜNÜM

Reversibl Hasar:

- **Hücresel şişme:** Sodyum biriktiği için meydana gelir. Hücresel şişmeyi ışık mikroskobunda tanımak zordur. Ancak organda ödem ve solukluk olarak saptanabilir.
- **Yağlı değişiklik: Protein sentezi azaldığı,** ribozom bütünlüğü bozulduğu ve **yağ asitlerinin beta oksidasyonu azaldığı** için meydana gelir. Normalde proteinler ATP bağımlı sentezlenir. Hipoksi olunca ATP düzeyi düşer ve protein sentezi azalır. Lipidler ise proteinlere bağlanarak hücre dışına atılır. Sonuçta protein sentezinin azalması sonucunda lipidler hücre dışına atılamaz ve birikir.

İrreversibl Hasar:

- Örnekleri **nekroz, apoptoz, nekroptoz ve piroptozdur.**



Hücrede geri dönüşümlü (reversibl) hasara bağlı olan değişimler

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Aşağıdakilerden hangisi labil hücrelere örnek olarak <u>verilemez</u>?

A) Böbrek parankim hücreleri
B) Oral kavite skuamöz epitel hücreleri
C) Üriner sistem transisyonel epitel hücreleri
D) Kemik iliği hematopoetik hücreleri
E) Uterus kolumnar epitel hücreleri

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

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
  - **Bağ dokusu ile iyileşme:** Konnektif doku oluşumu ve bunun sonucunda skar dokusunun oluşması.
- 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**

Temel Bilimler 66. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 046

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, 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

Kök Hücrelerin Bulunduğu Yerler

- **Kemik iliği:**
  - **Hematopoetik kök hücre:** Kemik iliği, umbilikal kord kanı ve sitokinlerle indüktenerek periferik kandan elde edilir.
  - **İlik stromal hücre:** Kondrosit, osteoblast, adiposit, miyoblast ve endotel hücre prekürsörüne dönüşebilirler.
- **Karaciğer: Oval** hücrelerdir. Hering kanalında bulunurlar.
- **Beyin (Nöral kök hücre):** Nöron, astrosit ve oligodendrositlere dönüşebilirler. Subventriküler bölge ve hipokampüsün dentate gyrus'unda bulunurlar.
- **Deri:** Kıl follikülü çıkıntısı, epidermiste interfoliküler bölgede, sebase glandlarda bulunurlar.
- **İntestinal epitel:** Kripttlerde bulunurlar. Paneth hücrelerinin üstünde, kript tabanında bulunurlar.
- **İskelet ve kalp kası: Satellit** hücrelerdir. Miyositlerin bazal laminasında bulunurlar.
- **Kornea: Limbal kök** hücrelerdir.

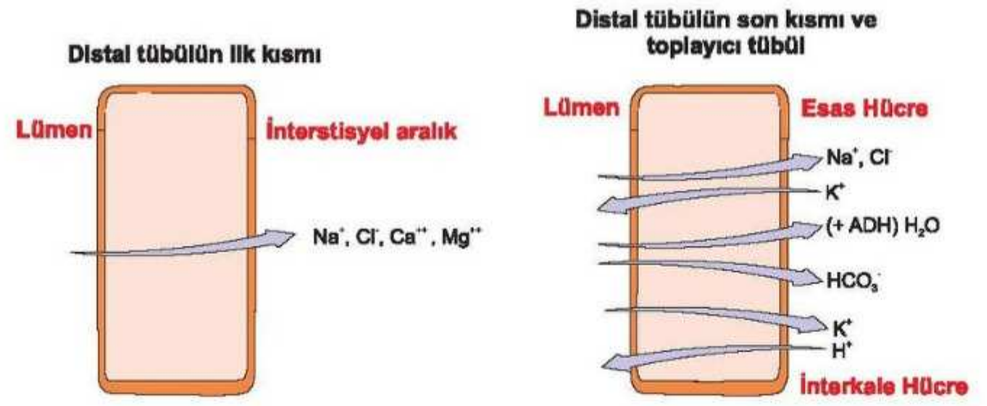
Distal Tübülün İkinci Yarısı ve Toplayıcı Tübüller

- Distal tübül ikinci yarısı ve toplayıcı tübüller benzer özelliklere sahiptirler.

Temel Bilimler 66. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 291

- Toplayıcı tübülde farklılaşmamış prekürsör özellikli bazal hücre yer almaz.

- **Yüksek ADH varlığında suya geçirgen** hale gelirler, su geri emilir.

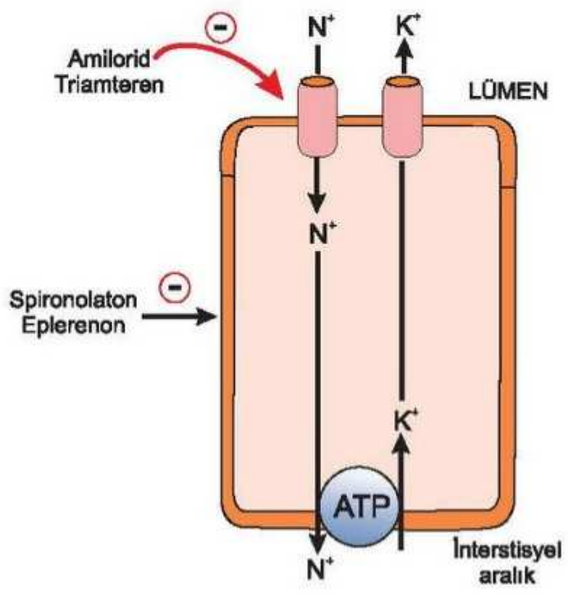


Gitelman ve Liddle Sendromları

- Distal tübülde **tiyazide duyarlı Na^+Cl^-** ortak taşıyıcısının otozomal resesif bozukluğuna Gitelman Sendromu denir. Distal tübülde Na^+Cl^- geri emiliminde azalma olur.
- Distal ve toplayıcı tübülde **amiloride duyarlı Na^+** kanallarında (ENaC) mutasyon olursa Liddle Sendromu denir.

Esas Hücreler

- Esas hücrelere açık hücreler ve toplama borusu hücreleri de denir.
- **Na^+, su geri emilimi** ve **K^+ salgılanması** burada olur.
- Na^+ geri emilim hızı özellikle **aldosteronla** kontrol edilir.
- Bazolateral taraftaki Na^+-K^+ ATPaz pompasının aktivitesine bağlıdır.
- Na^+, hücreye özel kanallarla girer ve Na^+-K^+ ATPaz ile dışarı pompalanır.
- **Aldosteron,** Na^+-K^+ ATPaz'ı hızlandırır ve Na^+ kanal sayısını artırır.
- Na^+ ve H_2O geri emilimi artarken, K^+'un atılımı artar.
- **Aldosteron antagonistleri (Spironolakton ve Eplerenon)** aldosteronla yarışarak, Na^+ emilimini ve K^+ atılımını baskılarlar.
- Na^+ kanal blokerleri (Amilorid ve Triamteren) sodyumun kanallarla hücreye girişini engeller.
- ADH ve aldosteron en fazla toplayıcı tübül esas hücrelerine etkilidir.
- Burada su emiliminden sorumlu **akuaporin-2** kanalları bol miktarda bulunur.



Toplayıcı tübülde rejenerasyondan sorumlu bazal hücrenin bulunmadığı ve yenilenemeyeceği hem TUS'ta sorulmuş hem notumuzda belirtilmiştir. Bu nedenla bu soruda tübül epitelinin sorulması tesadüf değildir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. Aşağıdakilerden hangisi Tip II hipersensivite reaksiyonlarından biri değildir?

A) Otoimmün hemolitikj anemi
B) Poststreptokoksik glomerülonefrit
C) Goodpasture sendromu
D) Myastenia gravis
E) Pemfigus vulgaris

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

4 yanlış cevap burada.

- **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

TİP 2 AŞIRI DUYARLILIK (SİTOTOKSİK)

- Hücre yüzeyi veya diğer doku komponentlerinde yer alan, intrensek veya ekstrensek antijenlere karşı antikor gelişimidir. Doku hasarı gelişimi şu yollarla gerçekleşir:
  - **Opsonizasyon ve fagositoz: Ig G Fc parçası** opsonindir ve ADCC ile hücreleri parçalar (ADCC-Antikor bağımlı hücresel sitotoksisite). Ayrıca Ig G komplemanı aktifleştirir. C3b (opsonin) ve C5b9 oluşur. C5b9 osmotik lizise neden olur. Bu ise özellikle hücre duvarı ince bakterilerde olur (Neisseria gibi). Transfüzyon reaksiyonları, eritroblastozis fetalis, otoimmün hemolitik anemi, agranülositoz, trombositopeni, ilaç reaksiyonları (hapten) buna örnektir.
    - Monositler, nötrofiller, eozinofiller ve natürel killer (NK) opsoninlenmiş hücreyi öldürebilirler.
  - **Kompleman-Fc reseptör aracılığı ile inflamasyon:** Ig G ve Ig M komplemanı aktifleştirir. Anafilatoksinler, kemotaktik ajanlar (C5a) hem damar geçirgenliğini arttırır hem de diğer hücrelerin kemotaksisine neden olur. Doku bu hücrelerce zedelenir. Bazı organ redleri ve glomerülonefritler buna örnektir.

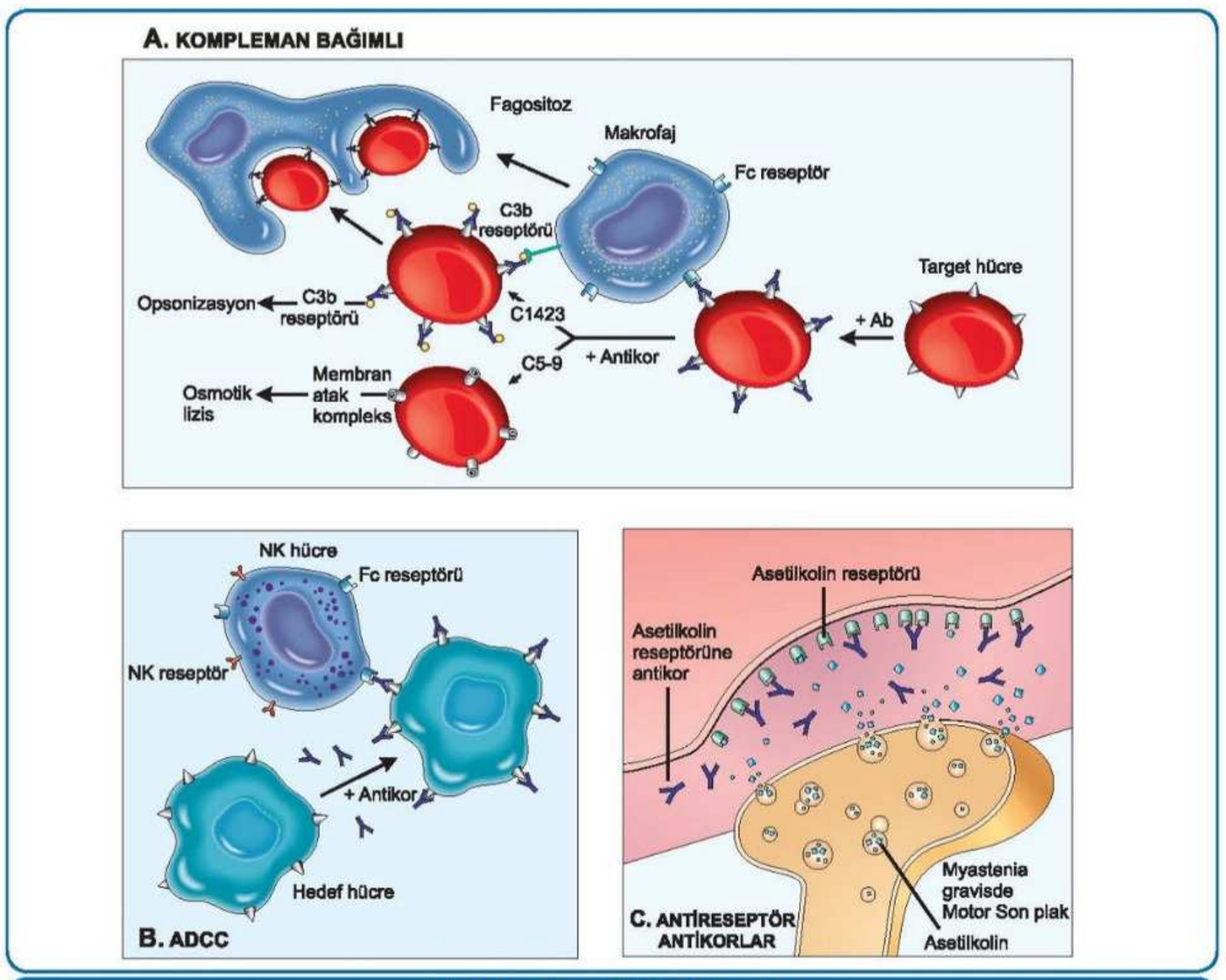
Temel Bilimler 67. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 031

Antikor-Aracılı Hastalık (Tip II Hipersensitivite) Örnekleri

Hastalık	Hedef antijen	Hastalık mekanizmaları	Klinikopatolojik belirtiler
Otoimmün hemolitik anemi	Eritrosit membran proteinleri (Rh kan grup antijenleri, I antijen)	Eritrositlerin opsonizasyon ve fagositozu	Hemoliz, anemi
Otoimmün trombositopenik purpura	Trombosit membran proteinleri (gpIIb-IIIa/integrin)	Trombositlerin opsonizasyon ve fagositozu	Kanama
Pemfigus vulgaris	Epidermal hücrelerin intersellüler aktivasyonu, intersellüler (epidermal kaderin)	Proteazların antikor-aracılı aktivasyonu, intersellüler adezyonlarında kopma	Deri vezikülleri (bül)
ANCA'nın neden olduğu vaskülit	Muhtemelen aktive nötrofillerden salıverilen nötrofil granül proteinleri	Nötrofil degranulasyonu ve iltihap	Vaskülit
Goodpasture sendromu	Böbrek glomerülleri ve akciğer alveolleri bazal membranında nonkollajenöz protein	Kompleman- ve Fc reseptör- aracılı iltihap	Nefrit, akciğer kanaması
Akut romatizmal ateş	Streptokok hücre duvarı antijeni; antikor miyokard antijeniyle çapraz reaksiyon verir	İltihap, makrofaj	Miyokardit, artrit aktivasyonu
Myasthenia gravis	Asetilkolin reseptörü inhibe eder, reseptörleri "down-module" eder	Antikor asetilkolin bağlanmasını baskılar, reseptörleri down-modüle eder	Kas zaafiyeti, paralizi
Graves hastalığı (hipertiroidizm)	TSH reseptörü	TSH reseptörlerinin antikor- aracılı stimulasyonu	Hipertiroidizm
İnsulin-resistan diyabetes (Tip 2 DM)	İnsulin reseptör	Antikor insülinin bağlanmasını inhibe eder	Hiperglisemi, ketoasidoz
Pernisiyöz anemi	Gastrik paryetal hücrelerin intrensek faktörü	İntrensek faktörün nötrolizasyonu, azalmış vitamin B12	Anormal eritropoez, anemi

ANCA, antinötrofil sitoplazmik antikorlar; TSH, tiroid uyarıcı hormon.

doğru cevabımız ise burada



Tip 2 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

TİP 3 AŞIRI DUYARLILIK (İMMÜN KOMPLEKS HASTALIĞI)

- Dolaşımda antijen-antikor komplekslerinin bulunuşu ve bu komplekslerin çöktüğü (depolandığı) alanlarda, kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu, doku hasarının oluşumu ile karakterizedir.
- İmmün kompleksler ağırlıklı olarak damar duvarına çökeceğinden **Tip III hipersensitivite sistemik bir**

Temel Bilimler 67. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 032

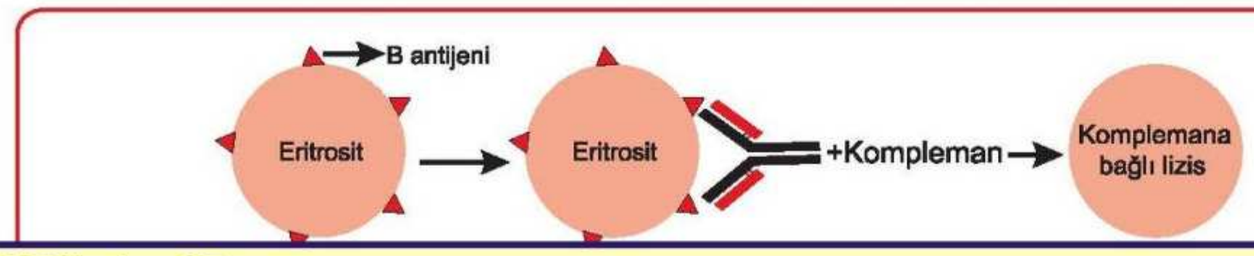
Tip 3 Hipersensitivite Örnekleri

Hastalık	Antijen	Klinik-Patolojik Bulgu
Sistemik Lupus Eritematozus	Nükleer anjijenler (dolaşan veya böbrekte sabit)	Nefrit, deri lezyonları, artrit, diğerleri
Poststreptokoksik glomerülonefrit	Streptokok duvar antijeni; glomerüler bazal membranda sabit bulunabilir	Nefrit
Poliarteritis Nodoza	Bazı vakalarda Hepatit B virüs antijenleri	Sistemik vaskülit
Reaktif Artrit	Bakteriyel antijenler (örn; Yersinia)	Akut artrit
Serum Hastalığı	Çeşitli proteinler (örn; yabancı serum proteini, at anti-timosit globülini)	Artrit, vaskülit, nefrit
Arthus Reaksiyonu (deneysel)	Çeşitli yabancı proteinler	Kutanöz vaskülit

4 yanlış seçeneğimiz burada

TİP - II AŞIRI (SİTOTOKSİK) DUYARLILIK

- Hücre yüzeyindeki antjenlere 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.
  2. **Antikor bağımlı hücresel sitotoksisite : IgG'**nin **Fc** kısmı için reseptör taşıyan **makrofaj, nötrofil, NK hücre** ve **IgE**'nin **Fc** kısmı için reseptör taşıyan **eozinofil**, hedef hücrelerin **lizisine** neden olur.
  3. **Anti-reseptör antikor bağımlı hücre disfonksiyonu:** Hücre zarındaki reseptörlere yönelik antikorlar, hücre hasarı veya inflamasyon yapmaksızın, hücre fonksiyonunu bozabilirler.



Temel Bilimler 67. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 359

Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonu ile meydana gelen hastalıklar

Komplemana bağımlı reaksiyon

- **Kan transfüzyon reaksiyonları**
- **Yenidoğanın hemolitik hastalığı** (Rh uyuşmazlığı)
- **Akut romatizmal ateş** (M proteinine karşı antikorların kalp ve eklemle reaksiyona girmesi)
- **Lambert-Eaton miyasteni**si (Kalsiyum kanal reseptörlerine karşı antikorlar)
- **Good pasture sendromu** (bazal membrana karşı antikorları)
- **Pemfigus vulgaris** (Desmozoma karşı antikorlar)
- **İlaca bağlı hemolitik anemi** (penisilin, fenasetin, eritrositlere, kinin tromobositlere bağlanır)
- **İlaca bağlı lupus**
- **Mikoplazma enfeksiyonlarındaki hemolitik anemi** (mikoplazma antikorlarının eritrosit i antijeni ile reaksiyona girip hemoliz yapması).
- **Wegener granülomatozu** (nötrofillerin sitoplazmik antijenlerine karşı ANCA-C antikor)
- **Hiper akut greft reddi**
- **Tip II diyabet** (pankreas adacıklarındaki beta hücrelerine karşı antikor)
- **Pernisiyöz anemi** (Pariyetal hücreye karşı antikor üretilince intrensenk faktör üretilemez)

Antikora bağımlı sitotoksik etki

Anti-reseptör antikor bağımlı hücre disfonksiyonu

- **Miyastenia gravis** (asetil kolin reseptör antikorlarıyla kas zaafiyeti oluşması)
- **Graves hastalığı** (TSH reseptörlerine karşı uyarıcı antikorlarla hipertidoidizm gelişmesi)

TİP - III AŞIRI DUYARLILIK (İMMÜN KOMPLEKS HASTALIĞI)

- Antijen-antikor komplekslerinin dokulara çökerek komplemanı klasik yoldan aktive eder.
- Membran atak kompleksi lizis yapar.

Temel Bilimler 67. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 360

Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonları

- **Arthus olayı:** Hayvanlara sürekli olarak verilmeye devam edilen antijenin, günler geçtikçe sentezlenen IgG ile birleşmesi ve bu immün komplekslerin damar duvarına çökmesi sonuncu ödem ve kanama.
- **Çiftçi akciğeri:** Arthus olayının klinik karşılığı. Sürekli solunan Aspergillus hiflerinin ve aktinomiçeslerin, günler geçtikçe kendilerine karşı sentezlenen antikorlarla birleşerek akciğerde immün kompleksler oluşması ve bu immün kompleklerin komplemanı aktive etmesiyle oluşan akciğer hastalığı
- **Serum hastalığı:** At serumu ve benzatin penisilin G gibi ilaçların yarılanma ömrü uzundur. 10 gün kadar sonra oluşan antikorlarla at serumu ve benzatin penisilin birleşerek immün kompleks hastalığı oluşturur. (Serum anafilaksisi tip I aşırı duyarlılık reaksiyonudur).
- **Romatoid artrit** (aynı zamanda Tip IV). IgG'nin Fc kısmına oluşan IgM sınfı antikorlara IgG birleşerek immün kompleks oluştururlar. Bu komplekslerin biriktiği eklemde kompleman aktive olur ve eklemi hasarlandırır.
- Akut glerulonefrit
- Lupus, skleroderma
- Periarteritis nodosa
- Hepatitlerdeki eklem belirtileri

TİP - IV AŞIRI DUYARLILIK (T HÜCRE ARACILIĞI İLE GECİKMİŞ TİP, HÜCRESEL AŞIRI DUYARLILIK)

- Antijenle karşılaşan CD4+ Th lenfositler duyarlı hale gelir.
- Aynı antijenle ikinci karşılaşma sonucu Th lenfositler gama interferon salgılar.
- İnterferonun etkisiyle lenfositler ve monositler dokuya geçer; monositler makrofajlara dönüşür, epiteloid histiyositler, Langhans tipi çok çekirdekli dev hücreler oluşur.
- Tip IV aşırı duyarlılık, hücre aracılı olduğu için serumla nakledilemez, T lenfositlerle aktarılabilir.

Tip IV (gecikmiş tip, hücresel) aşırı duyarlılık reaksiyonları

- Alerjik kontakt dermatit
- PPD
- Doku reddi
- Romatoid artrit (aynı zamanda tip III)
- Multipl skleroz
- Tüberküloz
- Sifiliz gomları
- Tip I Diyabet
- Guillar Barre sendromu
- Mantar hastalılkarındaki id reaksiyonu
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Psöriyazis

doğru cevabımız da burada (akut glomerülonefrit)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Ateroskleroz gelişimini başlatan <u>ilk</u> hücresel olay aşağıdakilerden hangisidir?

A) Platelet adezyonu
B) Lipoprotein birikimi
C) Düz kas proliferasyonu
D) Endotelyal hasar
E) Ekstraselüler matriks oluşumu

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

12 DAMAR HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

ARTERİYEL HASTALIKLAR

ARTERİOSKLEROZ

Arterioskleroz damar sertleşmesine verilen isimdir. Bu grupta olan hastalıklar:
- ✓ Mönckeberg'in medial sklerozu
- ✓ Ateroskleroz
- ✓ Arterioloskleroz
- ✓ Fibromüsküler intimal hiperplazi

Mönckeberg'in Medial Kalsifik Sklerozisi

- Muskuler arterler duvarlarının kalsifiye olması ile karakterizedir (özellikle internal elastik membran).
- 50 yaş üzeri bireylerde sık görülür. Kalsifikasyonlar lümene ilerlemez ve klinik önemi yoktur.

Ateroskleroz (AS)

Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri		
Majör risk faktörleri		Minör risk faktörleri
Modifiye edilemeyenler	Potansiyel kontrol edilebilenler	• Obezite, fiziksel inaktivite • Stress (A tipi kişilik), • Klamidya pnomonia, CMV, HSV • Lipoprotein, postmenapozal östrojen eksikliği • Aşırı karbonhidrat tüketimi • Alkol, doymuş yağ alımı • Hiperhomosisteinemi, lipoprotein a yüksekliği, hipertrigliseridemi
• İleri yaş • Erkek cinsiyet • Aile hikayesi • Genetik anomaliler	• Hiperlipidemi • Hipertansiyon • Sigara içimi • Diyabet • İnflamasyon	

Aterosklerozda Morfolojik Değişiklikler

- Hayatın ilk yılında, subendotelyal yerleşimli 1 mm çaplı **yağ noktaları**
- Sonraları damarın uzun aksine paralel tipik **yağ çizgileri (fatty streaks)** halini alırlar. Bu çizgiler lipid yüklü makrofajlardan oluşur.
- Yağlı nokta ve yağlı çizgilerin ateroskleroza ilerleme zorunluluğu yoktur.
- **Aterosklerozun görüldüğü damarlar** (sıklık sırasına göre çoktan aza doğru); abdominal aortanın alt kısımları ve iliak arter, koroner arterler, popliteal arterler, internal karotid arterler ve Willis poligonunun damarlarıdır.

Temel Bilimler 68. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 140

Patogenez

- Endotel hasarı (en önemli faktör-ilk meydana gelen), lipoproteinlerin infiltrasyonu ve hücresel değişiklikler önemlidir.
- **Endotel hasarının önemli nedenleri:** Hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içimi, homosistein, hemodinamik faktörler, toksinler, virüsler ve immün reaksiyonlardır.
- Endotel hasarı, vasküler geçirgenliği, lökosit adezyonunu ve trombozu başlatır.
- Monositler bu zedeli bölgeden geçip **makrofaj ve köpüksü hücrelere (lipid yüklü makrofajlar) dönüşürler.**
- **Düz kas hücreleri** göç eder ve **ECM sentezi yaparlar**.
- Geç dönemde ekstrasellüler matriks ve nekrotik debrisin **kalsifikasyonu** görülür.
- Lipid birikimi hem ekstraselüler hem de intraselüler oluşur (makrofaj ve düz kas hücrelerinde).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. Altmış yaşındaki erkek hastanın lenf nodu biyopsisinde; normal lenf nodu yapısını ortadan kaldıran, belli belirsiz nodüler bir paternde lenfoid proliferasyon izleniyor. Yapılan incelemelerde bu proliferasyonun CD20+, CD5+ ve siklin D1 pozitifliği gösteren hücrelerden oluştuğu saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Küçük lenfosittik lenfoma
B) Mantle hücreli lenfoma
C) Foliküler lenfoma
D) Plazmasitom
E) Lenfoplazmasitik lenfoma

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

Mantle Hücreli Lenfoma

- Foliküllerin **mantle bölgelerinden** (germinal merkezleri çevreleyen B lenfosit zonu) köken alan **B hücreli** lenfomalardır.
- Tümör hücreleri mantle zonunda bulunan B lenfositleriyle aynıdır. Buradaki büyük hücreler sentroblastlara benzer**, proliferasyon merkezleri yoktur** ve bu özellikler foliküler lenfoma ve SLL/KLL den ayırıcıdır.
- **Yaşlılarda** (6-7. dekadda erkekler) **görülür.**

Temel Bilimler 69. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 165

- CD 19, CD 20 (+)'tır. KLL/SLL'den ayırım için bu lenfoma **CD 5 (+)** ve **CD 23 (-)**'tir.
- Hastalar en sık ağrısız LAP ile gelir.
- **Siklin D mutasyonu** ve **t(11;14) görülür (14. kromozomda IgH ve 11. kromozomda siklin D1).**
- **GİS mukozası tutulumu polipiere benzer. Diğer lenfomalarda da bu görünüm olabilse de en çok bu lenfomada meydana gelir.**

Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma

- **Çoğunlukla B hücre orijinlidir** sadece %15'i T hücre kökenlidir. CD 19, CD 20, CD 10 ve **BCL 6 içerirler.** Bazı olgularda yüksek düzeyde MYC ve BCL2 proteinleri ekspresyonu görülür ve daha agresif davranış gösterebilir.
- **Erişkinin en sık** non-Hodgkin lenfomasıdır.
- Foliküler lenfomaların aksine sıklıkla tek bir nodal ya da ekstranodal alanda, **hızla büyüyen** ve semptom veren kitleler oluştururlar**.**
- **Ekstranodal tutulum sıktır (en çok mide).**
- Waldeyer halkası (orofarengial lenfoid doku) sık etkilenir.
- **AIDS hastalarında** ve diğer immünsüprese olgularda **EBV nedenli** oluşan lenfomalar bu gruptadır.
- Kemik iliği tutulumu tanı anında rölatif olarak nadirdir, fakat ilerleyen süre içinde sık izlenir.Nadiren lösemik tablo oluşabilir.
- **Büyük hücreli tümörler agresif seyirlidir** ve eğer tedavi edilmezler ise hızla fataldirler. Tedavi ile kimi zaman tam kür olasıdır. Eğer low grade bir lenfomadan (SLL, foliküler lenfoma gibi) progresyon ile gelişen bir büyük hücreli lenfoma ise prognoz ve tedaviye cevap son derece kötüdür.
- Bu lenfomanın önemli subtipleri:
  - **İmmün yetmezlik ile ilişkili büyük hücreli lenfoma**
    - Şiddetli **T hücre yetmezliğinde** ortaya çıkar (**AIDS,** allojenik kemik iliği trasnplastasyonu). **EBV ile ilişkilidir**.
  - **Primer effüzyon lenfoması**
    - Malign plevral efüzyon veya asit ile gelirler. İleri HIV enfeksiyonlarında görülürler. **KSHV/HHV-8** etkendir.

Akut Lenfoblastik Lösemi / Lenfoma

- Çocukluk çağı lenfomalarının %40'nı oluşturur.
- Yüksek mitotik oran göstermeleri nedeni ile bol hücre parçalanması ve sonuçta aralarda benign makrofajlar ve bunların hücre artıklarını fagosite etmeleri ile oluşan **yıldızlı gökyüzü manzarası** izlenebilir.
- Olgular sıklıkla **20 yaş altında ve erkektir**. **%70 mediastinal kitle** bulunur ki bu da primer timik kökeni düşündürür.
- Hastalık hızlı progresyon gösterir ve **erken aşamada kemik iliği yayılımı** izlenir. Periferik kan ve meninkslerin tutulumu ile tablo T-ALL ile örtüşür. Prognoz genellikle kötüdür.

☑ **Klinik**

Non-Hodgkin Lenfomaların Klinik Özellikleri	
Düşük dereceli - indolan NHL özellikleri	**Yüksek dereceli - agresif NHL özellikleri**
• Rölatif olarak **matür** hücrelerden oluşur. • Mitoz hızı **düşüktür.** ➢ Tedavi edilmeseler de **yavaş gidişli**, uzun sağ kalımlıdır. ➢ KT'ye **kötü yanıt** verirler. ➢ Tümör lizis sendrom riski **düşüktür.**	• Rölatif olarak **immatür** hücrelerden oluşur. • Mitoz hızı **yüksektir.** ➢ Tedavi edilmediğinde **hızlı-progresif** gidişlidir. ➢ KT'ye **iyi yanıt** verirler. ➢ Tümör lizis sendrom riski **yüksektir.**

Non-Hodgkin Lenfomaların Klinik Prognostik Sınıflaması	
Düşük dereceli/indolan NHL	**Yüksek dereceli/agresif NHL**
• **Foliküler lenfoma (en sık indolan)** • Küçük lenfositik lenfoma • Marjinal zon lenfomalar (MALToma gibi) • Lenfoplazmositik lenfoma	• **Diffüz büyük B hücreli lenfoma (toplamda en sık)** • Burkitt lenfoma • T hücreli lenfomalar • Mantle cell lenfoma

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

- **En sık** görülen non-Hodgkin lenfomadır.
- CD 19, 20, 22 ve **CD 79a** pozitiftir.
- **Bcl2, Bcl6** veya **c-MYC** mutasyonları görülebilir. Mutasyon sayısı arttıkça prognoz **kötüleşir** (double hit, triple hit).
- İki önemli subtipi:
  - ✓ **Primer efüzyon lenfoması** (HHV-8)
  - ✓ **Primer SSS lenfoması** (EBV)

  (Bu sözü edilen subtipler; genellikle **HİV, immünsüpresyon** zemininde gelişirler ve **kötü prognozlu**durlar)

Foliküler Lenfoma

- İndolen lenfomalar arasında en sık, toplamda ikinci en sık lenfomadır.
- En önemli sitogenetik anomali **Bcl-2** proteini yapımına yol açan **t(14;18)**'dir.
- Flow sitometride **CD5 ve CD23 negatif** iken, **CD10 pozitifliği** görülür.

Küçük Lenfositik Lenfoma

- KLL ile aynı morfolojik ve immünofenotipik özelliktedir. Tek farkı periferik kanda lenfosit sayısı < 5000/mm^3'dür. KLL'nin **izole lenfoma formu** olarak düşünülebilir.

MALT Lenfoma (Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma)

- En sık **midede** görülür (ayrıca; göz, bağırsak, cilt vb.). En tipik biyopsi bulgusu **lenfoepitelyal lezyonlar**dır.
- Midedeki formu **H.pylori** zemininde gelişebilir.
- CD19, 20, 22 pozitif; CD5, 10, 23 negatiftir. **t(11;18)** pozitifliği görülebilir.
- [illegible]

Temel Bilimler 69. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 035

Mantle Cell Lenfoma

- Flow sitometride **CD5**, CD19 ve CD20 pozitiftir (KLL'den farklı olarak **CD23 negatif**)
- En sık görülen sitogenetik anomali **(11;14)** translokasyonudur. Bu mutasyon sonucunda **Cyclin D1 (+)** olur. **SOX-11 pozitifliği** de spesifiktir.
- Ekstranodal tutulum özellikle **GİS tutulumu** sık görülür (lenfomatozis polipozis).

Tüm soruya **detaylı cevap yazalım** desek ancak bu kadar olur… İşte güzelliğimiz burda, biz cevapları **sorudan önce yazarız…**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 70

70. Elli yedi yaşındaki erkek hasta geceleri idrara sık çıkma şikâyetiyle başvuruyor. Laboratuvar sonuçlarında PSA (prostat spesifik antijen) düzeyi 6,5 ng/mL olarak saptanan hastaya prostat iğne biyopsisi yapılması planlanıyor.
Prostat iğne biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde malignite tanısını destekleyen en olası morfolojik bulgu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Gland lümenlerinde konsantrik proteinöz sekretuvar materyal
B) Farklı çap ve boyutlarda sayıca artmış glandlar
C) Dallanan papiller çıkıntılar yapan glandüler yapılar
D) Mikronükleol içeren hücrelerden oluşan prolifere glandlar
E) Bazal tabaka kaybı gösteren kalabalık görünümlü küçük glandlar

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

- **Morfoloji:**
  - %70 **periferik zonda (posterior)** olur ve bu yüzden **rektal palpasyonla hissedilebilmektedir.**
  - Periferik olduğundan bası semptomu az olur ve daha geç farkedilir.
  - Bölgesel lenf nodlarına erkenden metastaz olabilir. Çevre dokulara, mesane duvarına yayılabilir.
  - Alt genitoüriner yapıları rektumdan ayıran **Denonvillier fasyası** tümörün posterior yayılımını genellikle engeller. Bu yüzden rektum invazyonu nadirdir.
  - **PIN** zemininde gelişirler (HPİN-LPİN)
  - Mikroskobik olarak çoğu **asiner adenokarsinomdur.**
  - Histolojik derecelendirmesi **Gleason skorlaması** ile yapılır.
  - Gleason skorlaması prognozu gösterir. Grade yükseldikce prognoz kötülesir.

Temel Bilimler 70. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 327

  - Patolojide glandlar tek katlı kübik veya kolumnar epitelle döşelidir. Glandlar normalden **küçüktür, sıktır ve bazal tabaka içermez.** Nukleus büyük ve 1 veya daha çok nükleolus içerir. Pleomorfizm görülmez. **Mitoz sık değildir.**
  - Perinöral invazyon ve v.seminalis invazyonu sıktır.

- **Klinik Özellikler:**
  - **Kemik metastazları** (özellikle vertebra) sıktır ve osteolitik ya da daha da sık olarak **osteoblastik** natürde olabilirler.
  - Osteoblastik metastaz varlığı erkekte ilerlemiş prostat kanseri için tipiktir ve metastaz alanında reaktif yeni kemik yapımı olmasıdır. Bu hastalarda hiperkalsemi gelişme oranı düşer.
  - Lenf nodlarından obturatuvar lenf nodu metastazı sıktır.
  - Serum **prostat-spesifik antijen** ölçümü **(PSA)** erken prostat kanser teşhisi için sık kullanılır.
  - PSA normal ve tümöral prostat tarafından üretilir. PSA'nın zaman içindeki değişim oranını bulmak (PSA hızı) ya da PSA değerinin prostat büyüklüğüne oranını hesaplamak (PSA densitesi) gibi yöntemler nodüler hiperplazi, prostatit ve karsinomlarda ayırıcı tanıya gitmekte yardımcı olabilir.
  - PSA'nın yanında **PCA3 artışı** kanser tanısı için önemlidir.
  - **İdrarda PCA3 ve TMPRSS2-ERG füzyonunun görülmesi tek başına PSA'dan daha sensitif ve spesifiktir.**
  - **Alfa-methylacyl-CoA racemase (AMACR)** prostat kanserli dokuya spesifik olan bir boyadır.
  - **PAP (asit fosfataz)** da tanıda kulllanılabilir.
  - Kesin tanı rektumdan girilerek yapılan **iğne biyopsisi** ile konur.
  - Prostat adenokanserleri duktuslardan köken alabilir. Büyük periüretral duktuslardan köken alırlarsa hematüri ve obstriksiyon ile gelebilir. Duktal adenokanserler kısmen kötü prognozludur.
  - **En kötü** prostat kanser tipi küçük hücreli (nöroendokrin) kanserdir.
  - **Grade** ve **stage** en önemli prognoz kriterleridir.
  - Tedavide stage ve grade'e göre cerrahi, RT veya hormon uygulanımı söz konusu olur.
- **Evre:**

A) Mikroskobik tümör
B) Palpabl tümör
C) Ekstrakapsüler yayılım
D) Metastatik hastalık
(D1) (Pelvise sınırlı)
(D2) (Pelvis dışı)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Renal allogreflerde izlenen antikor aracılı rejeksiyonun ana histolojik bulgusu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tübülit
B) İnterstisyel inflamasyon
C) Hiyalen arteriolopati
D) Peritübüler kapillerit
E) Tübül epitel zedelenmesi

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

- T hücreleri bu sitotoksisiteyi gerçekleştirebilmek için 2 madde salgılarlar:
  - **Perforin:** Membran atak kompleksi gibi hedef hücre membranında geniş bir kanal açar.
  - **Granzyme B:** Perforinden geçip hedef hücreye girer ve apoptozu uyarır.

T Hücre Aracılı Hastalıklar (Tip 4 Hipersensitivite)

Hastalık	Patojenik T hücrelerinin Spesifitesi	Doku Hasarının Ana Mekanizması	Klinik-Patolojik Bulgular
Romatoid Artrit	Kollajen? Sitrüline self protein?	Th17 (ve Th1?) kaynaklı sitokinler tarafından oluşan inflamasyon; antikor ve immün komplekslerin rolü?	İnflamasyon ile kronik artrit, kıkırdak hasarı
Multipl Skleroz	Myelindeki protein antijenleri (Örnek; myelin basic protein)	Th1 ve Th17 kaynaklı sitokinler tarafından oluşan inflamasyon, aktive makrofajlar ile myelin hasarı	Santral sinir sisteminde perivasküler inflamasyon ile birlikte demyelinizasyon, paralizi
Tip 1 Diabetes Mellitus	Pankreasın beta adacık hücre antijenleri (insülin, glutamik asit dekarboksilaz, diğerleri)	T hücre aracılığı ile inflamasyon, CD 8 hücreler ile adacık hücre hasarı	İnsülit, beta hücre hasarı, diyabet
İnflamatuar bağırsak Hastalıkları	Enterik bakteri; self antijen?	Th1 ve Th17 kaynaklı sitokinler tarafından oluşan inflamasyon	Kronik intestinal inflamasyon, obstrüksiyon
Psöriazis	Bilinmiyor	Başlıca Th17 kaynaklı sitokinler tarafından oluşan inflamasyon	Deride destrüktif plak
Kontakt Dermatit	Çeşitli çevresel kimyasallar(zehirli sarmaşık veya zehirli meşeden kaynaklanan urushiol, terapötik ilaçlar)	Th1 (ve Th17?) kaynaklı sitokinler tarafından oluşan inflamasyon	Deride kızarıklık ve büllere neden olan epidermal nekroz, dermal inflamasyon

DOKU TRANSPLANTASYONU

- **Hiperakut red**, graft endoteline önceden oluşmuş **antikorlar**ın (özellikle Ig M) saldırması ile gerçekleşir. Bu antikorlar daha önceden MHC antijenlerine veya kan grubu antijenlerine karşı gelişmiştir. Endotele saldıran antikorlar komplemanı da aktifleştirerek burada tromboza, iskemiye ve nekroza neden olur. Transplant öncesinde cross check yapıldığı için nadir görülür. Morfolojide transplante edilen böbrekte siyanoz ve alacalı görünüm görülür. Böbrek

Temel Bilimler 71. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 034

- **Akut rejeksiyon**, T lenfosit (CD 4 ve CD 8) (**hücresel**) ve antikor (**humoral**) aracılığı ile gerçekleşir. Transplantan **günler** ve **haftalar** sonra oluşur.
  - **Akut hücresel red**de tübülointerstisyel patern, vasküler patern veya damar nekrozu şeklinde olabilir. Histopatolojide tübülit, interstisyel inflamasyon ve endotelit görülür.
  - **Akut hümoral red**de glomerüler ve peritübüler damarlarda hasar oluşur. Antikorlar komplemanı klasik yoldan aktifleştirirler.
- **Kronik red** trasplastasyondan **aylar-yıllar** sonra ortaya çıkar. Tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve bazal membran hasarı görülür. **T lenfosit** ve **antikor** aracılığı ile oluşur.

C4d: Antikor bağımlı klasik yol kompleman ürünlerinin yıkım ürünüdür. Bu yüzden allogreftte C4d birikimi humoral red için en önemli belirteçtir.

- **Transplantasyon komplikasyonları**
  - ✓ **Rejeksiyon**
    - ➢ **Hiperakut rejeksiyon**

Temel Bilimler 71. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 107

- ➢ **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 • Hepatit B • Hepatit C • Legionella • Listeria	• Aspergillus • Nocardia • BK virüs (polyoma) • VZV (herpes zoster) • Hepatit B • Hepatit C

BK Virüs (polyomavirüs)

- BK virüs, primer enfeksiyon sonrası genitoüriner sistemde **latent** olarak kalır ve nakil sonrasındaki immünsüpresif tedaviler ile (özellikle takrolimus ve MMF) **reaktive** olur
- **BK virüse bağlı gelişen patolojiler:**
  - ✓ Asemptomtomatik virüri
  - ✓ Üreteral stenoz
  - ✓ İnterstisyel nefrit
  - ✓ BK virüs nefropatisi (BKN)
- BKN, en sık olarak 1. posttransplant yılı içinde **asemptomatik kreatinin artışı** ile bulgu verir.
- İdrar örneğinin sitolojik incelemesinde **decoy hücreleri** görülebilir.
- Kesin tanı **böbrek biyopsisi** ile konulur (**hücre içinde viral inklüzyonlar**).
- Tedavide en önemli adım **immünsüpresif ilaç dozlarının azaltılması**dır
- Tedavide **leflunomid ve sidofovir** kullanılabilir.

  - ✓ **Primer hastalığın nüksü**
    - ➢ **Nüks riski en yüksek:** Dens depozit hastalığı
    - ➢ **Graft kaybı riski en yüksek:** Ailesel HÜS
    - ➢ **Graft kaybına totalde en sık yol açan:** FSGS
    - ➢ Nadiren nüks eden hastalıklar; Goodpasture sendromu, SLE ve klasik HUS'tur.
  - ✓ **Maligniteler**
    - ➢ Böbrek nakli sonrası immünsupresif tedavi nedeniyle kanser riski artar.
      - Antikanser özelliği olan immünsüpresif ilaçlar **sirolimus** ve **everolimustur**.
    - ➢ En sık **melanom dışı cilt kanserleri** görülür (en sık skuamöz hücreli). Bunun dışında servikste karsinoma insitu ve non-Hodgkin lenfoma da sıktır.
    - ➢ EBV ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık gelişebilir, **en sık nakil böbreği** tutar.

- Böbrek nakli yapılan hastalarda ölümün en sık sebebi **kardiyovasküler hastalıklar**dır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. Aşağıdaki parametrelerden hangisi malign melanom için prognostik değişken değildir?

A) Tümördeki mitoz sayısı
B) Yüzeyde ülserasyon varlığı
C) Breslow kalınlığı (tümörün invazyon derinliği)
D) Epiteloid görünümlü tümör hücrelerinin varlığı
E) Tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı

Doğru Cevap:D

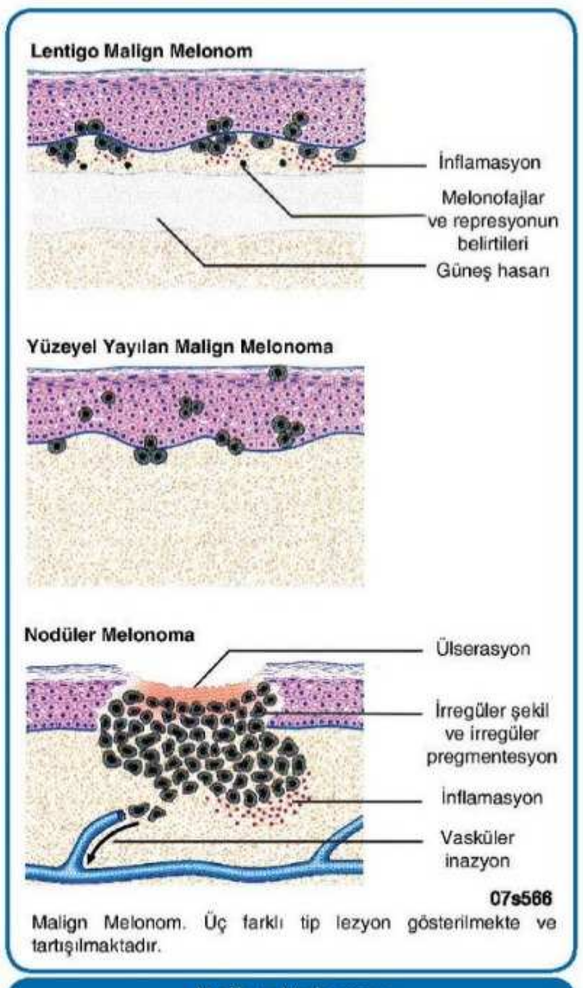
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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.)

- Bir zaman sonra, melanom vertikal büyüme periyoduna geçer (bu aşamada lentigo maligna: lentigo malign melanom olarak adlandırılır), yani melanom hücreleri dermise ve dermisin derinine doğru ilerlerler.
- Bu aşamada melanom yassı bir lezyondan **nodül** görünümüne geçerler ve melanomun **yüksek metastaz potansiyeli** mevcuttur.

Dermisteki invazyonun derinliğinin derecesi ile metastaz potansiyeli orantılıdır.
Breslow evrelemesinde stratum granülosumdan tümörün bittiği yere kadar tümör kalınlığı ölçülür.

- Metastaz ön planda bölgesel lenf nodlarına fakat hemen sonra **karaciğer,** akciğer, beyin başta olmak üzere tüm vücuda gerçekleşir.
- **Melanom hücreleri iri nükleolus, pleomorfik nüve ile karakterize olup, kötü biçimlenmiş yuvalanmalar ve derine indikçe matürasyonun bulunmaması ile tanınır.**
- **Prognoz** vertikal büyüme kriterlerine **(Breslow kalınlığı, Clark'ın invazyon derecelemesi)** bağlıdır.
- **Clark'ın invazyon derecelemesi**
  - **Düzey I:** Lezyonun sadece epidermisde olması
  - **Düzey II:** Lezyonun papillar dermise girmesi
  - **Düzey III:** Papillar dermisin lezyon ile tamamen dolması
  - **Düzey IV:** Lezyonun retiküler dermise girmesi
  - **Düzey V:** Subkutaneous yağ dokuya girmesidir
- Günümüzde çok erken yakalanıp cerrahi çıkarıldıklarında tam kür şansı olan bir neoplazmdır.



Malign Melonom. Üç farklı tip lezyon gösterilmekte ve tartışılmaktadır.

Malign Melanom

Malign Melanom			
Yüzeyel Yayılan Melanoma	Nodüler Melanom	Lentigo Maligna Melanom	Akral Lentiginöz Melanoma
En sık (%70)	%15-30	%4-10	%2-8
Genç-orta yaş	Genç-orta yaş	Yaşlı (ortalama 70 yaş)	Genç-orta yaş
Üst sırt K ve E'de, alt ekstremite K'da **Güneş gören yerleri tutar**	Bacak ve gövde	Güneş gören yerler, baş, boyun	**Avuç içi, ayak tabanı** (Güneş görmeyen yerlerde oluşur)
Radyal büyüme paterni, tanıda erken evrede	Vertikal büyüme, Tanıda geç evrede	Radyal büyüme paterni, tanıda erken evrede, **en iyi prognoz**	Radyal ve vertikal büyüme paterni, Tanıda geç evrede
Açık renk derililerde	Açık renk derililerde, **en kötü prognoz**	Açık renk derililerde	**Zenci**, asyalı ve orta asyalılarda

e mukozal) görülen melanomlarda KIT reseptör tirozin kinaz

Temel Bilimler 72. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 375

- **Melanomda iyi progroz kriterleri:**
  - Tümörün ince olması
  - Radial büyüme paternde bulunuşu
  - Stage 1-2
  - Ekstremite yerleşimi

İLGİLİ NOTLAR

Refansımız yanlış seçenekleri tek tek ekarte ettiriyor.

376 **Temel Bilimler 72. soru**
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 376

- Üzerinde ülser olmaması
- Regresyon bulguları ve satellitlerin bulunmaması
- Vasküler ve lenfatik invazyonun olmayışı
- Mitozun düşük oluşu
- Lenfosit infiltrasyonunun olması
- Kadın cinsiyet

- Malign melanomda evrelemede T kriteri olarak **tümörün kalınlığı** ve **ülserasyon** kullanılır.
- İmmüncheckpoint proteinleri (**CTLA-4** ve **PD1**) melanomda tedavi hedefidir ve bunları inhibe eden ilaçlar kullanılır. T hücre immünitesinin **uyarılması** sağlanır.

Malign melanomda mutasyonu görülen bazı moleküler yapılar ve bunlara karşı geliştirilen ilaçlar:

- **KİT:** İmatinib, nilotinib, dasatinib
- **BRAF:** Vemurafenib, sorafenib, dabrafenib
- **MEK:** Trametinib

Oküler Melanom

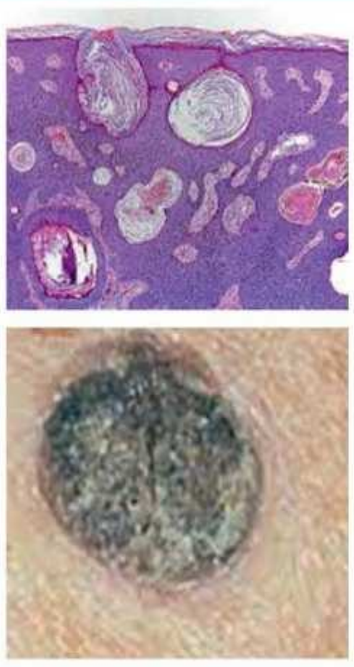
- İntraoküler melanomların **hemen hepsi uveada** (iris, siliyer cisim ve koroid) bulunan melanositlerden kaynaklanır, nadir olgularda retinanın pigmente epidelinden orijin alırlar.
- **Üveal melanomlar erişkinlerin en sık primer intraoküler malignitesidir.**
- Göz melanomları iki farklı hücre tipi içerirler; **spindle (iğsi) hücreler** ve **epiteloid hücreler.**
- **Üveal melanomlarda kötü prognoz kriterleri;** Çap (horizontal yayılım daha kötü prognoz), epiteloid hücre içermesi, proliferatif indeksin yüksek olması, monozomi 3, silier cisim ve koroid yerleşimli olmasıdır (İris yerleşimlilere göre kötü).
- Uvea melanomları, en sık GTP bağımlı proteinler olan **GNAQ** ve **GNA11**'ı aktive eden mutasyonlarla ilişkilidir.
- **Üveal melanomlar hematojen olarak ilk karaciğere metastaz yaparlar.**

Erişkinde en sık göz tümörü metastazdır.

BENİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER

Seboreik Keratoz

- Sıklıkla orta ve ileri yaş tümörleridir.
- Özellikle gövdede sıklıkla görülürler. Eğer yüzde, çok sayıda ve koyu renkte ise **dermatosis papulosa nigra** adı verilir. Birkaç milimetreden, santimetreye değişebilen yuvarlak, yassı plaklardır. Koyu kahve-renkte ve granüler görünümdedir. Rengi nedeni ile melanomlarla karışırlar. FGFR-3 mutasyonu olguların çoğunda saptanmaktadır.
- **Keratin dolu kistler, hiperkeratoz, invajinasyon kistleri ve bazal hücrelerde artışla karakterizedir.**
- Tedavileri eksizyondur. Eğer yüzlercesi birden gelişirse, **paraneoplastik s**endrom tipinde bir reaksiyonu düşündürür **(Leser-Trelat bulgusu).** Bu sendromda **TGF-alfa** tümör hücreleri tarafından üretilir ve seboreik keratozda artmaya neden olur. Bu sendrom özellikle **GİS** kanserlerinde sıktır.



Seboreik Keratozis

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 dominant**tır; sıklıkla **çocukluk çağı** veya **puberte**de başlar.

Refansımız yanlış seçenekleri tek tek ekarte ettiriyor.

Tüm şıkları tek tek eleten bir referans

Malign melanomada prognostik faktörler:

Temel Bilimler 72. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 123

Breslow Evrelemesi

- ✓ Evre I : 0-0.75 mm kalınlıkta
- ✓ Evre II : 0.76-1.5 mm kalınlıkta
- ✓ Evre III : >1.5 mm kalınlıkta
- ✓ Breslow evrelemesinde **stratum granülosumdan** tümörün bittiği yere kadar tümör kalınlığı ölçülür.

Clark Evrelemesi

- ✓ Evre I : Melanom epidermiste
- ✓ Evre II : Papiller dermise girmiş
- ✓ Evre III : Papiller-retiküler dermis sınırına gelmiş, papiller dermisi doldurmuş
- ✓ Evre IV : Retiküler dermiste
- ✓ Evre V : Subkutan dokuya invaze

TNM evrelemesi:

T: tümörün kalınlığı (a: ülserasyon yok, b:ülserasyon var)

T1 : 1 mm (T1a-T1b)
T2 : 1-2 mm
T3 : 2-4 mm
T4 : 4 mm'den fazla
N : Lenf nodu tutulumu
M : Metastaz, LDH seviyesi

2- Lezyonun yeri:

- ✓ Gövdede en kötü, baş-boyunda orta, **ekstremitede iyidir.**

3- Cinsiyet:

- ✓ Erkeklerde daha kötü

Temel Bilimler 72. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 123

Diğer:

- ✓ Radial büyüme paternde bulunuşu
- ✓ Stage 1-2
- ✓ Üzerinde ülser olmaması
- ✓ Regresyon bulguları ve satellitlerin bulunmaması
- ✓ Vasküler ve lenfatik invazyonun olmayışı
- ✓ Mitozun düşük oluşu
- ✓ Lenfosit infiltrasyonunun olması

Malign Melanom Genetik Mekanizmaları

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

Malign melanomda mutasyonu görülen bazı moleküler yapılar ve bunlara karşı geliştirilen ilaçlar:

- **KİT:** İmatinib, nilotinib, dasatinib
- **BRAF:** Vemurafenib, sorafenib, dabrafenib
- **MEK:** Trametinib

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Yirmi beş yaşındaki kadın hastanın fizik muayenesinde sol memede 2,5 cm boyutunda sert, mobil kitle saptanıyor. Meme ultrasonografisinde iyi sınırlı hipoekoik kitle belirleniyor. Bu kitlenin total eksizyon materyalinin histopatolojik inlemesinde iğsi stromal hücreler tarafından sıkıştırılmış çift sıralı epitelle döşeli duktus yapıları izleniyor.



Bu hastada tanımlanan <u>en olası</u> lezyon aşağıdakilerden hangisidir?

A) İnvaziv duktal karsinoma
B) İnvaziv lobüler karsinoma
C) İntraduktal papilloma
D) Karsinoma in situ
E) Fibroadenoma

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 — TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ — 331

MEME TÜMÖRLERİ

Önemli meme histolojileri ve immünhistokimyası

- **Miyoepitel**
  - Klasik olarak invaziv kanserlerde kaybolur. Ayrıca mikroglandüler adenozis ve papiller tip insitu duktal kanserde de kaybolur.
  - S-100, CD 10, P63, kalponin, aktin, kaldesmon, SMA, e-cadherin ile boyanır
- **Luminal yüzde sekretuvar epitel**
  - EMA, keratin, laktalbümin ile boyanır.
- **İntralobüler stroma**
  - Duktus ve asinüsleri çevreleyen stromadır.
  - Hormonel olarak aktiftir.
  - Fibroblastlar epiteli uyararak çoğalmasına neden olur.
  - Bu nedenle buradan gelişen tümörler hem epitelyal hem de stromal alanlar içerirler (bifazik).
- **İnterlobüler stroma**
  - İntralobüler stroma dışında kalan stromadır.

STROMAL TÜMÖRLER

- Fibroadenom ve filloides tümör **intralobüler stromadan**, lipoma, anjiyosarkom vb. **interlobüler stromadan**

Temel Bilimler 73. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 331

Fibroadenom

- **Memenin en sık görülen benign tümörüdür.**
- **20-30'lu yaşlarda görülür ve sıklıkla bilateral ve multipldır.**
- **Kapsüllü, mobil ve iyi sınırlı,** benign lezyonlardır. Ortalama boyutu 2 cm.'dir. Östrojen aktivitesinin rolü düşünülmektedir.
- Kolaylıkla çıkarılırlar. Histolojik olarak gevşek ve **miksoid** bir fibroblastik stromal üreyiş (buz mavisi görünüm) içinde yarık biçiminde ve düzenli bir epitelle döşeli boşluklar izlenir.
- Mammografide **makrokalsifikasyonlar** (**Popcorn kalsifikasyonlar**) tipiktir.
- 0,3 cm'den büyük kistler, sklerozan adenozis, epitelyal kalsifikasyon ve papiller apokrin değişiklik varsa **kompleks fibroadenom** adını alır ve meme kanseri riskini arttırır.
- **Menstrüel siklusun sonlarında ve gebelikte büyürler.**
- Vakaların 2/3'ünde MED12 mutasyonu izlenir.



Fibroadenomun Mamografik ve Histopatolojik Görünümü

- **Siklosporin** kullananlarda görülme olasılığı artar.

Filloides Tümör

- Fibroadenomdan daha nadir görülür. Fibroadenoma benzer ama ondan gelişmez.
  - Daha ileri yaşlarda (6. dekat) görülür.
  - Daha büyüktürler.
  - Mikroskopide mitoz, nükleer pleomorfizm, stromal büyüme ve infiltratif sınırlar görülür.
- Çoğunlukla **lokalize kalırlar**. Tümör derecesine bakılmaksızın lenfatik yayılım nadirdir ve aksiller lenf nodu diseksiyonu kontraendikedir. Yüksek dereceli lezyonlar 1/3 vakada hematojen yayılım yapabilir. Sıklıkla stromal komponent metastaz yapar.
- Çoğunda **MED12 gen mutasyonu** izlenir, **malign** olanlara ise **TERT mutasyonu** gibi ek mutasyonlar eklenir.

İLGİLİ NOTLAR

Yaş 25, iyi sınırlı tümör, intraduktal papillom düşüdndürecek, meme başı akıntısı yok.

Memede Kitle

- Meme kitleleri benign ve malign kitleler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.
- **En sık görülen benign patolojiler** fibroadenom, fibrokistik hastalık, sklerozan adenozis, radyal skar, yağ nekrozu, galaktosel, duktal ektazi ve intraduktal papillomdur.

BENİGN MEME HASTALIKLARI

Benign meme hastalıkları sınıflaması
Non-proliferatif meme lezyonları (%70)
• Kistler ve apokrin metaplazi • Duktal ektazi • **Hafif duktal epitelyal hiperplazi** • Kalsifikasyonlar • **Fibroadenom** ve ilişkili lezyonlar
Atipi içermeyen proliferatif meme lezyonları
• Sklerozan adenozis • Radyal skar ve kompleks sklerozan lezyonlar • Duktal epitelyal hiperplazi • İntraduktal papillom
Atipik proliferatif lezyonlar
• Atipik lobüler hiperplazi • Atipik duktal hiperplazi

Temel Bilimler 73. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 135

FİBROADENOM

- **Fibroadenom, memede (karsinomdan sonra) en sık görülen ikinci tümördür ve 30 yaşın altındaki kadınlarda en sık görülen tümördür.**
- **Adölesan ve genç kadınlarda en sık görülen meme tümörüdür.**
- Kistlerin aksine, **fibroadenomlar çoğunlukla geç ergenlik sonlarında ve üremenin ilk yıllarında ortaya çıkar.** Fibroadenomların 40-45 yaş üstü kadınlarda oluşması çok olağan değildir.
- **İyi sınırlı, mobil, ağrısız kitlelerdir.**
- Hem epitel hem de stromal elemanlar içerir. Fibroadenomlar genellikle 1 veya 2 cm çapa kadar büyür ve sonra stabil kalır.
- Karakteristik bir mamografi görüntüsü yoktur. **Ultrasonografide tanı daha net konabilir.**
- **Eksizyon şart değildir.**
- **Genç kadında (< 25);** USG sonucu karakteristik fibroadenom gelirse iğne biyopsisi de şart değil, **takip edilebilir. Fibroadenom > 3 cm** ise eksizyon uygundur.
- Diğer tedavi seçenekleri: Kriyoablasyon, vakum yardımıyla biyopsi
- **Dev fibradenom >5 cm'dir.**
- **Juvenil fibroadenom,** zaman zaman adolesanlarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkan ve histolojik olarak normal fibroadenomdan **daha hücresel** olan büyük bir fibroadenomu ifade eder. Bu lezyonlar oldukça hızlı büyüme gösterir ve cerrahi olarak çıkarılması tedavi edicidir.
- Fibroadenomlar **benign tümörlerdir**. Ancak içerdikleri epitelyal elemanlardan kanser gelişebilir. Fibroadenomda en sık **lobüler karsinoma in situ (LCIS)** (%50) gelişir. %35 invaziv kanser ve %15 DCIS gelişir.
- Gebelikte ve emzirme döneminde fibroadenomlar büyür ve buna bağlı olarak **iskemik infarktlar** görülebilir. Carney kompleksinde miksoid fibroadenomlar görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Akut bakteriyel koryoamniyonitise <u>en sık</u> yol açan durum aşağıdakilerden hangisidir?

A) Asendan enfeksiyon
B) Eklampsi
C) Hematojen enfeksiyon
D) Malformatif süreçler
E) Plasenta yerleşim anomalileri

Doğru Cevap:A

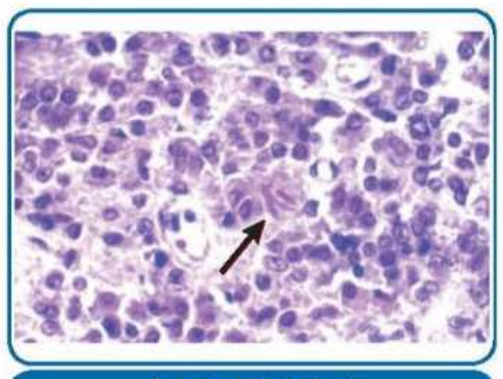
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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

Sertoli–Leydig Hücreli Tümör (Androblastom)

- Çocuk doğurma çağındaki genç kadınların tümörüdür. Genellikle tek taraflıdır. Histolojik olarak embriyonik testise benzer.
- Tümörlerin yarısında tümör hücrelerinde DICER1 mutasyonu görülür.
- **Androjen** (dihidroepiandrosteron) salgılayıp maskülen etkiler yapar. Kahverenkli tümördür. Leydig hücreleri, solid immature sertoli hücreleri, sarkomatöz stroma ve nadiren görülen heterolog elemanlar (müsinöz glandlar, kıkırdak gibi) tipik özellikleridir.
- **Leydig hücreli (hilus hücreli) tümörde Reinke kristalloidleri** bulunur. Çok nadiren östrojen sentezlerler.



Reinke Kristalleri

Fibroma

- Fibroma stromal fibroblastlardan köken alır. Genellikle unilateraldir. Hormonel inaktiftir. 6 cm nin üzerinde genellikle **asitle** gelirler. **Hidrotoraks** genellikle tek taraflıdır ve sadece **sağ** taraftadır.
- **Meigs sendromu:** Asit, hidrotoraks, overde tümör (en sık fibroma).
- Fibroma ile ilişkili diğer bir sendrom **bazal hücreli nevüs sendromu**dur.

Metastatik tümörler

- **Bilateral** ve **multifokal** olma eğilimindedir.
- Overe en sık metastaz yapan tümörler **mülleryen** orijinlidir (uterus, fallop tüpü, karşı over, pelvik periton).
- En sık **ekstramülleryen orijinli** tümörler meme, kolon, mide, biliyer sistem ve pankreastır.
- Krukenberg tümörü overe metastaz yapmış taşlı yüzük hücreli kansere verilen isimdir. En sık orijin **mide,** sonra **kolon**dur.

Temel Bilimler 74. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 317

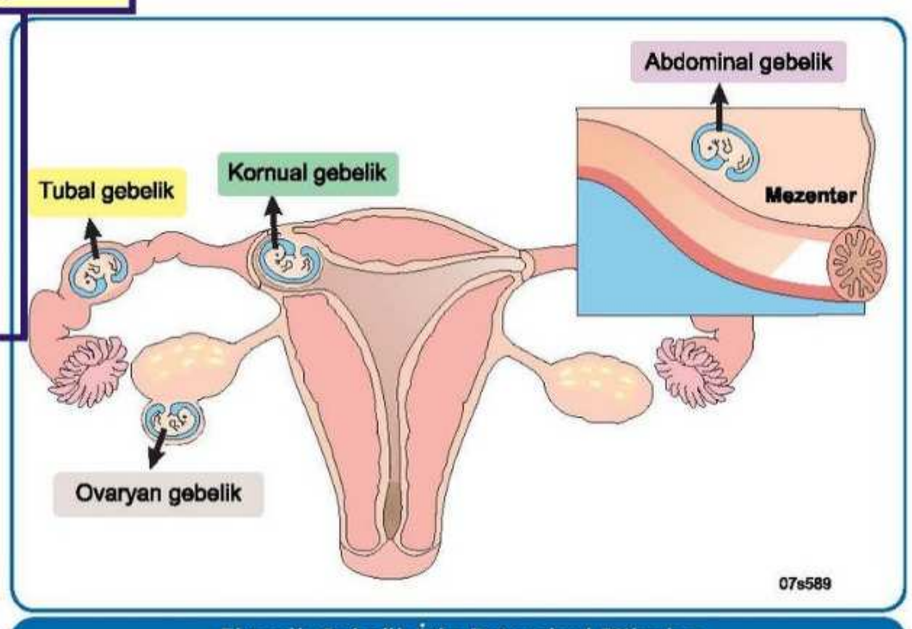
HASTALIKLARI

PLASENTAL İNFLAMASYONLAR

- **En sık asendan** nedenlerle olur. Majör nedeni prematür doğum ve membranların prematür yırtılmasıdır. Çoğunlukla bakteriyeldir.

EKTOPİK GEBELİK

- %1 gebelikte olur. **%90'ı tubal gebeliktir**.
- **Tubalgebelikhematosalfinks'in en sık nedenidir.**
- Bilinen en sık neden tubadaki kronik inflamatuvar değişikliklerdir. %50'sinde sebep bulunamaz.



Ektopik Gebelik İçin Potansiyel Bölgeler

- Mikroskopisinde gebelik elemanları izlenir. Komplikasyonları intratubal hematom ve/veya intraperitoneal hemorajidir.
- Ektopik gebelikte de hormonların etkisiyle endometriumda desidual ve sekretuvar değişiklikler görülür. Gonadotropin seviyelerinin düşük olması tanıyı ekarte ettirmez.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Tüberküloz patogenezinde hücresel immünitede görev alan <u>esas</u> hücre aşağıdakilerden hangisidir?

A) Eozinofil
B) B hücreleri
C) T hücreleri
D) Plazma hücreleri
E) Monosit

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

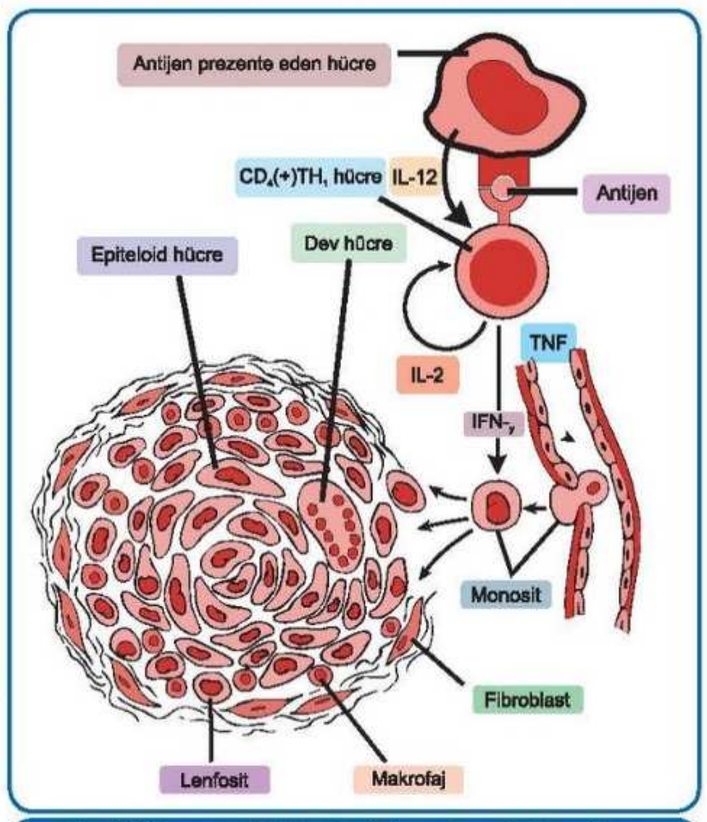
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

TİP 4 AŞIRI DUYARLILIK (T HÜCRE ARACILIĞI İLE)

Temel Bilimler 75. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 033

- **CD4 hücre reaksiyonları (Gecikmiş tip hipersensitivite)**
  - **Th1** ve **Th 17** bu reaksiyonda rol oynar.
  - Dendritik hücreler lenf nodunda CD 4 lere antijenleri sunar.
  - APC (antijen sunucu hücre) IL-12 salgılarsa Th1 oluşur.
  - 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.
  - IL-2 salgılayarak kendini aktifleştirir.
  - **Mikroskopisi granülomdur.** Yabancı cisim granülomları immün sistemde bu yolakları uyarmaz.
  - 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.



Tip IV Hipersensitivite Reaksiyonlarında Granülom Oluşumuna Yol Açan Olayların Şematik Gösterimi. T-hücreden gelişen sitokinlerin rolüne dikkat ediniz

- **Granülomun olmazsa olmaz hücreleri de bu büyümüş makrofajlardır (epiteloid hücre).**
- Bu makrofajların komşu alanlarındaki hücre zarları erir ve multipl nükleuslu hücreler ortaya çıkar **(dev hücre). İşte granülom bu büyümüş makrofaj ve çevresinde lenfositlerden oluşur.**
- Granülomda **kazeifikasyon nekrozu** varsa TBC, **plazma hücresi** varsa sifiliz, **nötrofil** varsa kedi tırmığı hastalığı düşünülür.

Dev Hücrelerin Özel İsimleri

Temel Bilimler 75. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 033

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

- **CD 8 hücre reaksiyonları (Hücre aracılığı ile sitotoksisite)**
  - Viral enfeksiyonlar, tümör ve graft rejeksiyonu sırasında CD8+ sitotoksik T hücreler tarafından class 1 MHC'ler kullanılarak oluşturulan tablodur.
  - CD 8 T lenfositler özellikle viral enfeksiyonlardan sonra veya kontakt dermatit gibi sensitize edici ajanlara maruziyet sonrası gama IFN salgılayabilirler.

HÜCRESEL VE KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER

Kombine immün yetmezlikler	
Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)	
T-B+ SCID	
a. γc (IL2Rγ) defekti (X'e bağlı, en sık)	XL
b. jak3 eksikliği (OR)	OR
c. IL7Rα eksikliği	OR
d. CD3 eksikliği	OR
e. CD8 eksikliği (ZAP 70 yokluğu)	OR
f. CD45 (IL2Rα) eksikliği	OR
T-B- SCID	
a. RAG 1-2 eksikliği	OR
b. Artemis defekti	OR
c. ADA eksikliği	OR
d. Retiküler disgenezi	OR
T+B- SCID	
a. Omenn sendromu (RAG 1-2/Jak3/IL7Rα eksikliği)	OR
Kombine İmmün Yetmezlikler	
Purin nukleozid fosforilaz eksikliği	OR
MHC class I eksikliği (TAP-2 defekti)	OR
MHC class II eksikliği	
Diğer Hücresel İmmün Yetmezlikler	

Temel Bilimler 75. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 407

GENEL BİLGİLER

- T hücre fonksiyon bozukluğu vardır. Bu nedenle T hücre sisteminde bozukluğu olan hastalarda, genelde B hücre yetmezliği de görülür.
- B hücrelerinin farklılaşmasında ve işlev görmesinde T hücrelerinin önemli düzenleyici etkisi vardır.

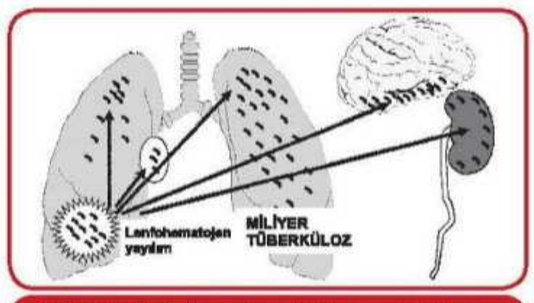
Temel Bilimler 75. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 407

- **Mantar, virus, mikobakteri ve protozoonlarla tekrarlayan infeksiyonlar (Pneumocystis carinii infeksiyonları sıktır).**
- **Canlı viral aşılar veya BCG ile sistemik hastalık veya ölüm.**
- **Kan ve kan ürünleri ışınlanmadan verilirse, Graft-Versus-Host reaksiyonu gelişir.**
- Bazı viral hastalıklar (kızamık, suçiçeği) ağır ve komplikasyonlu seyreder.
- **Anerji vardır.**
- Belirgin büyüme geriliği, malabsorbsiyon ve diyare vardır.
- Röntgende timus gölgesi görülmez.
- Yüksek malignite riski vardır.
- **Çocukların ileri yaşlara kadar yaşama şansları düşüktür.**

T hücre defektlerinde mikobakterilerin (TBC gibi) arttığını net olarak yazmışız
çok net bir şekilde soru yapılıyor

Basiller, insan dokusunda yavaş da olsa (25-32 saatte bir), intrasellüler ve logaritimik olarak üremeye devam ederler. Alveollerde sayıları artan basiller makrofajların içinde, lenfatik akım ile **hiler-mediyastinal lenf bezlerine** ulaştırılırlar. Basillerin çoğu burada tutulur ve anti-tbc immünitenin gelişimini sağlamak üzere işlemden geçirilmeye çalışılır. Basillerin yayılım derecesi immünite ile yakından ilgilidir:

☑ **İmmünite sorunlu konakta:** Primer enfeksiyonda, **0-5 yaş grubunda** ve **immünite problemi olan erişkinlerde** çoğunlukla bu aşamada tehdit tam olarak algılanamaz. Sistemik yayılımın boyutu çok fazla olabilir **(miliyer tbc)**. En sık; **dalak, karaciğer, akciğerler, kemik iliği, böbrek, sürrenal ve göze yayılır**. **Menenjit** de miliyer tbc gibi bu dönemin sık (%40-45) görülen bir tablosudur (Şekil-5).



Şekil-5: Bebek ve immünite sorunlularda primer tüberküloz

☑ **İmmünite sorunu olmayan konakta:** İmmünite sorunu olmayan **aşısız bireyler**, basili tanımlayabilirlerse de bunun için belirli bir süre gerekir. Bu nedenle hiler lenf nodüllerine gelen basiller, henüz özgül immünite gelişmediği için, tümüyle lenf bezlerinde tutulamazlar. Akciğer içine direkt bronkojen, organizmaya ise **hiler lenf bezlerinden** ve/veya **pulmoner venadan** hematojen yolla yayılırlar.

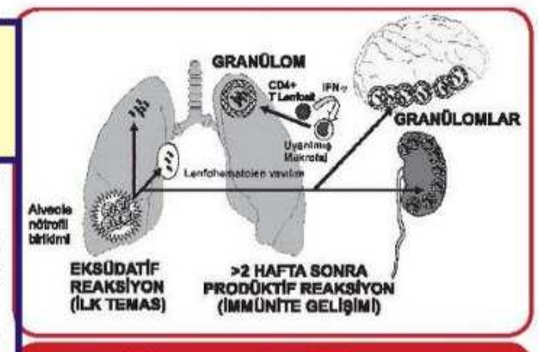
Daha çok **akciğer apeksi, pulmoner ven endoteli, böbrek**

Temel Bilimler 75. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 481

- **İmmünite gelişimi:** İmmünite sorunu bulunmayan konakta, basillerin inhale edilmesinden **2-12 hafta sonra**, birbiriyle bağlantılı iki immünite gelişir:

  Başlangıçta bu basillerle enfekte olmuş olan inaktif makrofajların (Truva atlarının) hücresel mekanizmalarla öldürülmesi **(hücre aracılı/sitotoksik immünite)** ve basillerin sınırlandırılması için granülom geliştirilmesi **(tip IV aşırı duyarlılık)**

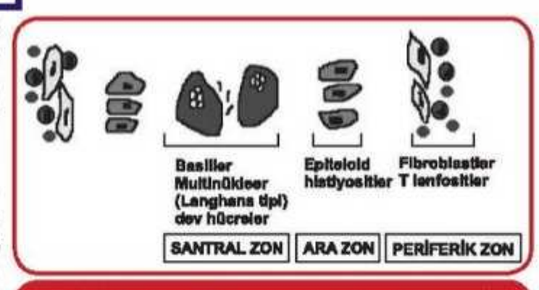
  ➢ Lenf bezlerindeki antijen sunan hücrelerin çağrısına naif CD4+ T lenfositler yanıt verir; bunlara basillerin polipeptit antijenleri sunulur. **T_H1 alt grubuna** farklılaşan CD4+ T lenfositler, salgıladıkları **IFN-γ ile** makrofajları uyarır. **Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu** gelişir ve **PPD pozitifleşir**. Tip IV aşırı duyarlılık, ortamı basilin üremesine uygunsuz hale getiren, onu yok etmeye yönelik bir etkinliktir. Ancak dokuyu da hasarlandırır (Şekil-6).



Şekil-6: Aşısız, immünite sorunu bulunmayan olgularda primer tüberküloz

➢ Enfeksiyon bölgesine akümüle olmuş **monositler epiteloid histiyositlere** farklılaşırlar. Bunlar da basillerin çevresinde birikerek **Langhans tipi dev hücreleri** oluştururlar. Basillerin çevresinde multinükleer dev hücreler, epiteloid histiyositler, fibroblastlar ve T lenfositlerden ibaret zırh gibi bir yapı olan **granülom** oluşturulur (Şekil-7).

Granülom, **prodüktif bir reaksiyon** sonucu gelişir; nötrofil içermez. Akciğerdeki ilk yerleşim bölgesinde gelişen granüloma **Ghon odağı**, bölgesel-hiler lenf bezi ile birlikte değerlendirildiğinde ise **primer kompleks** ya da **Ghon kompleksi** denir. İlk yayılımda akciğer apeksine yerleşen odaklarda gelişen granüloma **Simon odağı**, pulmoner ven endotelindekine **Weigart odağı**, beyin tabanındakine ise **Rich odağı** adı verilir.



Şekil-7: Granülomun şematik görünümü

➢ Ortamdaki basil yüklü, ancak bunları öldüremediği için iyi bir üreme ortamı oluşturan **inaktif makrofajlar, sitotoksik CD8+ T lenfositler (CTL) tarafından öldürülürler (hücre aracılı immünite)**. Öldürülmüş inaktif makrofajlardan ortama dökülen çok sayıdaki serbest basil, bu kez **aktif makrofajlar** tarafından fagosite edilir. Öldürülerek parçalanmış olan inaktif makrofajların içeriği ortama yayılır. Basillerin çevresine toplanan inflamatuvar hücreler ve prokoagülan sitokinlerin etkisi ile bölge damarlarında trombüs gelişir. Bu iki olumsuzluk nedeniyle de doku nekrozları ortaya çıkabilir **(kazeifikasyon nekrozu)**.

➢ Basillerin az sayıda olduğu dokularda gelişmiş olan granülomlar küçük olduğu için bakteriler kolayca fagosite edilir. Bu durumda sınırlı bir kazeifikasyon nekrozu ve kalsifikasyon sonucunda doku hasarı da minimaldir. Birey sekelsizce, tamamen iyileşir.

➢ Basil sayısının çok olduğu dokuda ise kalın duvarlı, büyük granülomlar gelişir. Bu granülomların ortasındaki basillerin fagositozu da sınırlı kalır. Bununla birlikte, granülom ortamındaki oksijen miktarının düşmesi ve asiditenin artması nedeniyle ortam, canlı basiller için uygunsuz hale gelir. Ortamdaki basiller çoğalamazlar. Bu bakterilere **dormant basiller** denmektedir. Kazeifikasyon nekrozları **büyük granülomların** ortasında gelişince, meydana gelen lezyonlara da **tüberkül** adı verilir. Sonuçta, **primer enfeksiyon %90 şifa ile sonuçlanır**. Dormant basil bulunduranlar, hayatının daha sonraki dönemlerinde bir predispozan faktörün ortaya çıkması halinde, dengenin basil lehine dönmesiyle, her an reaktivasyon gelişme şanssızlığı taşıyacaktır.

Sekonder Enfeksiyon:

- İlkinden **en az 5 yıl sonra** gelişen tbc olguları, sekonder olarak kabul edilir.
- Primer enfeksiyon sırasında hematojen yayılımla çeşitli organlara yerleşmiş olan ve anti-tbc immünite tarafından sessizleştirilen **dormant basiller** tekrar çoğalmaya başlarsa bu duruma **reaktivasyondan**, bu uyarım tbc basilleriyle 2. kez karşılaşma sonucunda ekzojen olarak meydana gelmişse de **re-enfeksiyondan** söz edilir.

Temel Bilimler 75. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 340

- **T helper-1 (Th1):**
  - ☑ **IL-2** salarak, **CD8+** T lenfositleri, etkin **sitotoksik-T lenfositlerine** dönüştürür.
  - ☑ **Gamma interferon** salarak **makrofajları aktive** eder; gecikmiş tip hücresel (tip 4) aşırı duyarlılığa neden olur.
  - ☑ **Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları** özellikle **hücre içi mikroorganizmalara** (Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma capsulatum, Brucella spp, Francisella tularencis vs) karşı geliştirilir.
  - ☑ Bu reaksiyon özellikle makrofajların eylemiyle sonuçlansa da asıl **CD4 (Th1) lenfositlerin makrofajlarla birlikte gerçekleştirdikleri bir immün yanıttır.**
  - ☑ **IL-2** ve **gama interferon** aynı zamanda **NK** hücreleri de **aktive** eder.
  - ☑ **CD4+ T lenfositler** normalde sitotoksik etki göstermezken otoimmün hastalıklar gibi özel durumlarda sitotoksik etki gösterebilecekleri bildirilmiştir.
- **T helper-2 (Th2):**
  - ☑ **IL-4** ve **IL-5** salarak B lenfositlerini, antikor üreten **plazma hücrelerine** dönüştürür; **antikor sentezinde** görev alır.
  - ☑ **IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta** salarak Th1 yanıtını ve IFN-gamma'yı **baskılar.**
  - ☑ **Atopik kişilerde Th2 baskındır.**



Th1 ve Th2 hücre sitokinleri

Diğer CD4+ T lenfosit alt grupları:

- **NKT (Doğal benzeri T) hücreleri:** NK hücrelerin yüzey işaretlerini (CD16, CD56) ve granzim sentezleme yeteneklerini de barındırırlar. Bazılarında CD4 molekülü bulunursa da bazılarında hem CD4 hem de CD8 bulunmayabilir. NKT hücreler, normal T hücrelere göre çok daha hızlı yanıt verirler. Bu hücrelere **antijen sunumu MHC-II ile değil, CD1 aracılığıyla** olur. CD1 molekülleri ile sunulan lipid ve glikoproteinleri tanırlar. NKT fonksiyon bozukluklarında, örneğin X'e bağımlı lenfoproliferatif hastalık (Duncan sendromu, Purtilo sendromu) gibi ciddi hastalık tabloları ortaya çıkar.
- **MAIT (mukoza ile ilişkili değişmez T) hücreleri:** Bağırsak, akciğer ve karaciğer gibi bakterilerle sık karşılaşılan yüzeylerde bulunurlar. MAIT hücrelerine bakteri antijenleri sunulur ve bu antijen sunumu **MHC-II** ile değil, **MR1 molekülleri** aracığıyla olur.
- **Th9:** IL-9 sentezlerler. **Mast hücrelerinin gelişimine** katkıda bulunurlar. **Allerji gelişimini** kolaylaştırırlar. **Helmint enfeksiyonlarına** karşı bağışık yanıt gelişimiyle ilişkileri vardır.

TGF-BETA (Barış) (Dönüşüm yaptırıcı büyüme faktörü):

- Th2 tarafından salınır.
- **Antisitokin** etkisi gösterir.
- T-lenfositleri başta olmak üzere makrofaj, B-lenfositleri, nötrofil ve NK hücrelerinin işlevlerini **inhibe** eder.
- **Kollajen sentezini** uyararak **yara iyileşmesini hızlandırır (fibrozis).**

İnterferonlar:

- İnsan ya da hayvan hücreleri tarafından viral enfeksiyon ya da diğer uyarılara karşı üretilen glikoproteinlerdir. Üç farklı etki ve orijine sahip interferon tanımlanmıştır.
- **Alfa** ve **beta interferon (tip 1 interferon):**
  - ☑ Sırasıyla lökosit ve fibroblastlardan salınır.
  - ☑ Virüsler ve çift iplikli RNA tarafından indüklenir.
  - ☑ Doğal immün sistemin bileşenleridir.
  - ☑ Hücre dışı virüslere etkileri yoktur.
  - ☑ Virüsün hücre içine girmesine etkileri yoktur.
  - ☑ Virüslere doğrudan etkileri yoktur.

Temel Bilimler 75. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 328

  - ☑ **Ateş, halsizlik, miyalji** gibi tablolara neden olabilirler **(Flu like sendrom).**
  - ☑ Bunun aksine **gamma interferon** özgül immün tanımanın sonucu olarak T hücreleri tarafından üretilmektedir.
- **Gama interferon (tip 2 interferon):**
  - ☑ Antijenler, mitojenler tarafından yapımı uyarılır.
  - ☑ Sentezleyen hücreler
    - **NK** (ilk 96 saatte)
    - **Th1** (primer immün cevapta ilk 96 saatten sonra, sekonder immün cevapta hemen)
  - ☑ Makrofaj ve nötrofil fagositozunu, NK öldürme etkinliğini artırır.
  - ☑ Tümör hücrelerine ve hücre içi mikroorganizmalara karşı hücresel bağışık yanıt oluşumunda etkindirler.
  - ☑ **Makrofaj aktivasyon faktörü** olarak bilinmektedir. Hücrelerin MHC I ve II protein sentezini de artırır.
  - ☑ Antijen sunumunu güçlendirir. Granülomatöz inflamasyonda en etkin rol oynayan sitokin.

İnterferonların kullanım alanları
(KLİNİK KORELASYON)

Alfa interferon	Beta interferon	Gama interferon
• Kodiloma akuminatum (HPV) • Kaposi sarkomu (HHV-8) • Tüylü hücreli lösemi (HTLV-2) • Kronik hepatitler (HBV, HCV, HDV)	• Multipl skleroz	• Kronik granülomatöz hastalık

Tümör Nekroz Faktörü (TNF-alfa, kaşektin):

- Esas olarak **makrofajlar** tarafından ve Th1'den sentezlenir.
- **Proinflamatuvar sitokinler içinde en erken salgılanan** ve konakçı cevabındaki **en güçlü** mediatördür.
- **Ateşi** artıran dört sitokinden biridir (diğerleri IL-1, IL-6 ve interferon).
- Hedef hücre (enfekte hücre, kanser hücresi ve greft hücresi) yüzeyindeki **Fas (CD95)** molekülleri ile birleşince kaspaz enzimlerini aktive ederek **apoptozu** tetikler. Fas ile birleşerek apoptozu tetikleyen diğer bir **molekül FasL (CD95L)**'dir. FasL, **sitotoksik T lenfositlerin** ve **NK hücrelerin** yüzeyinde bulunur.

122

Temel Bilimler 75. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 122

Yardımcı T Hücrelerinin İki Önemli Alt Tipi

1. **T Helper 1 Lenfosit (Th1)**
   - ✓ **IL-2**, TNF-β ve **IFN-γ** salgılar, esas olarak **hücresel bağışıklık**la ilgilidir.
   - ✓ **Gecikmiş tip hipersensitivite** reaksiyonundan (**PPD** pozitifliği) sorumludur.
2. **T Helper 2 Lenfosit (Th2)**
   - ✓ **IL-4**, **IL-5** salgılar ve **humoral bağışıklık**la bağlantılı olarak B lenfosit ile etkileşime girer.

3. Süpresör T Lenfosit

- **Tc ve Th lenfosit**leri **süprese** edebilir.

4. Bellek T Lenfosit

- **Tekrar karşılaşılan antijene hızlı cevap** verip **sitotoksik T** lenfosit oluşumunu uyarır

5. Regülatuvar T Lenfosit

- **CD4+**, **CD25+** ve **FOXP3+** hücrelerdir**. İmmün toleransa** izin verme, otoantijenlere cevapsızlık ve **aşırı immün cevab**ın **baskılanması**nda kritik öneme sahiptir.

6. Gamma/Delta T Lenfosit

- Bu lenfosit subtipi timus ve epitelyal dokulardan gelişir.

B Lenfosit

- **Kemik iliği**nden köken alarak olgunlaşıp uyarılınca **plazma** hücresine farklanmak üzere **sekonder lenfoid doku**lara taşınır. Dolaşımdaki lenfositlerin % 10 - 20'sidir.
- **Lenf nod**unda **korteks**te, dalakta **beyaz pulpa**da, **tonsil** ve kemik iliğinde bulunur.
- **Antijenik uyarım**la **immünglobülin** sekrete eden **plazma hücresi**ne dönüşür. Bazı uyarılmış B hücreleri, plazma hücrelerine dönüşmek yerine, **aynı antijene ikinci kez maruz** kalma durumunda hızlı tepkime veren **bellek B hücre**lerine (**memory B**) farklanır.
- Yüzeylerinde membranöz **Ig M (mIgM), Ig D (mIgD)**, **CD19** ve **CD 20** yüzey markerleri bulunur.

NK Lenfosit (Doğal Katil hücre, Natural Killer Cell)

- Tipik **B** ve **T** lenfosit **yüzey marker**larını **taşımayan** doğal katil (**natural killer, NK**) lenfosittir.
- **Lenfoid kök hücre**den farklılaşırlar ve kandaki lenfositlerin **%10-15**'ini oluşturur.
- Daha önceden bir karşılaşma ve **uyarılma olmadan virüs** ile **enfekte** hücre ve **kanser** hücrelerine saldırmaktadır.

İnterferon

- **Virüs** ile **enfekte** hücrelerce üretilen **glikoprotein** yapısındaki **sitokinler**dir.
- İnterferonlar komşu **makrofaj**, **fibroblast** ve **lenfosit** reseptörleri ile tepkimeye girerek **virüs replikasyon**unu **engelleyen** maddeler üretmelerini sağlar.
- **Antiviral** (**Tip 1 IFN**) ve **intrasellüler patojen**lere (**Tip 2 IFN**) etkili küçük proteinler olup tipleri;
  - ✓ **Alfa IFN: Tip 1 IFN** olup lökositler sentezler.
  - ✓ **Beta IFN: Tip 1 IFN** olup fibroblast sentezler.
  - ✓ **Gama IFN: Tip 2 IFN** olup **Th** sentezler, **makrofaj** ve sitotoksik hücreleri **aktive** eder.

Tümör Nekroz Faktörü

- **Makrofaj**lar tarafından **kemokin** salgılanmasını **uyarır.**
- Hedef hücrelerin **apoptozisi**ni **uyarır** ve **ateş** gibi sistemik etkilere yol açar.

Th 1 hücrenin hücresel immünite ve PPD pozitifliğinde görevli olduğu notumuzda bold olarak belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Aşağıdakilerden hangisi primer osteoporoz etiyopatogenezinde <u>yer almaz</u>?

A) Serum östrojeninde azalma
B) IL-1 ve IL-6 sekresyonunda artış
C) Yaşlanmaya bağlı kalsiyum absorpsiyonunda azalma
D) RANK ve OPG genlerindeki defektler
E) İnce bağırsak epitelinde transepitelyal transportun bozulması

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

METABOLİK YOLLARDA (ENZİMLER, İYON KANALLARI VE TRANSPORTERLAR) DEFEKT OLAN HASTALIKLAR

Osteopetrozis (Marble Bone, Albers – Schönberg)

- Diffüz simetrik iskelet sklerozu ile sonuçlanan herediter hastalıktır.
- 2 tipi vardır. OR ve OD tip.
  - **OR erken dönemde bulgu verir ve çok şiddetlidir.**
  - **OD tip ise hafif seyirli ve en sık görülen tiptir.**
- **Patogenez:**
  - Normalde **osteoklastlar kemik rezorpsiyonunu** ortamı asidik yaparak sağlarlar. Bu asidik ortam ise **karbonik anhidraz enzimi** (CA-2) ile meydana gelir. Bu hastalıkta OR tipte karbonik anhidraz 2 enzimini kodlayan **CA2 geni bozuktur**. Bu enzim eksikliğinde **osteoklastlar kemiği rezorbe edemez**.
  - OR şiddetli formlarında klor kanallarını kodlayan gen olan CLCN7 geni bozuktur.
  - Diğer bozuk olan gen ise proton pompasını kodlayan TCIRG1 gen mutasyonudur.
  - **Bu genlerin bozukluğunda ortam asidik yapılamaz**.
  - Osteopetrozis oluşmasındaki diğer mekanizmalar ise RANK, M-CSF ve OPG mutasyonlardır (Bu reseptörler bu konunun başında anlatılmıştır). Bu hastalıkta osteoklastlar normal, artmış veya azalmış olabilirler.
- Kemik dokuda osteoklast aktivitesinde defekt sonucu **yaşlı kemik uzaklaştırılamaz**. Oluşan yeni, sklerotik kemik kolay kırılır. **Medulla tamamen kapanacağından hematopoez de bozulur; ekstramedüller hematopoez görülür.**
- Ağır olgularda doğumdan sonra kırıklar, anemi ve hidrosefali ile ölüm izlenir. Yaşayanlardaysa kafa çiftlerine bası nedenli patolojiler, hepatosplenomegali ve enfeksiyonlar görülür. Sürvi kısadır.
- Grafide çok **radyodens** bir görünüm vardır.
- Osteopetrozis kemik iliği transplantasyonu ile tedavi edilen ilk genetik hastalıktır. Çünkü osteoklastlar makrofajlardır ve monosit kökenlidirler.

- Osteopetroziste uzun kemiklerde Erlenmeyer şişesi deformitesi vardır.
- Şiddetli infantil osteopetroziste kırık, anemi ve hidrosefali sıklıkla görülür ve postpartum mortalite ile sonuçlanır.
- CA2 genindeki mutasyonlar osteopetrozis ve renal tübüler asidoz ile sonuçlanır



KEMİK VE KIKIRDAĞIN KAZANILMIŞ HASTALIKLARI

Osteoporoz

- Metabolik kemik hastalıklarının **en sık** görülenidir. **Kemik kitlesinde azalma** ve kemik frajilitesinde artma ile karakterizedir.

Temel Bilimler 76. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 341

- **Primer osteoporoz:**
  - **Postmenopozal: Östrojen eksikliği özellikle postmenapozal osteoporozda önemlidir.** Östrojen azalması IL-1, IL-6 ve TNF düzeylerinde artışa neden olur. Bu sitokinler RANKL artışına ve OPG azalmasına neden olurlar. Her ne kadar osteoblastik aktivite artsa da osteoklastik aktivite kadar fazla olmadığı için net etki osteoporozdur.
  - **Senil:** Yaşlanmada en önemli özellik **osteoblastların proliferasyonu ve sentez özelliklerinin azalmasıdır**.

342

Temel Bilimler 76. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 342

- **Idiopatik**
- **Genetik:** RANKL, OPG, RANK, LRP5 genleri kemik turnover'ında önemlidir.

Postmenopozal ve senil osteoporoz patofizyolojisi	
Postmenopozal (high-turnover)	Senil (low-turnover)
Serum östrojen azalması	Osteoprogenitör hücrelerin replikatif aktivitesinde azalma
IL-1, IL-6, TNF seviyelerinin artışı	Osteoblastların sentetik aktivitesinde azalma
RANK, RANKL ekspresyonunun artışı Osteoprotegrin ekspresyonunun azalması	Matriks-bağlı büyüme faktörlerinin biyolojik aktivitesinde azalma
Osteoklast aktivitesinin artışı	Fiziksel aktivitenin azalması

- **Sekonder osteoporoz:**
  - **Endokrin hastalıklar:** Hiperparatiroidizm, hipo-hipertiroidizm, hipogonadizm, hipofiz tümörleri, diyabet mellitus tip 1, Addison hastalığı.
  - **Neoplaziler:** Multiple miyelom, karsinomatozis
  - **Gastrointestinal hastalıklar:** Malnütrisyon, malabsorbsion, karaciğer yetmezliği, Vit. C ve D eksikliği
  - **Romatolojik hastalıklar**
  - **İlaçlar:** Antikoagülanlar, kemoterapi, antikonvülsanlar, alkol
  - **Nadir durumlar:** Osteogenesis imperfekta, immobilizasyon, pulmoner hastalık, homosisteinüri, anemi
  - En sık görülen hasta grubu **yaşlı kadınlardır.**
- **Riski arttıran durumlar**
  - Gençlikteki total kemik kitlesi, postmenopozal osteoporoz riskinin en önemli indikatörüdür.
  - Mekanik faktörler belirleyicidir. **Hareketsizlik riski arttırır.**
  - Gençlik dönemindeki vücuttaki kalsiyum miktarının da belirleyici özelliği vardır.
- **Majör mikroskopik bulgu incelmiş trabeküller ve genişlemiş Haversian kanallarıdır.** Osteoklastik aktivite görülür ama artış çok da dramatik değildir. Geri kalan kemiklerde mineral/protein matriks oranında değişiklik bulunmaz. En anlamlı bulgu kemiğin kolay kırılmasıdır.
- Klinikte **en sık vertebralar** (torasik ve lomber) osteoporoza uğrar. Kemik kaybı %30-40 olmadan direkt grafide bir şey görülmez. O yüzden kemik kitle indeksinin ölçülmesi (DEXA) erken tanıda önemlidir.
- Vertebrada kompresyon kırıkları sık izlenir ve bunlar akut semptom vermeyebilir. Uzun dönemde sinir basıları, vertebra aksinde değişim (kifoz, skolyoz) izlenir.
- Tedavide egzersiz, kalsiyum ve D vitamini alımı, bisfosfonatlar (osteoklast inhibitörü) kullanılır.
- Özellikle femur boynu kırılmalarında bu hastaların tedavileri, yaşlı hasta olmaları ve kemiklerinin zayıf olması nedeniyle uzun immobilizasyon gerektirir.
- **Bu dönemde pnömoni ve pulmoner tromboembolizm majör ölüm nedenleridir.**

Paget Hastalığı (Osteitis Deformans)

- Üç aşamadan oluşan bir hastalıktır
  - Lokalize ve epizotlar halinde, **aşırı osteoklastik aktivite** ve kemik rezorpsiyonu

Temel Bilimler 76. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 124

KAS İSKELET SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

- Total kas kütlesi ve kas tonusu azalır.
  - ✓ Motor ünite sayısı azalır ve parsiyel denervasyon gelişir
  - ✓ Anabolik hormonlar (testosteron, östrojen, büyüme hormonu, IGF-1) azalır
  - ✓ Kas rejenerasyonunda rol alan satellit hücrelerin sayısı azalır
  - ✓ Aktivite azalır (kullanılmama atrofisi)
  - ✓ Eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesi bozulur
  - ✓ Kas içi protein turn-over'ı bozulur
  - ✓ Kas liflerinin boyutları küçülür
  - ✓ Miyofibrillerin sayısı azalır (apoptozis)
  - ✓ Mitokondriyal enzim miktarları azalır
  - ✓ Bazı kas liflerinde fibrozis meydana gelir

Temel Bilimler 76. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 124

- Kemikte kırılganlık artar. Osteopeni/osteoporoza eğilim artmıştır
  - ✓ Mezankimal kök hücrelerin adiposite farklılaşması artar, osteoblasta farklılaşması azalır.
  - ✓ Osteoblastların aktiviteleri ve yaşam süreleri azalır
  - ✓ Kemikler üzerindeki gerim ve yüklenme azalır
  - ✓ Seks steroidleri azalır
  - ✓ Vitamin D azalır
  - ✓ RANKL artar, OPG azalır
  - ✓ Proinflamatuar sitokinler artar
  - ✓ Osteoklastların aktiviteleri ve yaşam süreleri artar.

Yaşlanmanın primer osteoporoz nedeni olduğu osteoporoz konumuzda yazıyor. Zaten bu çok temel bir bilgi.
Referasımız yanlış seçenekleri tek tek eletiyor. Size sadece işaretlemek kalıyor doğru cevabı

GERİATRİDE SİSTEMİK HASTALIKLAR

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

- Koroner kalp hastalığı görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Dahası yaşlı popülasyonda **en sık ölüm** nedenidir. Koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerin > %80'i, geriatrik popülasyonda görülür.
- Geriatrik popülasyonda en sık hastaneye yatış nedeni **kalp yetmezliği**dir.
- Yaşlı hastalarda dilate kardiyomiyopatinin en sık nedeni **iskemik kalp hastalığı**dır.
- **Hipertansiyon** sıklığı yaşla birlikte artar. Yaşlı popülasyonda hipertansiyon sıklığı, içinde bulunulan dekad ile benzerdir (Örneğin 60-70 yaş aralığında hipertansiyon sıklığı % 60-70'dir). Medikal tedavide ilk tercih **tiazid** diüretiklerdir (klortalidon).

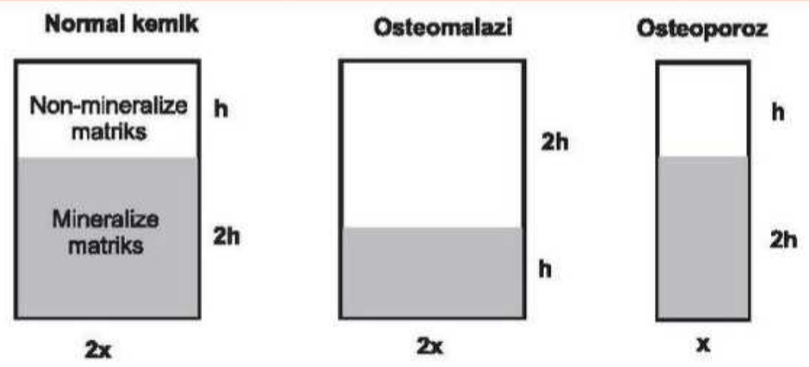
Yaşlanma İle Birlikte Hipertansiyona Eğilim Yaratan Değişiklikler	
✓ Arteriyel sertlik	✓ Sodyum atılım kapasitesinde azalma (sodyum duyarlılığı)
✓ Baroreseptör duyarlılığında azalma	✓ Düşük plazma renin aktivitesi
✓ Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış	✓ İnsülin direnci
✓ Alfa ve beta adrenerjik reseptör cevaplarında azalma	✓ Santral obezite
✓ Endotelyal disfonksiyon	

- Yaşlı hastalarda sekonder hipertansiyonun en sık nedeni **renal arter stenozu**dur (aterosklerotik renal arter darlığı).
- Yaşlı hastalarda en sık aritmi **atriyal fibrilasyon**dur. Atriyal fibrilasyon sıklığı ve emboli riski yaşlanma ile artar (CHA_2DS_2–VASc). Dahası yaşlılık, atriyal fibrilasyonda verilen antikoagülan tedavinin kanama riskini arttırır (HASBLED).
- Yaşlılarda en sık kapak hastalığı **kalsifik aort stenozu**dur (Erişkinlerde ise en sık kapak hastalığı mitral stenozdur).

RENAL HASTALIKLAR

- Yaşlılarda en sık karşılaşılan sıvı-elektrolit bozukluğu **hiponatremi**dir. Yaşlılardaki hiponatreminin en sık neden **uygunsuz ADH sendromu**dur.
- Yaşlılarda hiperkalseminin en sık nedenleri, **maligniteler** ve **primer hiperparatiroidi**dir.
- Yaşlılarda akut interstisyel nefritin (AİN) en sık nedeni **ilaçlar**dır. AIN'e en sık neden olan ilaç ise **proton pompa inhibitörleri**dir.
- Yaşlılarda renal biyopside idiyopatik glomerülonefrit saptanan hastaların biyopsi öncesi en sık klinik prezentasyonu **nefrotik sendrom**dur.
- Yaşlılarda primer nefrotik sendromun en sık nedeni **membranöz glomerülonefrit**tir (Erişkin hastalarda da en sık neden membranöz glomerülonefrit ve FSGS'dir).
- Yaşlılarda nefrotik sendromun (primer + sekonder) en sık nedeni de **membranöz glomerülonefrit**tir (Erişkin hastalarda ise nefrotik sendromun en sık nedeni **diyabetik nefropati**dir).
- Renal transplantasyon için sadece yaş, bir kıstas değildir. Yaşlı hastalara böbrek nakli yapılması halinde, genç hastalara nazaran allogreft reddi düşüktür ve enfeksiyona bağlı komplikasyon gelişme riski yüksektir.

METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI



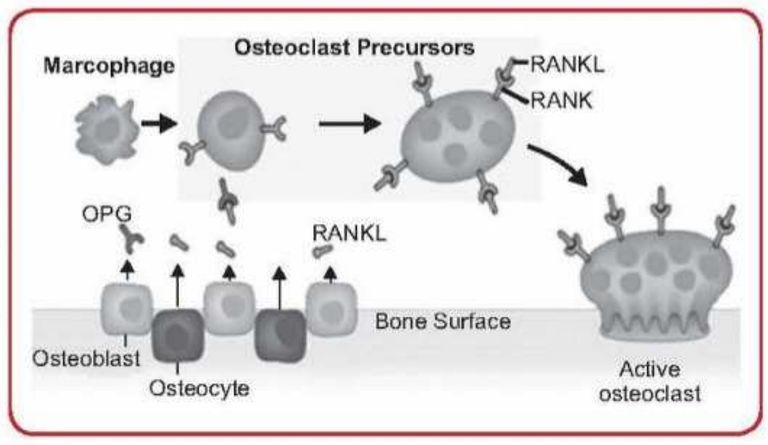
Osteomalazide; kemiğin mineralizasyon oranı **azalır**, kemik kitlesi **korunmuştur**.
Osteoporozda; kemiğin mineralizasyon oranı **korunmuştur**, kemik kitlesi **azalır**.

OSTEOPOROZ

- ☑ Osteoporoz, **düşük kemik kitlesi** ve kemik dokusunun **mikro-mimarisinin bozulması** sonucunda kemik kırık riskinde artışla sonuçlanan metabolik bir kemik hastalığıdır.
- ☑ Osteoporozun en önemli komplikasyonu **kemik kırıklarıdır**.
- ☑ Osteoporoz, kırık gelişene kadar genellikle **asemptomatiktir**. Osteoporotik kırık sonucunda **ağrı** gelişir. (Özellikle vertebral kırıkların sessiz olabileceği unutulmamalıdır)

Patofizyoloji

- **RANK ligand (RANKL):** Osteosit ve osteoblasttan salgılanır. Reseptörü RANK'tır (osteoklast üzerinde). RANK-RANKL birleşmesi, osteoklastı aktive eder.
- **Osteoprotegerin (OPG):** RANKL'ı tuzaklayan yalancı reseptördür (RANK-RANKL etkileşimini engeller) Osteosit ve osteoblastlardan salgılanır.
- **Wnt sinyal yolağı:** Osteoblast, aktivite ve üretimi artırılarak kemik yapımı arttırılır. RANKL sekresyonu azalır, osteoklast üretim ve aktivitesi azaltılır.



- **Sklerostin:** Osteositler tarafından üretilir. Wnt yolağının majör inhibitörüdür.

Diğer mekanizmalar

- **Kemik rezorpsiyonu ve yeni kemik yapımı arası denge: Genç erişkinlerde** kemik yapımı, kemik yıkımının önündedir. 30-40 yaşlarında **maksimum kemik kitlesine** ulaşılır. Bu yaşlardan sonra kemik yıkımı, yeni kemik yapımını aşar.
- **Diyette kalsiyum ve vitamin D alımı:** Yetersiz kalsiyum ve vitamin D alımı sekonder hiperparatiroidizme sebep olur, osteoporoz ve kırık gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür.
- **Östrojen durumu: Östrojen eksikliğ**inde; RANKL üretimi artar, osteoprotegerin üretimi azalır, osteoklast oluşumu ve aktivitesi artar. **Trabeküler kemik**, östrojen eksikliğinde öncelikle etkilenir. Kırıklar en erken vertebralarda görülür (Trabeküler kemiğin, en fazla olduğu
- **Fizik aktivite:** Uzamış yatak istirahati ya da paralizi neden
- **Sigara:** Osteoblast üzerine toksiktir ve indirek olarak östroj

Osteoporozdan koruyucu bazı faktörler

- ✓ Obezite
- ✓ Egzersiz
- ✓ Tiyazid diüretik

Temel Bilimler 76. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 318

Osteoporozun primer nedenleri

- ✓ Yaşlanma
- ✓ Menapoz

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Otuz yıldır sigara kullanımı olan, öne bükülme gösteren fıçı şeklinde gövde yapısı bulunan, zayıf, kırmızı yüzlü erkek hasta öksürük ve özellikle zor soluk verme şikâyetiyle başvuruyor.

Bu hastanın akciğer üst loblarında aşağıdaki histolojik değişikliklerden hangisinin saptanması en olasıdır?

A) Distal alveollerde korunmuş görünüm, respiratuvar bronşiollerde genişleme
B) Alveoller içerisinde eozifonilik sıvı birikimi
C) Subepitelyal eozinofil lökosit infiltrasyonu ve düz kas proliferasyonu
D) Bronş ve bronşiollerde dilatasyon, epitelde deskuamasyon
E) Alveol lümenlerinde fibrin ve PMN lökosit eksudasyonu

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 77. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 106

Amfizem

- Asinüsün (terminal bronşların distali) yıkımı ile giden kalıcı kistik

> **Terminal Havayolları**
> ...ar bronşioller, duktus ...alveoleristen oluşurlar. ...rden **asinüs** denir.

Sentriasiner (Sentrilobüler) Amfizem

- Klinikte **en sık** rastlanan tiptir.
- Respiratuvar bronşiyoller etkilenir.
- Lezyon sıklıkla üst loblarda ve ağırdır.
- Sigara (kronik bronşit) ve kömür işçisi pnömokonyozu ile olur.

Panasiner (Panlobüler) Amfizem

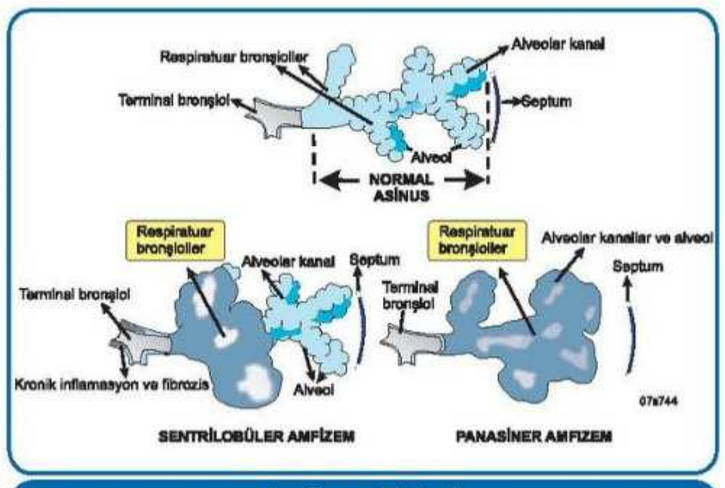
- Bu tip amfizemde asinüs total olarak tutulmuştur.
- Panasiner amfizem ön planda **alt akciğer zonlarını** tutar, en ağır olarak da akciğer tabanı etkilenir. **α1-antitripsin eksikliğinde** görülür.

Distal Asiner (Paraseptal) Amfizem

- Asinüslerın distal kısımları etkilenmiştir.
- Lobüllerin sınırlarında ve konnektif doku septaları boyunca; fibrozis, skar ve atalektazi alanlarına komşu bölgelerde görülür. Ağırlıklı olarak akciğerin üst yarısını tutar.
- **Genç bireylerde izlenen spontan pnömotoraksın sıklıkla nedenidir.**

İrregüler Amfizem

- Asinüs irregüler olarak etkilenmiştir, **skarların neden olduğu** amfizem tipidir.
- Sıklıkla asemptomatiktir. **Otopsi serilerinde en sık izlenen amfizem tipidir.**



Amfizem Tipleri

Patogenez

- **Elastazlar:** Lökositler, pankreas ve bakteriler tarafından salınabilir. Bronşiyal duvarda destrüksiyon yapar.
- **Alfa-1 Antitripsin (α-1 AT):** Serumda, makrofajlarda bulunur. Majör antiproteazdır (antielastaz). (Diğer antielastazlar bronş mukozasından salınan lökoproteaz ve serumda α-1 mikroglobülindir.) **Normal α-1 AT fenotipi PiMM iken, Pi ZZ olanlarda ağır hastalık gözlenir.**
- **Sigara:** Alveolde nötrofil - makrofaj sayısını; bu hücrelerden salınan proteaz miktarını arttırır. Sigara serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu radikaller ise fonksiyonel alfa-1 antitripsin eksikliğine neden olur. Ayrıca bu radikaller IL-8, LTB4, TNF oluşumuna neden olur. Nötrofil kemotaksisi de artar. NRF-2 geni alveol epitel hücrelerinde oksidatif stres ile birlikte uyarılır ve hücreyi oksidan hasardan korur.
- Akciğerde kan akımı alt loblarda daha fazladır. Dolayısıyla α-1 AT konsantrasyonu üst loblarda daha düşük olacağından sigara içenlerde hasar daha çok üst loblarda görülür. İltihap hücreleri öncelikle respiratuvar bronşiyol çevresinde yoğunlaşacağından yıkım en fazla santral kısımda olacaktır. α-1 AT eksikliğinde ise akciğerde hiç α-1 AT bulunmaz ve alt loblardaki yüksek kanlanma nedeniyle buralarda nötrofil – makrofaj sayısı daha yüksek olacağından hasar alt loblarda olur ve tabii olarak tüm asinüsü etkiler.
- Amfizemde mikroskobik olarak alveol duvarlarında yıkım görülür. Alveol boşlukları birleşerek anormal hava ile dolu boşluklar ya da büller gelişebilir.

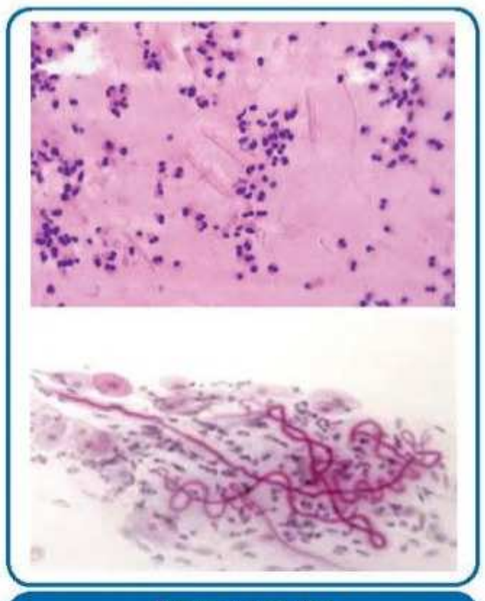
> Restriktif akciğer hastalıklarının terminal dönem bulgusu olan **"bal peteği akciğer"**de de böyle geniş büller oluşur. Ancak BPA'da keseciklerin yüzeyinde kolumnar - küboidal epitel metaplazisi vardır. Bu yüzden solunum fonksiyonu bu keseciklerde görülmez.

- **Ach (Asetil kolin):** İntrapulmoner motor sinirlerden salınır ve muskarinik reseptörler üzerinden bronkokonstriksiyona neden olur.
- **Histamin, PgD2, PAF (özellikle akut ataklarda)**
- Tedavi ile engelenemeyen sitokinler: **IL-1, 6, TNF, eotaksin, nöropeptid, endotelin**.

o **Genetik:**
- En çok sorumlu **kromozom 5q'dur.** Bu kromozom IL-3, 4, 5, 13'ü kodlar. Bu genler içinde astımla en çok ilişkili olan **IL-13'ü kodlayan gendir.**
- Monositlerdeki endotoksin reseptörü olan CD 14 polimorfizmi bazı vakalarda artmış, bazı vakalarda ise azalmış astım riskini doğurur (IgE artışına neden olur).
- IL-1 ailesinden olan IL-33'ü ve Th2 oluşumunu indükleyen ST2 reseptörünü kodlayan gendeki değişiklikler de astım patogenezinde önemlidir.

Astım'da Morfoloji

- En tipik makroskopik bulgu bronş ve bronşiyollerde kalın mukus tıkaçları görülmesidir.
- Müsinöz tıkaçların içinde:
  - **Curschmann spiralleri** (Spiral şekilli mukus plakları ve dökülmüş epitel)
  - Çok sayıda **eozinofil**
  - **Charcot-Leyden kristalleri** (Galektin-10 olarak bilinen eozinofil lizofosfolipaz bağlayıcı proteinidir) bulunur.
- Bronş epitelinde **bazal tabakanın kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi.**
- Bazal membran altında **fibrozis** (tip 1 ve 3 kollajen birikimine bağlı) ve havayolu duvarında kalınlaşma
- Bronş duvarında **ödem, hiperemi, eozinofillerden zengin inflamasyon.**
- **Bronş duvarı düz kasında hipertrofi**.
- Submukozal glandlarda artış.



Charcot-Leyden kristalleri ve Curschmann spiralleri

Bronşiyoldeki az sayıda glandın hafif artışı görülür. Asıl büyük bronşlarda bulunan ana glandüler tabakasının kalınlaşması; yani Reid indeksi artışı bir büyük bronş hastalığı olan kronik bronşitte izlenir.

Kronik Obstrüktif Pulmoner Hastalık (KOAH)

- KOAH majör semptomları dispne olan, akciğerde hava yollarının kronik ve rekürren obstrüksiyonu ile giden bir grup hastalığı içerir.
- Kronik bronşit, bronşektazi, astım ve amfizem tablolarının farklı şekilde bir araya gelişlerinden olur. En sık eşlik eden iki durumsa **kronik bronşit ve amfizemdir.**
- Tüm KOAH hastalarında; **kronik hipoksemi**ye bağlı pulmoner vas... **hipertansiyon ve kor pulmonale** gelişim riski söz konusudur.

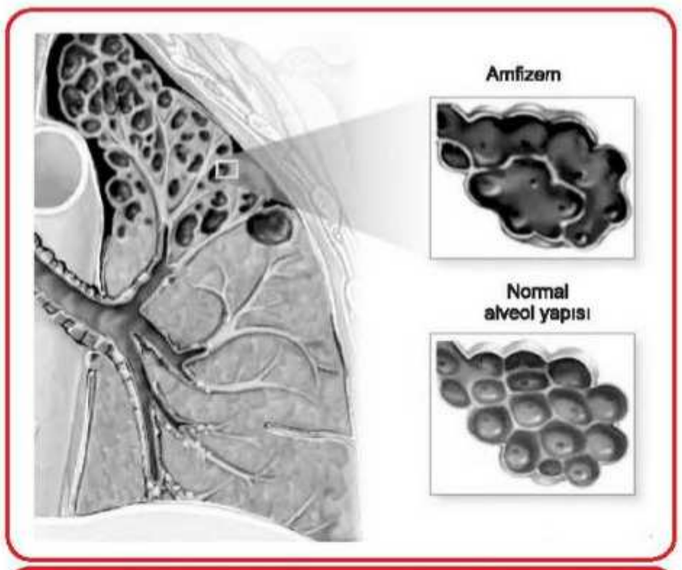
Temel Bilimler 77. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 105

KOAH'ın Klinik Görünümü

	Baskın bronşit hastalık	Baskın amfizem hastalık
Yaş	40-45	50-75
Dispne	Hafif; geç dönemde	Ağır; erken dönemde
Öksürük	Erken dönemde; bol balgam	Geç dönemde; az balgam
Enfeksiyon	Sık	Daha nadir
Solunum yetmezliği	Tekrarlayıcı	Terminal
Kor pulmonale	Sık	Nadir; son dönemde
Hava yolu direnci	Artmış	Normal ya da hafifce artmış
Elastik yetenek	Normal	Düşük
Göğüs filmi	Büyük kalp ve belirgin damarlar	Küçük kalp ve aşırı havalanma
Görünüm	Mavi şişman	Pembe üfleyen

☑ **Patofizyoloji:**

- **Amfizem:**
  - ✓ Terminal bronşiyolün distalindeki hava yollarının **(respiratuar bronşiol, alveol kanal, alveol kese)** kalıcı destrüktif değişiklikler sonucu genişlemesi ile karakterize bir patolojidir. Terminal bronşiollerin distalindeki haya yolları (buraya asinüs da denir) **gaz alış-verişinin (difüzyonun)** yapıldığı bölgedir. **Amfizem diffüzyonun bozulduğu bir patolojidir.**
  - ✓ Amfizemde elastin lifler yıkıldığı için elastik geri çekilme basıncında azalma gözlenir. Ekspirasyon sırasında havanın alveollerden atmosfere boşalmasını sağlayan itici basınç azalır. **Bu durum akciğerde hava tutulmasına (hava hapsine) neden olur.** Amfizemde hava hapsi nedeniyle rezidüel volüm (RV) ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı artar (RV/TAK) **Hava hapsi;** akciğer volümlerini arttırarak hava yollarının açık kalma gücünü arttırır. Bu da hava yolu direncinin azalmasına neden olur. Diğer taraftan akciğer volüm artısı diafragma hareket



Amfizemde akciğer tutulumunun izlendiği bu resimde sağdaki iki resimde daha iyi görüldüğü gibi normal alveoler yapıya oranla ana yapının yıkımı ve total yüzeyin azaldığı izlenmektedir. Bu yüzey alanındaki azalma CO diffüzyonundaki azalmayı da açıklamaktadır. Ayrıca amfizemin özellikle üst lobları tutma eğilimine dikkat ediniz.

Temel Bilimler 77. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 248

- ✓ **Sentriasiner amfizem, en sık** görülen tiptir. Asinusun merkezinde bulunan özellikle respiratuvar bronşiyollerde destrüksiyon ve genişleme karakteristiktir. **En sık nedeni sigara kullanımıdır.** Tipik olarak **Üst lob**ları ya da alt lob superior segmentleri tutar.
- ✓ **Panasiner amfizem,** tüm asinüste destruksiyon ve genişleme vardır. **Alfa-1 antitripsin eksikliğ**inde görülür. Sigara içimi de panasiner amfizeme sebep olabilir. **Alt lob**ları tutar.
- ✓ **Distal asiner amfizem (paraseptal amfizem):** Özellikle plevra ile birlikte plevraya yakın distal hava yollarını (alveol kanal-alveol kese) tutan bir amfizem türüdür. Distal havayollarını etkilediği için **hava yolu obstrüksiyonu yapmaz.** Genelde doğuştan bir akciğer hastalığı şeklinde görülür. Doğuştan olanlarda spontan

Temel Bilimler 77. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 248

- ✓ **Amfizeme bağlı fizik muayene bulguları:**
  - o İnspeksiyonda fıçı göğüs deformitesi
  - o Palpasyonda vokal fremitusta azalma
  - o Perküsyonda hipersonarite
  - o Oskültasyonda solunum seslerinde azalma ve ekspiryumda uzama

Amfizemde radyolojik bulgular: Damla kalp, iki taraflı saydamlık artışı (Havalanma artışı), diyafragmada düzleşme, kot aralıklarında genişlemedir.

- **Kronik Bronşit**
  - ✓ **Sigara maruziyeti,** büyük hava yollarını ve küçük hava yollarını etkiler. Özellikle **büyük hava yollarında**ki patofizyolojik değişiklikler **öksürük ve balgam** gibi bulguların ortaya çıkmasına neden olur.
  - ✓ Kronik bronşit klinik olarak, iki yıldan daha uzun bir süredir ve yılda en az üç ay devam eden öksürük ve balgam şikayeti olarak tanımlanır.
  - ✓ **Büyük hava yollarında,** sigara maruziyeti ile muköz bezlerde aktivasyon artışı ve genişleme görülür (**mükoz bez/duvar oranı** olarak bilinen **Reid indeksi artar**). Bu da mukus sekresyonunda artış ve öksürüğe sebep olur. Ayrıca inflamasyona bağlı olarak astımdaki kadar olmasa da, **hava yolu reaktivitesi** ortaya çıkar. Bunlara bağlı olarak büyük hava yollarında **hava akım kısıtlılığı** görülür.
  - ✓ Ayrıca büyük hava yollarında premalign özellikte olan **skuamöz metaplazi** görülebilir.
  - ✓ **Kronik bronşite bağlı fizik muayene bulgusu:** Artmış sekresyona bağlı oskültasyonda duyulan **ronküs**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Karın ağrısı şikâyetiyle hastaneye başvuran 55 yaşındaki kadın hastanın görüntüleme yöntemlerinde, pankreas kuyruğunda yerleşimli makrositik kitle saptanıyor. Histopatolojik incelemede kolumnar epitel ile döşeli kistik boşluklar yanı sıra östrojen ile progesteron reseptörleri eksprese eden yoğun iğsi hücreli stroma dikkati çekiyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) İntraduktal papiller müsinöz neoplazm
B) Solid psödopapiller neoplazm
C) Pankreatik intraepitelyal neoplazm
D) Seröz kistik neoplazm
E) Müsinöz kistik neoplazm

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.)

PANKREAS KİST VE TÜMÖRLERİ

NON-NEOPLASTİK KİSTLER

- **Konjenital Kistler:** Pankreas duktus gelişim anomalisinden kaynaklanmaktadır. Genellikle tek boşlukludur ve ince duvarlıdır. Sporadik olanları OD polikistik böbrek hastalığı, Von Hippel-Lindau sendromuna eşlik edebilir. Polikistik böbrek hastalığında karaciğer, böbrek ve pankreas kistleri genellikle beraber görülür.
- **Psödokist:** Pankreas enzimleri, nekrotik ve hemorajik materyal içeren, **döşeyici epitel içermeyen** kistlerdir. **En sık görülen** pankreas kistidir. **Akut pankreatit** sonrası veya **kronik alkoliklerde kronik pankreatit sonrası** oluşurlar. Ayrıca **pankreas travması da** psödokist oluşumuna neden olabilir. Genellikle kendiliğinden gerilerler, bazen enfekte veya rüptüre olabilirler.

NEOPLASTİK KİSTLER

- **Seröz Kistik Neoplaziler (Seröz Kist Adenom):** Sıklıkla **pankreas kuyruğu**na yerlesirler. (Ackerman patoloji

Temel Bilimler 78. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 227

- **Müsinöz Kistik Neoplaziler: Pankreas kuyruğu**ndan ağrısız yavaş büyüyen kitle olarak ortaya çıkarlar. Kadınlarda daha sık görülür. Kistik kaviteleri seröz kistlere göre büyüktür. Koyu müsin ile doludur ve stroması **over stromasına benzer**. **İnvaziv kanser için predispozandır**. KRAS,TP53, RNF43 gen mutasyonlarını içerir.
- **İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplaziller (IPMNs):** Müsin üretirler ve **büyük duktuslar ile ilişkilidirler**. **Erkekte ve pankreas başı**nda daha fazla görülürler.%10- 25'i multifokaldir. **GNAS**, KRAS, TP53, SMAD4 ve RNF43 mutasyonu içerebilirler. **Premalignditler**. IPMN olgularının %80'inde onkojenik KRAS mutasyonu görülür.
- **Solid-Psödopapiller Neoplazi: Genç kadın**da görülür. İyi sınırlıdır, hemoraji ile dolu solid-kistik komponent içeren **malign** neoplazilerdir. **WNT/beta-catenin** yolağı bozuktur, CTNNB1 mutasyonu içerirler.

PANKREAS KARSİNOMU

- İnvaziv kanserler küçük duktuslardan ortaya çıkan ve non-invaziv olan pankreatik intraepitelyal neoplaziden **(PanIN)** gelişirler.

Etiyoloji:

- **KRAS (kromozom 12p):** Pankreas kanserinde **en sık mutasyona uğrayan protoonkogendir.**
- **CDKN2A (Kromozom 9p)**
  - P53 (%50-75), **p16/CDKN2A (%95)**, SMAD4/DPC-4 (%55), krom 18 del (%90) (Rubin Patoloji'de belirtilen mutasyon oranları).
- **TP53 (kromozom 17p)**
  - TP53 inaktivasyonu hastaların **%70-75**'inde görülür (Robbins Patoloji).
- Hem BRCA-1 (herediter) hem BRCA-2 mutasyonları pankreas kanserlerine neden olabilir. Sporadik pankreas kanserlerinde BRCA-2 mutasyou görülebilir ancak BRCA-1 mutasyonu görülmez.
- SMAD4 (Kromozom 18q)
- Sigara içimi **(en sık çevresel faktör)**
- Peutz-Jeghers sendromu **(riskin en sık arttığı sendrom**)
- Ailevi atipik multipl-ben melanom sendromu
- Herediter meme-over kanseri
- Herediter non-polipozis kolorektal kanser
- Kronik pankreatit **(özellikle ailevi tekrarlayan pankreatit ve daha az oranda tropikal kalsifiye pankreatit)**
- Diabetes mellitus
- Yüksek kalorili ve yağdan zengin beslenme
- İleri yaş
- Aile hikayesi (3 veya daha fazla akrabada pankreas kanseri hikayesi)

Pankreas kanseri gelişiminde ilk telomer kısalması ve KRAS mutasyonu, sonra CDKN2A mutasyonu oluşur. (PanIN-kanser gelişimi)

İLGİLİ NOTLAR

Hangisinde östrojen-progesteron reseptörü vardır diye düşünsek? Over:)

- **Tip 2 otoimmün pankreatit**
  - ✓ Kadın ve erkeklerde **eşit** sıklıkta ve **genç-orta yaşta** daha sık görülür.
  - ✓ IgG4 ile ilişkili **değildir.**
  - ✓ Diğer organ tutulumları **beklenmez.**
  - ✓ Nüks **nadirdir.**

PANKREAS KİSTLERİ

☑ Genel bilgiler

- Pankreasın **kistik lezyonlarının en sık görüleni (%30-40)** neoplastik olmayan **psödokistlerdir,** sıklıkla akut veya kronik pankreatitlerin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar.
- Neoplastik kistler, seröz ve müsinöz kistlerden oluşur. Müsinöz kist **daha sık** görülür ve malignleşme potansiyelleri **daha yüksektir**.
- Pankreas kistlerinin tansında **en değerli yöntem EUS**'tur. EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile kist sıvısı alınarak incelenir.
- Tek başına müsinöz kist tanısında en yard

Temel Bilimler 78. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 460

Pankreasın neo			
Özellikleri	Seröz kistadenom	Müsinöz kistik neoplazm	İntraduktal papiller müsinöz neoplazm (IPMN)
Yaş ve cinsiyet	7. dekat, kadın	5. dekat, kadın	6-7. dekat, E=K
Endosonografi	Mikrokistik lezyon (bal peteği görünümü), kalsifiye santral skar	İyi sınırlı makrokistik lezyon	Pankreas kanalı dilate (ERCP'de geniş, balık gözü şeklindeki papilladan mukus geldiği görülür)
Sitoloji	Asellüler, müsin negatif sıvı, vizkoz değil	Müsinöz hücreler, vizkoz, müsin pozitif sıvı	Müsinöz hücreler, vizkoz, müsin pozitif sıvı
Kist sıvı analizi	CEA çok düşük, amilaz düşük, KRAS (-), GNAS (-)	CEA yüksek, amilaz düşük, KRAS (+), GNAS (-)	CEA yüksek, amilaz yüksek, KRAS (+), GNAS (+)
Malignite riski	Düşük	Yüksek	Ana kanal: Yüksek Yan kanal: Düşük
Tedavi	İzlem	Cerrahi	Ana kanal: Cerrahi Yan kanal: İzlem

PANKREAS KANSERİ

☑ Risk Faktörleri

- Sigara
- Diabetes mellitus, Obezite
- Yoğun alkol tüketimi (hafif-orta tüketimi ise risk faktörü değil)
- Kronik pankreatit
- Neoplastik pankreas kistleri (Özellikle müsinöz kistler)
- **Herediter sendromlar**
  - ✓ Herediter pankreatitler (PRSS1)
  - ✓ Ailesel meme/over kanseri (BRCA2, PALB2)
  - ✓ Familyal atipik multiple mol melanom (P16/CDKN2A)
  - ✓ Peutz – Jeghers sendromu (STK11/LKB1) **(riski en çok arttıran sendrom)**
  - ✓ Lynch sendromu (MLH1, MSH2)
  - ✓ Ataksi telenjiektazi (ATM)
- **Genetik değişiklikler:** K-ras, p16, p53, SMAD4

MÜSİNÖZ TÜMÖRLER

- Kistik tümörlerin yaklaşık %45'idir. **Müsinöz kistadenom ekzokrin pankreasın en sık benign tümörüdür.**
- **Tipik olarak pankreasın gövdesinde ve kuyruğunda bulunur.**
- Kistler, kolumnar, müsin üreten ve bazen papiller epitel ile döşelidir. **Over benzeri stroma** varlığı ile tanımlanır.
- Çoğu vakada **östrojen ve progesteron ile boyanma pozitiftir.**
- **Radyolojik karakteristiği,** iyi septasyona sahip olan ve kalsifiye bir kenar ile çevrelenmiş tek bir kistin varlığıdır.
- **EUS ve kist sıvısının analizi** müsinöz kistik neoplazm (MKN) ve diğer kistik neoplazilerin tanısında önemli rol oynar. **MKN'da kist sıvısının özellikleri; musinden zengin olması, CEA yüksekliği(>192 ng/mL) ve amilaz düşüklüğüdür.**
- **Benign bir tümör olsa bile malign potansiyeli** olduğu kabul edilir.
- **Genellikle ana kanalla bağlantısı yoktur.**
- İnvaziv malignensi gelişmeden önce **cerrahi olarak çıkarılmalıdır.**
- Malign değişiklikler ve invazyon geliştikten sonra bile **sağkalım oranları duktal adenokarsinomdan iyidir.**

Temel Bilimler 78. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 434

- Küçük yan dalları etkileyen neoplazi **yan dal IPMN**, ana pankreas kanalını tutanlar **ana kanal IPMN** olarak adlandırılır. Ana kanala uzanan yan dal IPMN'lere **karışık tip IPMN'ler** denir.
- Pankreasın her yerinde görülebilmekle birlikte **en sık pankreas başında** yerleşir.
- Lezyondan müsin üretimine bağlı **genişlemiş pankreas kanalı** ile karakterizedir.
- IPMN tanısı **ERCP'de geniş, balık gözü şeklindeki papilladan mukus geldiğinin** görülmesi ile kesine yakın konulabilir.
- İnvaziv IPMN özellikleri; sarılık, serum alkalen fosfataz seviyesinin yükselmesi, duvar nodülleri, diyabet ve 7 mm veya daha büyük ana pankreatik kanal çapıdır.
- **Müsinöz kistik neoplazi gibi yüksek bir CEA seviyesine** (>192 ng/mL) sahiptir.
- IPMN'nin bulunduğu ana veya daha küçük kanallar genellikle papiller projeksiyonlar oluşturan, kolumnar, müsin üreten hücrelerle döşelidir.
- IPMN'lerin karsinoma dönüşüm gösterebildiklerine inanılmakta ve pankreas kanseri gelişim modelindeki PanIN-1 lezyonlar olarak kategorize edilmektedirler.
- İnvaziv malignensi gelişmeden yapılan rezeksiyon genellikle küratiftir.

Pankreas Kistleri		Amilaz	
		Düşük	Yüksek
Müsin ve CEA	Düşük	Seröz	Psödokist
	Yüksek	Müsinöz	IPMN

SOLİD PSÖDOPAPİLLER TÜMÖR

- Solid psödopapiller tümörler nadirdir. Tipik olarak **genç kadınlarda** sıktır.
- BTde tipik olarak iyi sınırlandırılmıştır.
- **Kist gerçek epitel ile sınırlandırılmamıştır**. Kistin etrafında nekrotik ve dejeneratif değişiklikler vardır. Histoloji **nöroendokrin tümörlere benzer.** Ancak nöroendokrin tümör belirteci olan **kromogranin ile boyanmaz.**
- Birçoğu rezeksiyon ile tedavi edilebilir. Karaciğer ve peritoneal metastazlar bildirilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Aşağıdakilerden hangisinin askorbik asit eksikliği ile ilişkili olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Yara iyileşmesinde gecikme
B) Peteşiyal kanama
C) Kseroftalmi
D) Gingivit
E) Osteopeni

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

Vitaminler (devamı)		
Suda eriyenler		
Vit. B1 (tiamine)	Pirofosfat gibi dekarboksilasyon reaksiyonlarının koenzimi	Kuru ve yaş beri beri, Wernicke sendromu, Korsakoff sendromu
Vit. B2 (riboflavin)	Flavin mononükleotit ve flavin adenin dinükleotidi dönüştüren koenzim, intermedier metabolizmada pek çok enzimin kofaktörü	Ariboflavinler, çeliozis, stomatit, glossit, dermatit, korneal vaskülarizasyon
Niasin	Farklı redoks reaksiyonlarında NAD ve NAD fosfatın birleştirilmesi	Pellegra (demans, dermatit, diyare)
Vit. B 6 (piridoksin)	intermedier metabolizmada pek çok enzimin kofaktörü olarak çalışır	Çeliozis, glossit, dermatit, periferik nöropati

Temel Bilimler 79. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 100

Vit. C	Pek çok redoks reaksiyonu ve kollajenin hidroksilasyonunu sağlar	Skorbüt
Folat	DNA sentezindeki 1-karbon ünitesinin kullanımı ve transferi için esansiyeldir	Megaloblastik anemi, nöral tüp defekti
Pantoteik asit	Coenzim A'nın bileşeni	Eksikliği bildirilememiş
Biotin	Karboksilasyon reaksiyonlarının kofaktörü	Eksikliğinde klinik bulgu yok

ESER ELEMENTLER

Eser Elementler		
Element	Fonksiyon	Eksikliğinde izlenenler
Demir	Hemoglobin ve demir içeren metalloenzimlerin esensiyal komponenti	Hipokromik mikrositik anemi
Çinko	Özellikle oksidazlar olmak üzere enzimlerin komponenti	Akrodermatitis enteropatika, büyüme geriliği, infertilite
İyot	Tiroid hormonu bileşeni	Guatr ve hipotiroidi
Selenyum	Glutatyon peroksidazın bileşeni	Miyopati, nadiren kardiyomiyopati
Bakır	Sitokrom c oksidaz, dopamin beta-hidroksilaz, tirozinaz, lizil oksidaz, keratinin kross bağlanmasını sağlayan enzimin bileşeni	Kas güçsüzlüğü, nörojenik defekt, hipopigmentasyon, anormal kollajen kross bağları
Manganez	Oksidoredüktaz, hidrolaz ve lipazları içeren metalloenzimlerin bileşeni	Tanımlanan bulgu yok
Fluorid	?	Diş çürümesi

ÇİNKO EKSİKLİĞİ

- Sıklıkla göz, burun, ağız, ve anüs çevresinde döküntülerle karakterize akrodermatitis enteropatika
- Anoreksi ve sıklıkla diyare
- Çocuklarda büyüme geriliği
- Yara iyileşmesinde bozulma
- Hipogonadizm ve azalmış üreme kapasitesi
- İmmün fonksiyon değişimi
- Vitamin A metabolizmasında bozulma nedeni ile gece görmede bozulma
- Mental fonksiyonun baskılanması
- Çinko eksikliği bulunan annelerde konjenital malformasyonlu çocuk doğurma olasılığında artma.

- **Adiponektin:** Yağ dokusundan sentezlenir ve yağ asid yıkımını arttırır. Yani azalırsa obezite olur.
- **Diğer Hormonlar:** Yağ dokusundan TNF, IL-1, IL-6, IL-18 gibi sitokinler de salınır. Bu sitokinler inflamatuvar olduğu için CRP de artar. Bu yüzden CRP artışı ateroskleroz için risk faktörüdür.
- **Gyrelin:** Mide ve hipotalamusta salgılanır ve iştahı arttırır (oroksijenik etki). Bu etki NPY/AgRP nöronlarını uyararak gerçekleşir.
- **PYY:** Bağırsaklardan salınır ve NPY/AgRP nöronunu inhibe eder. Dolayısı ile iştah azalır.

Obezitenin Sonuçları

- Metabolik sendrom: Yağ dokusunda artış, glukoz intoleransı, hipertansiyon, dislipidemi
- Hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve tip 2 diabetes mellitus
- Dislipidemi, hipertrigliseridemi, HDL'de düşme, koroner arter hastalığı
- Karaciğer yağlanması
- Safra taşları: Kolesterol arttığı için turnoverı da artar. Kolesterol taşları oluşur.
- Hipoventilasyon (pickwick sendromu)
- Uykuya eğilim
- Osteoartrit
- Hipertansiyon
- Maligniteler
  - **Erkek:** Özofagus adenokanseri, tiroid, kolon ve böbrek
  - **Kadın:** Özofagus adenokanseri, endometrium, safra kesesi ve böbrek kanseri
  - Malignitelerin insülin direncine sekonder artan İGF-1'den kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü IGF-1 hücre proliferasyonunu arttırır ve apoptozu azaltır.

DİYET VE KANSER

- **Aflatoksin:** p53 mutasyonu yaparak hepatosellüler karsinoma neden olur.
- **Yapay tatlandırıcılar:** Mesane kanseri
- **Nitrit-nitrat:** Yemeklerde koruyucu olarak bulunur. Mide kanserine neden olur.
- **Yüksek yağlı ve liften fakir diyet:** Yağlı yiyecekler safra salgısını arttırır. Bu bağırsak florasındaki mikroaerofilik bakterileri arttırır. Bu bakterilerin ürünleri karsinojendir. Lifli yiyecekler ise bağırsak boşaltım zamanının azaltır ve lifler karsinojen maddeleri bağlar. Bu yüzden lifli yiyecekler bağırsak kanserine karşı korur.
- **Yüksek yağlı diyet ve meme kanseri:** Bunu destekleyen çalışmalar olsa da tam olarak kesinlik kazanmamıştır.
- **Vitamin A, C, E, selenyum:** Antioksidan oldukları için kansere karşı koruyucudur.
- **D vitamini eksikliği:** Kolon, prostat, meme kanserine neden olabileceği gösterilmiştir.

VİTAMİNLER VE EKSİKLİKLERİ

Vitaminler

Temel Bilimler 79. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 099

Vit. A	Visual pigment komponenti, epitelin özelleşmesi ve enfeksiyona dirençte rol alır	Gece körlüğü, kseroftalmi, körlük, skuamöz metaplazi, enfeksiyonlara duyarlılık (özellikle de kızamığa)-Konjonktivada bitot lekeleri
Vit. D	Kalsiyum ve fosforun intestinal emilimini uyarır, kemik mineralizasyonunu sağlar	Çocukta raşitizm Erişkinde osteomalazi
Vit. E	Majör antioksidan, serbest radikallerin etkisini tamponlar	Spinoserabellar dejenerasyon
Vit. K	Karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin (faktör 2, 7, 9, 10 ve protein C) karboksilasyonunun kofaktörü	Kanama diyatezi

Kserooftalmi yapan C vitamini eksikliği değil, A vitamini eksikliğidir

VİTAMİNLER, EKSİKLİKLERİ VE FAZLALIKLARININ ÖZELLİKLERİ, TANI-TEDAVİ (devamı)

Suda çözünen

C vitamini (As

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

Temel Bilimler 79. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 119

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 yapım bozularak, enkondral kemik yapımı bozulur.
  - ✓ Kolay kırılan kemikler, sternal çökme
  - ✓ Korteks incelmiş ve periost gevşektir, subperiosta 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 1
- **Niasin:** Hartnup Hastalığı

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

Obesitenin genetik ve endokrin nedenleri (devamı)		
Hastalık	Semptomlar	Laboratuvar
FTO gen polimorfizmi	Oroksigenik hormon açil-ghrelin disregülasyonu, postprandial iştah baskılanmasında yetersizlik	FTO AA allel homozigositesi
Leptin veya Leptin reseptör gen yetmezliği	Erken başlangıçlı obesite, infertilite (hipogonadotropik hipogonadizm)	Leptin
Prader-Willi Sendromu	Neonatal hipotoni, yavaş infantil büyüme, küçük el ve ayaklar, mental retardasyon, hipogonadizm, şiddetli obesiteye neden olan hiperfaji, paradoksik olarak yüksek ghrelin	15. kromozomda parsiyel delesyon
Proopiomelanokortin yetmezliği	Obesite, kızıl saç, adrenal yetmezlik, hiperproinsülinemi	POMC gen mutasyonları
Hızlı başlangıçlı obesite ile birlikte hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon ve otonomik disregülasyon (ROHHAD)	Sıklıkla, konjenital santral hipoventilasyon sendromu ile karışır, ≥1,5 yaş sonrası kilo alımı, hiperfaji, hipoventilasyon, kardiyak arrest, santral diyabetes insipidus, hipotiroidizm, GH eksikliği, ağrı duyarsızlığı, hipotermi, puberte prekoks, nöral krest tümörleri	Geni bilinmiyor
Turner Sendromu	Ovaryen disgenezi, lenfödem, yele boyun, kısa boy, bilişsel bozukluk	XO kromozomu
WAGRO	Wilms tümörü, aniridi, genitüriner anomali, mental retardasyon, obesite	BDNF

VİTAMİNLER VE VİTAMİN EKSİKLİKLERİNE BAĞLI HASTALIKLAR

VİTAMİNLER, EKSİKLİKLE...-TEDAVİ

Temel Bilimler 79. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 113

A vitamini

KC'de depolanır, E vit tarafından korunur.

- İodopsin (renkleri ayırt etme) ve rodopsin (karanlıkta görme) protein sentezi
- İntrauterin gelişiminde rol alır
- İmmün sistemde görevlidir
- Kemik ve dişlerin büyümesi
- Epitel yenilenmesinde rol oynar
- Spermatogenezis ve mukus yapımında rol oynar
- Antioksidandır

Tanısında: Karanlığa adaptasyon testi (erken dönemde), Plazma retinol düzeyi (geç dönemde)

Malnutrisyon, malabsorbsiyon, hepatik ve pankreas hastalıkları, demir eksikliği anemisi, kronik enfeksiyon hastalıkları, majör yanıklar, diyetle az yağ alımı, malignite, üriner sistem hastalıkları, düşük protein alımı, çinko eksikliği A vitamini eksikliğine neden ...eyi

Temel Bilimler 79. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 113

- Kseroftalmi
- Prematüre bebeklerde kronik AC hastalığı
- Akut miyelositer lösemi M3 tipi
- Akne

A vitamini toksikasyonu;

- Antidotu yoktur
- Aşırı miktar ölüme neden olur
- Baş ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kuru, soyulmuş cilt, seboreik cilt lezyonları, ağız kenarında çatlamalar, alopesi ve saçta kalınlaşma, kemik bozuklukları, kemiklerde şişlikler, hepatosplenomegali, papilödem, diplopi, intrakraniyal basınç artışı, irritabilite, stupor, hareketlerde kısıtlılık, muköz membranlarda kuruluk, dilde yaralar, saç dökülmesi, avuç içi ve ayak tabanında soyulmalar.
- KC enzimleri yükselir, siroz görülebilir.
- Hiperkalsemi
- Psödotümör serebri, KİBAS olabilir
- Hiperostozis

Eksikliğinde;

- Epitelyal fonksiyon bozukluğu (AC ve GİS sorunları)
- Bazal hücre proliferasyonu, hiperkeratozis, skuamöz metaplazi
- Piyüri-hematüri
- Kuru, soyulmuş ve hiperkeratotik yama tarzında cilt lezyonları (özellike omuz, gluteal bölge ve ekstansör yüzler)
- Göz bulguları en karakteristik-spesifik bulgulardır. <2 yaş nadirdir.
  - İlk karanlığa adaptasyon gecikir sonra gece körlüğü olur
  - Fotofobi sıktır
  - Erken evrede kornealkeratinizasyon/kuruluk (kseroftalmi), sonra konjunktival keratinizasyon, sonra korneal incelme ve ülserasyonlar ve körlük gelişebilir.
  - Konjunktivataki kuruluk-keratnizasyonun oluşturduğu grimsi renklere Bitot lekeleri denir.
- Kemiklerde aşırı büyüme, dişte enamel hipoplazisi
- Mental retardasyon, büyümenin bozulması, ishal, enfeksiyonlara yatkınlıkta artış, anemi, apati ve intrakraniyal basınç artışı ve buna bağlı kraniyal sütürlerde ayrılma görülebilir.

devamı →

Kseroftalminin A vitamini eksikliğinde görülen bir bulgu olduğu da ayrıca notumuzda mevcut, işte tam referans budur

Tablo 7-2. Suda çözünen vitaminlerle ilgili bazı klinik durumlar (devamı)

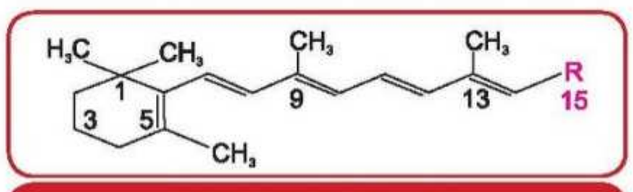
VİTAMİN ADI	HASTALIK ADI
VİTAMİN B6	➢ **Piridoksin Eksikliği:** ✓ Piridoksin gereksinimi, **diyetle fazla protein alınmasıyla artar.** ✓ **İzoniazit**, piridoksal fosfatla inaktif bir türev oluşturarak eksikliğine yol açabilir. ✓ **D-penisilamin** gibi şelatlayıcı ajanlar eksikliğe yol açabilir. ✓ Vitamin 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.**
Temel Bilimler 79. soru Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 275	
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.

YAĞDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

- Suda çözünen vitaminlerin aksine, yağda çözünenlerden yalnızca **vitamin K koenzim** fonksiyonuna sahiptir.
- Bu vitaminler diyetteki yağ ile salınır, emilir ve taşınırlar.
- İdrarla atılmazlar ve önemli miktarda karaciğer ve yağ dokusunda depo edilirler.
- Günlük önerilen miktar (RDA)'dan daha fazla miktarda A ve D vitamini alınması, bu bileşiklerin toksik düzeylerde birikimine yol açabilir.

VİTAMİN A (RETİNOL)

- **Vitamin A**, **siklohekzenil halkası (β-ionon halka)** ve **izoprenoit yan zincir içerir**.
- Terminaldeki 15. karbona bağlı olan gruba göre retinal, retinol, retinoik asit veya retinil esteri olarak adlandırılır.
- Retinoitler, **görme, üreme, büyüme** ve **epitel** dokusunun sağlamlığı için gerekli olan bir grup bileşiktir.



Şekil 7-12. A vitamini

Vitamin A'nın yapısı:

- **Vitamin A**, genellikle çeşitli biyolojik aktif moleküllerin tümü için kullanılır.
- Retinoitler terimi ise vitamin A aktivitesi göstersin ya da göstermesin vitamin A'nın doğal ve yapay şekillerini içerir.
- **Retinol:** A vitaminin **primer alkol türevidir**.
  - ✓ Hayvan dokularında retinol, uzun zincirli yağ asitleriyle oluşturduğu **retinil esteri olarak** bulunur.
  - ✓ **Gıdalarla** alınan başlıca A vitaminidir.

Kserooftalmi yapan C vitamini eksikliği değil, A vitamini eksikliğidir

Temel Bilimler 79. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 283

Tablo 7-3. Yağda çözünen vitaminlerle ilgili bazı klinik durumlar

VİTAMİN ADI	HASTALIK ADI
A VİTAMİNİ	➢ **A Vitamininin Diyetsel Eksikliği:** ✓ **Gece körlüğü, en erken** belirtilerden biridir. Görme eşiği, loş ışıkta görmeyi zorlaştıracak şekilde yükselir. Eksikliğin devamında görme hücrelerinin sayısının geri dönüşümsüz olarak azalır. ✓ Ciddi vitamin A eksikliği, **konjonktiva** ve **korneanın patolojik kuruluğu** olan **kseroftalmiye** yol açar. Gözde **Bitot lekeleri** görülür. Eğer tedavi edilmezse kseroftalmi, kornea ülserleşmesi ve opak nedbe dokusunun oluşması ile **körlükle** sonuçlanır. ✓ Retinol veya retinil esterleri olarak verilen A vitamini, vitamin eksikliği olan hastaların tedavisinde kullanılır. • A vitamini **mukopolisakkaritlerin** normal **gelişmesi** için gereklidir. Eksikliğinde **kemik büyümesi yavaşlar, immün cevap azalır.** • Eksikliğinde solunum sisteminde keratinizasyonuna bağlı olarak bakterilerin solunum yolu epitel hücrelerine bağlanması artar, **solunum yollarında enfeksiyona eğilim artar.** Üriner sistemde keratinizasyona bağlı olarak **böbrek taşı oluşumu artar.** • **Akne ve psöriyazis, retinoik asit ve türevleri** ile etkin şekilde tedavi edilir. **Orta dereceli akne** ve cilt yaşlanmasında **topikal tretinoin** (all trans retinoik asit) kullanılır. Tretinoinin toksiktir, sistemik verilmez. Ciddi ve inatçı **kistik akneli** hastalarda **izotretionin** (13-cis retinoik asit) ağızdan verilir. ➢ **Hipervitaminoz A:** • **Kronik hipervitaminoz A'nın başlıca belirtileri;** ✓ Ciltte kuruluk ve kaşıntı, hiperosteoz, anoreksi, eklemlerde şişme, epifizyal plakların erken kapanması, göz içi kanama, optik atrofi, karaciğerde büyüme ve sirotik gelişme, sinir sisteminde beyin tümörü belirtilerini taklit edebilen **kafa içi basıncında artış** şeklinde görülür. • Özellikle **gebe kadınlar** aşırı miktarda A vitamini alımından **kaçınmalıdır.** A vitamini, gelişmekte olan **fetüste** doğumsal **sakatlıklar yapma** potansiyeline sahiptir.
D VİTAMİNİ	• Vitamin D eksikliği çocuklarda **rikets,** erişkinlerde **osteomalazi** ile sonuçlanan kemik demineralizasyonuna neden olur. **Rikets, kemiğin kollajen matriksinin** oluşumunun devam edip **mineralizasyonun tam olmaması** ve sonuçta yumuşak, esnek kemik oluşumuyla karakterizedir. **Osteomalazide,** ise önceden oluşmuş olan **kemiklerin demineralizasyonu, kırık oluşum meyilini attırır.** • **D vitamini**, tüm vitaminlerin **en toksik** olanıdır. ✓ Diğer yağda-çözünen vitaminler gibi D vitamini de vücutta depo edilebilir ve çok yavaş olarak metabolize edilir. ✓ Yüksek dozlar (haftada veya ayda 100.000 İÜ) **iştah kaybı, bulantı, susuzluk ve sersemliğe** neden olur. ✓ Kalsiyum emilimi ve kemik rezorbsiyonunun artması hiperkalsemiye neden olur ve bu durum **özellikle arterler ve böbrekler** olmak üzere bir çok organda **kalsiyum birikimine** yol açabilir.
E VİTAMİNİ	➢ **Vitamin E eksikliği:** ✓ Hemen tamamen **prematür** yenidoğan **bebeklere** özgü olup **hemolitik anemiye** neden olabilir. ✓ Yetişkinlerde genellikle **abetalipoproteinemi** gibi kusurlu lipit emilimi ve taşınmasıyla birliktedir. ✓ İnsanlarda E vitamini eksikliğinde eritrositlerin peroksitlere karşı artmış bir duyarlılığı söz konusudur. ➢ **Vitamin E toksisitesi:** ✓ Vitamin E, **yağda çözünen** vitaminlerin **en az toksik** olanıdır. 300 mg/gün dozlarda alınsa bile toksisitesi pek gözlenmez.
K VİTAMİNİ	➢ **Yenidoğanın hemorajik hastalığı:** ✓ K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinden 2,7,9 ve 10'un yapımındaki eksiklik sonucu görülen ve değişik sistemlerde kanamalar ile seyreden bir klinik tablodur. ✓ Her üç tipte de mukoza, deri, gastrointestinal sistem **kanamaları görülür.** Özellikle **erken** tipte **göbek, geç** tipte ise **intrakraniyal kanamalar** meydana gelir. ✓ Proflaksi amacıyla **doğumdan sonra** erken dönemde bebeklere 1-3 mg **İM** K vitamini uygulaması önerilir. ✓ **Yüksek doz sentetik K_3** vitamini **menadion** verilmesi sonucu bebeklerde ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan kişilerde **hemolitik anemi** ve sarılık gelişebilir; çünkü **K_3** vitamininin **eritrosit** membranlarına **toksik** etkisi vardır.

METALLOTİYONİNLER

- **Metallotiyoninler (MT)**, en önemli **metal bağlayıcı** proteinlerdir.
- Metallerin transport, depolanma ve detosifikasyonunda rol alır.
- MT düşük molekül ağırlıklı (6000-7000 Da), **sisteinden zengin** (en az yirmi adet) moleküller olup, **hücre içi proteinlerdir.**
- MT proteini; **çinko, bakır, kadmiyum, civa, kurşun gibi metalleri bağlama** yeteneğine sahiptir.
- Bu proteinler birçok dokuda normal olarak bol miktarda bulunur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Oral kavite karsinomları ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Çoğunluğunu adenokarsinom oluşturur.
B) Tükürük bezlerinde en sık skuamöz hücreli karsinom gelişir.
C) Human papilloma virus ilişkili skuamöz kanserler dudakta daha sıktır.
D) Premalign lezyonlarında displazi beklenmez.
E) Human papilloma virus ilişkili skuamöz kanserler daha iyi prognozludur.

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

Eritroplaki

- Kötü sınırlı, kırmızı, yüzeyden kabarık olabilen lezyonlardır.

Temel Bilimler 80. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 178

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

- En sık görülen oral kavite malignitesidir. **Hemen daima 40 yaşından sonra görülür.**
- **Risk faktörleri:**
  - Lökoplaki
  - Eritroplaki
  - Tütün
  - Alkol
  - HPV (tip 16,18)
  - Kronik irritasyon
- Sıklıkla keratinize iyi diferansiye tümörlerdir.
- En sık alt dudağın lateral kenarında görülür.
- Lenf nodu metastazı **dudak tümörlerinde çok nadirken (en iyi prognoz);** dil kökenli karsinomlarda %50, ağız tabanı kaynaklılarda ise %60'ın üstündedir **(en kötü prognoz).**
- Baş-boyun bölgesindeki skuamöz hücreli karsinom, HPV ilişkili ve HPV ilişkisiz olmak üzere ikiye ayrılır.

Baş-boyun bölgesinde gelişen HPV ilişkili ve HPV ilişkisiz skuamöz hücreli karsinomların farkları

	HPV ilişkisiz	HPV ilişkili
Görülme yaşı	Yaşlılarda	Gençlerde
Yerleşim yeri	Oral kavite	Orofarenks
Histolojik özelliği	Keratinize	Keratinize olmayan
Klinik gidiş, metastaz özelliği	Kötü, sık metastaz	İyi, nadir metastaz
İkincil kanser gelişimi	Sık	Nadir

Orofarinks kanserlerinin en sık nedeni yüksek riskli HPV (özellikle HPV-16) enfeksiyonudur. Sıklıkla tonsiller, dil tabanı ve farinksten ortaya çıkar.

ODONTOJENİK KİST VE TÜMÖRLER

İnflamatuvar Kistler

- **Periapikal kist:** Uzun süren pulpit sonucunda oluşurlar
- Rezidüel kist
- Paradental kist

Gelişimsel Kistler

- **Dentigeröz kist:**
  - **Dental follikülün dejenerasyonu** sonucu oluşur
  - Rekürrens olabilir
  - Ameloblastoma veya skuamöz hücreli kansere dönebilir
- **Odontojenik keratokist:**
  - Lokal agresif ve yüksek nüks oranı ile diğer kistlerden ayrılır
  - Gorlin sendromunda multipl olabilirler
- Yenidoğanın jinjival kisti
- Erişkinin gingival kisti
- Erupsiyon kisti
- Lateral perodontal kist
- Glandüler odontojenik kist

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Elli beş yaşındaki kadın hastanın tiroidektomi materyalindeki sağ tiroid bezinde 2 cm çapında solid nodüler lezyon saptanıyor. Mikroskobik incelemede granüler sitoplazmalı yuvarlak-poligonal tümör hücrelerinin yer yer solid proliferasyon yer yer de adalar ve trabeküller oluşturacak şekilde dizilim gösterdiği tespit ediliyor. Tümör hücrelerinin arasında yaygın pembe homojen ekstraselüler bir materyal biriktiği izleniyor. Bu birikim Kongo kırmızısı ile pozitif reaksiyon veriyor.
Bu tiroid tümörünün köken aldığı hücreler aşağıdakilerden hangisidir?

A) Foliküler hücreler
B) Parafoliküler hücreler
C) Stromal hücreler
D) Vasküler hücreler
E) Fibroblastlar

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.)

- **Subtipleri:**
  - **Foliküler varyant:** Papiller kanserin en sık görülen subtipidir. Follikül içerir, ama nükleus özellikleri papiller kanser ile aynıdır ve psammoma cisimleri görülür. Bu şekliyle foliküler kanserden ayrılır**.** RET/PTC azdır ama RAS mutasyonu çoktur. BRAF vardır. Lenf metastazını sevmez.
  - **Tall cell varyant: İleri yaşta** görülür. **Metastazı yayılmayı sever**. Neredeyse tüm **vakalarda BRAF mutasyonu** ve RET/PTC görülür.
  - **Diffüz sklerozan tip: Gençlerde** ve çocuklarda görülür. **Diffüz fibrozis** ve lenfosit infiltrasyonu vardır. **(Hashimoto'ya benzer).** Lenfatik metastaz vardır. BRAF yoktur. RET/PTC mutasyonu vakaların yarısında vardır.
  - **Mikropapiller varyant:** Sınavsal özelliği yoktur.
  - **Kribriform varyant: Familyal adenomatöz polipozis (FAP) sendromu**nda görülür.

Psammom cisimcikleri
- Prolaktinoma
- Papiller tiroid karsinomu
- Papiller tip renal hücreli kanser
- Seröz papiller over tümörleri
- Meningiyom

Foliküler Karsinom

- Papillere göre daha **ileri yaşlarda ve kadınlarda daha sık** ortaya çıkar**.**
- **Endemik iyot eksikliği** olan bölgelerde görülme sıklığı artar.
- İçinde eozinofilik sitoplazmalı hücreler görülebilir (Hurtle-onkositik hücreler). Buna **hurtle hücreli varyant** denir.
- Papiller kanserden nükleus özelliklerinin olmamasıyla ayrılır.
- Genellikle soğuk ve soliter nodüllerdir. Nadiren hiperfonksiyone olabilirler.
- **Hematojen olarak** akciğer, kemik ve karaciğere metastaz yapma eğilimindedirler. **Bölgesel lenf nodu metastazı nadirdir.**
- Cerrahi tedavi uygulanır. Kötü prognozlu kabul edilir.
- **Cowden** ve **Carney sendromu**na eşlik eden tiroid kanseridir.
- **Tiroglobülin** ile takip edilir.

Temel Bilimler 81. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 297

Medüller Karsinom

- **Parafoliküler C hücrelerinden** kaynaklanan **nöroendokrin tümörler**dir **(Diğer tiroid tümörleri folikül epitelinden köken alır)**.
- Normal C hücreleri gibi **kalsitonin** salgılar. Kalsitonin ölçümü teşhis ve postoperatif izlemede çok önemlidir.
- **CEA (tamamına yakınında),** somatostatin, VIP, serotonin de salgılayabilirler.
- **%70 sporadiktir. MEN IIa** ya da **IIb**'nin de bir parçası olabilir.
- **MEN** ile birlikte olanlar **erken yaşlarda** ve **agresif** olurken, **sporadik** ve **ailevi olanlar ileri yaşlarda** olur.
- Sporadik olanlar genellikle tek nodülken, ailevi olanlar multifokaldir.
- Sporadik lezyonlarda önceden **C-hücre hiperplazisi** yokken, ailevi olanlarda vardır.
- **C-hücre hiperplazisi medüller kanser için predispozedir.**
- **Morfoloji:**
  - Soliter ya da her iki lobu tutan multipl görünümde olabilirler.
  - Özellikle **ailesel vakalar multisentriktir**.
  - Stromada **amiloid birikimi** olabilir **(prokalsitonin).**
  - **Ailevi vakalarda** çevre tiroid dokusunda **C hücre hiperplazisi** görülür.
- **Klinik Özellikler:**
  - Boyun kitlesi ve bunun yarattığı etkilerle gelebilir.
  - Salgılanan hormonun yarattığı semptomlarda görülebilir.
  - Sporadik olanlar ve **MEN IIb ile ilgili olanlar (en agresif olanı)** daha agresif lezyonlardır ve kan yolu ile metastaz yapma eğilimindedirler. 5 yıllık yaşam %50'dir. MEN ile ilişkisiz ailevi vakalar daha sessizdir.

İLGİLİ NOTLAR

Kongo kırmızı ile boyanan o sözü edilen maddenin amiloid olduğunu notumuzda ayrıca bulabilirsiniz. Bu çok temel bir bilgi...

Kongo kırmızısı ile pozitif reaksiyon aklımıza amiloid görülen tiroid kanserini yani medüller kanseri getirmeli...

MEN-2A

- **En sık görülen MEN formudur.** Medüller kanser, feokromositoma veya adrenal medüller hiperplazi ve hiperparatiroidi vardır. Bazı hastalarda Hirschsprung hastalığı ve deride amiloidoz da görülür.

MEN-2B

Temel Bilimler 81. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 178

Patoloji

- **Sporadik medüller kanserler tipik olarak tek taraflıdır. Ailesel** olgular genellikle **multisentriktir**. Ailesel olgularda, premalign bir lezyon olarak kabul edilen **C hücre hiperplazisi** sık görülür. Tümör **stromasında amiloid** bulunması diyagnostiktir.
- **CEA** ve **kalsitonin** geni ile ilişkili peptid ile de pozitif boyanır.

Klinik

- Genellikle boyun kitlesi ile ortaya çıkar. Beraberinde servikal lenf düğümleri olabilir (%15-20). **Lokal ağrı** olabilir. Lokal invazyon gösteren tümörlerde **disfaji, dispne** veya **ses kısıklığı** bulunabilir.
- Medüller tiroid kanseri başta **kalsitonin** ve **CEA** olmak üzere **kalsitonin geni ile ilişkili peptid, histaminidazlar, prostaglandin E2** ve **F2-alfa, serotonin, ACTH, VIP, substans P, somatostatin, bombesin, beta endorfin** gibi pek çok peptidi salgılayabilir. Bu nedenle tiroid hastalıklarında çok sık görülmeyen farklı semptomlara da yol açabilir. Bu paraneoplastik bulgular; diyare (en sık), epizodik flush, Cushing sendromu (Ektopik ACTH salgısına bağlı yaklaşık %2-4 hastada) olarak sıralanabilir.
- Tümör öncelikle boyun sonra üst mediyasten bölgesindeki lenf düğümlerine yayılır.
- Hematojen yolla karaciğer, kemik ve akciğere metastaz yapabilir.

Tanı

- Medüller tiroid kanseri tanısı öykü, fizik inceleme, artmış **serum kalsitonin** veya **CEA** düzeyleri ve tiroid bezindeki kitleden yapılan **İİAB** ile konulur.
- Serum kalsitonini, otoimmün tiroidit, hiperparatiroidizm, akciğer kanseri ve 3 yaşından küçük yaş dahil olmak üzere başka durumlarda da yükselebilir. Bu paraneoplastik bulgular; diyare (en sık), epizodik flush ve ektopik ACTH salgısına bağlı gelişen ve % 2-4 oranında görülen Cushing sendromu olarak sayılabilir.
- Başlangıçta sporadik hastalık ile ailesel hastalığı ayırmak mümkün olmadığı için, **medüller tiroid kanseri tanısı alan tüm hastalar RET nokta mutasyonu, feokromositoma ve hiperparatiroidizm açısından araştırılmalı**dır.

Tedavi

- **Total tiroidektomi ve santral boyun disseksiyonu standart başlangıç ameliyatıdır.** Vakaların %70'inden fazlasında santral nodal metastaz mevcut olduğu için santral boyun disseksiyonu yapılır.
- Klinik olarak palpabl veya görüntülemenin saptadığı servikal lenf nodları söz konusu ise modifiye radikal boyun disseksiyonu eklenir.
- Profilaktik modifiye radikal (lateral) boyu disseksiyonu tartışmalı bir konudur. Tümör >1.5 cm ise veya santral lenf düğümleri tutulmuşsa bazı gruplar profilaktik lateral modifiye radikal boyun disseksiyonu önermektedir.
- Profilaktik ipsilateral ve kontralateral lateral boyun diseksiyonu, serum kalsitonin düzeylerine göre düşünülebilir. Hastanın tek taraflı boyun metastazı varsa ve serum kalsitonin seviyesi 200 pg/mL'den yüksekse bilateral modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılır.
- Eşlik eden **feokromositoma** da varsa **önce bu tedavi edilmelidir**. Bilateral total adrenalektomi yapılır.
- **Hiperkalsemi de varsa paratiroidektomi** yapılır. MEN2'deki primer hiperparatiroidi vakalarının çoğunda tek bir paratiroid adenomu vardır.
- **RET mutasyon taşıyıcılarında**, mutasyon saptandığında total tiroidektomi endikasyonu vardır. MEN- 2A'lı hastalarda 5 yaşından önce, MEN-2B'li hastalarda 1 yaşından önce yapılmalıdır.
- Prognoz hastalığın evresi ile ilişkilidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 82

82. Otuz beş yaşındaki kadın hastada mide korpus lokalizasyonunda yerleşimli düzgün yüzeye sahip iyi sınırlı polip saptanıyor. Histopatolojik incelemede polibin pariyetal, esas ve foveolar mukus hücreleri ile döşeli kistik bezlerden oluştuğu görülüyor ve fokal bir alanda displazi tespit ediliyor.
Bu hastanın genetik taramasında aşağıdaki genlerden hangisine ait germline mutasyonun saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) APC
B) KIT
C) PDFGRA
D) SDH
E) STK11

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

GASTRİK TÜMÖRLER

- **En sık** görülen **mide tümörü adenokarsinom**dur.
- **En sık** görülen **benign tümörü polip**lerdir.
- En sık görülen mezankimal (stromal) tümörü gastrointestinal stromal tümördür.

Gastrik Polipler

- **Hiperplastik ve inflamatuvar polip:**

Temel Bilimler 82. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 187

- **Fundik Gland Polibi:**
  - Genellikle sporadik olarak proton pompa inhibitörü kullananlarda görülür. Ayrıca **familyal adenomatöz polipozis** veya **MUTYH** ilişkili polipozis hastalarında da görülebilir.
  - Familial adenomatöz polipozise sekonder oluşanlarda **displazi** ve **malignite gelişme riski varken** proton pompa inhibitörü kullananlarda yoktur.
  - Bu polip histolojik olarak **esas ve paryetal hücreler** içermektedir.

- **Gastrik Adenom:**
  - Genellikle **soliter** lezyondur.
  - **En sık antruma** yerleşir. Kronik gastrit ve intestinal metaplazi zemininde gelişebilir. **(APC) veya** DNA tamir geni **MUTYH** mutasyonu sonucu gelişebilir. Malignleşme potansiyeli yüksektir. Çap arttıkça malignleşme riski artar (özellikle 2 cm'nin üzerinde).
  - Mide adenomlarının malignleşme riski intestinal adenomlara göre daha fazladır.

Gastrik adenom, hiperplastik ve inflamatuvar polipler midede en sık antrumu tutarken, Zollinger Ellison Sendromu, Menetrier hastalığı, gastritis sistika ve fundik gland polibi korpus ve fundusu tutar.

Hipertrofik Gastropati ve Mide Poliplerinin Önemli Özellikleri

Parametre	Zollinger-Ellison sendromu	Menetrier hastalığı (erişkin tip)	Gastritis sistika	İnflamatuar ve hiperplastik polip	Gastrik adenom	Fundik gland polibi
Yaş	50	30-60	Değişken	50-60	50-60	50
Hastada neden olduğu şikayetler	GİS kanama, perforasyon (peptik ülser ilişkili)	İshal, kilo kaybı ve hipoproteinemi	Kronik gastrit sekonder dispeptik yakınmalar	Kronik gastrit sekonder dispeptik yakınmalar	Kronik gastrit sekonder dispeptik yakınmalar	Asemptomatik olabilir, bulantı - kusma yapabilir.
Risk faktörleri ve nedenleri	MEN-1 sendromunda görülme riski artmıştır.	Bilinen bir risk faktörü olmayıp çocuklarda ÜSYE sonrası görülebilir.	Travma ve cerrahi öyküsüne sekonder gelişebilir.	Genellikle H. Pylori ilişkili kronik gastrit	Kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, FAP	Proton pompa inhibitörü (PPİ) ve FAP sendromu
Baskın hücre tipi	Sıklıkla parietal, daha az oranda müköz ve endokrin	Müköz	Müköz	Müköz	Displastik intestinal epitel	Parietal ve esas hücre
Lokasyon	Fundus	Fundus ve korpus (gövde)	Gövde (korpus)	Antrum ve gövde (antrum daha sık)	Antrum ve gövde (antrum daha sık)	Fundus ve gövde
Adenokarsinom ile ilişkisi	-	+	-	Nadir	++	FAP sendromu ile ilişkili olanlarda görülür, PPİ kullanımı ile ilişkisi yoktur.

MİDE TÜMÖRLERİ

BENİGN TÜMÖRLER

Polipler

- ✓ **Midenin en sık görülen benign tümörleridir.**
- ✓ Çoğu hasta **asemptomatiktir**. Bir kısım hastada **epigastrik ağrı** ve rahatsızlık hissi olabilir.

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).

Temel Bilimler 82. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 258

Fundik gland polipleri

- **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.
- Familyal adenomatöz polipozisli hastalardaki poliplerde displazi sık görülse de, FAP yokken, PPI kullanımına bağlı poliplerde displazi yok denecek kadar nadirdir.
- Bu lezyonlar eksizyon gerektirmezler düzenli takibe ya da tedavinin kesilmesine gerek yoktur.

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.
- ✓ İnsidansı düşük sosyoekonomik bölgelerde daha yüksektir.
- ✓ A kan grubu olanlarda daha sık görülür.

Fundik gland polipleri, FAP'ta displazi ile gidebilir, altta APC mutasyonları beklenir (APC de zaten FAP'ın mutasyonudur)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 84

84. Aşağıdakilerden hangisi, ilaçların transepitelyal veya transendotelyal taşınmasında membran taşıyıcılarının yer aldığı süreçlerden biri <u>değildir</u>?

A) İnce bağırsaklardan absorpsiyon
B) Hepatobiliyer transport
C) Glomerüler ultrafiltrasyon
D) Böbrekte tübüler sekresyon
E) Kan-beyin bariyerinden geçiş

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.)

Birinci derece kinetik	Sıfırıncı derece kinetik
Lineer kinetik	Non-lineer kinetik
Pasif difüzyona uğrayan ilaçlar	Aktif transporta uğrayan ilaçlar
Hız = k x C	Hız = k
Konsantrasyon arttıkça atılma hızı da artar.	Atılma hızı konsantrasyondan bağımsızdır.
Yarı ömür sabittir.	Yarı ömür, konsantrasyon artışı ile birlikte uzamaya başlar.
Birim zamanda belli bir oran atılır.	Birim zamanda sabit bir miktar atılır.

Temel Bilimler 84. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 031

ELİMİNASYON

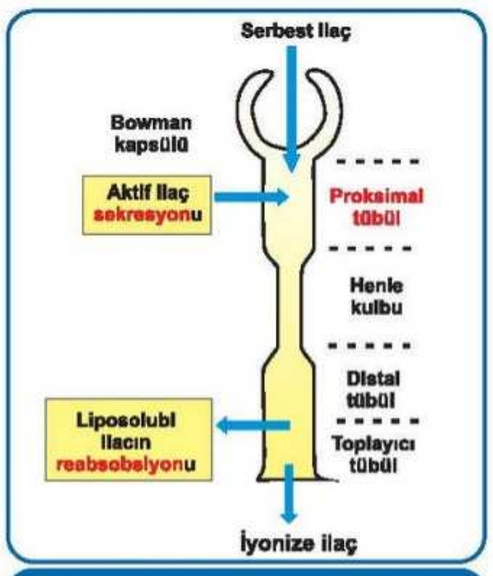
İlaçların vücuttan atılmasında en önemli organ **böbreklerdir**. Renal itrah, iki şekilde gerçekleşebilir.

Glomerüler filtrasyon

- Sadece serbest ilaç glomerüler filtrasyona uğrar.
- İyonize ve non-iyonize ilaçlar glomerüler filtrasyona uğrarlar.
- İlacın glomerüler filtrasyon hızı; **glomerüler kan akımı ile doğru, plazma proteinlerine bağlanma oranı ile ters orantılı**dır.
- **Pasif difüzyon** yoluyla meydana gelir.

Tübüler salgılanma

- Proksimal tübülden **aktif transportla** gerçekleşir.
- Serbest ilaç ve bağlı ilaç bu yolla atılabilir.
- Bağlı ilaç bağlandığı proteinden enerji kullanılarak ayrılır ve o şekilde atılır.
- Sadece non-iyonize ilaçlar aktif sekresyona ve aktif / pasif reabsorbsiyona uğrarlar.
- **P - glikoprotein,** bir aktif transport proteinidir. İlaçları lümene taşır.
- Bu proteini **verapamil**, siklosporin gibi ilaçlar **inhibe eder**.



İlaç eliminasyonu

Renal Klirens

- Birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmidir (L / saat, mL / dakika).
- Sanal bir hacimdir çünkü birim zamanda plazmanın bir kısmının tamamen temizlenmesi mümkün değildir.
- İlacın **eliminasyon hızının** bir göstergesidir. **Doz / EAA** formülünden hesaplanır.

$t_{1/2}$ = 0,693 x Vd / Klirens

Klirens = İlaç eliminasyon hızı / Plazmadaki ilaç konsantrasyonu

Klirensi etkileyen faktörler

- Doz ve kan akımı
- Plazma proteinine bağlanma
- Karaciğer ve böbreğin fonksiyonu
- Tübüllerden reabsorbe olma oranı

Safra içine itrah

- Bazı ilaçlar, ilaç metabolitleri veya endojen maddeler hepatik safrada konsantre edilirler.
- Safrayla itrah, ilaçla ilgili üç özelliğe bağlıdır; molekülün kimyasal yapısı, molekülün polarlığı, molekül ağırlığı.
- Çok iyonize olanlar, safrayla çok ve hızlı itrah olurlar.
- Birçok antibiyotik (doksorubisin, sülfonamid, eritromisin) bu yolla vücuttan uzaklaştırılır.

İLGİLİ NOTLAR

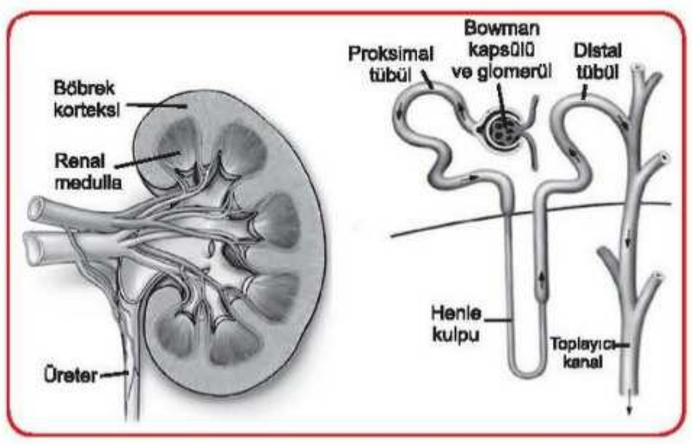
İşteee net bir referansımız dahaaa... Notumuzda "Glomerüler filtrasyon" başlığının altında yer alan "pasif difüzyon" ifadesine dikkat ettiniz değil mi? Pasif difüzyon olayında taşıyıcının ve enerjinin kullanılmadığını efsanevi notumuzun güzelliğiyle zihinlerinizde harmanlayabilirseniz bu iş tamam demektir...

3 NEFROLOJİ

Bu dersin öncesinde hem TUSDATA online hem de e-TUSDATA mobil uygulamalarında yer alan **"Entegre Temel Nefroloji"** dersini dinlemenizi öneriyoruz. Böylece **sinerjistik** etki **1 + 1**'in nasıl 2 değil de **3** yaptığına şahit olacaksınız.

RENAL FİZYOLOJİ VE TÜBÜL HASTALIKLARI

GENEL BİLGİLER

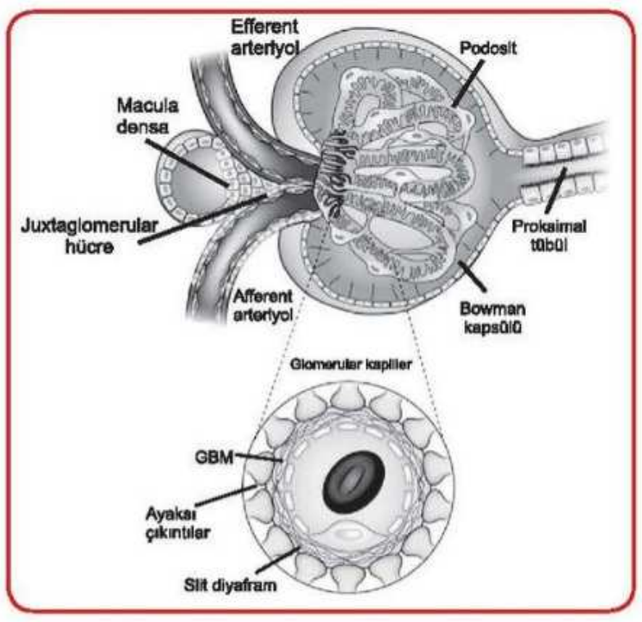


- ☑ Böbrek parankimi dışta **korteks**, içte **medulla** olmak üzere iki bölgeye ayrılır.
- ☑ Böbreğin en küçük fonksiyonel birimi **nefrondur:**
  - Glomerül, proksimal ve distal tübüller **korteksted**ir.
  - Henle kulbu ve toplayıcı kanallar, **medullada**dır.
- ☑ **Böbrek kan akımı, GFR ve idrar miktarı:**
  - Kalp debisinin yaklaşık **% 20**'si böbreklere gelir.
  - Renal kan akımı yaklaşık **1 L/dk**'dır. Renal plazma akımı yaklaşık **600 mL/dk**'dır (%40 htc, % 60 plazma).
  - Glomerül filtrasyon hızı yaklaşık **120 mL/dk**'dır.
    Yani böbreklere gelen plazmanın **% 20'si** filtre edilir **(filtrasyon fraksiyonu)**.
  - Glomerüler filtrasyon sonucu oluşan günlük ultrafitrat yaklaşık **180 L**'dir.
  - Ultrafiltratın yaklaşık **% 99'u** geri emilir, **% 1**'i idrar olarak atılır.

Temel Bilimler 84. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 077

GLOMERÜL

- ☑ Glomerül, **Bowman kapsülünde** yer alır; kan **afferent arteriyol** ile glomerüle gelir, **efferent arteriyol** ile glomerülden çıkar.
- ☑ Bowman kapsülünün iki tabakası: **Parietal ve visseral tabaka (podositler)**
- ☑ Hidrostatik ve onkotik basınçların etkileşimi sonucu kan, glomerüler bariyerden Bowman boşluğuna filtre olur.
- ☑ **Net filtrasyon basıncı** = (Plazma Hidrostatik Basınç **+** Bowman Onkotik Basınç) **–** (Bowman Hidrostatik Basınç **+** Plazma Onkotik Basınç)



- ☑ **Glomerüler filtrasyon bariyeri (içten dışa doğru):**
  - **Fenestralı (pencereli) endotel**
  - **Glomerüler bazal membran**
    - ✓ Temel olarak **tip 4 kollajen, laminin ve heparan sülfattan** oluşur. Negatif elektriksel yüke sahiptir.
      - ➢ Albümin ve birçok protein, elektrik yükleri negatif olduğundan itilir ve bu bariyerden geçmeleri sınırlandırılır (yük bariyeri).
  - **Podositler (Bowman kapsülü visseral epiteli) ve podositlerin ayakları arasındaki yarıklar (slit diyafram)**
    - ✓ Slit diyaframın yapısında bulunan en önemli proteinler **nefrin ve podosin**dir (boyut bariyeri).

Bazen uzun uzun yazmak yerine bir şekil koyarız ve bu da size soruyu yaptırır :)
Şekilde de görüldüğü gibi; ilaçların taşınabileceği bir hücre ya da taşıyıcı bulunmuyor.Zaten notumuzda açıkça kanın glomerüler bariyerden "filtre olduğunu" belirtiyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Aşağıdaki adrenerjik reseptörlerden hangisinin aktivasyonu sonucunda ikincil haberci olarak inozitol trifosfat (IP_3) sentezlenir?

A) α1
B) α2
C) β1
D) β2
E) β3

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 85. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 039

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)
Vazopressin V2		BLT2 (Lökotrien B4)

İYON KANALI YAPISINDA RESEPTÖRLER

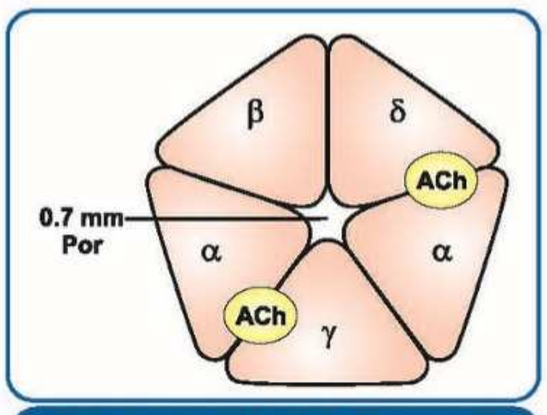
- **En hızlı** sinyal mekanizmasına sahip olan reseptör tipidir.
- Reseptörler ve ilaçlar tarafından regüle edilen **iki tip iyon kanalı** vardır.

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

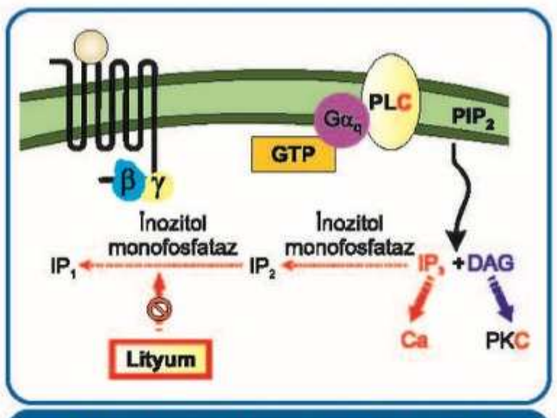
TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

38

Temel Bilimler 85. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 038

Gq subtipinin çalışma prensibi

- Agonist gelip reseptöre bağlandığı zaman **alfa alt birimi kompleksten ayrılır** ve **GDP de GTP'ye** dönüşür.
- Aktif hale gelen **alfa-GTP kompleksi, hücre membranının** diğer tarafındaki **fosfolipaz C** enzimini uyarır.
- Uyarılmış olan fosfolipaz C enzimi; fosfotidil inozitol 4,5 bi fosfat (PIP_2)'yi parçalayarak **inozitol trifosfat (IP_3)** ve **diaçilgliserol (DAG)** oluşturur.
- **İnozitol trifosfat (IP_3):** Sitoplazmada IP_4'e dönüşür ve endoplazmik retikulumdan **Ca^{2+}** salıverilmesine yol açar.
- **Ca^{2+}, kalmodulin** ile kompleks oluşturur.
- **Diaçilgliserol (DAG):** Protein kinaz C (PKC)'yi aktive eder.
- **IP_3 salıverildikten sonra,** inozitol monofosfataz enzimi tarafından **inozitole** parçalanır.
- İnozitol ise **DAG ile birleşir** ve tekrar membrana geri döner. Bu bir döngü biçiminde devam eder.
- **Lityum bu döngüyü; inozitol monofosfatazı inhibe ederek** kırar ve yıkılan fosfolipidlerin hücre membranına geri gelmesini engeller.



Gq proteini ile kenetli reseptör

G proteinleri ile kenetli reseptörler

	Efektör	İkinci haberci	Sonuç etki
Gs	Adenilat siklaz	cAMP ↑	Protein kinaz A aktivasyonu
Gi	Adenilat siklaz	cAMP ↓	
	Reseptör bağımlı K kanalları	K kanal aktivasyonu	Kardiyak K kanallarının açılması
Gq	Fosfolipaz C / A2	IP_3 ↑	Sarkoplazmik retikulumdan Ca salıverilmesi
		DAG ↑	Protein kinaz C aktivasyonu
Golf	Adenilat siklaz (Olfaktör epitel)	cAMP ↑	
Gt_1 / Gt_2	Fosfodiesteraz 6 (Fotonlar)	cGMP ↓	

ASLA HELAL ETMİYORUZ

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF vb.) edinilmesi iki açıdan daha yasak ve ahlak dışıdır.

1. Telif hukuku ve kanunlar açısından yasak ve cezaya tabidir.
2. Bütün inançlar açısından "yasak" ve "haram" dır. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul haklarını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınımızın fayda etmemesini gönülden dilediklerini açıkça deklare etmektedir.

Bu esere gerçekten ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın; şubelerimize yazılı başvurması ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar çirkinse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

Tüm soruya **detaylı cevap yazalım** desek ancak bu kadar olur… İşte güzelliğimiz burda, biz cevapları **sorudan önce yazarız…**

SİNAPTİK NÖROTRANSMİTTERLER

- Kimyasal ve elektriksel sinapslar olup sinir sisteminde hemen hepsi **kimyasal sinaps**dır.
- **Presinaptik uç**ta transmiter **vezikül** ve **mitokondri** olup **sinaptik aralık** ile postsinaptik nörondan ayrılır.

Sinaptik Transmitter Yapısı	
Monoamin • **Ach** (yapısında bir atom azot içermesi nedeni ile Monoamin olarak adlandırılmakla birlikte ester yapısında) • **Serotonin** • **Histamin**	**Aminoasit** • **GABA** • **Glisin** • **Glutamat** • **Aspartat**
Ketakolamin • Epinefrin • Norepinefrin • Dopamin	**Gaz** • **NO** • **CO**
Nükleotid • **ATP** • **Adenozin**	**Yağ asidi türevi** • **Anandamid** (araşidonik asit türevi) • 2-arakidonil gliserol
Peptit yapılı	
Hipotalamohipofizer hormon • ADH • Oksitosin • ACTH • GH • TRH • GnRH	**Endojen opioid hormon** • Enkefalin • Endorfin • Dinorfin
GİS hormonu • VIP • Kolesistokinin • Gastrin • İnsülin • Somatostatin	**Peptit yapılı mediatör** • Substans P • CGRP • Nörokinin A,B • Nöropeptit Y

Nörotransmitter ve Reseptör

Transmitter	Reseptör	İkincil Haberci	Kanaldaki etkiler
Asetilkolin	**Nikotinik**	**İyon kanalı**	Na^+, K^+
	M1	**Gq** (IP3, DAG)	Ca^{+2}
	M2 (kardiyak)	**Gi** (cAMP)	K^+
	M3	**Gq** (IP3, DAG)	Ca^{+2}
	M4 (glandular)	**Gi** (cAMP)	K^+
	M5	**Gq** (IP3, DAG)	Ca^{+2}
Dopamin	D1, D5	Gs (cAMP)	K^+, Ca^{+2}
Norepinefrin	α1A, α1B, α1D	Gq (IP3, DAG)	K^+
	α2A, α2B, α2C	**Gi** (cAMP)	K^+, Ca^{+2}
	β1	**Gs** (cAMP)	K^+
	β2	**Gs** (cAMP)	
	β3	**Gs** (cAMP)	

Temel Bilimler 85. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 228

a1 reseptörünün Gq kenetli olduğu notumuzda ve tablomuzda belirtilmektedir.

- Glukagon
- Kalsitonin
- İnsan koriyonik gonadotropin (hCG)
- Kortikotropin salıcı hormon (CRH)
- Lipotropin (LPH)
- Lüteinleştirici hormon (LH)
- Melanosit uyarıcı hormon (MSH)
- Paratiroit hormonu (PTH)
- Tiroit uyarıcı hormon (TSH)

NOT: TSH ve glukagonun sekonder mesajcısı olarak fizyoloji textbooklarında hem Gs hem Gq olarak bahsedilir.

Adenilat Siklaz İnhibisyonu Yapanlar (Gi):

- α2-adrenerjik reseptörler
- Anjiotensin-2
- Asetilkolin
- Somatostatin
- Opiyoitler

B. İkinci Habercisi cGMP Olanlar:

Temel Bilimler 85. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 286

C. İkinci Habercisi Kalsiyum Veya İnositol-P3 Olanlar (G q) (veya her ikisi):

- α-1-adrenerjik katekolaminler
- Anjiotensin-2
- Antidiüretik hormon (ADH, vazopressin)
- Asetilkolin (müskarinik)
- Gastrin
- Gonadotripin salıcı hormon (GnRH)
- Kolesistokinin
- Oksitosin
- P maddesi
- Tirotropin salıcı hormon (TRH)
- Trombositten türeyen büyüme faktörü (PDGF)

D. İkinci Habercisi Bir Kinaz Veya Fosfataz Şelalesi Olanlar:

- **İnsülin**
- **İnsüline benzer büyüme faktörü-1** (IGF-1)
- **Epidermal büyüme faktörü** (EGF)
- Büyüme hormonu (GH)
- Eritropoetin
- Prolaktin (PRL)
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
- Koriyonik somatomammotropin (CS)
- Sinir büyüme faktörü (NGF)
- Trombositten türeyen büyüme faktörü PDGF)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 86

86. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi serotonin 5-HT_4 reseptör agonisti ve dopamin D_2 reseptör antagonisti özelliklerine sahiptir?

A) Metoklopramid
B) Ergotamin
C) Bromokriptin
D) Granisetron
E) Sumatriptan

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.)

Lasmiditan

- **Oral yoldan kullanılan 5-HT_{1F} reseptör agonisti** migren ilacıdır.
- Triptanlardan farklı olarak **vazokonstriktör etkisi yoktur** ve bu nedenle kardiyovasküler açıdan daha güvenlidir.

Lorkaserin

- Selektif **5-HT_{2C} reseptör agonisti** obesite ilacıdır. **İştahta baskılanma** oluşturur. Piyasadan toplatılmıştır.

Metiserjid

- **5-$HT_{2A/2C}$ reseptörlerini antagonize** ederek etki gösterir. **5-HT_1** reseptörlerinin de **parsiyel agonist**idir.
- **Migrenin proflaktik tedavisinde** kullanılır, akut atakta kullanımı yoktur, hatta nöbeti şiddetlendirebilir.
- **Retroperitoneal fibrozis** (bromokriptin gibi) ve subendokardiyal fibrozis sık oluşturduğu bir yan etkidir.

Pizotifen

- Migren proflaksisinde kullanılan **5-HT2 reseptör blokörü**dür.

Siproheptadin

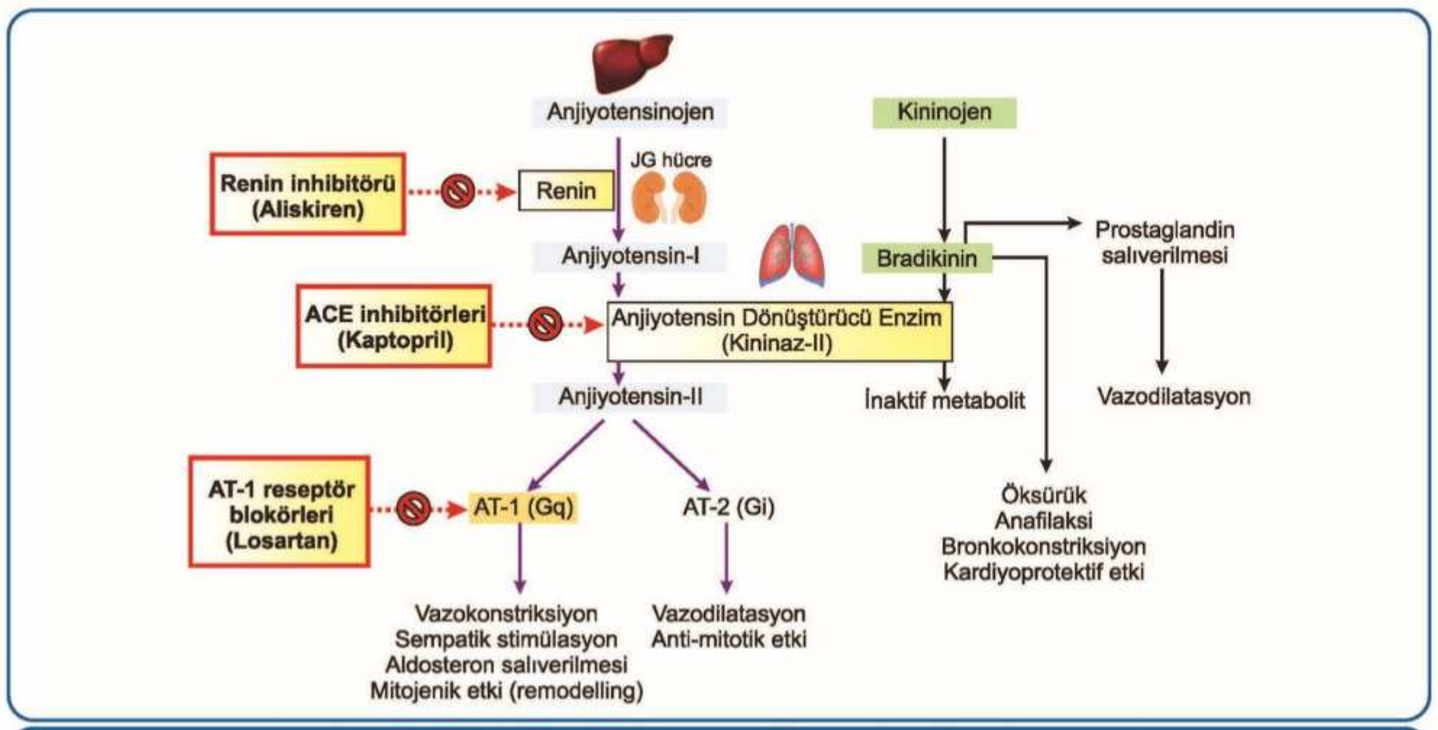
- **H_1 ve 5-HT_2 reseptör antagonisti**dir. ACTH salıverilmesini azaltır.
- Histamin ve serotonini inhibe ettiği için iştahı artırır. Uykuyu artırır.

Temel Bilimler 86. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 299

Metoklopramid

- **5-HT_3 reseptör blokörü** ve **5-HT_4 reseptör agonistidir.**
- **Antiemetik** etkilidir. **Mide boşalmasını hızlandırır** ve ilaçların absorbsiyonunu artırır.
- Santral sinir sisteminde **D_2** reseptörlerini baskılayarak **ekstrapiramidal yan etkiler** ve **prolaktin artışı oluşturur.**
- Gastrointestinal sistemdeki D_2 reseptörlerini baskılayarak asetilkolin sekresyonunu ve **kolinerjik duyarlılığı artırır.**
- Cerrahi sonrası (vagotomi) ve **diyabetik gastropareziye** bağlı mide boşaltım güçlüklerinin tedavisinde kullanılır.
- **Migren atağı** tedavisinde antiemetik etkileri ve bağırsaktan ilaçların absorbsiyonunu artırdığı için kullanılır.

ANJİYOTENSİN



Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi üzerine etkili olan ilaçlar

İLGİLİ NOTLAR

ÖSYM'nin soruları **bizim notlardan hazırladığını** düşünüyoruz bazen… **Sizce de haksız mıyız?**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Aşağıdakilerden hangisi, kısa bağırsak sendromlu bir hastada intestinal absorpsiyonu artırmak amacıyla kullanılan bir GLP-2 (glukagon benzeri peptid-2) analoğudur?

A) Liraglutid
B) Dulaglutid
C) Glipizid
D) Teduglutid
E) Nateglinid

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.)

Risankizumab (Anti - IL-23)
Upadasitinib (Janus kinaz inhibitörü) (Orta - Ağır ülseratif kolit tedavisi)
Ozanimod (Sfingozin-1-fosfat reseptör modülatörü) (Orta - Ağır ülseratif kolit tedavisi

- **Budesonidin multimatriks formülasyonu;** distal ileum pH'ı 7'den büyük olana kadar salıverilmeyi geciktirir, böylece ilacı ağırlıklı olarak kolona iletir.
- **Takrolimus;** iyi etkinlik ve güvenlik profili ile şiddetli, akut, steroide dirençli inflamatuvar bağırsak hastalığı için kullanılmıştır.

Etrolizumab, beta-7 integrin hedefli monoklonal antikordur. Crohn hastalığının tedavisinde denenmektedir.

DİĞER BAĞIRSAK HASTALIKLARININ TEDAVİSİ

➢ **Whipple hastalığı:** Tedavide **tetrasiklin** veya **trimetoprim-sulfametoksazol** kullanılır.

Aşırı bakteriyel çoğalma tedavisi	
• Amoksisilin-Klavulanik asit	• Norfloksasin
• Siprofloksasin	• Rifaksimin
• Doksisiklin	• Tetrasiklin
• Metronidazol	• Trimetoprim-sulfametoksazol

Temel Bilimler 87. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 429

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

- **Simetikon:** Gaz tedavisi
- **Tedoglutid: Kısa bağırsak sendromu** tedavisinde kullanılan, **glukagon benzeri peptit 2 analoğu**dur. Mukoza epitelini stimüle ederek, **sıvı absorbsiyonunu arttırır**. Kolorektal ve ince brsak neoplazi riskinde artış oluşturur.

HEPATOBİLİYER SİSTEM HASTALIKLARININ TEDAVİSİ

- **Herediter indirekt hiperbilirubinemi: Fenobarbital,** karaciğerde indirekt bilirubini, direkt bilirubine çeviren **glukuronil transferaz** enziminin **aktivitesini arttırır.** Bilirubini bağlayıp atılmasını sağlayan Y proteininin düzeyini yükseltir. Bu sayede **Gilbert ve Crigler najjar tip2** sendromunun tedavisinde **kullanılır**ken **Crigler najjar tip1** sendromunun tedavisinde ise **etkisizdir** (Çünkü bu son hastalıkta **UDP glukronil transferaz enzimi yoktur**).
- **NASH (non alkolik steato hepatit):** Bu hastalığın patogenezinde **insülin direnci** önemli rol oynar. Bu nedenle oral antidiyabetiklerden **metformin** ve **pioglitazon** verilebilir.
- **Alkolik hepatit:** Şiddetli hastalarda kısa dönem mortaliteyi azaltmak için **kortikosteroid** verilir.



İLGİLİ NOTLAR

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

2. Evre

- ✓ Diyare geriler. Ağızdan sıvı ve gıda alınmadığı sürece hasta rahattır.
- ✓ Yemek ile beraber diyare ortaya çıkar.
- ✓ Bu evrede **intestinal adaptasyon** başlar
- ✓ Ortalama 3-6 ay sürer.

3. Evre

- ✓ Çıkarılan bağırsak uzunluğu ile doğru orantılı olarak çok sayıda beslenme ve metabolizma bozuklukları oluşur.
- ✓ **Anemi sık**tır.
- ✓ Hastaların **% 30'unda osteomalazi** vardır.
- ✓ **Hiperokzalüri** (emilimi bozulan yağ asitlerinin kalsiyum ile birleşmesi sonucunda serbest kalan oksalatın kolondan emiliminin artması), **hipomagnezemi, safra kesesi ve üriner sistem taşları gözlenir.**

İNTESTİNAL ADAPTASYON

- Rezeksiyon sonrası kalan bağırsaklarda ortaya çıkan adaptif değişiklikler olarak tanımlanır.
- Adaptif cevabın şiddeti çıkarılan bağırsağın uzunluğu ile doğru orantılıdır.
- **İleumun adaptif değişiklik kapasitesi jejunumdan fazla**dır.
- Cerrahi girişimden **48 saat sonra adaptif değişiklik başlar.** Tamamlanması aylar alır.
- Adaptasyonun temeli enterositlerin hiperplazisi ile emilim yüzeyinin artırılmasıdır.
- **Sayıca çoğalma olmadan bağırsak villusları uzar. Villus sayısı değişmez.**
- Hücre sayısı ve yenilenme hızı artar.
- **Bağırsakların boyu** ve **çapı artar.**

İntestinal Adaptasyonu Etkileyen Faktörler

Luminal faktörler

- ➢ Ağız yolu ile alınan besinlere ve endojen salgılara bağlıdır.
- ➢ Özellikle lifli gıdalar, disakkaritler ve uzun zincirli yağ asitleri bağırsaklarda trofik etki gösterir.
- ➢ Endojen salgılardan da mide, duodenum, pankreas, safra yolları ve tükürük bezi salgılarının hiperplazi yapıcı etkileri vardır.

Temel Bilimler 87. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 298

- ➢ Gastrin, CCK, sekretin, nörotensin, peptid YY, bombesin, **GLP-2 (glukagon- like- peptid),** IGF-1, GH (Somatropin) intestinal adaptasyonu uyarır.
- ➢ **GLP-2 ve glutamin**, büyüme hormonu ve yüksek karbonhidratlı diyet, adaptasyonu destekler. Dipeptidil peptidaz 4 tarafından yıkılmaya dirençli bir **GLP-2 analoğu olan teduglutid** iyi tolere edilir; bağırsak fonksiyonlarının restorasyonunda ve yapısal bütünlüğün sağlanmasında, **intestinotrofik** ve **proabsorbtif** etkiler gösterir.
- ➢ **Somatropin** doğrudan etki olarak veya IGF-1 yoluyla kısa bağırsak sendromu tedavisinde kullanılır.

TEDAVİ

- **Sıvı resüsitasyonu yapılır.** En azından **başlangıçta tüm hastalara TPN verilir.**
- Yüksek doz H2 reseptör blokörleri veya PPI verilir.
- Antimotilite ajanları **loperamid hidroklorid** veya **difenoksilat** bağırsak motilitesini azaltmak için kullanılır.
- Kolestiramin, orta zincirli trigliseridler, elementer dietler tedavide faydalı olabilir.
- Adaptasyon süreci ameliyat sonrası 1-2 yılda görülmektedir.

CERRAHİ TEDAVİ

- İnce bağırsak transplantasyonu yapılabilir (karaciğer yetmezliği de varsa karaciğer nakli ile kombine edilir).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Yeni kuşak benzodiazepin reseptör agonisti bir ilaç olan eszopiklon ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Antikonvülzan etkisi azdır.
B) Etkileri flumazenil ile antagonize edilebilir.
C) GABAA üzerindeki benzodiazepin bölgesinde agonistik etki gösterir.
D) Kas gevşetici etkisi belirgindir.
E) İnsomnia tedavisinde uzun süre kullanılabilir.

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 88. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 233

ATİPİK BENZODİAZEPİN AGONİSTLERİ (Zopiklon / Zolpidem / Zaleplon / Eszopiklon)

- Benzodiazepin yapısında değildirler ancak diğer benzodiazepinlerden **daha selektif** olarak **sadece GABA-A** reseptörlerinin **alfa1** subüniti içeren izoformlarına **bağlanırlar**.
- Etkileri **hızlı başlayıp çabuk bittiği** için uykuya dalma problemi olan hastalarda kullanılırlar.
- Ani kesilmeleri rebound uykusuzluk yaratmaz. Benzodiazepinlere göre **bağımlılığı ve yoksunluğu az oluştururlar**.
- **Fizyolojik uykuyu en az etkileyen hipnosedatiflerdir** (REM dönemini minimal kısaltırlar).
- Atipik benzodiazepin agonistlerinin; **antikonvülzan, anestezik ve kas gevşetici etkileri yoktur.**
- Etkileri **flumazenil ile antagonize** edilebilir.
- Farklı bir metabolit oluşturmayan atipik benzodiazepin agonisti **zolpidem'**dir.
- Zolpidem'in yarılanma ömrü **yaklaşık 2 saat** iken; zaleplonun yarılanma ömrü **yaklaşık 1 saattir.**

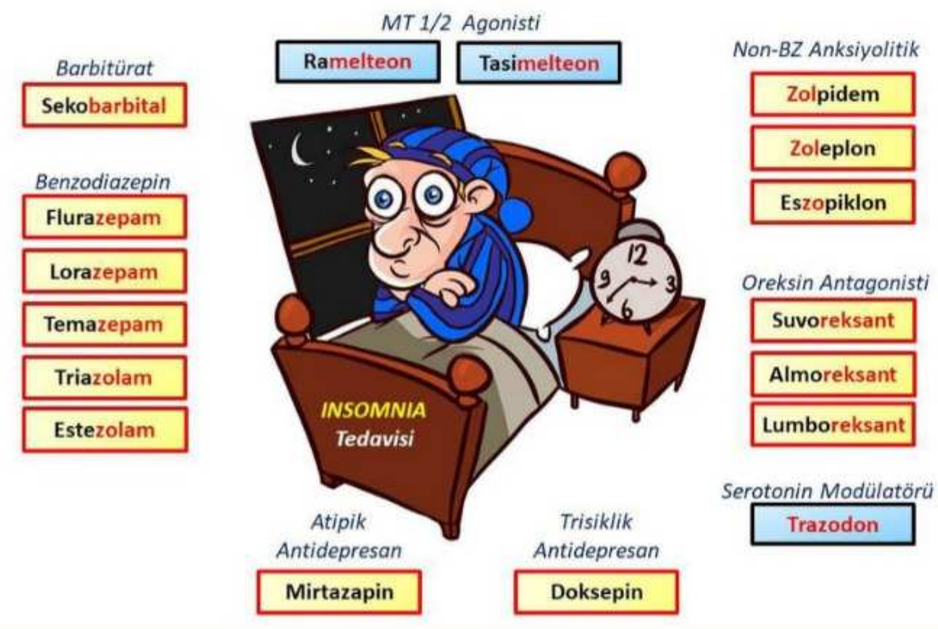
İnsomnia tedavisi

Etki mekanizması	İlaç
Melatonin reseptör agonistleri	**Ramelteon / Tasimelteon**
Oreksin reseptör antagonistleri	Almoreksant / Suvoreksant / Lemboreksant
Benzodiazepinler	Temazepam / Estazolam / Flurazepam / Triazolam
Barbitüratlar	Amobarbital / Butabarbital / Pentobarbital
Atipik benzodiazepinler	Zaleplon / Zolpidem
Atipik antidepresanlar	Trazodon
Birinci kuşak antihistaminikler	Difenhidramin / Doksilamin
Diğer sedatifler	Kloralhidrat / Meprobamat



FLASH BACK

İnsomnia Tedavisi



İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 89

89. Başka herhangi bir hastalığı olmayan, madde bağımlılığı olduğu bilinen 20 yaşındaki bir erkek hastaya, hiçbir madde etkisinde değilken nalokson verildiğinde; disfori, bulantı-kusma, lakrimasyon midriyazis ve ateş gibi yoksunluk belirtileri ortaya çıkıyor.
Bu olguda aşağıdaki madde bağımlılığı tiplerinden hangisinin görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Opioid
B) Kannabinoid
C) Benzodiazepin
D) Amfetamin
E) LSD

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 89. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 287

Opiyat Yoksunluk Sendromu

- Başlangıçta **lakrimasyon, rinore, terleme** gibi ıslak belirtiler ortaya çıkar.
- Takiben; **tremor, midriyazis, kan basıncında artma ve taşikardi, diyare**, hipertermi, hiperventilasyon **ve ejakülasyon, yolunmuş kaz derisi görünümü (piloereksiyon) oluşur.**
- Yoksunluk krizi sırasında konvülsiyon görülmez.
- Morfin yoksunluk sendromundaki sempatik hiperaktivitenin tedavisinde **klonidin** ve daha az yan etkisi olan **lofeksidin** kullanılır.

Tedavi

- **Metadon:** Uzun etkili tam agonist
- **Buprenorfin:** Uzun etkili parsiyel agonist (mü reseptörü)
- **Klonidin ve Lofeksidin:** Alfa-2 agonist, sempatik hiperaktiviteyi baskılarlar.

Tolerans

Opiyatların tolerans gelişebilen etkileri		
Yüksek oranda	**Orta oranda**	**Düşük oranda / Yok**
• Analjezi • Öfori, disfori • Mental bulutlanma • Sedasyon • Solunum depresyonu • Antidiürezis • Bulantı ve kusma • Öksürük supresyonu	• Bradikardi	• Miyozis • Konstipasyon • Konvülziyonlar
*Tolerans gelişimini engelleme veya geri çevirmede NMDA blokörü ketaminin faydalı olduğu bildirilmiştir.		

KODEİN (METİLMORFİN)

- **Düşük dozlarda sadece antitussif etki oluşturur.**
- Yüksek dozlarda karaciğerde CYP2D6 tarafından morfine dönüşerek analjezik etkiler oluşturur.
- Kodein, CYP2D6 aktivitesi yüksek kişilerde solunum depresyonu düşük kişilerde azalmış analjezik etkilere neden olur.

MORFİNİN YARI SENTETİK TÜREVLERİ

Heroin (Diasetilmorfin)

- **En çabuk bağımlılık oluşturan** (beyine çok hızlı yayıldığı için) ve oldukça kısa etki süreli bir opiyattır.

Antitussif olarak kullanılanlar

- **Dekstrometorfan** hidrobromür:
  - **Analjezi, konstipasyon** ve bağımlılık **oluşturmaz.**
  - NMDA antagonistidir. CYP2D6 ile metabolize edilir.
  - Hızlı etkili antidepresan tedavi için bupropion ile kombine şekilde endikasyon almıştır (Bupropion, aynı zamanda CYP2D6 inhibisyonuyla dekstrometorfanın etkinliğini artırır)
- Noskapin, levopropoksifen, dihidrokodein / hidrokodon / oksikodon
- **Morfin ve metadon:** Sadece bronşial kanserde dirençli öksürük tedavisinde kullanılırlar.

İLGİLİ NOTLAR

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

Parsiyel agonist	Mü	Kappa
Nalorfin	↓↓↓	↑
Nalbufin	↓↓	↑↑
Pentazosin	Parsiyel agonist	↑↑
Butorfanol	Parsiyel agonist	↑↑↑

Temel Bilimler 89. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 290

NARKOTİK ANTAGONİSTLER

- **Narkotik analjezik zehirlenmesinde kullanılırlar.**
- Mü reseptörlerine yüksek affiniteleri nedeniyle respiratuvar depresyon ilk düzelttikleri bulgulardan birisidir.
- Bağımlılık yapmazlar. **Antagonistik etkilerine tolerans gelişmez.**

Naloksan

- **μ**, Δ ve K^+ üzerine **tam antagonistik** etki oluşturarak, opiyatların etkisini ortadan kaldırır (naltrekson gibi).
- Presistemik eliminasyona çok uğradığı için **oral yolla kullanılmaz.**
- Çok kısa etkili olduğu için İV infüzyonda kullanılır.

Naltrekson

- Naloksondan **çok daha uzun etkili ve oral** kullanılabilir.
- **Alkolizm tedavisinde** kullanılır.
- Naloksan ve naltrekson yenidoğanda opiyatlara bağlı solunum depresyonunun tedavisinde kullanılabilirler.

Opiyatların spinal kullanım yolları	
İntratekal kullanılanlar	Epidural kullanılanlar
• Morfin ve fentanil	• Morfin • Fentanil • Sufentanil • Alfentanil • Meperidin • Hidromorfon

Opiyatların kullanım şekilleri

- **Rektal:** Morfin / Hidromorfon
- **Transdermal:** Fentanil
- **İntranazal:** Butorfanol (İntramusküler / İntravenöz)
- **Bukkal (Lolipop):** Fentanil sitrat
- **Sadece oral:** Propoksifen
- **Sadece parenteral:** Sufentanil / Remifentanil / Nalbufin

Repinotan

- 5-HT1A reseptör agonistidir.
- Anti-nosiseptivdir.
- Opiyat ile indüklenen solunum depresyonunu geri çevirir.

Opiyatların etki süreleri, kullanım yolları ve etki güçleri

Opiyat	Analjezik etki (saat)
Morfin	5
Hidromorfon	5
Oksomorfon	4
Fentanil	1.5
Sufentanil	1.5
Alfentanil	**0.25**
Remifentanil	**0.05**
Levorfanol	5
Kodein	4
Hidrokodon	6
Oksikodon	4
Propoksifen	5
Nalbufin	6
Metadon	**15-40**
Meperidin	4

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Temel Bilimler 89. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 095

Opiatlar

Opiat intoksikasyonu	Opiat yoksunluğu
• Analjezi, • Solunum depresyonu • **Kabızlık** **TUS** (**diare olmaz**) • Bulantı, kusma • Ortostatik hipotansiyon • **Toplu iğne başı pupil** • Deri soğuk ve nemli • Kas tonusu azalmış • Duygu durum değişiklikleri • Pruritus	• Locus coeruleus noradrenerjik nöronlarının rebound hiperaktivitesine bağlıdır. • **Grip benzeri tablo** • **Lakrimasyon** • **Rinore** • Anksiyete • İnsomnia • **Abdominal kramplar** • **Bulantı kusma diyare** • Pupil dilate

Opiat Bağımlılığı Tedavisi

- ✓ **Buprenorfin:** Parsiyel opiat agonistidir. Oral biyoyararlanımı olmadığından sublingual kullanılır. IV kötüye kullanımını önlemek için ticare preparatında opiat antagonisti olan nalokson da bulunur.
- ✓ **Metadon:** Zayıf etkili opiat türevidir.
- ✓ **Klonidin:** Yoksunluğun otonom belirtilerini baskılamak için kullanılır.

Opioid yoksunluğunda karşılaşılan bulguları net ifade ettik. Nalokson'un da opioid antagonisti olduğunu vurguladık

YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR

- ☑ DSM 5'te yaygın gelişimsel bozukluklar, **otizm spektrum bozukluğu** tanısı altında toplanmıştır. Bu tanının kapsadığı bozukluklar:
  - **Otistik bozukluk**
  - **Asperger sendromu**
  - **Çocukluk dezintegratif bozukluğu**
  - **Başka türlü adlandırılamayan yaygın gelişimsel bozukluk**
- ☑ Bu tabloların ortak özellikleri:
  - Sosyal iletişim ve etkileşimde kısıtlılık.
  - Davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntünün olması.

Otistik Bozukluk

- Yaklaşık olarak otistik bireylerin % 70'inde zeka geriliği vardır ve **zeka geriliği en sık komorbid** durumdur.
- Zeka bölümü (ZB) 70-85 puandan yüksek olanlar için yüksek fonksiyonlu, bu puandan düşük olanlar için ise düşük fonksiyonlu otizm tanımlaması yapılmaktadır.

Klinik Özellikler

- ✓ İki yaş civarında fark edilebilirler.
- ✓ Tüm otizmli çocukların anne ve babalarına ya da diğer kişilere ilgi göstermelerinde ve **kişiler arası yakınlık kurmalarında bozukluk vardır.**
- ✓ Bebekliklerinde, bu çocukların birçoğunda **sosyal gülümseme yoktur.**
- ✓ Anormal göz teması sık görülen bir bulgudur. Nesnelere doğrudan bakmak yerine çevresel (periferik) bakışları vardır.
- ✓ Otizmli bir çocuğun **bağlanma davranışının olmadığı** ve kişiye özgü bağlanmanın bozuk olduğu bildirilmektedir.
- ✓ Otizmli çocuklar sıklıkla yaşamlarındaki **en önemli kişileri** –annelerini, babalarını, öğretmenlerini-**tanımaz ya da ayırt edemez gibi görünürler.**
- ✓ Yabancı bir ortamda tanımadığı kişiler ile yalnız kaldıklarında ayrılık kaygısı göstermeyebilirler.
- ✓ Başkalarının davranışlarını taklit etmezler, nesneleri gösterme, verme ve paylaşma gibi iletişim yollarını kullanmazlar.

Agonist-Antagonist (Parsiyel Agonist) Opiyatlar

- Tek başına verildiklerinde agonist, full agonist ile birlikte verildiklerinde antagonist etki oluştururlar.
- **Buprenorfin:** Bir opiyat parsiyel agonistidir. μ reseptörlerine olan parsiyel agonist etkisi dolayısıyla opiyat bağımlılarında yoksunluk belirtilerinin önlenmesinde kullanılır. Bir parsiyel agonist olmasına rağmen morfin kadar güçlü analjezi ve SSS etkileri oluşturur. Solunum depresyonu ve bağımlılık riski morfine göre daha düşüktür.
- **Tramadol ve trapentadol:** serotonin reuptake blokajı yaparak da analjezik etki oluştururlar. Bunlar da parsiyel

Temel Bilimler 89. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 387

Narkotik Antagonistler

- **Narkotik analjezik zehirlenmesinde kullanılırlar.**
- Mü reseptörlerine yüksek affiniteleri nedeniyle respiratuvar depresyon ilk düzelttikleri bulgulardan birisidir.
- Bağımlılık yapmazlar.
- Etkilerine tolerans gelişmez.

Nalokson (NLX)

- ✓ Mü ve Kappa üzerine **tam antagonistik** etki oluşturarak, opioidlerin etkisini ortadan kaldırır (naltrekson gibi).
- ✓ Presistemik eliminasyona çok uğradığı için oral yolla kullanılmaz.
- ✓ Çok kısa etkili olduğu için IV infüzyonda kullanılır.
- ✓ Şok, iskemiye bağlı omurilik ve beyin zedelenmelerinin tedavisinde kullanılmaktadır.
- ✓ Nalokson ve naltrekson; GnRH ve PRL salınımını arttırır.

Naltrekson

- ✓ Naloksondan çok daha uzun etkilidir ve oral kullanılabilir.
- ✓ Alkolizm tedavisinde kullanılır.
- ✓ Nalokson ve naltrekson yenidoğanda opiatlara bağlı solunum depresyonunun tedavisinde kullanılabilirler.

Opiyatların spinal kullanım yolları

İntratekal kullanılanlar	Epidural kullanılanlar
• Morfin ve fentanil	• Morfin • Fentanil • Sufentanil • Alfentanil • Meperidin • Hidromorfon

Opiyat	Analjezik etki süresi (saat)	Analjezik etki gücü
Morfin	5	Yüksek
Hidromorfon	5	Yüksek
Oksomorfon	4	Yüksek
Fentanil	1.5	Yüksek
Sufentanil	1.5	En Yüksek
Alfentanil	0.25	Yüksek
Remifentanil	0.05	Yüksek
Levorfanol	5	Yüksek
Kodein	4	Düşük
Hidrokodon	6	Orta
Oksikodon	4	Orta
Propoksifen	5	Çok düşük
Nalbufin	6	Yüksek
Metadon	5	Yüksek
Meperidin	4	Yüksek

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,	Takipne, hiperpne,	Normal	Normal	Diaforetik	Bulantı, kusma, tinnitus, kan gazında primer metabolik	Aspirin, bizmut, subsalisilat
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.

Temel Bilimler 89. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 420

Burada net bir şekilde çekilme sendromu (yoksunluk sendromu) belirtilerini, aynı soruda verildiği gibi vermişiz

Ayrıca sonraki belirrtiğim referansta opioid antidotunun nalokson olduğunu yazmışız

soruyu tartışmasız birşekilde yaptırıyor

Temel Bilimler 89. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 423

Zehirlenmelerd			
Madde	Antidot		
Asetaminofen	N-asetilsistein	Opioidler	Nalokson
Organofosfatlar	Atropin, pralidoksim	Sülfonilüre	Oktreotid
Kurşun ve diğer ağır metaller (Arsenik, cıva gibi)	BAL (dimerkaprol), kalsiyum disodyum EDTA, dmerkaptosüksinik asit (DMSA)	Antikolinerjik ajanlar	Fizostigmin
Siyanid	Siyanid kiti, sodyum nitrit, sodyum tiyosülfit, amil nitrit, hidroksikobalamin	İzoniazid	Piridoksin (B6 vitamini)
Demir	Deferoksamin	Karbon monoksit	Oksijen
Dijital glikozidleri	Digoxin spesifik FAB antikoları (Digibind)	Kumarin	K vitamin
Salisilatlar	Sodyum bikarbonat	Kara dul örümceği	Latrodectus antivenin
Kalsiyum kanal blokeri	İnsülin, kalsiyum tuzları, (glukagon)	Botulizm	Botulin antitoksin
Benzodiazepinler	Flumazenil		
Etilen glikol, metanol	Fomepizole	Distonik reaksiyonlar	Difenhidramin ve/ veya benztropin
Beta bloker	Glukagon	Florid, kalsiyum kanal blokerleri	Kalsiyum tuzları
Methemoglobinemi	Metilen mavisi	Heparin	Protamin
Trisiklik antidepresan	Sodyum bikarbonat	Metotreksat, trimetoprim, primetamin	Folinik asit
Distonik reaksiyon	Difenhidramin/ benztropin	Sodyum kanal blokajı yapan ilaçlar (trisiklik antidepresan, tip1 antiaritmik ilaçlar)	Sodyum bikarbonat

Tedavi

Aktif kömür

- Özellikle zehirlenmeden sonraki **ilk 1 saat içinde** verilirse etkindir.
- **Aktif Kömüre Bağlanmayan İlaçlar**
  - Alkol
  - Korozifler: alkali ve asitler
  - Lityum
  - Hidrokarbonlar
  - Siyanid
  - Ağır metaller
  - Demir

Tüm bağırsak irrigasyonu

- Demir, geç salınımlı preparatlar, yabancı cisimler-ilaç paketleri (kokain paketleri)

Kusturma:

- İpeka şurubu kullanımı önerilmemektedir.

Bezoar oluşturabilen ilaçlar	
Antiasitler	Vitamin ve doğal ürünler
• Alüminyum hidroksit	• Askorbik asit • Ferröz sülfat • Lesitin
Laksatifler	Diğer medikasyonlar
• Kombinasyon laksatifleri (ör. Perdiem) • Psillium	• Karbamazepin • Kolestiramin • Enterik kaplı aspirin • Lityum • Salisilik asit • Sükralfat
Geç salınımlı tabletler	İyon değiştirici reçineler
• Nifedipin • Prokainamid • Verapamil	• Sodyum polistiren sülfonat • Kalsiyum polistiren sülfonat

Burada opioid antidotunun nalokson olduğunu yazmışız

Ayrıca sonraki belirrtiğim referansta net bir şekilde çekilme sendromu (yoksunluk sendromu) belirtilerini, aynı soruda verildiği gibi vermişiz

soruyu tartışmasız birşekilde yaptırıyor

Yenidoğan resüsitasyonunda kullanılan ilaçlar;

- **Adrenalin:** En az 60 sn CPR yapıldıktan sonra adrenalin endikasyonu doğar. Başlangıç dozu 0,02 mg/kg/doz'dur (IV), 1 ml'de 0,1 mg adrenalin olacak şekilde hazırlanarak doğuma girilir. İlk seçilecek yol umbilikal vendir, açılamazsa periferik IV yol veya intraosseoz yoldan yapılabilir. Bunlar da yapılamıyorsa intratrakeal olarak 0,1 mg/kg/doz olarak yapılabilir.
- **Volüm genişleticiler:** Fetomaternal kanama, plesenta dekolmanı vb gibi kan kaybedilen durumlarda mümkünse 0

Temel Bilimler 89. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 031

- **Bebekte ağır solunum depresyonu varsa ve anneye son 4 saat içinde narkotik verilmiş olması durumunda, narkotik antagonisti kullanılabilir.** Narcan (narkotik antagonisti), opiat bağımlısı olan annelerin bebeklerinde akut çekilme sendromu ve şiddetli konvulsiyonlara neden olabildiğinden kontrendikedir.
- Amniyon sıvısında mekonyum olan bebeklerde deprese bir klinik de olsa son neonatal resüsitasyon önerilerine göre hava yolu obstrüksiyonu bulguları yoksa direkt entübasyon gerekli değildir.
- Konjenital diyafragma hernili bebeklerde doğumda pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olması durumunda direk entübe edilmelidir. Maske-balon ile havalandırma yapılmaz.

YENİDOĞANDA SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI

YENİDOĞANDA SOLUNUM YETMEZLİĞİ NEDENLERİ

- RDS
- Yenidoğanın geçici takipnesi (yaş akciğer)
- Pnömoni
- Pnomotoraks
- Diyafragma hernisi
- Trakeoözefageal fistül
- Polisitemi
- Hipotansiyon
- Sepsis
- Kardiyak nedenler
- Nörolojik sorunlar
- Hipotermi/hipertermi
- Metabolik sorunlar
- Konjenital lobar amfizem
- Pulmoner hipoplazi
- Pulmoner sekestrasyon
- Persistan fetal dolaşım
- Üst solunum yolu obstrüksiyonu
- Anemi

Yenidoğanda solunum yetersizliğinin kriterleri

A. Laboratuvar kriterleri:
- $PaCO_2$ > 60 mmHg
- pH < 7,20
- PaO_2 < 50 mmHg

B. Klinik kriterler:
- Retraksiyonlar
- Takipne (> 60/dk)
- Siyanoz
- Apne nöbetleri

RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU (RDS)

- Genellikle preterm yenidoğanlarda görülen, doğumdan sonraki ilk saatlerde takipne, dispne, çekilmeler ve inleme ile ortaya çıkan, akut bir solunum sistemi hastalığıdır. Bu tabloya "sürfaktan eksikliği sendromu" adı da verilir. Gebelik yaşı 28 haftanın altında olan bebeklerin %60-80'inde gözlenir.
- 28-32. Haftalarda yapılan amniyosentezde ile amniyon sıvısında lesitin/sfingomyelin oranının 2/1 veya üzerinde olması akciğer maturasyonunu gösterir. Diyabetik anne bebekleri için bu oranın 3/1'in üzerinde olması maturasyonu gösterir.

RDS için risk faktörleri	RDS olasılığını azaltan faktörler
• Prematürelik (en önemli) • Sezaryen ile doğum • Erkek cinsiyet • Asfiksi • Annede diyabet varlığı • Çoğul gebelik • Annenin önceki bebeğinde RDS öyküsü • Hipotermi • Hızlı doğum	• Kronik hipertansiyon • Gebelik ilişkili hipertanisyon • Maternal opiat kullanımı • Uzamış membran rüptürü • İntrauterin büyüme geriliği • Antenatal steroid profilaksisi • Dişi cinsiyet

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan aşağıdaki biyolojik ajanların hangisinde ko-stimülasyon blokaji yapılarak T hücre aktivasyonunun engellenmesi hedeflenir?

A) Etanersept
B) Rilonasept
C) Abatasept
D) Tosilizumab
E) Sekukinumab

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.)

- **T hücresi; immün yanıt** oluşturur ve **tümör hücrelerini öldürür.**
- **PD-1 ve CTLA-4 immün checkpoint** noktalarıdır ve **T hücre fonksiyonlarını inhibe ederler.**
- **CTLA-4 preparatları immünsüpresif etki** oluştururlar ve **otoimmün hastalıklarda** kullanılır.

Temel Bilimler 90. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 325

Romatizmal hastalığı modifiye eden ve immünsupresan olarak kullanılan ilaçlar

İlaç	Etki mekanizması	Klinik kullanım / önemli özellik
T hücre Ko-stimülasyon inhibitörleri		
Abatasept	• Füzyon proteindir. • Birinci jenerasyon CTLA-4'tür. • CD 28'in antijen sunucu hücre üzerindeki CD80 / 86'ya (B7 protein) bağlanmasını inhibe eder. • T hücre ko-stimülasyonunu inhibe eder.	• Romatoid artrit • Enfeksiyon (tüberküloz...) ve muhtemelen lenfoma riski artışı
Belatasept	• İkinci jenerasyon CTLA-4'tür.	• Renal transplantasyon • Lenfoproliferatif hastalık ve EBV risk artışı
Pürin ve pirimidin antagonistleri		
Azatioprin	• Pürin sentez inhibitörü	• Romatoid artrit • Psöriatik artrit • Behçet hastalığı • Sistemik lupus eritematozus • Polimiyozit
Mikofenolat mofetil	• Bir ön ilaçtır ve mikofenolik aside dönüşür. • İnozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörü • Pürin sentez inhibitörü • T ve B lenfosit proliferasyon / fonksiyonlarını inhibe eder.	• Romatoid artrit • Wegener granülomatozisi • Sistemik lupus eritematozus
Leflunomid	• Pirimidin sentetaz inhibitörü • Dihidroorotat dehidrogenaz inhibitörü • Teriflunomid, leflunomid'in aktif metabolitidir. • Yarı ömürleri 19 gündür. • Gebe kalınmadan 3 ay önce kesilmelidir.	• Romatoid artrit
Antineoplastikler		
Siklofosfamid	• Alkilleyici ajan	• Romatoid artrit • Wegener granülomatozisi • Sistemik lupus eritematozus • Nefrotik sendrom
Metotreksat	• Anti-folat	• Romatoid artrit • Psöriatik artrit • Ankilozan spondilit • Polimiyozit • Dermatomiyozit
Rituksimab	• CD20 antagonisti	• Romatoid artrit • Non-hodgkin lenfoma tedavisi • **Tüberküloz ve lenfoma riskini artırmaz.**

İLGİLİ NOTLAR

Bizim notlarımızın **tek bir amacı** var… Konuların **püf noktalarını** size sunmak ve size **maksimum soruyu** yaptırmak…**Buyrun bir örnek daha…**

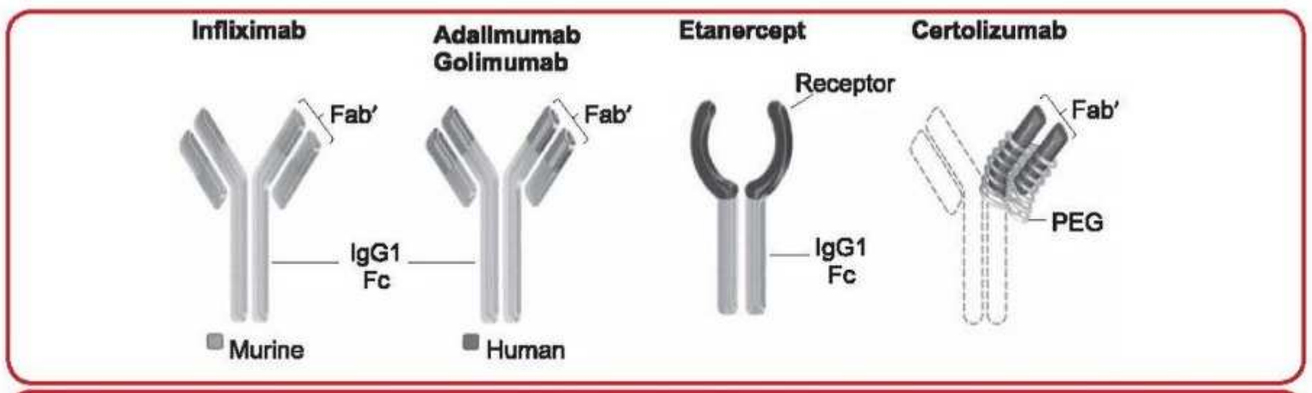
DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs)

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

- ✓ Oldukça etkili olmalarına rağmen enfeksiyon riski ve yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle konvansiyonel DMARD'lara dirençli veya konvansiyonel DMARD'ların kullanılamadığı hastalarda kullanılırlar.



TNF alfa inhibitörleri

Anti TNF alfa dısı DMARD'lar

Temel Bilimler 90. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 364

- ✓ **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. Aşağıdaki diüretik ilaç gruplarından hangisinin hiperkloremik metabolik asidoza yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Kıvrım diüretikleri
B) Karbonik anhidraz inhibitörleri
C) Tiazidler
D) Potasyum tutucu diüretikler
E) Osmotik diüretikler

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.)

Diüretiklerin renal kan akımına etkileri	
Artma	• Ozmotik diüretikler • Loop diüretikler
Azalma	• Karbonik anhidraz inhibitörleri
Etki yok	• Tiazid diüretikler

Diüretiklerin sınıflandırılması	
Proksimal tübül	• Karbonik anhidraz enzim inhibitörleri • Ksantin türevleri • Adenozin reseptör antagonistleri (Rolofilin) • Ozmotik etkili diüretikler
Henle kıvrımı	• Ozmotik etkili diüretikler • Furosemid / Bumetanid / Etakrinik asit • Cıvalı diüretikler
Distal tübül	• Tiazid ve benzerleri

Temel Bilimler 91. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 110

Diüretiklerin Genel Yan Etkileri

Genel yan etki	İstisna
Hiponatremi	Hipernatremi (Osmotik diüretikler)
Hipokalsemi	Hiperkalsemi (Tiazid diüretikler)
Hipopotasemi	Hiperpotasemi (Potasyum tutucu diüretikler)
Hipomagnezemi	
Alkaloz	Asidoz (Karbonik anhidraz inhibitörleri ve Potasyum tutucu diüretikler)
• Hiperglisemi / Hiperlipidemi / Hiperürisemi • Azotemi • Amonyak retansiyonu	

- **Loop** ve **tiazidlerin**; hiperglisemik, hiperlipidemik ve hiperürisemik etkileri diğer diüretiklere göre daha belirgindir.
- **Karbonik anhidraz inhibitörleri**, hiperamonyemiyi belirgin yaparlar.

Diüretik Etkili İlaç Grupları

Karbonik Anhidraz Enzim İnhibitörleri

- Asetazolamid
- Metazolamid
- Diklorfenamid
- Dorzolamid
- Brinzolamid
- Etokzolamid

- **Karbonik anhidraz** enzimini inhibe eder.

$$H_2O + CO_2 \xleftrightarrow{\text{Karbonik Anhidraz}} H_2CO_3 \xleftrightarrow{\text{Karbonik Anhidraz}} H + HCO_3$$

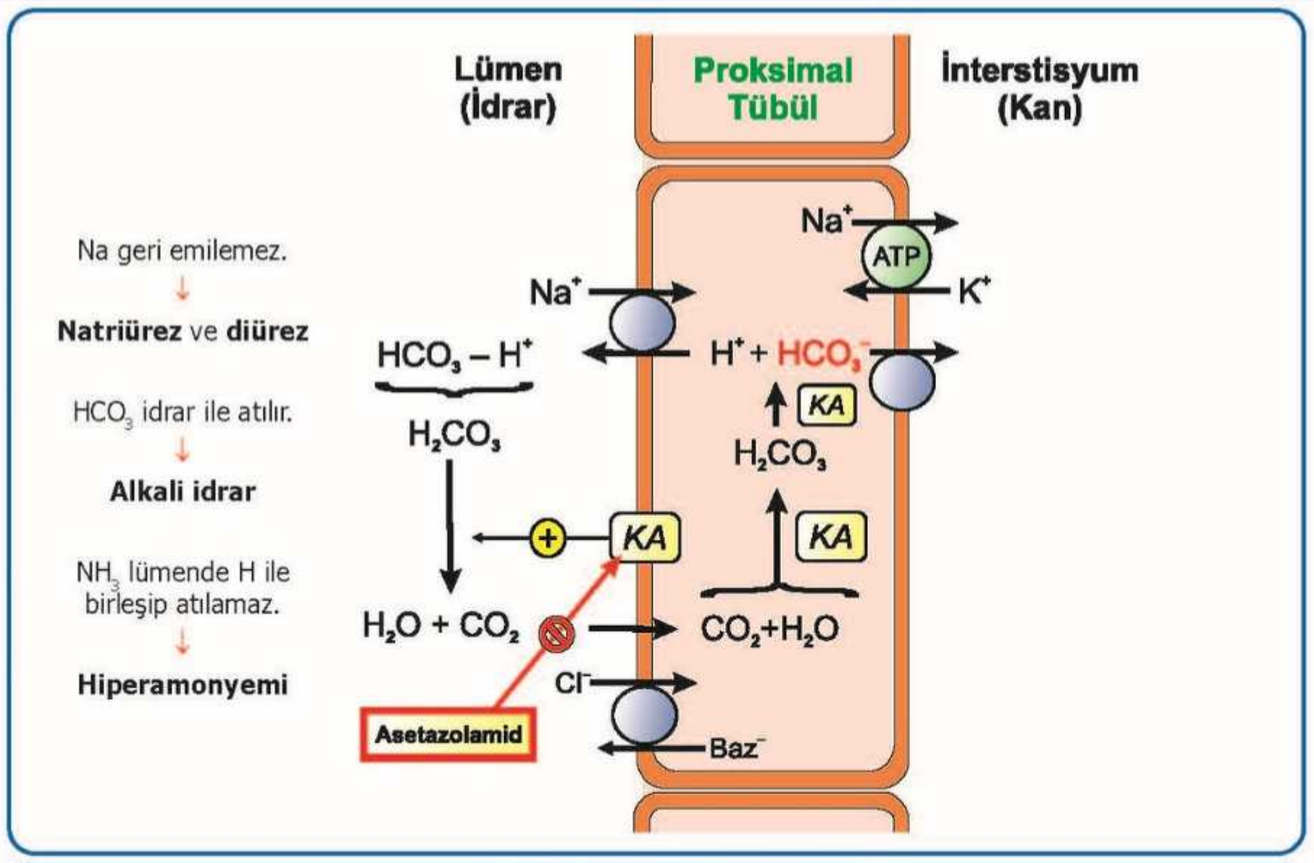
- **Diüretik** ve **antihipertansif etkileri zayıftır.**
- Reabsorbsiyonu engellenen sodyumun nefronun ilerleyen segmentlerinde geri emilebileceği birçok yer vardır.
- **Antihipertansif etkilerine hızlı tolerans** gelişir.
- **Antihipertansif** amaçla çok kullanılmazlar.
- **Alkali diürez** oluştururlar.
- Dolayısıyla **metabolik asidoza** neden olurlar.

İLGİLİ NOTLAR

"Metabolik asidoza yol açması en olası diüretik nedir?" diye bir soru sorduğumda aklınıza ilk gelen ilacı tahmin edebiliyorum... Tam da notumuzda yazdığımız gibi...

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…

Temel Bilimler 91. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 111



Asetazolamid etki mekanizması

Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Endikasyonları

- **İdrar alkalizasyonu** ve **alkaloz tedavisi**
- **Ürik asit** ve **sistin taşı tedavisi**
- **Tümör lizis sendromu**
- **Yükseklik hastalığı** (Akut dağcı hastalığı)
- **Epilepsi tedavisi** (Absans nöbet)
- **Glokom tedavisi** (Asetazolamid (oral), Dorzolamid (topikal), Brinzolamid (topikal))
- Marfan sendromunda dural ektazi tedavisi
- İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon
- Meniere hastalığı
- Hiperfosfatemi tedavisi
- Hipokalemik periyodik paralizi tedavisi
- Santral tip uyku apne sendromu

Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Yan Etkileri

- **Alkali diürez** ve **hidrojen retansiyonu** sonucu asidoz
  - ➢ Orak hücreli anemide kontrendikedir.
- **Amonyak retansiyonu**
  - ➢ Sirozda kontrendikedir.
- **Böbrek taşı**
  - ➢ Kalsiyum, alkali idrarda çöker.
- **GFR'de** ve **renal kanlanmada azalma**
  - ➢ Böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.
- Parestezi ve gastrointestinal rahatsızlık

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

TÜBÜLER DİSFONKSİYON SONUCU GELİŞEN HASTALIKLAR

☑ Proksimal Tübül Patolojileri

- **Fanconi sendromu**
  - ✓ Proksimal tübülün **total disfonksiyonudur.**
  - ✓ **Multipl miyelom** (immünoglobulinlerin hafif zincirlerine bağlı proksimal tübül hasarı) en sık nedendir.
    - ➢ Diğer nadir nedenler: **Wilson hastalığı,** tirozinemi, galaktozemi, glikojen depo hastalığı, kurşun zehirlenmesi; süresi geçmiş tetrasiklin, **tenofovir,** adefovir dipivoksil, ifosfamid, sisplatin kullanımı
  - ✓ **Klinik tablo:**
    - ➢ **Tuz kaybettirici nefropati**
      - Poliüri, polidipsi ve dehidratasyon
      - İdrar sodyumu yüksek (>20 mEq/dL)
    - ➢ **Aminoasidüri, glukozüri**
    - ➢ Hipokalemi
    - ➢ Bikarbonat kaybı ve metabolik asidoz (Proksimal RTA - Tip 2 RTA)
    - ➢ **Hiperkloremi** (bikarbonat kaybı sonucu klor geri emilimi artar)
    - ➢ **Hipoürisemi**, hiperürikozüri
    - ➢ Vitamin D eksikliği (rasitizm - osteomalazi)

Temel Bilimler 91. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 081

- **Proksimal Renal Tübüler Asidoz (Tip 2 RTA)**
  - ✓ Temel sorun proksimal tübüllerden **bikarbonat emiliminin** bozulmasıdır.
  - ✓ Proksimal tübül fonksiyonunu bozan tüm sebeplerde görülebilir. En sık nedeni **Fanconi sendromudur**.
    - ➢ Karbonik anhidraz inhibitörü olan **asetazolamid ve topiramat**, Fanconi sendromundan bağımsız proksimal RTA yaparlar.

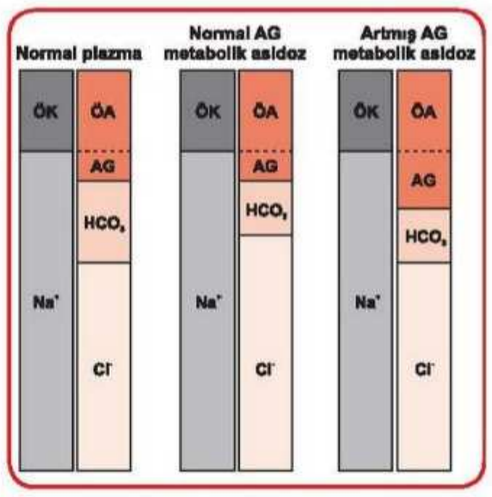
- **Dent hastalığı:** X'e bağlı geçer; nefrokalsinozis, düşük molekül ağırlıklı proteinüri ve ilerleyici KBH ile karakterizedir.
  - ✓ Dent hastalığına göz ve SSS bulguları eşlik etmesi halinde **Löwe sendromu** (okuloserebrorenal sendrom) olarak adlandırılır.

☑ Henle Kulbu Patolojileri

- **Bartter sendromu**
  - ✓ **Na-2Cl-K kanalı** fonksiyonunu bozan genetik mutasyonlar sonucu gelişir.
  - ✓ Bu sendromun klinik tablosunu anlayabilmek için **uzun süre furosemid kullanan** bir kişi hayal edilmelidir.
  - ✓ **Klinik tablo:**
    - ➢ **Tuz kaybettirici nefropati**
      - Poliüri, polidipsi ve dehidratasyon
      - İdrar sodyumu yüksek (>20 mEq/dL)
    - ➢ **Şiddetli volüm kaybına bağlı;**
      - Renin-aldosteron yüksek (sekonder olarak)
      - Jukstaglomerüler aparat hipertrofisi
      - Renal prostaglandin sentezinde artış
      - Kan basıncı **normal/düşük** (yüksek değil)
    - ➢ Hipokalemi
    - ➢ **Metabolik alkaloz**
    - ➢ **Hipokloremi**
    - ➢ Hipokalsemi (hiperkalsiüri ⟶ böbrek taşı/nefrokalsinozis)
    - ➢ Magnezyum normal/hafif düşük

☑ Anyon gap (anyon açığı)

- Anyon gap (AG), ölçülmeyen anyonlar (ÖA) ile ölçülmeyen katyonlar (ÖK) arasındaki farkı yansıtır.
- **Anyon gap = Na – (HCO_3 + Cl)** formülü ile hesaplanır.
- Normal anyon gap **10-12 mEq/L**'dir. Bulunan değer > 12 mEq/L ise anyon gap artmıştır.
- **Düşük anyon gap nedenleri:**
  - ✓ ÖA'da azalma (Hipoalbüminemi, albüminde her 1 gr/dl azalma, AG'yi 2.5 mEq/L azaltır.)
  - ✓ ÖK'da artma (hiperkalsemi, hipermagnezemi, lityum intoksikasyonu hipergamaglobülinemi vb)



☑ Artmış anyon açıklı metabolik asidoz nedenleri (> 12 mEq/L)

- **Ketoasidozlar (diyabetik, açlık ve alkolik)**
- **Böbrek hastalıkları (ABH, KBH)**
- **Laktik asidozlar**
  - ✓ Anyon açığı artmış metabolik asidozun **en sık** sebebidir. **En sık** doku perfüzyon bozukluğuna bağlıdır **(L-laktat).**
  - ✓ **D-laktik asidoz**; jejunoileal bypass, kısa barsak sendromu ya da intestinal obstrüksiyonda aşırı çoğalan bağırsak bakterileri tarafından **D-laktat** sentezlenmesi sonucu gelişir. Karbonhidratlı yemek sonrası dezoryantasyon, ataksi ve AG yüksek metabolik asidoz gelişir. Laktat düzeyi **normal** saptanır çünkü, **rutin** bakılan laktat **L-Laktattır**; D-Laktat rutin olarak **ölçülmez** (özel olarak istenmelidir)**.**
- **İntoksikasyonlar**
  - ✓ **Salisilat intoksikasyonu** (metabolik asidoz + respiratuvar alkaloz)
  - ✓ **Metanol intoksikasyonu**
    - ➢ Metanol, formaldehit ve formik asit toksik ürünlerine metabolize olur.
    - ➢ Optik papillit ve körlüğe yol açabilir.
    - ➢ Tedavide alkol dehidrogenaz inhibitörü olan **fomepizol** ilk tercihtir. Bulunmazsa **etanol** de kullanılabilir.
  - ✓ **Etilen glikol intoksikasyonu**
    - ➢ Antifiriz içilmesi sonucu gelişir, **idrarda oksalat kristalleri** izlenir
    - ➢ Okzalat kristalleri, renal tübüler obstrüksiyon yapabilir.
  - ✓ **Propilen glikol intoksikasyonu** (Yoğun bakımda kullanılan intravenöz diazepam, fenitoin gibi ilaçların

Temel Bilimler 91. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 091

☑ Normal anyon açıklı (Hiperkloremik) metabolik asidoz nedenleri (10-12 mEq/L)

- Elektronötraliteyi sağlamak için bikarbonattaki azalmayı, eşit oranda klor artışı takip eder. İki ana grupta incelenebilir;
  - ✓ **Gastrointestinal bikarbonat kayıpları:** İshal, pankreatik drenaj, ince bağırsak drenajı, jejunal ve ileal luplar, üreterosigmoidostomi
  - ✓ **Renal bikarbonat kayıpları:** Renal tübüler asidozlar (RTA Tip I, II ve IV)

☑ Metabolik asidozun kliniği

- **Solunum sistemi:** Kusmaull solunumu (derin ve takipneik solunum) görülür.
- **Kardiyovasküler sistem:** Periferik vazodilatasyon ve hipotansiyon (vazopressörlere cevapsız) gelişebilir.
- **Santral sinir sistemi:** Konfüzyon, stupor, koma

☑ Tedavi

- Altta yatan nedenin tedavisi
- **Bikarbonat replasmanı:** Eğer **pH < 7.0** ise **bikarbonat** verilir. Gereksiz verilen bikarbonat paradoksik olarak asidozu derinleştirir ve beyin ödemine neden olabilir.

11757 nolu referansımızda proksimal renal tübüler asidoza neden olan ilaçlar arasında karbonik anhidraz inhibitörlerinin olduğunu görüyoruz. Renal tübüler asidozun da hiperkloremik metabolik asidoz yaptığını bu referansımızda açıkça görüyoruz.Basit bir birleştirme ile sorunun doğru cevabına kolaylıkla ulaşıyoruz.

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)**

Temel Bilimler 91. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 579

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)

- Distal tübülde ve toplayıcı tüplerden lümene hidrojen iyon sekresyonu bozuktur. Vücutta H+ iyonu fazlaca tutulur.
- **Ciddi sistemik asidoza rağmen idrar pH'sının 5,5'in altına düşürülememesi, distal RTA için spesifik bulgudur.**

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.
- **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)

Temel Bilimler 91. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 580

- Karbonik anhidraz eksikliği veya inhibitörlerinin kullanımı (asetazolamid, topiramat, mafenid asetat)

B) Jeneralize form (Fanconi sendromu) (proksimal RTA daha çok Fanconi sendromunun bir komponeneti şeklinde görülür)

- Primer (sistemik hastalık olmadan)
- Genetik geçişli sistemik hastalıklar
  - 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 (okuloserebrorenal 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)

Temel Bilimler 91. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 581

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 **hiperpotasem**i 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.
4. İdrar tetkiklerinde **glikozüri, fosfatüri ve proteinüri tip II RTA'yı** düşündürür. İdrar kalsiyumu ölçülmelidir. **Hiperkalsiüri tip I RTA'da** beklenir.
5. Renal USG, tip I RTA'ya özgü nefrokalsinozisi; ayrıca tip IV RTA'ya neden olan obstrüktif üropatiyi gösterir.

KONJENİTAL HİPOKALEMİK ALKALOZİS (BARTTER SENDROMU)

- Antenal Bartter sendromu (tip I, II ve IV) yenidoğan veya sütçocuğu döneminde bulgu verirken; klasik Bartter sendromu (tip III) daha hafiftir ve daha büyük çocuklarda bulgu verir. Antenatal formuna hiperprostaglandin E sendromu adı da verilir.
- Çoğunlukla otozomal resesif geçer, Tip V Bartter sendromunda X'e bağlı resesif geçiş de tanımlanmıştır.
- Bartter sendromunda Henle kulbunun çıkan kolundaki kanallarda bozukluk vardır. Tip I'de furosemidin inhibe ettiği Na-K-2Cl transport sistemi (NKCC2); tip II'de luminal ROMK potasyum kanalı; tip III'de bazolateral ClC-Kb klor kanalı ve tip IV'de klor kanalı CIC-Ka ve CICKb bozuktur.
- Bartter sendromunun tek otozomal dominant geçişli formu bazolateral CaSR kanal bozukluğuna bağlı hipokalsemi ve düşük PTH düzeyleri görülen tiptir.
- Sodyum ve klor kaybı, **renin-angiotensin-aldosteron sistemini aktive eder.** Aldestoron potasyum kaybını artırır, hidrojen kaybını da artırarak **metabolik alkaloza** yol açar. **Hipopotasemi** prostaglandin sentezini uyararak, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna neden olur.

Bartter Sendromunda hipertansiyon görülmez!

Bartter Sendromu

- Hipopotasemi
- Normal kan basıncı
- Hipokloremi, metabolik alkalozis,
- Artmış idrar PGE2 konsantrasyonu
- Hiperkalsiüri

Klinik Bulgular:

Antenatal formunda maternal polihidramnioz, prematür doğum, dismorfik bulgular (üçgen yüz, sarkık ağız, iri gözler, strabismus), dehidratasyon, hipotansiyon ve nefrokalsinozis görülebilir. Tip IV antenal formunda sensörinöral işitme kaybı tipiktir.

Büyük çocuklarda ise poliüri, büyüme geriliği, yorgunluk, kabızlık ve kronik hipopotasemiye bağlı kas güçsüzlüğü gözlenebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdakilerden hangisi beta laktam yapısında <u>olmayan</u> beta laktamaz inhibitörüdür?

A) Avibaktam
B) Seftolozan
C) Sulbaktam
D) Klavulanik asit
E) Tazobaktam

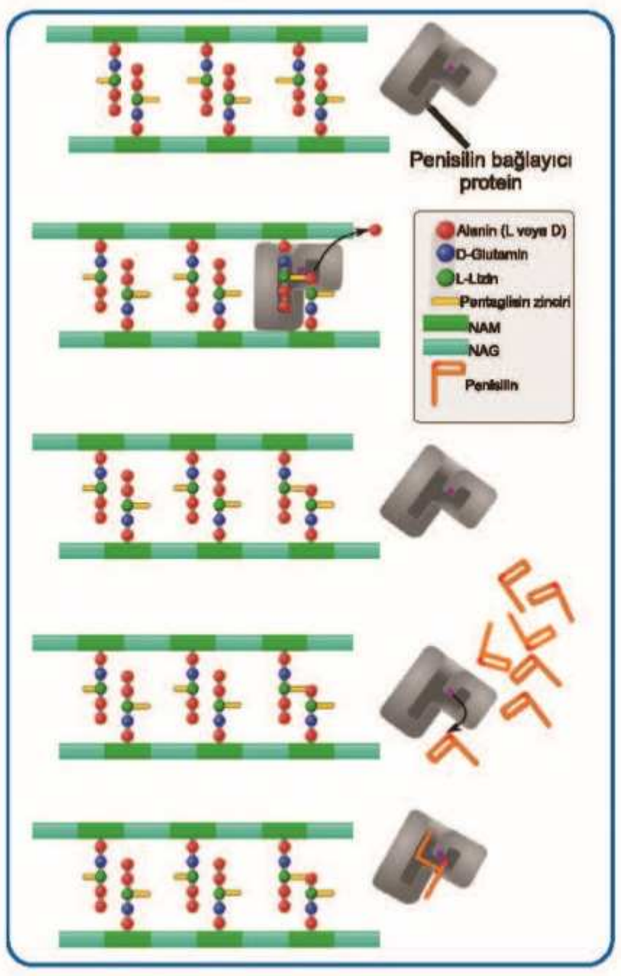
Doğru Cevap:A

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.)

BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

- **Penisilinler**
- **Sefalosporinler**
- **Monobaktamlar (Aztreonam)**
- **Karbapenemler**



BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLERİN ÖZELLİKLERİ

Beta Laktam Antibiyotiklerin Etki Mekanizması

- **Bakteri sitoplazmik membranında** lokalize penisilin bağlayan protein **enzimini irreversibl inhibe ederler.**
- Penisilin bağlayan proteinler tarafından katalizlenen **transpeptidasyon** (peptidoglikan zincirler arası çapraz bağlantılar) reaksiyonunu baskılarlar.
- Bakteri hücre duvarının parçalayan **otolizin** enzimlerini aktive ederler, **hücre duvar sentezi baskılanır.**

Direnç Gelişimi

- İlacın **beta laktamaz enzimi** tarafından yıkılımı (**Esas direnç** gelişim yolu)
- İlacın **penisilin bağlayıcı protein enzimine** bağlanımının engellenmesiyle
- Eflüks yoluyla

BETA LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ (BLİ)

- **Klavülonik asit + Amoksisilin** / Tikarsilin
- **Sülbaktam + Ampisilin**
- **Tazobaktam + Piperasilin** / Seftolozan
- **Avibaktam + Seftazidim**
- Vaborbaktam + Meropenem

Klavulanik asit / Sülbaktam / Tazobaktam

- **Beta laktam yapısında** olan geleneksel beta laktamaz inhibitörleridir. Antibakteriyel etkileri çok zayıftır.
- Plazmid ile kodlanan **sınıf A beta laktamazlara** (Staphylococcus / Haemophilus / Neisseria / Salmonella / Shigella / Escherichia) **etkilidirler.**

Temel Bilimler 92. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 331

Avibaktam / Vaborbaktam

- **Beta laktam yapısında olmayan** beta laktamaz inhibitörleridir.
- Hem **sınıf A** hem de **sınıf C beta laktamazlara** etkilidirler.
- Avibaktam, bazı **sınıf D beta laktamazlara** (Klebsiella) da etkilidir.

Relebaktam

- Yapıca avibaktama benzeyen bir diğer beta laktamaz inhibitörüdür.
- **İmipenem** ile kombine olarak kullanılır.
- **Piperasilin + tazobaktam** kombinasyonunda tazobaktam sınıf A beta-laktamaz inhibitörü olduğu için **psodomonasın kromozomal beta-laktamazını inhibe etmez.**
- **İmipenem + Relebaktam** ve **Meropenem + Vaborbaktam kombinasyonları; diğer antibiyotiklere dirençli gram(-) patojenlerin** tedavisinde kullanılır.

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 93

93. Aşağıdakilerden hangisi *Pediculus humanus, Phthirus pubis ve Sarcoptes scabiei'ye* karşı etkili bir ektoparazitik ilaçtır?

A) İmikuimod
B) Griseofulvin
C) Permetrin
D) Terbinafin
E) Asiklovir

Doğru Cevap:C

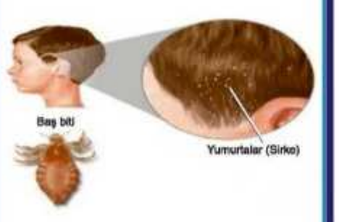
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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.)

Dermatolojik hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar (devamı)

Genital siğil tedavisi	• İmiquimod ➢ Toll like reseptör-7 (TLR-7) uyararak interferon alfa üretimini artırır. • 5-Fluorourasil • Podofillum / Podofilops (Mikrotübül inhibisyonu) • Sinekatekinler	
Hiperkeratik deri hastalığı tedavisi	• Alfa-hidroksi asitler • Glikolik asit • Laktik asit • Salisilik asit • Propilen glikol • Retinoidler • Tirbanibulin ➢ Yüz veya kafa derisindeki aktinik keratozların topikal tedavisi	

Temel Bilimler 93. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 418

Bit (Lice) tedavisi	• İvermektin • Lindan • Permetrin • Malatyon • Benzil alkol • Spinosad • Abametapir ➢ 6 aylıktan daha büyük hastalarda baş biti tedavisi için onaylanmış antiparazitik	
Uyuz tedavisi	• İvermektin • Lindan • Permetrin • Krotamiton • Sülfür	
İmpetigo tedavisi	• Ozenoksasin ➢ 2 aylıktan daha büyük hastalarda S. aureus veya S. pyogenes'e bağlı impetigo tedavisinde kullanılan kinolon) ➢ Bakteriyel DNA giraz A ve topoizomeraz IV'ün inhibisyonu yoluyla bakterisidal aktiviteye sahip, böylece replikasyonu inhibe eden bir kinolondur.	

FLASH BACK

Fosfodiesteraz İnhibitörleri

İlaç	Fosfodiesteraz	Tedavi
Amrinon & Milrinon Levosimendan	3	Kalp Yetmezliği
Silostazol **Pentoksifilin** Papaverin Dipiridamol	3	Periferik Arter Hastalığı
Metilliksantin Ensifentrin Roflumilast	3 & 4	KOAH
Apremilast	4	Psöriazis
Krisaborol	4	Atopik Dermatit
Sildenafil & Vardenafil	5 & 6	İmpotans

İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

- Başlangıç lezyonları kahverengi-kırmızı, düz veya hiperkeratotik yüzeyli yumuşak veya frajil makül veya papüller şeklindedir.
- Diascopy testinde elma jolesi renginde infiltratif lezyonlar gözükür.
- Ülserasyon meydana gelebilir.
- Lezyonlarında genellikle basil bulunmaz.
- Uzun dönemde kanser gelişimine sebep olabilir.

Skrofuloderma

- Elemanter lezyonu **gom** olan bir klinik tablodur.
- Lenf bezi tüberkülozu, kemik tüberkülozu, eklem tüberkülozu, epididim tüberkülozu gibi subkutan bir tüberküloz odağından çevreye yayılma ile ortaya çıkar.



Tüberkülozis Verrukoza Kutis

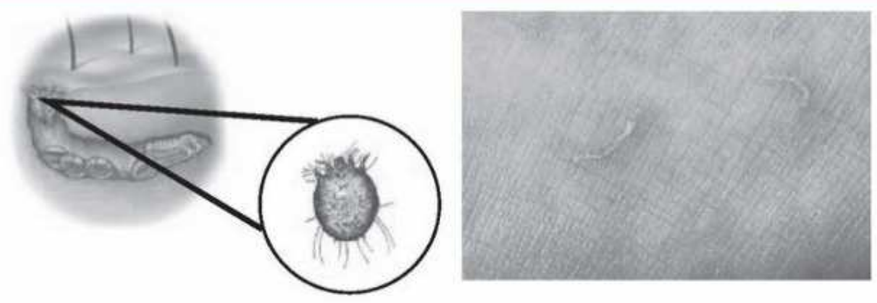
- Önceden **duyarlanmış** kişide **ekzojen** re-enfeksiyon ile gelişir.
- Paucibasiller seyreder.

Temel Bilimler 93. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 114

PARAZİTER DERİ HASTALIKLARI

Uyuz (Scabies / Gale)

- İnsan vücudu dışında yaşayamaz. Bütün yaşam döngüsünü epidermiste geçirir.
- **Etken Sarcoptes scabiei'dir.**
- Dişi akar insan **stratum korneumuna** girer ve yumurtalarını bırakır. Erkek burada yumurtaları döller.
- Primer lezyonu, stratum korneumda açtığı **tüneldir.** **TUS** Bu tünelin ucunda vezikül bulunur **(vezikül perle)**



Scabies, Tünel

Klinik ve Tedavi:

Temel Bilimler 93. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 114

- ✓ Birinci seçenek tedavi lokal **permetrin %5 krem** uygulamasıdır.
- ✓ Lindan (gama benzen hekzaklorid), sülfür bileşenleri, benzil benzoat, krotamiton diğer lokal tedavi seçenekleridir.
- ✓ İmmün süpresif kişilerde görülen, vücutta milyonlarca etkenin bulunduğu kabuklu uyuzun **(Norveç Uyuzu)** tedavisinde **oral ivermektin** kullanılır. **TUS**
- ✓ Kaşıntının azalmasına yardımcı olması için antihistaminikler kullanılabilir.

Leishmaniasis Cutis (Şark Çıbanı)

- Şark çıbanı (Wright, kutanöz layşmaniyazis) Leishmania cinsi parazitlerin insan derisinde oluşturduğu, bildirimi zorunlu bir hastalıktır.
- Etken **Leishmania tropica ve Leishmania major'dur.** Leishmania tropica kuru tip, leishmania major yaş tip lezyona neden olur.

Sarcoptes scabie tedavisinde permetrinin kullanıldığı notumuzda net olarak ifade edildi.

Temel Bilimler 93. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 231

BİTLER

- **Pediculus capitis** (baş biti), **Pediculus corporis** (vücut biti) ve **Pediculus pubis** (kasık biti) insanda hastalık yapar.
- Pediculus corporis **Rickettsia prowazekii**'yi bulaştırır.
- Bitlerin yumurtalarına **sirke**, larvalarına **nimf (yavşak)** denir.
- Başlıca klinik bulguları **kaşıntıdır**.
- Tedavide **permetrin** veya **ivermektin** kullanılır.

SARCOPTES SCABİEİ

- Uyuz etkeni olan akardır. Hayat döngüsü **insanda** geçer.
- **Cinsel temas** dahil, yakın temasla ve ortak giysilerle **çok kolay bulaşır.**
- Özellikle **geceleri** ortaya çıkan şiddetli **kaşıntı** ile seyreder.
- El bilekleri, parmak araları, dirsek kıvrımı, koltukaltı, meme, karın ve gluteal bölgede görülür.
- Tipik lezyonu incimsi veziküller şeklinde görülen **tüneldir (sillon).**
- İmmün sistemi baskılanmış hastalarda (AIDS) hiperkeratozla seyreder, **Norveç uyuzu (kabuklu uyuz)** ismini alır. **Eozinofiliye** neden olur.
- Deri kazıntılarının mikroskopta incelenmesi ile tanı koyulur.
- Tedavide lokal permetrin veya oral **ivermektin** kullanılır.

SİNEKLER

- En iyi bilineni Dermatobia hominis'tir.
- Yumurtalarını yaraya, burun deliğine bırakırlar.
- Bazıları yumurtaların sivrisineğin üzerine bırakır. Sivrisinek kan emerken insana bulaşır.
- Bazen de sağlam deriye bırakılan yumurtalarda açığa çıkan larvalar deriye invaze olur.
- Bu yumurtalardan açığa çıkan **larvaların** yaptığı hastalığa **miyaz** denir.
- **Eritemli, ağrılı papüler lezyonlara** neden olurlar.
- Tedavide larva çıkarılır. Çıkarılamıyorsa lezyondaki merkezi delik vazelinle kapatılır. Böylece anoksik kalarak kendiliğinden çıkar.
- Korunmada kapalı giysiler, cibinlikler ve sinek kovucular önemlidir.

MAGGOT DEBRİDMAN TEDAVİSİ

- Lucilia sericata sineklerinin ikinci dönem larvaları sterilize edilerek, canlı halde kronik yaralara bulaştırılırlar.
- Nekrotik dokuları biyolojik olarak debride ederler.
- İnsanda miyaz yapmazlar.

Temel antiparaziter ajanların klinik endikasyonları ve etki mekanizmaları

İlaç sınıfı	Etki mekanizması	Örnekler	Klinik endikasyon
Antiprotozoal ajanlar			
Ağır metaller; arsenikler ve antimonyaller	Sulfidril gruplarını inaktive eder.	Melarsoprol, sodyum stiboglukonat	Tripanozomiyaz layşmaniyaz
Aminokinolin analogları	Parazitli hücrede birikme, DNA replikasyonuna müdahale etme, ferriprotopofirin IX'a bağlanma, intraveziküler pH'ı arttırma, Hemoglobin sindirimine müdahale etme.	Klorokin, meflokin, kinin, primakin, halofantrin	Sıtma profilaksisi ve tedavisi, kesin tedavi (eritrosit dışı- sadece primakin)
Folik asit antagonistleri	Dihidropteroat sentetaz ve dihidrofolat redüktazı inhibe ederek.	Sülfonamidler, primetamin trimetoprim	Toksoplazmoz, sıtma, siklosporiyaz
Protein sentezini inhibitörleri	Ribozom düzeyinde peptid sentezini engelleyerek	Klindamisin, spiramisin, paromomisin, tetrasiklin, doksisiklin	Sıtma, babezyoz, amibiyaz, kriptosporidiyoz, layşmaniyaz
Diaminidler	DNA'ya bağlanarak Poliamin alımına ve fonksiyonuna karışarak.	Pentamidin	Pnömosistoz, layşmaniyaz, tripanozomiyaz

devamı→→→

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. Akut lenfoblastik lösemi teşhisi ile tedavi gören 4 yaşındaki çocuğa kardiyoprotektif olarak deksrazoksan verilmesi planlanıyor. **Bu hastada kullanılması planlanan <u>en olası</u> kemoterapi ilacı aşağıdakilerden hangisidir?**

A) Vinkristin
B) Sisplatin
C) Vinblastin
D) Doksorubisin
E) Aktinomisin

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.)

5-Fluorourasil (5-FU) / Kapesitabin

- **Kapesitabin, 5-FU'ya dönüşerek** etki oluşturur. 5- FU ise aktif metaboliti olan fluorodeoksiuridin monofosfat'a çevrilerek timidilat sentazı ve sonucunda **DNA sentezini inhibe eder.**
- **Kolon kanserinde** ve **bazı deri kanserlerinde, kapesitabin** ise **kolorektal kanser** ve **meme** kanserinde kullanılır.
- **Dihidropirimidin dehidrogenaz**, 5-FU'yu metabolize eden enzimdir ve bu enzimin genetik polimorfizminde **5-FU toksisitesi oluşur.**

Yan etkiler

- **Oküler toksisite (blefarit, blefarospazm)**
- Deskuamasyonla giden **el-ayak sendromu**
- Diyare - mukozit, mukozal ülserasyon
- **Kardiyotoksisite ve koroner spazm**

TAS-102

- **Progresif, refrakter, metastatik kolorektal kanser** tedavisinde oral olarak kullanılan floropirimidin analoğudur.
- Trifluridin ve tipirasil (timidin fosforilaz inhibitörü)'den oluşur. Doz sınırlayıcı yan etkisi; miyelosupresyondur.

Deoksisitidin Analoğu İlaçlar

Sitarabin

- **DNA polimeraz alfa ve beta** enzimlerini inhibe eder.
- Hücrenin **S fazına en etkili** antimetabolittir.
- AML, ALL ve KML tedavilerinde kullanılır. Solid tümörlerde tercih edilmez.
- Serebellar ataksi, kemik iliği depresyonu oluşturabilir.
- Gözyaşı ile atılabildiği için konjonktivit yapabilir.

Gemsitabin

Temel Bilimler 94. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 394

ANTİTÜMORAL ANTİBİYOTİKLER

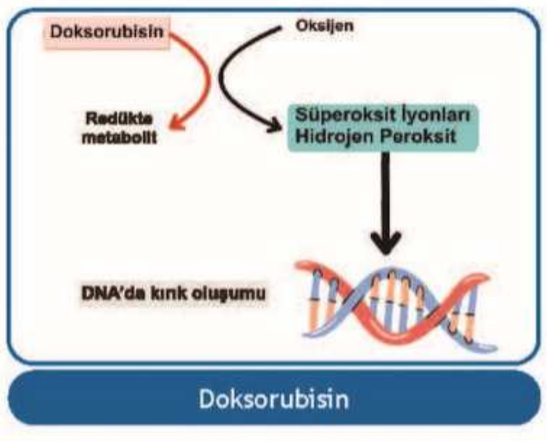
• **Antrasiklin türevleri**
  • Doksorubisin
  • Daunorubisin
  • Epirubisin
  • İdarubisin
  • Aklarubisin
  • Valrubisin
  • Mitoksantron
	• **Daktinomisin**
	• **Mitomisin**
	• **Bleomisin**

- Antitümör etkili antibiyotikler DNA'ya bağlanıp baz çiftlerinin arasını açarak (interkalasyon) DNA zincirinde kesilmelere, hem **DNA hem de RNA sentezinin baskılanmasına** neden olurlar.
- Radyoterapi ile kombine kullanıldıklarında vücutta oluşan toksik etkiler çok yükselir.

Antrasiklin Türevleri

Antrasiklinlerin Etki Mekanizması

- **DNA interkalasyonu, topoizomeraz II enzimini inhibisyonu** ve **radikal** oluşturarak kanser hücrelerinde sitotoksik etkiler oluştururlar.
- Antrasiklinlerin oluşturduğu radikaller, **kardiyotoksik etkilerinden** sorumludur.
- Bu kardiyotoksisitenin tedavisinde **deksrazoksan** kullanılır.



Doksorubisin

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…

Temel Bilimler 94. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 067

67

ANTİTÜMÖR ANTİBİYOTİKLER

☑ **Antrasiklinler:** Daunorubisin, doksorubisin (adriamisin), epirubisin, idarubisin

- **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:** Bleomisin, mitomisin, mitramisin (malign hiperkalsemi tedavisi), aktinomisin

- **Bleomisin**
  - ✓ Akciğer toksisitesi (**akciğer fibrozisi**) en önemli yan etkisidir.
  - ✓ Belirgin miyelosüpresyon **yapmaz.**

Pulmoner Fibrozise Neden Olan Bazı Antineoplastik Ajanlar

- Busulfan
- Bleomisin
- Metotreksat

Kemik İliği Süpresyonunu Az Yapan Antineoplastik Ajanlar

- Vinkristin
- Sisplatin
- Bleomisin
- L-asparajinaz

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.

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.

☑ **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)

Enzim eksikliğinde toksisitesi artan antineoplastikler

- **Dihidropirimidin dehidrogenaz** → 5-FU
- **UDP glukronil transferaz** → İrinotekan

Akut lösemi yapabilen antineoplastikler

- Siklofosfamid (alkilleyici)
- Etopozid (topoizomeraz 2 inhibitörü)

Pediatrik Onkolojide Önemli Paraneoplastik Sendromlar

- **Opsoklonus Myoklonus Ataksi Sendromu**	⟶ Nöroblastom, Over teratomu
- **NMDAR ensefaliti (N-Metil D-Aspartat Reseptör Ab)**	⟶ Over teratomu
- **ROHHAD (Rapid Onset Obesity Hypothalamic Autonomic Diysfunction)**	⟶ Nöroblastom
- **Ophelia sendromu (Ensefalit;** Metabotropik glutamat reseptör5*(mGluR5)*'e karşı otoantikor)	⟶ Hodgkin lenfoma
- **Hipertrofik osteoartropati**	⟶ Osteosarkom
- **Polistemi**	⟶ Wilms tümörü, Hepatosellüler karsinom, Hemanjiyoblastom
- **Erken puberte**	⟶ Hepatoblastom, Koryokarsinom
- **Jeneralize lipodistrofi**	⟶ Pilositik astrositom
- **Sweet sendromu (Febril nötrofilik eritematöz dermatoz)**	⟶ Akut Myeloblastik Lösemi

Pediatrik Onkolojide Temel İlaçlar

- **İfosfamid ve Siklofosfamid** En temel komplikasyonlar hemorajik sistit, infertilite ve uzun dönemde lösemi riskini arttırmasıdır. Hemorajik sistitin önlenmesi için iyi hidrasyon ile sık idrara çıkma, mesane irrigasyonu ve MESNA kullanımı önemlidir.
- **Vinkristin** Aksonal hasar meydana getirerek oluşturduğu ilerleyici motor, duyusal ve otonom etkilere yol açan periferik nöropati, doz sınırlayıcı yan etkidir. Derin tendon reflekslerinde azalma/kayıp, ekstremitelerin-parmakların uçlarında

Temel Bilimler 94. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 557

- **Adriamisin (Doksorubisin)** öncelikle kardiyak yan etkisi ile uzun dönemde bu ilacı alan ve belli kümülatif dozlara ulaşan çocuklarda kardiyomyopati açısından ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonunun belli aralıklarla takip edilmesi zorunlu bir kemoterapi ajanıdır. Kardiyak yan etkileri önlemek için dekstrazoksan kullanılır. Radyasyona duyarlaştırıcı özelliği vardır ve radyoterapi ile beraber uygulanırsa radyoterapinin lokal toksisitesini çok arttırır. İntravenöz uygulama sırasında istemsiz olarak perivasküler ve subkütan dokuya sızması nekrozlara neden olur ve acil topikal soğuk uygulaması ile beraber **Dimetil Sülfoksit (DMSO)** uygulaması önerilir.
- **Metotreksat** primer olarak myelosupresyon, orointestinal mukozit yapar. Yüksek dozlarda uygulandığında renal yetmezliğe neden olabilir, lökoensefalopati yapar. Yan etkileri azaltmak için kurtarma tedavisi olarak bilinen **folinik asit (Lökoverin)** verilir.
- **Aktinomisin-D (Daktinomisin)** primer olarak myelosupresyon, orointestinal mukozit yapar. Radyasyona duyarlaştırıcı özelliği vardır.
- **Etoposid ve siklofosfamid** ilaca bağlı ikincil lösemi (özellikle AML) gelişiminden en çok sorumlu olan kemoterapi ajanlarıdır.
- **Sitozin arabinozid (sitarabin veya AraC)** tedavisi sırasında veya sonrasında (6-12 saat), ilacın kendisine bağlı olarak gelişen ateş, halsizlik, miyalji, kemik ağrısı, ekzantem, **konjunktivit**, göğüs ağrısı, perikardit , karın ağrısı **"sitozin arabinozid sendromu"** olarak isimlendirilmektedir.
- **L-asparaginaz** hipersensitivite yada alerjik reaksiyonlar, akut pankreatit, sekonder diabetes mellitus, koagülan-antikoagülan dengesinde bozukluk ile tromboz gelişimine neden olabilir.
- **6-merkaptopurin** En önemli toksisitesi hepatik disfonksiyondur. Allopürinol ile beraber uygulanırsa kan düzeyi 5 kat kadar daha yüksek olduğundan toksisite riski çok artar.
- **Bleomisin** pulmoner fibrozise neden olur.
- **Busulfan** konvülsiyon riski nedeniyle beraberinde antiepileptic ilaç da verilir.
- **Cis-platin** Bulantı kusma potansiyeli en yüksek olan ilaçtır. Ayrıca böbrek yetmezliği ve işitme kaybı riski nedeniyle çocuklar düzenli olarak bu yönden izlenmelidir.
- **CAR-T tedavi** (Chimeric Antigen Receptor-T cells): T-hücrelerinde proliferasyon ve aşırı sitokin salınımı ile tümör hücrelerine etkilidir. Aşırı sitokin salınımına bağlı **sitokin salınım sendromu** gelişebilir ve tedavisinde anti-interlökin-6 reseptör etkili monoklonal antikor olan **Tocilizumab** kullanılır.
- **Intratekal kullanılabilen ilaçlar:** Metotreksat, Sitarabin, Steroid

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. Aromataz enzimini irreversibl inhibe ederek östrojen seviyelerini düşüren ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aminoglutetimid
B) Fulvestrant
C) Anastrozol
D) Eksemestan
E) Fadrozol

Doğru Cevap:D

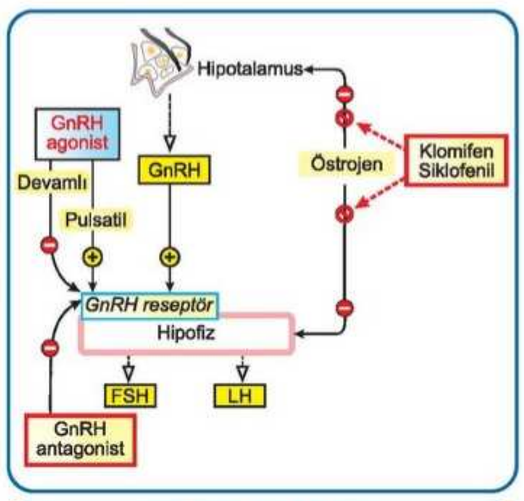
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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.)

ANTİÖSTROJENLER

Klomifen:

- İki izomeri vardır: **Cis-klomifen (zayıf östrojen agonisti) ve trans-klomifen (potent östrojen antagonisti).**
- Hipofizde ve hipotalamusta, östrojenin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek (-) feed back mekanizmayı inhibe eder. Bunun sonucu olarak **GnRH** ve **gonadotropin sekresyonunu artırır**. FSH, LH artar; **overlerde stimülasyon**, büyüme ve artmış östrojen sekresyonu görülür.
- **Ovulasyon indüksiyonu** amacıyla **infertilite** tedavisinde kullanılır (amenore, polikistik over, anovulatuvar siklusları olan disfonksiyonel kanamalar gibi).



Fulvestrant:

- **Tam antiöstrojenik ilaç**tır.
- Tamoksifen sonrasında ilerleme gösteren östrojen

Temel Bilimler 95. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 191

Östrojen Sentez (Aromataz Enzim) İnhibitörleri:

- **Anastrazol, Letrozol, Fadrozol, Vorizol** (reversıbl, nonsteroid yapı)
- **Eksemestan / Formestan** (irreversıbl, steroid yapı, tip1 ajanlar)
- Aromataz enzimi östrojen sentezi için gerekli enzimdir. Testosteronu östrojene çevirir.
- Tamoksifene dirençli, östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin tedavisinde ve proflaksisinde postmenopozal dönemde kullanılır.
- Uterus kanseri veya venöz tromboemboli riskini artırmazlar.
- **Puberte prekoks** sendromlarının tedavisinde de kullanılırlar.

GnRH analogları

- Nafarelin • Buserelin • Gosarelin • Triptorelin

- **GnRH agonistlerinin sürekli yüksek doz kullanımı,** östrojenlerin over-kaynaklı sentezini önler ve antiöstrojenik etki oluşturlar. Ancak adrenal androjenlerden periferik östrojen sentezini önlemedikleri unutulmamalıdır.
- Meme kanseri gelişiminde dolaşımdaki östrojenler kadar lokal olarak üretilen östrojenlerin de rolü olduğundan seçici aromataz inhibitörleri daha çok önem taşır.

PROGESTİNLER

Sentezi:

- Progesteron, menstrüel döngünün ikinci yarısında, esasen korpus luteum'dan olmak üzere overler tarafından salgılanır.
- LH, G proteini ile kenetli reseptörü aracılığı ile normal döngü süresince progesteron salgılanmasını uyarır.
- Bazı progestinler ve özellikleri şekilde sunulmuştur.



İLGİLİ NOTLAR

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi adrenal kortekste CYP11B1 inhibisyonuyla 11-deoksikortizolün kortizole dönüşümünü bloke ederek glukokortikoid sentezini inhibe eder?

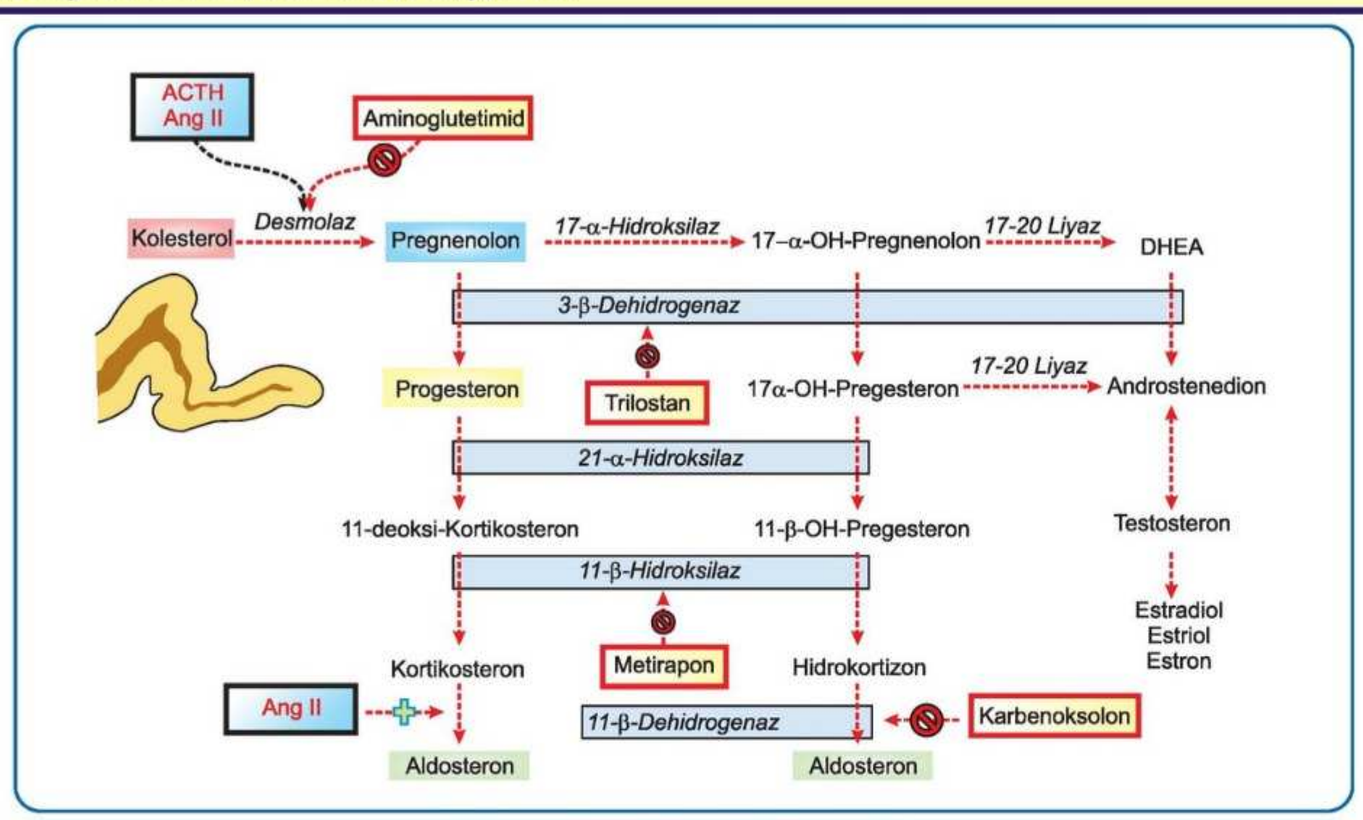
A) Metirapon
B) Mometazon
C) Mitotan
D) Ketokonazol
E) Aminoglutetimid

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 96. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 186



Kortizol-Aldosteron Sentez Yolağı

Steroid Sentez İnhibitörleri

Aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Steroid sentez inhibitörlerinin endikasyonları

Etki mekanizması	İlaç	Endikasyon
Kolesterol-pregnenolon dönüşüm inhibitörü (20,22-Desmolaz), aromataz inhibisyonu	Aminoglutetimid	Cushing sendromu Adrenokortikal kanser Meme kanseri
11ß-hidroksilasyon ınhibisyonu	Metirapon/ Etomidat Osilodrostat (oral)	Cushing sendromu (Metirapon gebede kullanılır) 
C17,20 liyaz inhibisyonu, 3ß-OH DH inhibisyonu, 17alfa-hidroksilaz inhibisyonu	Ketokonazol	Cushing sendromu Fungus tedavisi
3ß-17-OH DH inhibisyonu	Trilostan	Cushing sendromu Primer hiperaldosteronizm
21 hidroksilaz inhibisyonu	Amphenon	Cushing 
17α-hidroksilaz inhibisyonu, C17,20 liyaz inhibisyonu	Abirateron	Prostat kanseri (oral kullanılan ön ilaçtır)
Sitotoksik etki	Mitotan	Adrenal korteks tümörünün oral tedavisi 
ACTH salınım inhibisyonu	Siproheptadin	Dumping sendromu Karsinoid tümör
CYP11B1 ve CYP11B2 inhibitörü	Osilodrostat	Cushing hastalığı

İLGİLİ NOTLAR

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

☑ **Tanı:**

- **Cushing sendromunda tarama testleri**
  - ✓ **Düşük doz deksametazon süpresyon testi (DST):**
    - ➢ Gecelik **1 mg** deksametazon süpresyon testi
    - ➢ 2 gün süreyle **2 mg** deksametazon süpresyon testi (Liddle testi)
      - Bu testler ile normalde kortizol baskılanır.
      - Cushing sendromunda ise kortizol **baskılanmaz**.
  - ✓ **24 saatlik idrarda serbest kortizol**
  - ✓ **Gece yarısı serum kortizolü**
  - ✓ **Gece yarısı tükrük kortizolü**

  } Yüksekliği Cushing sendromunu destekler.

- Tarama testlerinden **en az ikisi pozitifse** Cushing sendromu tanısı konulur ve nedenine ayırıcı testleri yapılır.
- Cushing sendromu tanısı konulan hastada ayırıcı tanıda ilk istenecek tetkik **plazma ACTH düzeyi**dir.
  - ✓ ACTH normal veya yüksek (>15 pg/mL) ise **ACTH bağımlı,** ACTH düşük (<5 pg/mL) ise **ACTH bağımsız** Cushing sendromu olarak adlandırılır.
- **ACTH bağımlı Cushing sendromlarının ayrımında kullanılan testler**
  - ✓ **Yüksek doz deksametazon süpresyon testi (8 mg ile yapılır):** Cushing hastalığında genellikle kortizolde baskılanma olur, ektopik Cushing sendromunda ise genellikle kortizolde baskılanma olmaz.
  - ✓ **CRH stimülasyon testi:** Cushing hastalığında genellikle ACTH artışı olur, ektopik Cushing sendromunda ise genellikle ACTH artışı olmaz.

> Bu iki testin uyumlu olması durumunda Cushing hastalığı tanısı konulur ve tedaviye başlanır
> Bu iki test uyumsuz ise **İnferior petrozal venöz sinüs örneklemesi (İPSS) yapılır.**

  - ✓ **İnferior petrozal venöz sinüs örneklemesi (İPSS):**
    - ➢ ACTH bağımlı Cushing sendromlarının ayırımında **en değerli** testtir.
    - ➢ İPSS testinde **Petrozal ACTH/Periferal ACTH** oranına bakılır.
    - ➢ Oran **yüksekse Cushing hastalığı** lehinedir.

İPSS		
	CH	ECS
Bazal petrozal ACTH/periferal ACTH	> 2	<2
CRH stimüle petrozal ACTH/Periferal ACTH	>3	<3
CH: Cushing Hastalığı, ECS: Ektopik Cushing Sendromu		

- **ACTH bağımsız Cushing sendromu** saptanması halinde ilk yapılması gereken tetkik ise **adrenal BT**'dir (unilateral adenom, bilateral hiperplazi ayrımı)

☑ **Tedavi:**

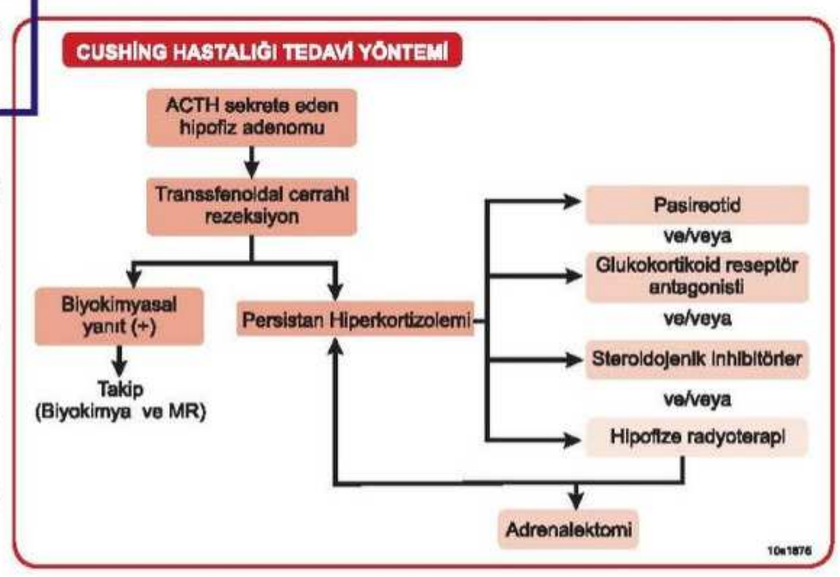
- **Pasireotid:** Multireseptör somatostatin analoğudur. Somatostatin reseptörlerine (SSTR1-2-3-5) bağlanarak ACTH

Temel Bilimler 96. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 301

ılar ağırlıklı olarak SSTR2'ye bağlanır.

er.

- **Metirapon:** 11-β hidroksilazı inhibe eder.
- **Etomidat:** 11-β hidroksilazı inhibe eder.
- **Osilodrostat:** 11-β hidroksilazı inhibe eder.
- **Trilostan:** 3-β hidroksi steroid dehidrogenazı inhibe eder.
- **Mifepriston:** Glukokortikoid reseptörlerini bloke eder.
- **Aminoglutetimid:** Kolesterol-pregnolone dönüşümünü inhibe eder.
- **Mitotan:** Adrenokortikal hücre harabiyeti yapar.



Biz susalım referans konuşşsun

Klinik:

Primer adrenal yetmezlikte semptom ve bulgular:

- Hiperpigmentasyon
- Hipoglisemi, ketosis
- Hipotansiyon
- Dehidratasyon
- Hiponatremi
- Hiperkalemi
- Metabolik asidoz
- Normokrom normositer anemi, nötropeni, lenfositoz, eozinofili
- Plazma renin aktivitesinde artış, idrar sodyum ve klorunda artış-potasyumda azalma

Tanı:

- Bazal (sabah) kortizol değeri düşük ve ACTH yüksek ise; **primer adrenal yetmezlik** düşünülür.
- Bazal kortizol düşük (<5 mg/dL) olduğu halde ACTH artmamış ise **sekonder (santral) adrenal yetmezlik** düşünülür.
- **Konjenital adrenal hiperplaziden** (21 hidroksilaz eksikliği) şüpheleniliyor ise plazma 17-OH progesteron seviyesi ölçülmelidir.

Adrenal Yetmezlikte Kullanılan Testler:

1. **Plazma ACTH düzeyi ölçümü**
2. **ACTH uyarı testi (sürrenal korteks rezervlerini değerlendirmek için yapılır)** (ACTH uyarı testi primer adrenal yetmezlik tanısını kesinleştirmek için en iyi testtir).

Tip	ACTH	ACTH öncesi kortizol	ACTH sonrası kortizol	Metirapon testi
Primer	↑	↓	↓	(-)
Sekonder	↓	↓	N / Normalin altında	(-)

Temel Bilimler 96. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 453

3. H
ya
   a. **Metirapon testi:** 11β Hidroksilaz inhibitörüdür. Gece yarısı metirapon verilir, normalde sabah plazma 11-deoksikortizol düzeyi yüksek, kortizol konsantrasyonu düşük bulunur. Eğer hipotalamo-hipofizer-adrenal aks bozuk ise 11-deoksikortizolde yükselme olmaz. Testin (-) olması adrenal yetmezliği gösterir ama primer mi sekonder mi olduğunu göstermez.
   b. **İnsülin hipoglisemi testi: Geçmişte gold standart olarak kabul edilen bu testte** hipoglisemi sırasında kortizolün <20 µgr/dL olması adrenal yetmezliği gösterir. Primer mi sekonder mi olduğunu göstermez. Yeterli kortizol yanıtının alınması adrenal korteks ve hipofizer yetmezliğini ekarte ettirir **(adrenal yetmezlik yoktur).**
   c. **Düşük doz ACTH uyarı testi: Pratikte en çok kullanılan testtir.** ACTH yerine CRH testi de kullanılabilir ancak ACTH'ye üstünlüğü yoktur. CRH testine düşük ACTH yanıtı alınması sekonder (hipofizer) adrenal yetmezliği, normal ACTH yanıtı alınması ise tersiyer (hipotalamik) adrenal yetmezlik tanısını gösterir

Tedavi:

- Akut adrenal yetmezlikte IV hidrasyon ve hipogliseminin düzeltilmesi ilk yapılması gerekendir. Bu hastalarda ilk sıvı resüsitasyonu sonrası idame sıvı olarak **%5 dekstroz ile hazırlanmış 1/2'lik NaCl** kullanılabilir.
- Replasmanda önerilen kortikosteroid büyümeyi en az olumsuz etkileyen **hidrokortizondur** (10-15 mg/m2/gün, 3 bölünmüş dozda).
- Mineralokortikoid olarak **fludrokortizon (0.05-0.2 mg/gün)** oral verilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Aşağıdakilerden hangisi psöriazis tedavisinde kullanılan bir D vitamini analoğudur?

A) Ergokalsiferol
B) Kalsipotriol
C) Dokserkalsiferol
D) Kolekalsiferol
E) Kalsifediol

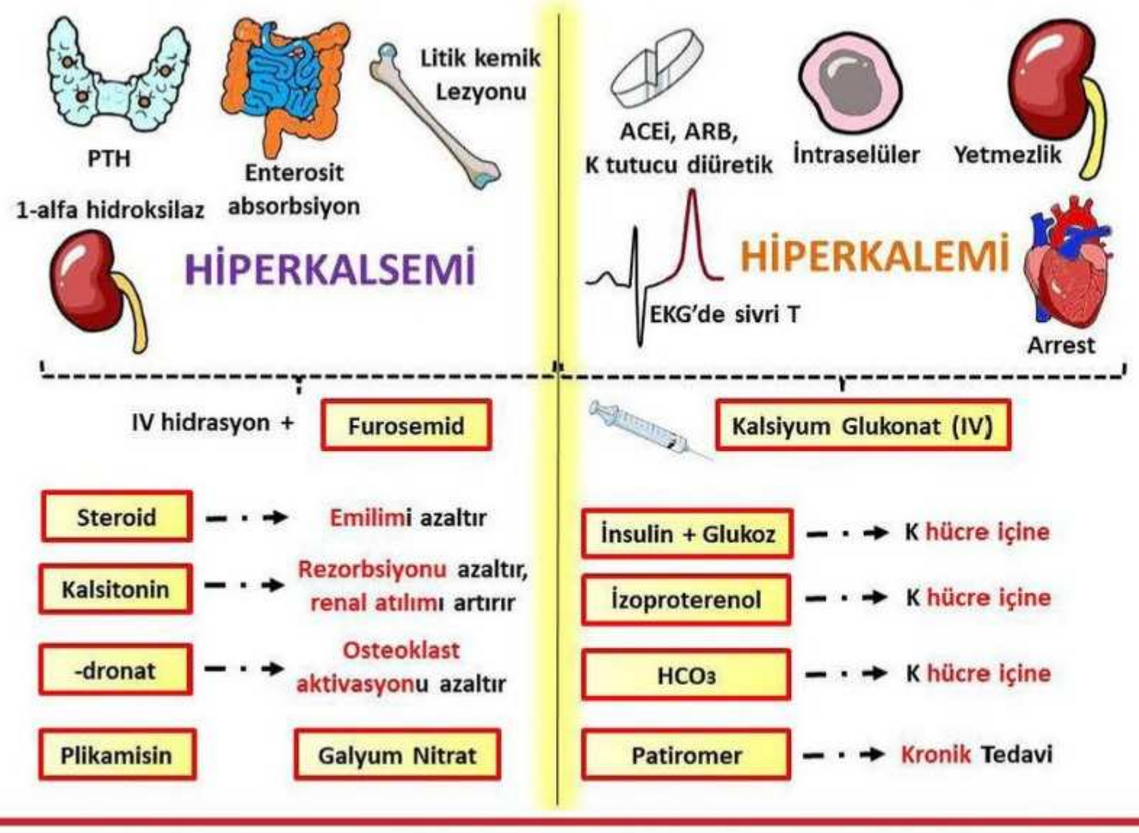
Doğru Cevap:B

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.)

FLASH BACK

Hiperkalemi ve Hiperkalsemi Tedavisi



HİPOKALSEMİ TEDAVİSİ

- **Kalsiyum verilmesi:** Kalsiyum gluseptat, kalsiyum klorid ve kalsiyum glukonat
- **Vitamin D:** Hızlı etki istendiği zaman plazma kalsiyum seviyesini 24-48 saat içinde yükseltebilen

Temel Bilimler 97. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 213

D VİTAMİNİNİN TEDAVİDE KULLANIMI

Klinikte kullanılan D vitaminleri	
D Vitaminleri	
Kolekalsferol (Vitamin D3) ve Kalsitriol (1,25(OH)2D3)	En potent Hipokalseminin acil tedavisinde
Ergokalsiferol (Kalsiferol) (D2 vitamini)	
24,25 (OH)2 D3, Sekaliferol (23,24 (OH)2 D3	**En uzun etkili (23 gün)**
1-alfa-Hidroksikolekalsiferol (Sentetik vitamin D3)	
Kalsitriol Analogları	
Dokserkalsiferol	Ön ilaç, sekonder hiperparatiroidizm tedavisi
Kalsipotriol	Psöriazis tedavisinde lokal
Parikalsitol	Kronik böbrek yetmezligi olan sekonder hiperparatiroidizmli hastaların tedavisinde
22-Oksakalsitriol (Maksakalsitol)	Kronik böbrek yetmezliğinde aşırı PTH üretilen hastalarda

İLGİLİ NOTLAR

İşteee net tablo, iştee net referansss...

Psöriazis tedavisinde kullanılan D vitamini analoğu ilacı uzaklarda aramayın. Notumuza bakın yeter

7- Tırnak psöriazisi:

- Tırnak plağının tırnak yatağından ayrıl- ması (**onikolizis)** ve noktasal çukur- cuk **(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:

- Özellikle tinea enfeksiyonları
- Diskoid egzema
- Liken simplex
- Bowen hastalığı
- Yüzeyel bazal hücreli karsinom
- Mikozis fungoides

Temel Bilimler 97. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 102

A. Topikal

1- Topikal steroidler hafif – orta psoriasiste ilk sıra ilaçlardır.
2- Nemlendirici ve keratolitikler: Asit salisilik asit
3- Antralin (cynyolin), antimitotik etkilidir.
4- Kalsipotriol (psorcutan) D3 vitamini: Epidermal proliferasyon ve diferansiyasyonu düzenler.

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

- 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.
☑ Mukozalarda en çok ağız içi tutulur.
☑ Tırnakta çizgilenmelere neden olabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Kırk yaşındaki kadın hasta hipertansiyon tedavisi için ilaç kullanmaya başladıktan sonra, vücudunda yaygın şişlikler olduğunu belirterek polikliniğe başvuruyor. Fizik muayenesinde anjiyoödem olduğu tespit ediliyor.

Bu hastanın kullanılmış olduğu <u>en olası</u> antihipertansif aşağıdakilerden hangisidir?

A) Lisinopril
B) Amlodipin
C) Prazosin
D) Propranolol
E) İndapamid

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.)

ACE İnhibitörlerinin Endikasyonları



- **Hipertansiyon**
- **Kalp yetmezliği** (remodelling inhibisyonu ve mortalitede azalma)
- **Miyokard infarktüsü** sonrası profilaksi
- Yüksek iskemik kalp hastalığı riski
- Progresif böbrek yetmezliği
- **Skleroderma (renal tutulum)**
- **Diyabetik nefropati** ve **retinopati** (glukoz regülasyonuna olumlu etki ve damarlarda remodelling inhibisyonu)

ACE İnhibitörü Etkili İlaçlar

Omapatrilat / Sampatrilat / Fasidotrilat

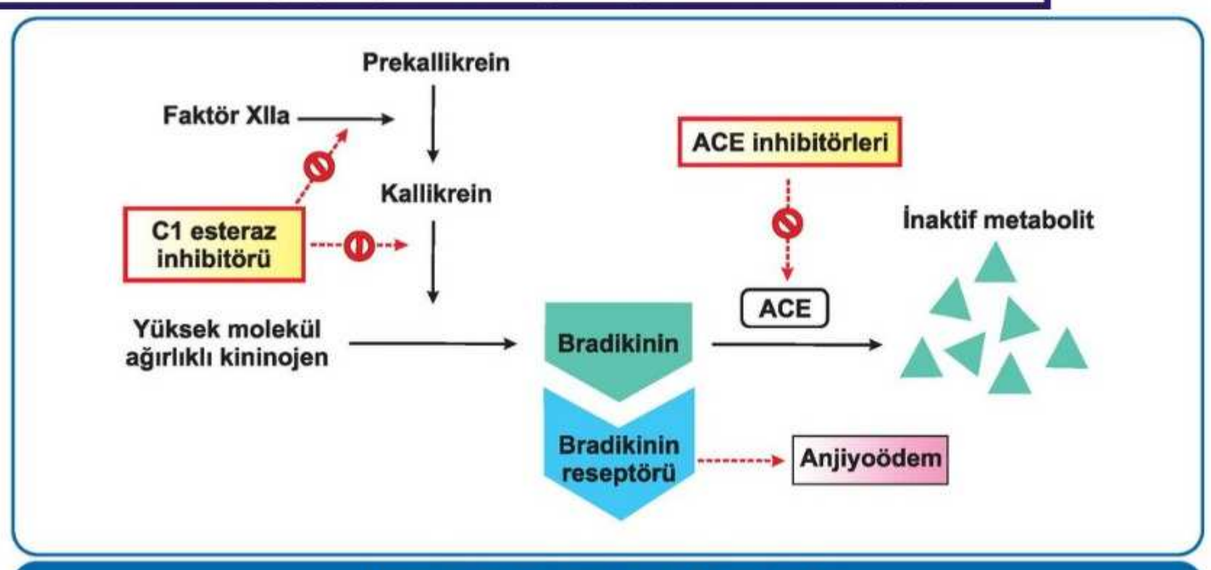
- Hem **ACE** hem de **nötral endopeptidaz (NEP / neprisilin)** enzim inhibitörleridir.
- Omapatrilat; NEP'i inhibe ederek **ANP**, **BNP** ve **bradikininin yıkılımlarını baskılar. Natriüretik**

ımları yoktur.

Temel Bilimler 98. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 127

ACE İnhibitörlerinin Yan Etkileri

- **Böbrek yetmezliği** (Bilateral renal arter stenozu olanlarda)
- **Kuru öksürük** (Bradikinin ve P maddesi birikimine bağlı)
- **Anjiyonörotik ödem (C1 esteraz inhibitör eksikliği)**
  - **Bradikinin** ve **P maddesi birikimine** bağlı oluşan anafilaksi tablosudur.
  - **En önemli** yan etkidir.
- **Hiperkalemi**
- **Nötropeni, ağır proteinüri, nefrotik sendrom,** deri döküntüleri, tat bozukluğu
  - Bu etkileri; özellikle **kaptopril** gibi **sülfhidril grubu** içeren ACE inhibitörleri yapar.

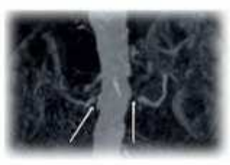


Herediter anjiyoödem mekanizması

ACE İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları



- **Bilateral** renal arter stenozu
- **Gebelik (Kesin teratojenite; renal anomaliler ve oligohidramniyoz)**
- Anjiyoödem
- **Hiperpotasemi**
- Kardiyojenik **şok**
- **Ciddi** aort stenozu



İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Kronik ürtiker etiyolojisi	
İdiyopatik	Vakaların %60-70'i
İdiyopatik vakaların %35-40'ı IgG, anti-IgE ve anti-FcεRI (yüksek afinite IgE reseptör α zincir) otoantikorları taşır.	
Fiziksel (%30)	Dermografizm Kolinerjik ürtiker Soğuk ürtikeri Gecikmiş basınç ürtikeri Solar ürtiker Vibratuvar ürtiker Akuajenik ürtiker
Otoimmün	SLE JRA Graves Hashimoto Çöliyak hastalığı İnflamatuar bağırsak hastalıkları Lökositoklastik vaskülit
Otoinflamatuar/ periyodik ateş sendromları	NOMID (Neonatal onset multisystem otoinflamatuar hastalık) Muckle-Wells sendromu FCAS (Ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom)
Anjioödem	Herediter anjioödem (OD kalıtılan C1-esteraz inhibitör eksikliği) Edinsel anjioödem Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri
Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.	

Temel Bilimler 98. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 381

Ürtiker ve anjioödem için tanısal testler	
Tanı	Tanısal test
Kronik idiyopatik ürtiker	Cilt biyopsisi, immünfloresan (negatif sonuç), otolog cilt testi
Otoimmün ürtiker	Otolog serum cilt testi, anti-tiroid antikorlar
Tiroidit	TSH; anti-tiroid antikorlar
Soğuk ürtikeri	Soğuk küp testi
Basınç ürtikeri	Tanımlanmış zaman ve yoğunlukta basınç uygulama
Dermatografizm	Cildi dar bir obje ile çizmek (ör: dil basacağı, tırnak)
Vibratuar ürtiker	4 dakika vibrasyon
Solar ürtiker	Tanımlanmış dalga boyunda ışığa maruziyet, eritrosit protoporfirini, fekal protoporfirin ve koproporfirin
Akuajenik ürtiker	Değişik derecelerde su ile provokasyon
İlaç ve besin reaksiyonu	Diyet eliminasyonu, cilt testleri ve şüphelenilen besin ile provokasyon testleri
Enfeksiyonlar	Uygun kültürler ve seroloji
Kollajen doku hastalıkları ve kütanöz vaskülit	Cilt biyopsisi, CH50, C1q, C4, C3, faktör B, doku immünfloresanı, antinükleer antikorlar, kriyoglobülinler
C3b inaktivatör eksikliği	C3, faktör B, C3b inaktivatör ölçümü
Ürtikerya pigmentoza	Cilt biyopsisi, dermografizm testi
Ailesel soğuk ürtiker	Soğuk teması ile provokasyon, sıcaklık ölçümü, lökosit sayısı, sedimantasyon hızı ve cilt biyopsisi
Herediter anjioödem	C4, C2, CH50, C1 INH düzey ve fonksiyonu
Anjioödemle beraber malignite	CH50, C1q, C4, C1 INH determinasyonu
Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.	

ACE inhibitörlerinin (Soruda verilen lizionopril gibi) anjiyoödeme neden olduğunu
çok açık bir şekilde ifade etmişiz
Çok net bir şekilde soruyu yaptırıyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 99

99. Aşağıdaki ajanlardan hangisi endojen serotonin seviyesinin arttığı durumların tedavisinde kullanılır?

A) Siproheptadin
B) Oktreotid
C) Fomepizol
D) Dantrolen
E) Piridoksin

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.)

Lasmiditan

- **Oral yoldan kullanılan 5-HT$_{1F}$ reseptör agonisti** migren ilacıdır.
- Triptanlardan farklı olarak **vazokonstriktör etkisi yoktur** ve bu nedenle kardiyovasküler açıdan daha güvenlidir.

Lorkaserin

- Selektif **5-HT$_{2C}$ reseptör agonisti** obesite ilacıdır. **İştahta baskılanma** oluşturur. Piyasadan toplatılmıştır.

Metiserjid

- **5-HT $_{2A\,/\,2C}$ reseptörlerini antagonize** ederek etki gösterir. **5-HT$_1$** reseptörlerinin de **parsiyel agonist**idir.
- **Migrenin proflaktik tedavisinde** kullanılır, akut atakta kullanımı yoktur, hatta nöbeti şiddetlendirebilir.
- **Retroperitoneal fibrozis** (bromokriptin gibi) ve subendokardiyal fibrozis sık oluşturduğu bir yan etkidir.

Temel Bilimler 99. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 299

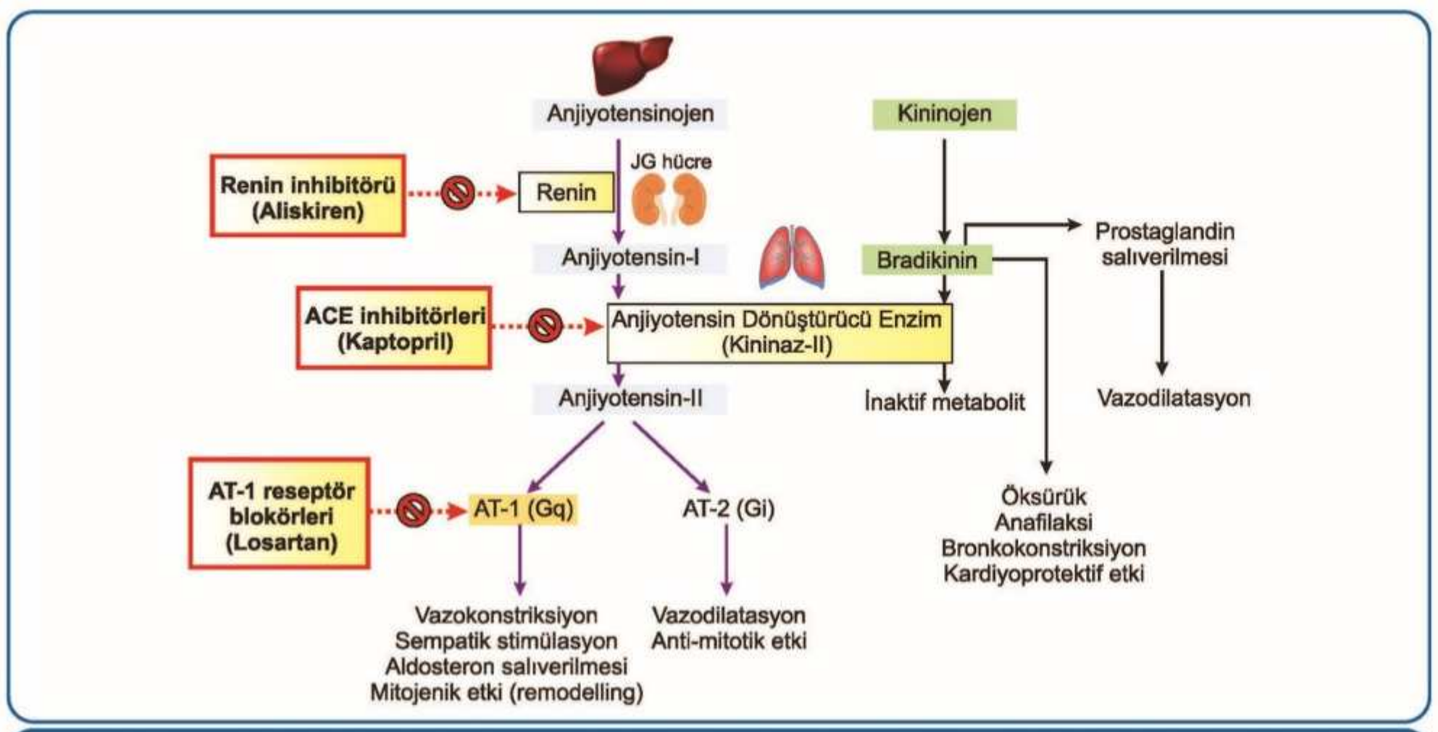
Siproheptadin

- **H$_1$ ve 5-HT$_2$ reseptör antagonisti**dir. ACTH salıverilmesini azaltır.
- Histamin ve serotonini inhibe ettiği için iştahı artırır. Uykuyu artırır.
- **Karsinoid tümöre** bağlı bağırsak hipermotilitesi, **postgastrektomi dumping sendromu ve migren profilaksisi tedavilerinde** de kullanılır.

Metoklopramid

- **5-HT$_3$ reseptör blokörü** ve **5-HT$_4$ reseptör agonistidir.**
- **Antiemetik** etkilidir. **Mide boşalmasını hızlandırır** ve ilaçların absorbsiyonunu artırır.
- Santral sinir sisteminde **D$_2$** reseptörlerini baskılayarak **ekstrapiramidal yan etkiler** ve **prolaktin artışı oluşturur.**
- Gastrointestinal sistemdeki D$_2$ reseptörlerini baskılayarak asetilkolin sekresyonunu ve **kolinerjik duyarlılığı artırır.**
- Cerrahi sonrası (vagotomi) ve **diyabetik gastropareziye** bağlı mide boşaltım güçlüklerinin tedavisinde kullanılır.
- **Migren atağı** tedavisinde antiemetik etkileri ve bağırsaktan ilaçların absorbsiyonunu artırdığı için kullanılır.

ANJİYOTENSİN



Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi üzerine etkili olan ilaçlar

İLGİLİ NOTLAR

Orijinalinde özensiz olarak hazırlanmış bu sorudaki teknik problem; minör revizyon ile onarılmış, bir sonraki nesillere hatasız olarak aktarılması sağlanmıştır.

- ✓ SSGİ'ler Psikiyatri pratiğinde en fazla kullanılan ilaçlardır.
- ✓ Tüm SSGİ'lerin depresyon tedavisindeki etkinliği birbirine eşittir.
- ✓ Reseptör etkileşimleri ve dolayısıyla yan etkileri trisiklik antidepresanlara göre daha azdır.
- ✓ **Çok yüksek dozlarda ya da MAO inhibitörleri ile birlikte** kullanıldıklarında **serotonin sendromu**na yol açabilirler. İki ilacın kullanımı arasında **en az 15 gün** süre olmalıdır.
- ✓ **Serotonin sendromunda bulgular:**
  - ➢ **Diyare**
  - ➢ **Hipertermi** ve aşırı terleme
  - ➢ Şiddetli huzursuzluk hissi ve ajitasyon
  - ➢ Hiperrefleksi

Temel Bilimler 99. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 074

Serotonin sendromu yönetimi

- ➢ Öncelikle serotoninerjik ajanlar kesilmeli
- ➢ Sedasyon amacıyla benzodiazepin (örn. lorazepam)
- ➢ Oksijen tedavisi
- ➢ IV sıvı tedavisi
- ➢ Kardiyak monitörizasyon
- ➢ Destekleyici tedaviler başarısız olursa SİPROHEPTADİN verilir.
- ➢ Ateşin kontrolünde asetaminofen gibi ateş düşürücüler sıklıkla etkisizdir. (Çünkü serotonin sendromunda artan kas aktivitesi hipertermiye neden olur)

SSGİ'lerin yan etkileri

- ☑ Seksüel disfonksiyon
- ☑ Bulantı, diyare (sertralin), dispepsi
- ☑ Konstipasyon (paroksetin)
- ☑ QT uzaması
- ☑ Trombosit fonksiyonlarında bozulma
- ☑ Hiponatremi
- ☑ Serotonin sendromu
- ☑ Terleme

Trisiklik antidepresanlar

- ✓ SSGİ tedavisine yanıt vermeyen depresyonlarda kullanılırlar.
- ✓ Türkiye'de preperatı bulunan trisiklik antidepresanlar **amitriptilin, imipramin** ve **klomipramindir**.
- ✓ Trisiklik antidepresanların depresyon dışı endikasyonları:
  - ➢ **Enürezis nokturna:** İmipramin
  - ➢ **Obsesif kompulsif bozukluk:** Klomipramin (OKB'de en etkili ilaç)
  - ➢ **Migren ve kronik ağrı:** Amitriptilin
- ✓ Antikolinerjik yan etkileri nedeniyle **midriyazis, taşikardi, konstipasyon, idrar retansiyonu** yapabilirler.
- ✓ Alfa adrenerjik reseptör blokajı nedeniyle **ortostatik hipotansiyon** yaparlar.
- ✓ Histamin antagonizması nedeniyle **sedasyon ve kilo alımına** yol açabilirler.
- ✓ MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılmamaları gerekir. (Serotonin sendromu)

Diğer antidepresanlar

- ✓ **Serotonin – Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri:** Venlafaksin, Duloksetin, Milnasipran
- ✓ **Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörü:** Bupropiyon (sigara bağımlılığında da kullanılır)
- ✓ **Serotonin Reseptör Antagonistleri:** Mirtazapin, Mianserin (antihistaminik etki nedeniyle sedasyon yaparlar), Trazodon (priapizme yol açabilir, alfa blokaj nedeniyle hipotansiyon yapar)
- ✓ **MAO – A inhibitörleri:** Maklobemid

Orijinalinde özensiz olarak hazırlanmış bu sorudaki teknik problem; minör revizyon ile onarılmış, bir sonraki nesillere hatasız olarak aktarılması sağlanmıştır.

Serotonin seviyelerinin arttığı durumlarda ne kullanılır ? Serotonin sendromu gibi serotonin yüksekliği ile giden hastalıkla büyük harflerle ne yazmışız bakar mısınız

Tedavi:

- Cushing hastalığında (hipofizer adenom) tedavi seçeneği **transsfenoidal mikrocerrahi** ile tümörün

Temel Bilimler 99. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 457

- **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.

- XY fetusta antimülleriyan hormon (AMH), 6-7. gebelik haftasında üretilen ilk testiküler hormondur ve mülleriyan kanalların regrese olmasına neden olur; yokluğunda, mülleriyan kanallar persiste eder. Testislerdeki AMH aktivasyonu için SF1 geni gereklidir.
- 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

Orijinalinde özensiz olarak hazırlanmış bu sorudaki teknik problem; minör revizyon ile onarılmış, bir sonraki nesillere hatasız olarak aktarılması sağlanmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100. Şizofreni tanısı yeni konulan hastanın fizik muayenesinde beden kitle indeksi 31 kg/m^2 saptanıyor, açlık kan glukoz düzeyi 215 mg/dL bulunuyor.

Bu hastanın tedavisinde kullanılabilecek <u>en uygun</u> ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

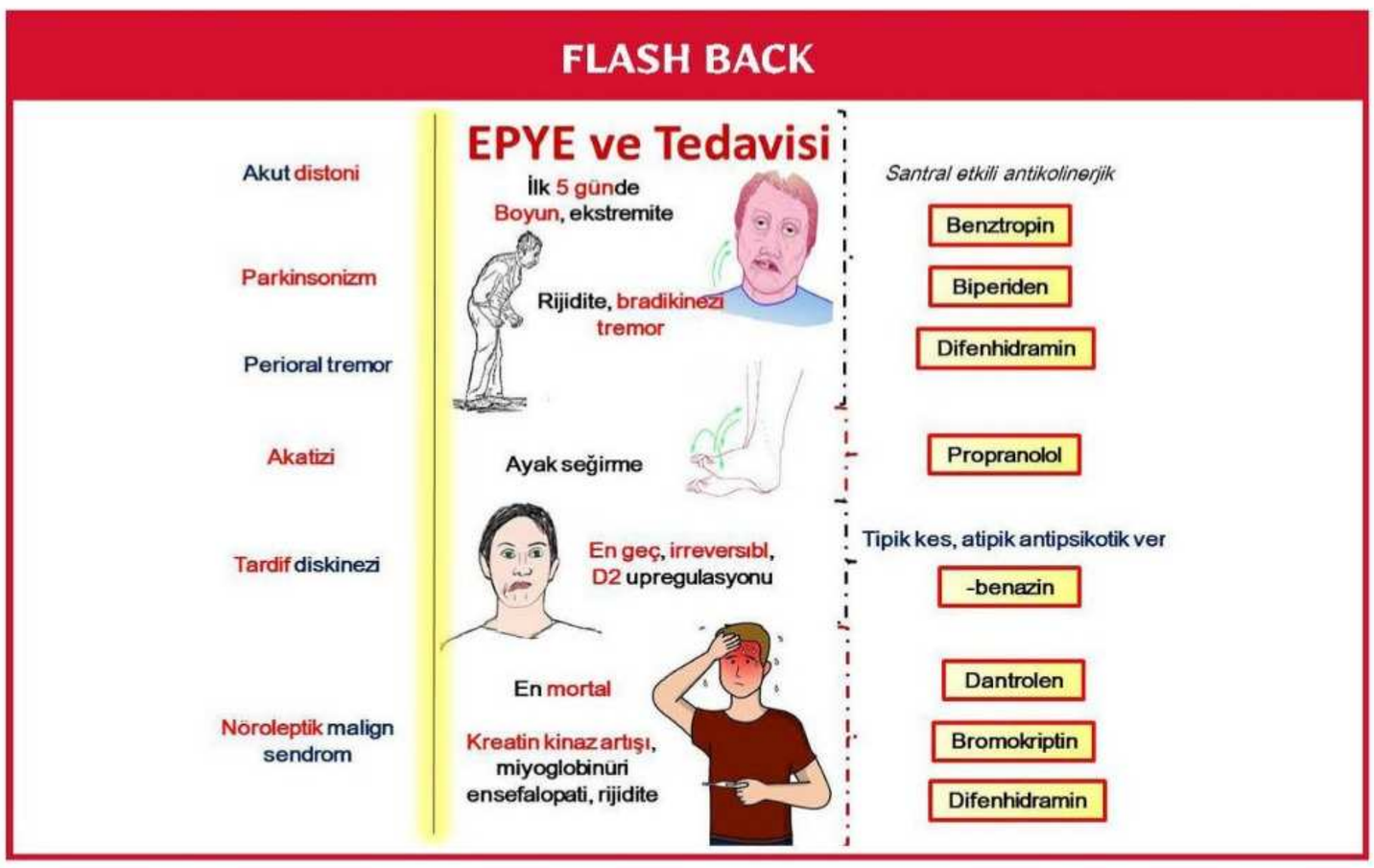
A) Ketiapin
B) Olanzapin
C) Aripiprazol
D) Klozapin
E) Klopromazin

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.)

FLASH BACK



Histamin H_1 antagonizması	Alfa-1 antagonizması	Muskarinik M_1 antagonizması
• Sedasyon • Kilo alımı	• Ortostatik hipotansiyon • Anejakülasyon • Sedasyon	• Akomodasyon zorluğu • Midriyazis • Ağız kuruluğu • İdrar yapma güçlüğü • Konstipasyon • Toksik konfüzyon • Taşikardi
• Klorpromazin / Tioridazin • Klozapin / Ketiapin	• Klorpromazin / Tioridazin • Risperidon / Klozapin	• Klozapin (En fazla) • Tioridazin

Temel Bilimler 100. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 246

Antipsikotiklerin Endokrin Etkileri	
Yan etki	İlaç
Prolaktin artışı	**Paliperidon / Risperidon / Sülpirid / Amisülpirid / Haloperidol**
Prokonvülzan etki	**Klozapin / Olanzapin / Klorpromazin**
Kilo alımı / Hiperlipidemi / Hiperglisemi etki fazla	**Klozapin = Olanzapin > Klorpromazin**
Kilo alımı / Hiperlipidemi / Hiperglisemi etki az	**Molindon ≥ Aripiprazol / Haloperidol**
• ADH, GH, CRH ve insülin azalır, MSH artar.	

İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

248

Temel Bilimler 100. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 248

Aripiprazol

- Beyindeki **D_2, 5-HT_{1A}** ve D_3 reseptörlerinin **parsiyel agonistidir.**
- **Ekstrapiramidal** yan etkileri **çok azdır**. Antidepresan etkileri de vardır.
- Sedatif etkisi azdır. **Konvülzan değildir.**
- Haloperidol gibi kan basıncı üzerine etkisi **zayıftır.**
- **Kusma** oluşturan tek antipsikotiktir.
- **Brekspiprazol'ün** D_2 parsiyel agonist aktivitesi aripiprazolden düşük, 5-HT1A parsiyel agonist aktivitesi aripiprazolden yüksektir. Bu nedenle breksipiprazol, depresyon tedavisinde etkilidir.

Ketiapin

- **En kısa** etkili atipik antipsikotiktir. Hipnotik etkisinden dolayı insomnia tedavisinde kullanılır.
- **Uzun QT** risk artışı yapar.

Olanzapin

- **Belirgin kilo alımına neden olur.** Metabolik sendromlu olgularda kullanılmamalıdır.

Paliperidon / Risperidon

- **Antidopaminerjik etkileri fazla** olduğu için **ekstrapiramidal yan etkilere** neden olabilirler.

İloperidon

- Güçlü derecede **alfa adrenerjik reseptör blokajı** oluşturur.

Cariprazin

- **D_3** reseptörlerinin **parsiyel agonistidir.** Negatif semptomlara karşı çok etkilidir.

Sertindol

- **Uzun QT** yapabilir.

Asenapin

- **5-HT_{2A} blokajını en güçlü yapan** antipsikotiktir ve güçlü antihistaminik etkinliği vardır.
- **Oral kullanılmaz**, karaciğerde ileri derecede presistemik eliminasyona uğrar.
- **Biyoyararlanımı en düşük** antipsikotiktir. **Sublingual** kullanılır.

Lumataperon

- 5-HT_{2A} reseptörlerini antagonize eder.
- Dopamin fosfoproteinleri, D_1 ve D_2 reseptörlerini modüle eder.
- Antidopaminerjik etkisi yoktur.

DİĞERLERİ

Pimavanserin

- **5-HT_{2A} invers (ters) agonistidir.** Dopamin reseptörlerini bloke edici etkisi yoktur.
- Tardif diskinezi, akut distonik reaksiyon gibi EPYE'lere ve prolaktin artışına neden olmaz.
- **Parkinson tedavisi gören hastalarda gelişen psikoz tedavisinde** kullanılan **atipik antipsikotik** ilaçtır.

Amoksapin

- Bir **antidepresandır.** Aynı zamanda **antipsikotik etkisi** de vardır.
- Bu nedenle **şizoafektif bozuklukta** kullanılır.

Sarkoserin

- Glisin transporter-1 inhibitörü olan antipsikotiktir.
- Glutamaterjik agonisttir.

Tiotiksen / Klorprotiksen

- Esas etkilerini D_1 reseptörlerini bloke ederek oluştururlar.

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 101

101. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI) olan ilaçlarla etkileşime girmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Tigesiklin
B) Linezolid
C) Daptomisin
D) Teikoplanin
E) Vankomisin

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.)

STREPTOGRAMİNLER (Kinopristin – Dalfopristin, İntravenöz)

- **Kinopristin ve dalfopristin** sırasıyla streptogramin B ve streptogramin A'nın 30:70 oranında **kombinasyonuyla oluşur.**
- **Makrolid benzeri etki ile 50S** ribozomal RNA'ya bağlanarak protein sentezini baskılar.
- **CYP3A4 enzim inhibisyonu yaparlar.**
- Eliminasyonları fekal yolla oluşur. **Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmezler.**

Etki Spektrumu

- Kombinasyonu birçok bakteriye karşı bakterisid etkilidir.
- Diğer antibiyotiklere dirençli **gram (+) bakterilerin** tedavisinde kullanılırlar.
  - **Metisiline rezistan Staphylococcus aureus (MRSA)**
  - Streptococcus pneumoniae
  - Vankomisine dirençli Enterococcus faecium
  - **Enterococcus faecalis'e etkisizdirler.**

Yan Etkiler

- Artralji-miyalji sendromu
- Enjeksiyon bölgesinde ağrı
- QT uzaması

OKSAZOLİDİNONLAR (Linezolid / Tedizolid)

- Linezolid oral ve intravenöz kullanılır.
- **Lipofilik, oral biyoyararlanımı % 100'dür. Safra** ile atılır. **Santrale yüksek** oranda geçer.
- **50S ribozomal RNA nın 23S P** parçasına bağlanarak fMEt-tRNA ribozomal kompleks oluşumunu (başlangıç kompleksi) ve protein sentezini engeller.
- Mikrozomal enzimleri inhibe etmez ve indüklemez. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmez.

Etki Spektrumu

- **Gram pozitiflere etkilidir.** Streptokok enfeksiyonları dışında bakteriyostatik etkilidir.
  - **Metisiline rezistan Staphylococcus aureus (MRSA)**
  - **Vankomisine dirençli Staphylococcus aureus (VRSA)**
  - Vankomisine dirençli Enterococcus faecium
  - Listeria monocytogenes (Ampisilin + gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol de kullanılabilir)
  - Çoklu ilaca dirençli tüberküloz tedavisi

Tedizolid:

Klinik Bilimler 101. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 347

Yan Etkiler

- **Linezolid non-selektif MAO inhibitörüdür.**
- **SSRI** grubu ile birlikte kullanılırsa **serotonin sendromu, peynir** gibi **tiramin** içeren gıdalarla birlikte kullanılırsa **tiramin reaksiyonu** (hipertansif kriz) oluşturur.
- **Miyelosüpresyon / Anemi / Trombositopeni** (En sık görülen yan etki)
- **Optik nörit /** Periferik nöropati / Laktik asidoz

İLGİLİ NOTLAR

ÖSYM, bu soruyu **bizim notlarımızdan** hazırlamış olabilir mi???

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,
Sempatomimetik	Ajitasyon, psikoz deliryum	Hipertansiyon, taşikardi, hipertermi	Dilate	Normal veya artmış	Diafo		
Serotonin sendromu	Ajitasyon, konfüzyon, koma	Hipertermi, taşikardi, hipertansiyon veya hipotansiyon (otonomik instabilite)	Dilate	Artmış	Diaforetik	Nöromüsküle hipereksitabilite, klonus hiperrefleksi (alt ekstremite > üst ekstremite)	Selektif serotonon re-uptake 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.

Klinik Bilimler 101. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 420

Linezolid'in aynı SSRI'lar gibi serotonin sendromuna neden olduğunu yazmışız

Soruyu çözmek için gerekli kritik bilgiyi daha ne kadar net verebilirdik ki :)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102. Tokat'ın bir köyünde yaşayan ve başka bir hastalığı olmayan 33 yaşındaki kadın hasta 3 gün önce başlayan ateş, baş ağrısı, hâlsizlik, bulantı ve kusma şikâyetleriyle başvuruyor. Hastanın öyküsünden çiftçilik ve hayvancılık ile uğraştığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde ateş 38,4 °C, gözlerde kızarıklık, bacaklarda ve oral mukozada peteşiyel döküntüler saptanıyor. Diğer sistem muayeneleri normal olan hastanın kan tetkiklerinde; lökosit sayısı 2.900/mm^3, trombosit 70.000/mm^3, AST 280 U/L, ALT 186 U/L, CK 1.200 U/L, LDH 860 U/L ve protrombin zamanı 20 saniye saptanıyor.
Bu hastada kan örneğinden etkene yönelik tanı için aşağıdakilerden hangisinin ilk olarak yapılması en uygundur?

A) Sitomegalovirus IgM ve/veya DNA PCR testi
B) Epstein-Barr virüs IgM ve/veya DNA PCR testi
C) Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu IgM ve/veya RNA PCR testi
D) Parvovirus B19 IgM ve/veya DNA PCR testi
E) Borrelia burgdorferi IgM ve/veya PCR testi

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 102. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 538

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ:

Etken:
- Bunyaviridae ailesi içinde yer alan, zarflı, negatif polariteli bir Nairovirüs'tür.
- Virüsün vektörleri, *Ixodidae* ailesindeki ***Hyalomma*** cinsi sert kenelerdir.
- Virüsün insanlara bulaşı:
  - **Kenelerin ısırması (en sık)**
  - Enfekte yabani veya evcil **hayvanların ya da insanların kan ve lenfası** ile parenteral temas
  - Viremik **hasta kanının transfüzyonu** ya da kontamine enjektör batması

Klinik Özellikler:
- Temaslıların ancak %20-50'sinde belirgin hastalık tablosu gelişebilir.
- Kuluçka süresi; kene ısırması ile bulaşta 1-3 gün; hasta sekresyonlarına temas ile 5-6 gündür.
- Hastalık yüksek ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve yaygın miyalji ile başlar. Hastalığın ağır formunda, bu başlangıç tablosunun ardından **kanamalı dönem** başlar. **Akut ikterik hepatit, koagülopati, yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK), peteşiyal cilt döküntüleri, hematüri ve ciddi visseral kanamalar** görülür.
- Olgularda **lökopeni** ve **ağır trombositopeni** dikkat çekici düzeydedir.
- Ölüm, kanamalar ve ciddi böbrek, akciğer ve karaciğer yetmezliğindendir.

Tanı:
- Hasta kanında ve doku örneklerinde **RT-PCR** ile viral RNA aranarak tanıya varılabilir.
- Virüse ait antijenler EIA ile saptanabilir.

Tedavi:
- Özgün bir antiviral tedavisi yoktur. **Ribavirin** önerilmektedir.
- Trombosit süspansiyonu tedavisi yaşam kurtarıcı olabilir.
- Damarsal yapıyı da bozduğu için olguların %10-50'si kaybedilir.

HANTAVİRÜS ENFEKSİYONU:

Etken:
- Tipik bir bunyavirüstür.
- **Renal sendromlu hemorajik ateş** (HFRS) ve **pulmoner sendroma** yol açar.

Patogenez:
- Kemirici sekresyonları veya aerosollerle bulaşır.
- Viremiden sonra **immün kompleksler** ortaya çıkar ve kapiller permeabilite artışına, multisistemik tutuluma yol açar.
- Hastalık, viral enfeksiyon ile başlar, immün kompleks hastalığı özelliklerine bürünür.

Klinik Özellikler:
- Bufissür ödem ve masif proteinüri ile **akut böbrek yetmezliği** görülebilir.
- Yüksek ateş, pulmoner ödem ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile özel bir **pulmoner sendrom** da tanımlanmıştır.
- Ciddi olgularda hemorajiler gelişir.

Tedavi:
- Ribavirin etkili olabilir.

KUDUZ:
- İlgili bölüme bakınız.

SITMA:

Etken:
- İnsan sıtması etkenleri:
  - *Plasmodium vivax* (Dünya ve T.C.'deki en sık sıtma etkenidir.)
  - *Plasmodium ovale*
  - *Plasmodium malariae*
  - *Plasmodium falciparum* (En ağır sıtma etkenidir.)
  - *Plasmodium knowlesi* (Maymunların sıtma etkenidir; insanda da enfeksiyon yapabilir.)

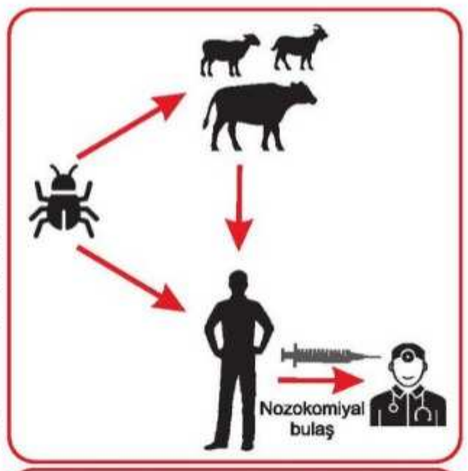
SITMA BULAŞI
- ✓ **Dişi anofelden bulaş:** Sporozoit
- ✓ **Kan transfüzyonu sonucu insan-insan bulaşı:** Merozoit (Hepatik şizogoni yoktur.)

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 102. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 286

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

- Etken **Bunyavirüs** ailesinden **Nairovirüs'**tür.
- Vektör **kenelerdir (Hyalomma cinsi).**
- Negatif iplikli RNA virüsü olmakla birlike, artropodlarda bulaştığı için burada anlatılmıştır.
- Endemik bölgede kene teması dışında **viremik hayvanların kan** ve **dokuları** da bulaştırıcıdır**.** Bu bölgelerde hayvanların kan, sekresyon ve dokuları ile temas sırasında eldiven, önlük kullanılmalıdır. **İğne batması** ve **kan sıçraması** ile sağlık çalışanlarına bulaşabilir. Bariyer önlemleri (eldiven, maske, göz koruyucu) etkilidir.
- Klinikte **ateş**, deri ve diğer organlarda **kanamalar, lökopeni (<4.000), trombositopeni (<150.000)** en önemli bulgulardır. **Şuur bozukluğu** mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

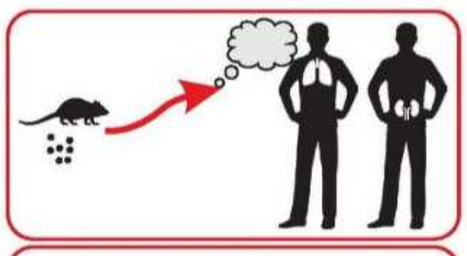


Kırım Kongo kanamalı ateşi

- **Kene ısırığı ile gelen hastalarda** kene bir an önce parçalanmadan, patlatılmadan çıkarılmalıdır. Sonra deri sabunlu su, **antiseptik** ile silinmelidir.
- Tedavide **ribavirin** verilir. En önemli tedavi yaklaşımı **plazmaferez** ve **kan ürünlerinin** verilmesidir. Maruziyet sonrası sağlık çalışanına ribavirin etkisizdir.
- **Kene tutunması** ile gelen hastalarda **10 gün, iğne batması** durumunda **14 gün** geçtikten sonra hastalık ortaya çıkmaz.

HANTAVİRÜS

- Hantavirüsler **fare dışkısı**yla atılan virüsü içeren partiküllerin solunmasıyla bulaşırlar. İnsanda iki tür enfeksiyona neden olurlar.
- **Hantavirüs nefropatisi** (renal sendromla seyreden hemorajik ateş). Hastalar trombositopeni, kanamalar ve DIC'le kaybedilir.
- Hantavirüs pulmoner sendromu (Sin nombre virüs). Hastalar akciğer ödemi ile kaybedilir.
- Tedavide **ribavirin** kullanılır.


Hantavirüs enfeksiyonu

ARENAVİRÜSLER

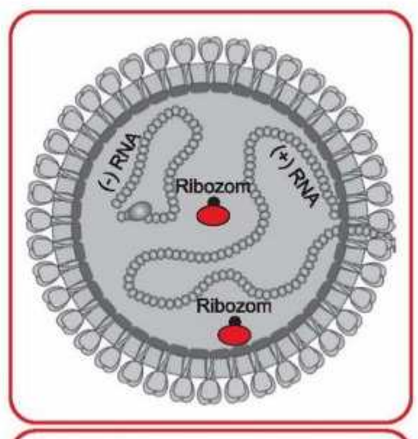
- Tek iplikli iki parçalı **segmenter RNA** virüsleridir.
- Genomu biri negatif polariteli, diğeri ambisens (hem negatif hem pozitif polariteli) olmak üzere iki adet tek sarmal çembersi RNA'dan oluşan zarflı virüslerdir.
- Arenavirüslerin **kum (arena) şeklinde** işlevsel olmayan **ribozomları** vardır.

Lenfositer koryomenenjit virüsü (LCMV)

- **Ev farelerinin** idrarı ve dışkısı ile kontamine olmuş su ve yiyeceklerden bulaşır.
- Grip benzeri tablo ve **meningoensefalit** yapar.
- Tedavisi yoktur, kendiliğinden iyileşir.

Lassa ateşi virüs

- **Kemirgenlerin idrarı** ile kontamine olmuş su ve yiyeceklerden bulaşır.
- **Ağır hemorajik ateşe** neden olur.
- LCMV den farklı olarak **insandan insana** özellikle sağlık personeline -**nozokomiyal**-bulaşabilir.
- % 10-50 oranında mortal seyreder.
- **Ribavirin** verilir.



Arenavirüsler

- Arenavirüs enfeksiyonu tanısı serolojik ve RT-PCR ile koyulur.
- Virüs izolasyonunda LCMV için seviye 3, Lassa ateşi seviye 4 **biyogüvenlik kabinleri** kullanılmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103. İki gün önce sağ bacağından köpek tarafından ısırıldığı öğrenilen; yüksek ateş, taşikardi ve genel durum bozukluğu olan 35 yaşındaki erkek hasta sepsis tanısı ile acil servise kabul ediliyor. Hastanın öyküsünden immün trombositopenik purpura (ITP) nedeniyle splenektomi geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde ateş 39,1 °C ve nabız 112/dakika ölçülüyor; sağ bacak ve ayakta purpura fulminans ve gangren olduğu görülüyor.
Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisinin bu hastadaki sepsis tablosuna neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Eikenella corrodens
B) Neisseria meningitidis
C) Capnocytophaga canimorsus
D) Pasteurella multocida
E) Staphylococcus aureus

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 103. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 528

ISIRIK ENFEKSİYONLARI:

- Sık görülen ve/veya önemli özellikleri olan ısırık enfeksiyonları Tablo-41'de sıralanmıştır.

Tablo-41: Isırık enfeksiyonları

Bakteriyel ısırık enfeksiyonları:
- ✓ *Pasteurella multocida* enfeksiyonları
- ✓ *Capnocytophaga canimorsus* enfeksiyonları
- ✓ *Eikenelle corrodens* enfeksiyonları
- ✓ *Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus* enfeksiyonları
- ✓ *Aeromonas hydrophila* enfeksiyonu

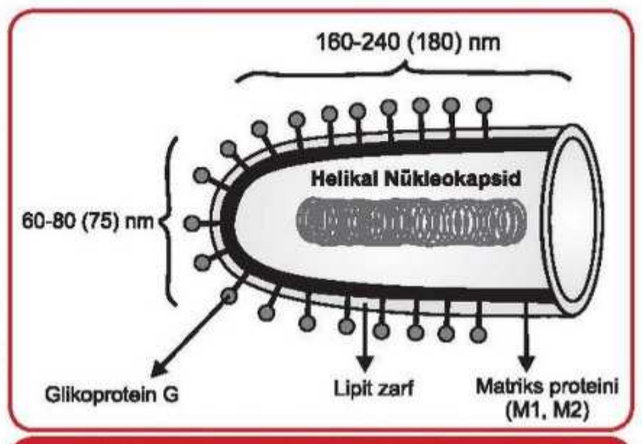
Viral ısırık enfeksiyonu:
- ✓ Kuduz

Bakteriyel Isırık Enfeksiyonları:

- ***Pasteurella multocida* enfeksiyonları:** Gram negatif, aerop/fakültatif anaerop bir kokobasildir. Köpek, kedi gibi evcil hayvanların ağız florasında yer alır. Hayvanların insanları ısırması ile insanlara bulaşır. **Yara enfeksiyonlarına, sellülit, lenfadenit ve apselere** yol açar. Hayvan sekresyonlarının inhalasyonu ile üst solunum yolu enfeksiyonları, KOAH'lılarda pnömoni ve akciğer apseleri gelişebilir. Tedavide ilk seçenek **amoksisilin – klavulanik asittir**.
- ***Capnocytophaga canimorsus* enfeksiyonları:** Fakültatif anaerop, gram negatif basildir. Kedi-köpek oral florasında yer alır. Isırık ve tırmalama ile insanlara bulaşır. Sellülit, gangren, bakteriyemi, sepsis, menenjit ve endokarditlere neden olur. Tedavisinde **amoksisilin – klavulanik asit**, florokinolonlar veya klindamisin kullanılır.
- ***Eikenelle corrodens* enfeksiyonları:** İnsanın normal oral florasında bulunan gram negatif, fakültatif anaerop, küçük bir basildir. **İnsan ve hayvan ısırıklarının** ve yumruklaşma sonucu elde gelişen inatçı ve ciddi **ezilme enfeksiyonlarının** önemli bir etkenidir. Yaralanma veya ısırılmadan sonraki hafta içinde, yavaş bir seyir ile gelişmeye başlar. İnatçı bir enfeksiyon sergiler. Enfeksiyon, genellikle diğer ağız içi bakteriler ve özellikle de streptokoklarla mikst haldedir. HABCEK grubuna dahil edilen, nadir bir doğal kapak endokarditi etkenidir. **Metronidazol, sefazolin, ko-trimoksazol ve klindamisine** dirençlidir. Tedavide amoksisilin – klavülanik asit kullanılmalıdır. Makrolidler, tetrasiklinler ve florokinolonlar diğer alternatiflerdir.
- ***Streptobacillus moniliformis* ve *Spirillum minus* enfeksiyonları:**
  - ***Streptobacillus moniliformis***, fakültatif anaerop, çok şekillilik (basil, kok, kokobasil) özelliği gösteren bir bakteridir. Doğada, fare oral florasında bulunur. Farelerin insanları ısırması ile meydana gelen **fare ısırığı hastalığının** iki etkeninden biridir; **kontamine süt ve su nedenli** sistemik hastalığına **Haverhill hastalığı** adı verilir.
  - ***Spirillum minus* (*minor*)**, fare ısırığı hastalığının diğer etkenidir; **Sodoku hastalığı** olarak anılır. Aerop bir basildir. Sentetik besiyerlerinde üretilemez. Karanlık alan mikroskopisi ile tanısı koyulur.
  - İki hastalık tablosunda da sistemik ve lokal belirtiler ısırılmayı izleyen 10. günden sonra başlar. Yüksek ateş, kas ağrıları, ısırık yerinde kırmızı-kahverengi şişlik, sonra şişlikte irinleşme ve ülserasyon ile birlikte bölgesel LAP, lenfadenit ve lenfanjit gelişir. Sodoku birçok kereler tekrarlayabilir. *Streptobacillus moniliformis* nedenli hastalıkta diğerlerine ek olarak poliartralji ve **ekstremite artritleri** de görülür.
  - Profilaktik amaçla üç gün amoksisilin-klavülanik asit verilir. İki bakteriye bağlı enfeksiyonlarda da ilk seçilecek ilaç **penisilin** türevleridir. **Tetrasiklinler** diğer seçenektir.
- ***Aeromonas hydrophila* enfeksiyonu:** Dış ortama ve klora dirençli, gram negatif bir basildir. Kontamine suların içilmesi ile insanlara bulaşır. Sulu, cerahatsiz, kansız; bazen de dizanteriform ishallere yol açabilir. **Sülüklerin bağırsak sisteminde** bulunan bir bakteridir. Tıbbi amaçlı sülük uygulanan **cilt bölgelerinde yara enfeksiyonlarına** ve bakteriyemilere neden olabilir. Karaciğer hastalarında; sepsis, nekrotizan fasiit, üriner sistem ve meninks enfeksiyonlarına yol açabilir. Genellikle penisilinlere dirençlidir. Tedavisinde tetrasiklinler, sülfonamitler, ko-trimoksazol veya siprofloksasin kullanılır.

Viral Isırık Enfeksiyonu:

- **Kuduz:**
  - Etkeni, Rhabdoviridae ailesi içerisinde yer alan, zarflı, negatif polariteli bir RNA virüsüdür. Zarftaki 10 nm'lik glikoprotein çıkıntılar (gpG), konak hücreye yapışma elemanlarıdır (Şekil-42).
  - Kuduz, klasik bir zoonozdur. Virüs, **memeli hayvanlar ve insanlarda** enfeksiyon oluşturur. Özellikle **kurt, tilki, çakal, rakun, kokarca ve yarasa** gibi vahşi hayvanlar virüse oldukça duyarlıdırlar. Kedi, köpek ve sığır gibi evcil hayvanlarda da hastalığa yol açar. Ülkemizde görülen evcil hayvan kuduzunda, hastalığın bulaşmasından sorumlu hayvan **köpeklerdir** (%90). Temas sonucunda insanlara bulaştırırlar. **Tavşan, fare, sincap** ve **sıçan gibi kemiriciler** ise bulaş için risk oluşturmazlar. **Kuşlar** ve **sürüngenler** rezervuar/vektör olamaz.



Şekil-42: Mermi şekilli helikal nükleokapsidli kuduz virüsü

  - Kuduz, akut, enfeksiyöz, dönüşümsüz bir **ensefalittir**. Hayvanda tükürüğün hastalığı bulaştıracak hale gelme süresi, **3-8 gündür (%80'inde 3 gün)**. Hayvan ısırdıktan sonra **10 gün** yaşamışsa, daha sonra kuduz nedeniyle ölse de, ısırma anında henüz salyada virüs saçılımı başlamadığı için, virüsü bulaştırma riski yoktur. Kuduz bir hayvan tarafından ısırılma sonucunda kuduz gelişmesi riski %30-40, tırmalama yoluyla ise <%1'dir.
    - ☑ **Yarasalar** hastalanmaksızın virüsü aylarca tükürük, salya ve idrarlarında bulundurabilir. Mağara gibi kapalı ortamlara **enfekte aerosollerini salarak** insanlara bulaştırırlar.
    - ☑ Enfekte insan organ ve dokularının (ör. kornea, damar) **transplantasyonu** ile de bulaşır.

İLGİLİ NOTLAR

HACEK grubu (Kültür negatif endokardit etkenleri)

Haemophilus parainfluenzae
Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus **(*)**
Cardiobacterium hominis
Eikenella corrodens (insan ısırığı ve yumruk yarası etkeni)
Kingella kingae (< 4 yaşta septik artrit etkeni)

Bazı kaynaklar, Bartonella quintanayı HACEK'e grubuna HA(B)CEK olarak eklemiştir.

Zorlukla üretildiklerinden **kültür negatif endokarditlere** neden olurlar. **İntravenöz ilaç bağımlıları hariç en sık gram negatif endokardit etkenleridir;** doğal kapak endokarditlerinin %5-10'undan sorumludurlar.
(*)Eski ismi: Actinobacillus (Kan kültürü şişelerinin yüzeylerine yapışarak üremesi önemlidir.)

Tedavi

- Seftriakson ile tedavi edilir.

FARE ISIRIĞI HASTALIĞI

Streptobacillus moniliformis

- Gram negatif, kültürlerde üretilebilen bir çomaktır. Haverhill humması, eritema artriticum adıyla da anılır.

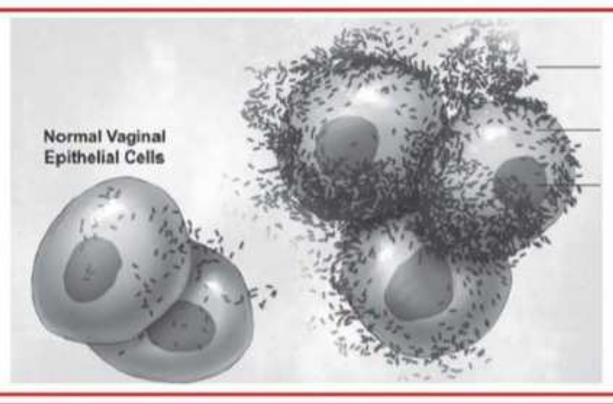
Klinik Bilimler 103. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 116

CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS

- Gram (-) ince basil morfolojisindedir.
- **Kapnofil** olarak ürer.
- **Köpek ısırıkları** ile bulaşabilirse de normal ağız florasında da bulunabilir.
- Asıl önemi **splenektomili** hastalarda **köpek ısırması** sonrası **ağır sepsisler** oluşturabilmesidir.

GARDNERELLA VAGINALIS

- En sık bakteriyel vajinozis etkeni ***Gardnerella vajinalis***'tir. Normal vajinal florada bulunabildikleri gibi, çok artarak **Bacteroides** türleri, **Mobiluncus** türleri, Veillonella türleri ve **peptostreptokoklar** gibi **anaerop** bakteriler ile iş birliği yapar ve **bakteriyel vajinoza** neden olur. Eşlik eden anaeroplar kötü kokudan sorumludur.
- Bakteriyel vajinozların tanısında **Amsel kriterleri** kullanılır. Aşağıdaki dört kriterden üçünün varlığında tanı konulur.
- **Clue cell varlığı (**bakterilerle kaplanmış, sınırları seçilemeyen, birbirine yapışmış vajen epitel hücreleri, hayalet hücre, ip ucu hücresi, anahtar hücre, hedef hücre de denilir)
- **Vajen pH'sının >4,5 olması** (laktobasiller kaybolduğu için)
- **Whiff testi pozitifliği** (vajinal sekresyona %10 KOH damlatıldığında, bol miktarda bulunan amin nedeniyle balık kokusu oluşması)
- **Vajinal akıntı** (kötü kokulu, yapışkan, kirli beyaz, süt gibi homojen)
- Bunlar içinde **en güvenilir kriter Clue hücrerinin** varlığıdır.
- Gardnerella vaginalis normal **florada** bulunduğu için tanıda **kültürün tanı değeri yoktur.**
- Tedavide en çok tercih edilen ilaç **metronidazoldür. Eş tedavisi gerekmez.**
- **Gram pozitif** hücre duvarına sahip olsa da hücre duvarı çok ince olduğu için **Gram negatif** veya **labil boyanan**, hareketsiz, katalaz ve oksidaz negatif kokobasillerdir.



Gardnerella vaginalis /Clue cell

Hemoglobinopatiler

- ✓ **Akut dalak sekestrasyon krizleri, orak hücre hastalığı** veya **orak beta talasemisi** olan çocuklarda yaşamı tehdit eden bozukluklardır. Bu durumda, **dalakta vazooklüzyon** ve eritrosit sekestrasyonuna bağlı olarak hemoglobin seviyesinde hızlı bir düşüş olur. Bu, yaşamı tehdit eden **hipovolemik şoka yol açabilir** ve birden fazla kan nakli gerektirebilir. Progresif enfarktüs, otosplenektomiye neden olur. **Genellikle yaşamın erken döneminde hipertrofiye uğrayan dalak tipik olarak yetişkinlikte atrofiye uğrar,** ancak splenomegali bazı hastalarda devam edebilir.
- ✓ Splenektomi genellikle sonraki atakları önlemek için **ilk ataktan sonra endikedir.**
- ✓ Orak hücreli anemili hastalarda dalak apseleri de görülebilir.
- ✓ **Tarihsel olarak, Hodgkin lenfomalı hastalarda** uygun tedaviyi belirlemek için gereken olan **patolojik evreleme bilgilerini sağlamak amacı ile, splenektomiyi** içeren bir evreleme laparotomisi uygulanmış olup, bugün çok büyük oranda geçmişte kalmıştır.

Dalak tümörleri

- ✓ **Dalağın primer tümörleri,** vasküler neoplazmların tipik olarak benign veya malign varyantlarıdır. Dalağın en yaygın primer tümörleri, çoğu vinil klorür veya toryum dioksit gibi çeşitli çevresel ve mesleki maruziyetlerle bağlantılı olan **anijyosarkomlardır (Schwartz).**
- ✓ **Lenfoma dalağı tutan en yaygın tümördür (Sabiston).**
- ✓ Hemanjiyomlar başka nedenlerle çıkarılan dalaklarda sık görülen tümörlerdir.
- ✓ Metastatik dalak neoplazmları nadirdir. **Akciğer karsinomu dalağa en sık metastaz yapan tümördür;** ancak kolorektal kanserler, over kanserleri ve melanom da dalağa metastaz yapabilir.

SPLENEKTOMİ

- 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.

Klinik Bilimler 103. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 447

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 ve köpek ısırığından sonra gelişen Capnocytophaga canimorsus'tur.
- ✓ Splenektomi sonrasında sepsis gelişme riskini belirleyen en önemli faktörler; hastanın yaşı ve splenektomi nedenidir.
- ✓ 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.**

Biz susalım referans konuşsun..

Klinik bulgular iki ana nedene bağlıdır.

1) **Kronik hemolitik anemi:** Eritropoetik kapasite 6-20 kat artmıştır. Eritrosit yaşam süresi belirgin azalmıştır, ortalama 10-20 gündür.

2) **Vazooklüzyon:** Oraklaşan eritrositle kan damarlarını tıkayarak o bölgenin beslenmesini engeller.

Tanısal Özellikler

- Anemi, retikülositoz, sarılık
- Tekrarlayıcı iskelet-kas ve karın ağrısı epizodları
- Hemoglobin elektroforezinde HbS, HbF de artış, HbS > HbA
- Erken çocukluk döneminde splenomegali, yaşla otosplenektomi
- Bakteriel sepsis riskinde artış

Homozigot orak hücreli aneminin semptomları 1 yaşına kadar belirginleşmez. Bunun nedeni beta zinciri içermeyen HbF'in infantta fazla miktarda bulunmasıdır. Postnatal dönemde HbF'in giderek azalması HbS oranının artmasına ve semptomların giderek belirginleşmesine neden olur. *İntravasküler oraklaşma 6-8 haftadan itibaren başlar, ancak semptomların belirginleşmesi 5-6 aydan sonra başlar.

Klinik Bulgular

Ateş: Çok acil durum göstergesidir. Splenik infarktlar sonucu immün fonksiyonlar bozuktur ve özellikle kapsüllü bakteri

Klinik Bilimler 103. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 516

Splenektomili hastalarda da bakteriyeminin en sık nedeni Str. Pneumonia iken, malaria, babesiosis ve köpek ısırması ile geçen captocytophaga riskleri de artmıştır. SS Homozigot hastalarda astım görülme riski artmıştır. Astımı olanlarda ağrılı krizler, stroke, ağrılı göğüs sendromu riski de daha yüksektir.

Krizler

- **Aplastik kriz:** Viral bir infeksiyonu (**Parvo virüs B19**) takiben oluşur. **Retikülositopeni** vardır. Bu epizod 10-14 gün içinde kendiliğinden düzelir.
- **Vazo-okluzif krizler (ağrılı kriz, iskelet-kas sistemi krizleri):** En sık görülen krizlerdir. 5 yaş altında en sık ilk bulgudur. Bilateraldir. Küçük çocuklarda infeksiyon, dehidratasyon, asidoz ve soğuk ağrılı krizi başlatabilir. Aşırı hidrasyon, astım hastalığı ağrılı krizlere neden olabilir. Ağrılı krizler çeşitli fazlarda belirtilen ağrı şiddeti ile belirtilir. Ağrının başlayıp artması ile en şiddetli olduğunda geldiği dönem Faz 5'dir ve sonra gittikçe şiddeti azalır (Faz 6,7,8 rezolüsyon fazlarıdır)
  - **Daktilitis (el-ayak sendromu)**

    5 yaş altı çocuklarda başlangıç bulgusu olan daktilit'e (el-ayak sendromu) neden olabilir. Daktilit tablosunda her iki elde belirgin şişlik hiperemi ve ağrı vardır. Çocukta astım bulunması veya HbF düzeyinin düşük olması, soğuk, aşırı yüzme aktivitesi ağrılı krizler için risk oluşturur.
  - **Pulmoner kriz (akut göğüs sendromu),** Yağ emboli sendromu, bakteriyel-viral-parvovirüs vb enfeksiyonlar, aşırı hidrasyon akut göğüs sendromuna, akciğer infarktüsüne (pnömoniden ayırt edilemez) neden olabilir.
  - **Abdominal kriz (akut karın sendromu)**
  - **MSS tutulumu (stroke)** : Sessiz infarkt olasılığı % 35, belirgin inme olasılığı % 11.
  - **Priapizm (ağrılı ereksiyon);** Puberte sonrası sıktır. Ağrılı istemsiz penil ereksiyon olur.
- **Sekestrasyon krizi:** Sadece küçük yaştaki hastalarda ve aniden görülür. fazla miktarda kan hızlı bir şekilde karaciğer veya dalakta göllenir. Dalak massif boyutlara ulaşır, hemoglobin 3 g'ın altına düşer, hızla dolaşım kollapsı gelişir. Eğer hasta derhal hidrate edilmez ve kan transfüzyonu yapılmaz ise hızla ölümle sonuçlanabilir. Ancak hidrasyon ve transfüzyon sekestre olan kanın tekrar dolaşıma katılmasını sağlar, bu kısa sürede ortaya çıkan kriz orak hücre anemisinde 2. sıklıkta ölüm nedenidir.
- **Hiperhemolitik kriz:** Nadir görülen bu durum homozigot orak hücre anemisi olan bir kişide aynı zamanda G6PD eksikliğinin olması durumunda oksidan bir ilaca maruz kaldığında veya infeksiyonların seyri sırasında görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104. Elli dokuz yaşındaki kadın hasta eforla belirginleşen nefes darlığı ve kuru öksürük şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden, şikâyetlerinin yaklaşık 3-4 aydır mevcut olduğu ve son bir aydır belirginleştiği; hastanın ev hanımı olduğu, hiç sigara içmediği, bilinen ek hastalığı veya ilaç kullanımı olmadığı öğreniliyor. Evinde son altı aydır muhabbet kuşu beslediğini, bunun dışında bir maruziyeti veya teması olmadığını ifade ediyor. Bilgisayarlı akciğer tomografisinde, bilateral üst zonlarda difüz buzlu cam opasiteleri ve sentrilobuler nodüller izleniyor. Periferik kan laboratuvar değerlerinin normal olduğu tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sarkoidoz
B) Kronik eozinofilik pnömoni
C) Respiratuvar bronşiyolitle ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
D) Hipersensitivite pnömonisi
E) Alerjik bronkopulmoner aspergilloz

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.)

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS (IPF)

- Nedeni bilinmeyen (İdiyopatik) interstisyel pnömoninin **en sık** görülen şeklidir. **Orta ve ileri yaş erkek hastalarında görülür. Sigara içenlerde** daha sık görülür. Fibrozisi açıklayacak bağ dokusu hastalığı, çevresel faktör ya da ilaç kullanımı yoktur.
- **Klinik:** İlerleyici dispne ve öksürük tipiktir. Fizik muayenede inspiryum sonu raller duyulur. HRCT' de **Bazallerde tutulum karakteristiktir**. Bazallerde retiküler opasiteler, traksiyon bronşiektazi ile birlikte **balpeteği** görüntüsünün olduğu heterojen bir tutulum **(Usual intestisyel pnömoni=UİP paterni)** Solunum fonksiyon testlerinde **restriktif patern** vardır. Egzersizle şiddetlenen hipoksi eşlik eden önemli bir klinik bulgudur.
- **Histopatoloji:** Biyopside; bal peteği bölgeleri, fibrozis, minimal inflamatuar hücreler, kollajen birikimi ve normal akciğer alanlarını içeren yamasal heterojen değişiklikler izlenir. **(Usual intestisyel pnömoni=UİP paterni).**
- **Tedavi:**
  - **Pirfenidon**, TGF-beta'yı inhibe ederek antifibrotik etki gösteren bir ilaçtır. Mortaliteyi azaltır.
  - Bir tirozin kinaz inhibitörü olan **nintedanib** de tedavide kullanılan diğer ajandır. Hastalığın progresyonunu yavaşlatır.
  - Patogenezde gastroözofagiyal reflüye bağlı mikroaspirasyonlar suçlandığı için **reflü tedavisi** ile semptomatik iyileşme görülür.
  - Her ne kadar yararı gösterilememiş olsa da akut alevlenme döneminde **steroid** kullanılabilir.
  - **Warfarin tedavisi** bu hastalarda hastaneye yatışları ve mortaliteyi arttırır.

Non-spesifik interstisyel pnömoni, İPF gibi akciğer bazal tutulumu yapan bir interstisyel akciğer hastalığıdır. **Diğer tüm özellikleri İPF'nin tam tersidir**. (Orta-ileri yaş kadında görülür. Sigara öyküsü yoktur. Fibrzisin nedeni belli olup genelde bağ dokusu hastalıklarına bağlıdır, Klinik ve tedavi yanıtı iyidir. En önemlisi **HRCT ve biyopside homojen tutulum** (Sadece fibrozis) vardır.)

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.

Klinik Bilimler 104. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 262

antijenler kuş proteinleri,düşük molekül ağırlıklı kimyasallardır (Difenilmetan, 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 pnömonisi türleri

	Antijen	Kaynak
Çiftçi akciğeri	Termofilik aktinomices, funguslar	Tahıl, küflü, saman
Bagassozis	Termofilik aktinomices	Şeker kamışı
Peynir yıkayıcısı akciğeri	Penicillium casei; Aspergillus clavitus	Peynir
Kuş bakıcısı akciğeri	Kuş kökenli antijenler	Kuşların tüyleri, sıvıları

- **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 ya da bazı çiftçi akciğeri türlerinde görülür Hem klinik hemde radyolojik olarak idiyopatik pulmoner fibrozise benzerdir

İLGİLİ NOTLAR

Akciğer bulguları ile gelen, sigara içmediği vurgulanan ve kuş antijenlerine maruz kalan bir hastada öncelikle hipersensitivite pnömonisi düşünülmelidir. Hipersensitivite pnömonisi aslında allerjenlere bağlı gelişen bir meslek hastalığıdır. Kuş antijenlerine maruziyet kuş satıcılarında olduğu gibi kuş beslenyenlerde de görülebilir.

Kuş bakıcısı olması çiftçi akciğeri yani hipersensitivite pnömonisini düşündürmektedir.

Klinik Bilimler 104. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 114

Hipersensitivite Pnömonileri

- Aşırı duyarlılık reaksiyonudur. İnhalasyonla alınan organik antijenlere verilen yanıttır. Bronşiyal astıma benzer ama reaksiyon bronşta değil alveolde bulunur. Bu nedenle **allerjik alveolit** olarakta adlandırılır.
- Bronkoalveoler lavajda proinflamatuvar kemokinler, artmış CD 4 ve CD 8 T lenfositler saptanır. Çoğu hastada serumda etkene karşı antikorlar bulunur. Damar duvarında kompleman ve immunoglobulinler görülebilir. Histopatolojide lenfosit, plazma hücresi ve makrofajlardan zengin **(eozinofiller nadir)** interstisyel pnömoni ve non-nekrotizan granülomlar görülür.
- Meslek hastalığı olarak ortaya çıkabilir. **Akut reaksiyon** şeklinde başlyabilir, antijene maruz kalmayı takiben 4-8 saat içinde ateş, öksürük, dispne ve yapısal şikayetler gelişir.
- T hücre aracılı granülomatöz inflamasyon nedeniyle **tip IV hipersensitivite** kabul edilir. Ancak Rubin patolojide bu hastalık tip I, III, IV hipersensitivite olarak geçmektedir.

Sürfaktan fonksiyon Bozuklukları

- Sürfaktan trafiğini veya sekresyonunu sağlayan genler bozuktur.
  - **ATP-binding cassette protein member 3 (ABCA3):** Sürfaktan disfonksiyonlarında **en sık** mutasyona uğrayan gendir. ABCA3'teki mutasyonlar, genellikle yaşamın ilk birkaç ayında hızla ilerleyen solunum yetmezliği ve ardından ölümle sonuçlanan, otozomal resesif bir hastalıktır. Daha az sıklıkla, daha büyük çocuklarda ve kronik interstisyel akciğer hastalığı olan yetişkinlerde de görülebilir. Tip 2 pnömositlerde **elektron dens sürfaktan lamellerin** görülmesi karakteristiktir.
  - **Surfaktan protein C:** Sürfaktan disfonksiyonlarında 2. sık gen mutasyonudur. Bir kısmı OD, bir kısmı sporadiktir.
  - **Surfaktan protein B:** En az mutasyonu gösterilen gendir. Doğumdan sonra hızla gelişen akciğer yetmezliği ve ölümle karakterizedir.

Sigara ile İlişkili Akciğer Hastalıkları

Sigara ile ilişkili hastalıklar obstrüktif (amfizem, kronik bronşit) ve restriktif (deskuamatif interstisyel pnömoni ve respiratuvar bronşiyolit) olabilir. İdiyopatik pulmoner fibrozisli kişilerin çoğu sigara içse de, sigaranın bu hastalıktaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca akciğer kanseri yaptığı da unutulmamalıdır.

VASKÜLER AKCİĞER HASTALIKLARI

DİFFÜZ PULMONER HEMORAJİ SENDROMLARI

- Akciğerde kanamanın bir komplikasyonu da interstisyel ve vasküler akciğer hastalığı oluşturmasıdır. Üç ayrı tablo izlenir:

Goodpasture Sendromu

- Kresentik glomerülonefrit oluşumu ve hemorajik interstisyel pnömoni bir aradadır. Böbrek ve akciğer lezyonları, glomerül ve pulmoner **bazal membranlara** karşı gelişen antikorların sonucudur.
- 20'li yaşlarda başlar. Çoğunda benign bir klinik söz konusu olup, respiratuvar semptomlar, hemoptizi, bilateral radyografik infiltrasyon saptanır. Plazmaferez ve immünsüpresif tedavi ile tablo çok düzelir. Ağır renal hastalıkta, bireyler transplant adayıdırlar.

İdiopatik Pulmoner Hemosiderozis

- Goodpasture'a göre daha küçük yaşlarda ve çocuklarda izlenen nadir bir hastalıktır. Bulguları **her açıdan Goodpasture'a benzer; ancak otoantikorlar yoktur**. Spontan remisyon ya da progressif gidiş izlenebilir.

Vaskülitlere Eşlik Eden Hemorajiler

- Skleroderma, SLE, Wegener granülomatozisi ve mikroskobik polianjitis nedendir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 105

105. Otuz beş yaşındaki kadın hasta altı aydır süren nefes darlığı şikâyetiyle başvuruyor. Öyküsünden sigara içmediği öğreniliyor. Fizik muayenesinde akciğer sesleri normal olarak duyuluyor. Akciğer grafisinde hiperinflasyon bulguları saptanan hastanın solunum fonksiyon testi obstrüktif olarak yorumlanıyor. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde, solda plevral sıvı ve bilateral ince duvarlı kistler ve batın tomografisinde sağ böbrekte anjiyomiyolipom görülüyor. Torasentezde plevra sıvısının süt görünümünde olduğu saptanıyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz
B) Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
C) Kriptojenik organize pnömoni
D) Sistemik sarkoidoz
E) Lenfositik interstisyel pnömoni

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.)

- **Kitle,** çapı 3 cm'den büyük lezyonlardır. **En sık neden malign tümörler**dir. Primer veya metastatik olabilir. Kitlelerden **biyopsi** alınmalıdır.
- **Kavite,** akciğer parankimindeki kitlenin nekroz ile içindeki materyalin azalması ile oluşan, içi hava ile dolu, 3 mm'den daha kalın duvarla çevrili yuvarlak yapıdır. **En sık tüberküloz**da görülür. Diğer nedenleri; mantar hastalıkları, gram negatif pnömoniler, Wegener granülomatozu, romatoid artrit, ve özellikle **skuamöz hücreli karsinom**dur. Kavite mikroorganizmalar ile enfekte olursa **apseye ilerleyebilir.**



- **Akciğerde kistik lezyonların** sık nedenleri arasında; lenfanjiyomiyomatozis,

Klinik Bilimler 105. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 240

Pulmoner Lenfanjiyomiyomatozis

Sıklıkla premenopozal kadınları etkileyen nadir bir patolojidir. Rekürren pnömotoraks, amfizem ya da şilöz plevral effüzyon olduğunda şüphelenilmelidir. Astım ve KOAH ile sıklıkla karışır. Hamilelikte akselere olur, ooferektomi sonrası kaybolur. Bir genetik bozukluk olan tubero sklerozisi olanlarda yaygın görülür. HRCT' de normal akciğer dokusu ile çevrili ince duvarlı kistler gözlenir.

- **Atelektazi,** bir veya daha fazla segment ya da lobun volüm kaybı nedeniyle kollabe olmasıdır. Alveoler gazın kaybolması ile karakterizedir. Radyolojik olarak **opasite artışı** ile birliktedir. **Tipleri;**
  - ✓ **Obstrüksiyon (Rezorpsiyon) atelektazisi,** hava yollarının **intrensek tıkanmasına** (Mukus tıkaçları, bronş kanserleri, yabancı cisim) veya hava yollarına **eksternal basıya** (lenf adenopati, kitleler) bağlı olarak havanın distal hava yollarına ulaşamaması nedeniyle oluşur. **Retraktil konsalidasyona** neden olarak grafide opasifikasyon artışı şeklinde görülür. Obstrüktif atelektazide hava yolu tıkanıklığını kesinleştirmek ve patolojiyi belirlemek için **bronkoskopi yapılmalıdır.**
  - ✓ **Kompresyon (Relaksasyon) atelektazisi,** akciğer parankimine dıştan bası nedeniyle gelişir. En sık neden **plevral effüzyon**dur. Erişkinlerde plevral effüzyonun en sık nedeni **kalp yetmezliği**dir. Diğer nedenler kist, apse, pnömotorakstır.
  - ✓ **Yuvarlak atelektazi,** plevral kalınlaşmanın neden olduğu parankime uzanan invajinasyonlar nedeniyle oluşur. Özellikle **asbest ilişkili plevral hastalıklarda** karakteristiktir.
  - ✓ **Kontraksiyon atelektazisi,** fibrozis sonucu çekilmeye bağlı meydana gelen volüm kaybıdır. **En sık** neden **tüberküloz**dur. Tek irreversible atelektazi tipidir.
  - ✓ **Obstrüksiyon atelektazisinde radyolojik bulgular:**
    - Lob veya segmente uyan bölgede opasite şeklinde izlenir.
    - Mediasten ve fissür lezyon tarafına yer değiştirir.
    - Aynı taraf diyafragması yükselir.
    - Kosta aralıkları daralır.



Üst lob obstrüksiyon atelektazisi

Kontraksiyon atelektazisi irreversibldır.

- **Saydamlık artışı:** Akciğer alanlarının havalı, koyu görülmesidir.
  - ✓ **Tek taraflı saydamlık artışı yapan nedenler:** Pnömotoraks, büller, pulmoner emboli, Macleod sendromu
  - ✓ **İki taraflı saydamlık artışı yapan nedenler: Amfizem**, astım, pulmoner venooklüzif hastalık, konjenital kalp hastalıkları
- **Diffüz akciğer tutulumu:** Akciğer hastalıklarını radyolojik olarak direkt alveolar ve interstisyel olarak ayırmak zordur. Çünkü tutulan akciğer kompartmanı ile histopatolojik ilişiki zayıftır. Bu nedenle ayırıcı tanı için öncelikle pulmoner opasite (dansite artışı) değerlendirilmelidir.

  Pulmoner opasiteler; **Çapı >1 cm ise büyük opasite, çapı <1cm küçük opasite** olarak tanımlanır.

İLGİLİ NOTLAR

Genç kadınlarda yaygın kistik lezyonlar, sigara içmeseler de amfizem ve plevral efüzyonun eşlik ettiği tekrarlayan pnömotoraks lenfanjiyomiyomatozisi düşündürmelidir. Tüberoskleroza eşlik edebilir. Daha önce tekrarlayan pnömotoraks üzerinden sorulmuştu. Bu kez genç kadın yaygın kistik lezyonlar vurgusu ile doğru cevaba ulaşılacaktır. Referansımız açık, vurgularımız nettir.

Renal Onkositom

- Onkositom **eozinofilik,** bol **mitokondri** içeren tümördür.
- Toplayıcı kanalların **interkalat hücre**lerinden köken alır. Makroskobide **bronz-kahverengi** görülür. 1/3 vakada **santralde**

Klinik Bilimler 105. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 249

Anjiyomiyolipom

- Böbrek kapsülü ve korteksinde yerleşebilen ve sarı rengi, nodüler kitle yapma eğilimi nedeniyle renal hücreli karsinomla karıştırılabilen tümöral lezyondur.
- **Tuberoskleroz** ile çok sık birliktelik gösterir.
- **Spontan kanayabilir.**

MALIGN TÜMÖRLER

- **Böbreğin en sık malign tümörü renal hücreli karsinomdur**. Daha sonra Wilm's tümörü ve pelvis tümörleri gelir.

Böbrek Hücreli Karsinoma (Hipernefroma)

- **Risk faktörleri:** İleri yaş, erkek, **sigara içimi (en önemli faktör),** obezite (özellikle kadınlarda), hipertansiyon, karşılanmamış östrojen tedavisi, asbest, petrol ürünü ve ağır metal maruziyeti, kronik böbrek yetmezliği, diyalize bağlı kist, tüberoskleroz, Von Hippel-Lindau sendromu. Renal hücreli kanser genellikle sporadiktir. Ancak bazı sendromlara eşlik edebilir:
  - **Von Hippel-Lindau sendromu:** VHL hastalarının %50-65'inde renal kistler, bilateral ve multipl renal hücreli karsinomlar oluşur. VHL gen mutasyonu sporadik kanserlere de neden olabilir.
  - **Herediter leiyomiyomatozis ve renal hücreli karsinom kompleksi: FH (fumarat hidrataz) gen mutasyonu vardır.** OD geçer. Leiyomiyom ve agresif papiller kanser birlikteliğidir.
  - **Herediter papiller karsinom:** OD geçer. **MET mutasyonu vardır.**
  - OD geçer. **FLCN mutasyonu** (follikülini kodlar) vardır. **Deri, akciğer** ve **böbrek tümörleri** eşlik eder.
- **Subtipleri:**
  - **Şeffaf hücreli tip:**
    - **En sık görülen subtipidir. Genellikle sporadik** olarak ortaya çıkar ve **genellikle tek odaklı**dır. Ancak Von Hippel-Lindau sendromuna da eşlik edebilir.
    - VHL gen delesyonu **HIF-1'de** uyarılmayı artırarak **VEGF** artışına neden olur.
    - **En sık proksimal tüp epitelinden köken alır. 3p delesyonu** görülür.
    - Makroskobide gri-beyaz-parlak sarı görülürler.
  - **Papiller böbrek hücreli karsinom:**
    - **Bilateral ve multipl odaklı** olan subtipidir.
    - **Diyalize bağlı gelişen kistler**den bu tipte renal hücreli kanser gelişir. 3 p delesyonu içermez.
    - **Trizomi 7, 17 ve erkeklerde Y kromozom kaybı olabilir. MET onkogeni (+)'tir**. Bu onkogen hepatosit growth faktörü kodlar.
    - **Robins'e göre distal, Rubin'e göre proksimal tübüllerden köken alır. Psammoma cisimleri** görülebilir.
    - Makroskobide hemorajik ve kistik görünüm hakimdir.

      - Sporadik papiller karsinomda trizomi 7, trizomi 17, kromozom Y kaybı ve MET aktivasyonu görülür.
      - Herediter papiller karsinomda trizomi 7 ve MET aktivasyonu görülür.
      - Sporadik ve ailesel şeffaf hücreli karsinomda kromozom 3 delesyonu ve VHL mutasyonu görülür.

  - **Kromofob hücreli karsinom:**
    - **İnterkalat hücre**lerden köken alır. **Perinükleer halo**ya sahip soluk **eozinofilik** hücreler vardır. **Onkositom ile karışır**.
    - Diğer tiplere göre az görülür ama **çok iyi prognozludur**. **Hipodiploidi** tipiktir.

Bronşial Karsinoid

- Karsinoid tümör santral veya periferik yerleşebilir.
- **60 yaş** civarında izlenirler ve tüm akciğer tümörlerinin %1-5'ini oluştururlar. E/K oranı 1'dir. **(Bronş mukozasındaki Kulchitsky hücrelerinden kaynaklanır).**
- Karsinoid tümörler iyi diferansiye bir malignitedir. En malign ucu küçük hücreli akciğer karsinomu olarak bilinen nöroendokrin tümörler grubunun en benign üyesidir. **Sıklıkla rezektabl ve küratiftirler.**
- Sigara kullanımı ile ilişkisi bilinmez
- **Tipik-atipik olabilir.** Atipik olanlar 10'luk büyütmede 2-10 arası mitoz ve nekroz içerirken, tipik olanlar daha az mitoz içerir ve nekroz görülmez. **Atipik olanlar p53 mutasyonu, bax, bcl-2 anomalileri içerirler.**
- Makroskobide lümene parmak gibi polipoid büyüyen kitle saptanır. Çoğu ana bronşlardan ortaya çıkarken periferik olanlar peribronşiyal dokuya çıkarlar ve **yaka düğme** lezyonunu oluştururlar.
- İmmünhistokimyasal olarak **serotonin, NSE, kromogranin, sinaptofizin, bombesin, kalsitonin pozitiftir.**
- Asemptomatik olgular sıklıkla rastlantısal yakalanır. Karsinoid sendrom nadiren gelişir.
- **Klinikte** öksürük, hemoptizi, tıkanmaya sekonder atelektazi, bronşektazi görülebilir.

Karsinoid Tümör

İnsan vücudunda karsinoid tümörler en sık jejunum-ileumda gözlenirler. Ancak akciğer karsinoidleri nadir olmalarına rağmen karsinoid sendroma neden olabilirler.

Karsinoid sendromun oluşumunda **serotonin** en aktif moleküldür, ilk geçiş etkisi ile karaciğerde hızlı yıkıldığı için sindirim sistemi kaynaklı karsinoid tümörlerde karsinoid sendromun ortaya çıkması nadirdir.

Appendiks ve rektum karsinoidleri sıklıkla çok düşük maligniteli tümörlerdir, buna karşı mide, pankreas, ince bağırsak ve akciğer karsinoidlerinde prognoz kötü olabilir.

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**

Klinik Bilimler 105. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 123

- **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.

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, akciğerde superior sulkusa yerleşen tümördür.

Böbrekte anjiyomiyolipomun Tuberosklerozda olduğunu, orada da TSC gen mutasyonu olduğunu hatırlamışsınızdır sanırım:)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 106

106. Tipik göğüs ağrısı olan bir hastada akut miyokard enfarktüsü ve kararsız anjina pektoris ayrımında <u>en yararlı</u> belirteç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Troponin
B) Kreatin kinaz-MB bandı
C) Atriyal natriüretik peptid
D) C-reaktif protein
E) D-dimer

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

☑ AMİ'nın EKG lokalizasyonları ve tıkanan koroner arterler tabloda verilmiştir.

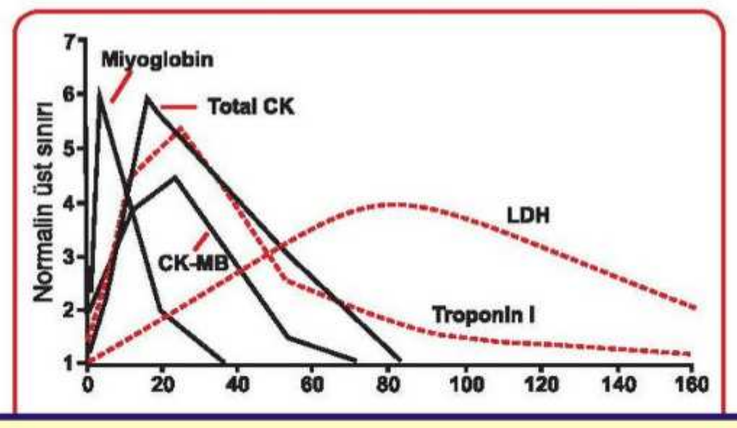
Miyokart infarktüsünün EKG lokalizasyonu

İnfarkt Alanı	Primer EKG Değişiklikleri Olan Derivasyonlar	Katılan Olası Damar*
İnferior	II, III, AVF	RCA
Septal	V1 - V2	LAD
Anterior	V1 - v6	LAD
Anteroseptal	V1 - V4	LAD
Yaygın anterior	I, AVL - V1 - V6	LAD
Lateral	I, AVL, V5 - V6	CIRC
Yüksek lateral	I, AVL	CIRC
Posterior†	Belirgin R. V1	RCA veya CIRC
Sağ ventrikül‡	Sağ ventrikül MI'da V3R-V4R derivasyonlarında ST elevasyonu olur, genellikle inferior MI ile birlikte görülür.	RCA

* Bu bir genellemedir ve birçok değişkeni vardır. † Genellikle inferior ve lateral infarktüsle ilişkili. ‡ Genellikle inferior infarktüsle ilişkili. RCA= Sağ koroner arter; LAD= Sol anterior inen koroner arter; CIRC = Sol sirkumfleks koroner arter

Akut Miyokart İnfarktüsünde Laboratuvar Bulguları

- **Kreatin kinaz (CPK):** İnfarktüsten **4 -6 saat** sonra yükselir. 48-72 saatte normale döner.
  - ✓ **CPK-MM:** İskelet kası
  - ✓ **CPK-MB:** Kalp kası
  - ✓ **CPK-BB:** Beyin ve böbrekte bulunur
- **Aspartat aminotransferaz (AST-SGOT):** **12 saat** sonra yükselir. 72-96 saatte normale döner.
- **Laktik asit dehidrogenaz (LDH):** **24 saat** sonra yükselir. 7 gün sonra normale döner.
  - ✓ **LDH1/LDH2 artışı:** Miyokart zedelenmesi lehine bir bulgudur.
  - ✓ **LDH1:** Daha çok kalpte
  - ✓ **LDH2:** Eritrositlerde, meninkslerde ve kaslarda
  - ✓ **LDH3:** Akciğerlerde
  - ✓ **LDH4:** Kaslarda ve karaciğerde
  - ✓ **LDH5:** Sadece karaciğerde bulunur
- **Troponinler:** Troponin T ve I'dır. Göğüs



Klinik Bilimler 106. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 195

Akut miyokart infarktüsünde en spesifik ve en sensitif **Troponin I'dır.**

MI'de, ilk yükselen marker miyoglobindir. Fakat miyoglobin enzim değildir.

- **Miyoglobin:** Günümüz pratiğinde **en hızlı yükselen** kardiyak markerdir (ilk 1 saatte). Sensitif olmasına karşın spesifik değildir.

Akut Miyokart Infarktüsünde Tedavi

☑ **Başlangıç 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.

Akut MI tanısında değişmez kriter troponin yüksekliğidir. Troponin yüksekliği Akut MI'yı unstabil anginadan kesin olarak ayırır.

Klinik Bilimler 106. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 192

Akut Miyokart İnfarktüsü Kriterleri

☑ **Akut miyokardiyal infarktüs** terimi, akut iskeminin klinik kanıtı ile birlikte olan akut miyokadiyal hasara, en az bir kere, üst referans limitinin 99. persantilinden daha yüksek kardiyak **troponin değerlerinde yükseliş ve /veya düşüşün eşlik etmesi** ve aşağıdakilerden en az birinin olması durumudur:

- İskemik semptomlar
- Yeni EKG değişiklikleri
- Yeni patolojik Q dalgası
- Canlı miyokart kaybının veya iskemik bir etiyoloji ile uyumlu yeni oluşan bölgesel duvar hareket bozukluğunun **görüntüleme ile kanıtı**
- Anjiyografi ya da otopside koroner damarda trombüs gösterilmesi (Tip 2 ve tip 3 MI için geçerli değil)

İnfartklı miyokart alanını kanlandıran arterde **akut aterotrombozun gösterilmesi** troponin yüksekliği olmasa da Tip 1 MI kriterini karşılar.

☑ **Ani kardiyak ölüm (Tip 3 MI)**

- Yeni iskemik **EKG değişiklikleri** ile birlikte iskemiyi düşündüren **semptomlar varken;** troponin için örnek alınmadan veya troponin yükselmeden gelişen ani **kardiyak ölüm.**

Koroner prosedür ilişkili MI (Tip 4a ve Tip 5 MI)	
PCI ilişkili MI	**By pass ilişkili MI**
PCI sonrası ≤48 içinde, • **Normal değerlere sahip** hastalarda troponinin üst referans limitinden **>5 kat** yüksek olması; • **İşlem öncesi troponin düzeyleri yüksek olanlarda** , troponin seviyesi stabil veya düşüşte seyrederken , >5 kat artış kriterleri ile beraber bazal değerinden >%20 değişiklik göstermesi	By pass sonrası ≤48 içinde, • **Normal değerlere sahip** hastalarda troponinin üst referans limitinden **>10 kat** yüksek olması; • **İşlem öncesi troponin düzeyleri yüksek olanlarda** , troponin seviyesi stabil veya düşüşte seyrederken , >10 kat artış kriterleri ile beraber bazal değerinden >%20 değişiklik göstermesi
Ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı ile	
• Yeni iskemik EKG değişiklikleri (Bu kriter sadece tip 4 a MI ile ilişkil) • Yeni patolojik Q dalga oluşumu • İskemik etiyoloji ile uyumlu şekilde canlı miyokart kaybının görüntüleme ile kanıtı • Koroner kan akımını kısıtlayıcı prosedürel bir komplikasyonu gösteren anjiografik bulgular (Koroner diseksiyon, majör bir epikardiyal arter veya greftin oklüzyonu, yan dalın tromboz ile oklüzyonu, kollateral akımın kesilmesi veya distal embolizasyon	

Tip 4 MI' ın diğer tipleri; Tip 4b MI, stent trombozu ile ilişkili, **Tip 4c MI,** stent restenozu ile ilişkilidir. Her ikisi de tip 1 MI kriterlerini karşılamalıdır.

Akut Miyokart İnfarktüsüs tipleri	
Tip I	Koroner arterde **akut aterotromboza bağlı tıkanıklık** nedeniyle gelişen miyokart hasarı
Tip II	Akut aterotromboz olmadan miyokardiyal oksijen talep ve sunumu arasındaki dengesizliğe bağlı gelişen miyokart hasarı
Tip III	İskemi semptomları ile birlikte yeni EKG değişikliği olan, ancak troponin yüksekliği gösterilemeyen **ani kardiyak ölüm**
Tip IVa	PCI ile ilişkili miyokart infarktüsü
Tip IVb	Stent trombozu ile ilişkili miyokart infarktüsü
Tip IVc	Stent restenozu ilişkili miyokart infarktüsü
Tip V	Koroner by pass ilişkili miyokart infarktüsü

Geçirilmiş ya da sessiz MI için tanı kriterleri

- İskemi dışı nedenler ekarte edildiğinde semptomlu ya da semptomsuz anormal Q dalgaları
- İskemik etiyolojiye uyumlu canlı miyokart kaybının görüntüleme ile kanıtı
- Eski bir MI' ya ait patolojik ya da anatomik bulgular

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 107

107. Yirmi sekiz yaşındaki erkek hasta göğüs ağrısı şikâyetiyle polikliniğe başvuruyor. Öyküsünden on beş gün önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. EKG'de anlamlı bir bulguya rastlanmıyor. Troponin ve BNP değerleri yüksek saptanan hastanın ekokardiyografisinde sol ventrikül duvar hareketleri difüz hipokinetik, EF %45 olarak değerlendiriliyor.
Bu hastada <u>en olası</u> ön tanı ve <u>en uygun</u> ileri tetkik aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Akut miyokard enfarktüsü – Koroner anjiyografi
B) Perikardit – Kardiyak BT
C) Enfektif endokardit - PET
D) Miyokardit – Kardiyak MRG
E) Pulmoner emboli – Transözofageal ekokardiyografi

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.)

Semptomatik kardiyomiyopatilerin prezentasyonları

	Dilate	Restriktif	Hipertrofik
Ejeksiyon fraksiyonu Normal > %55	Genellikle < %30 ciddi semptomda	Genellikle > %40-50	>%60
Sol ventrikül diyastolik çapı	≥ 60mm kronikse	<60 mm	Sıklıkla azalmış
Sol ventriküler duvar kalınlığı	Normal yada azalmış	Normal yada artmış	Belirgin artmış
Atriyum size	Artmış	Belirgin artmış ve her iki atriyum	Dolum basıncına bağlı artmış
Kapak yetersizliği	Anuler ve ventrikğler dilatasyona bağlı olarak my ve ty	Endokardiyumun tutulumuna bağlı olarak sıklıkla my ty	Kapak septum etkileşimine bağlı olarak MY
Sık ilk semptom	Egzersiz intoleransı	Egzersiz intoleransı, sıvı birikimi ve sağ kalp yetmezliği	Egzersiz intoleransı ve
Konjestif semptomlar	Sağ taraftan önce sol taraf semptomlar	Sağ dominant	Geç dönemlerde sol taraflı konjesyon
Aritmiler	Ventriküler taşikardi, Chagas Hastalığında ileti blokları, AF	AF sıklıkla, amiloidozda ileti blokları sık ama ventriküler aritmiler nadir	Ventriküler taşiaritmiler, AF

Sarkoidozun kardiyak tutulumu, hem dilate KMP hem de restriktif KMP şeklinde prezente olabilir.

AKUT MİYOKARDİT

GENEL BİLGİLER

Herhangi bir nedenle ortaya çıkan hasara bağlı olarak miyokardın inflamatuar patolojisidir. Miyokardit özellikle dış antijenlere (virüs, bakteri, parazit) ya da iç tetikleyicilere (otoimmünite) bağlı olarak gelişir.

☑ **Etiyoloji:**

Enfeksiyöz miyokarditin en sık nedeni virüslerdir. **Adenovirüs, enterovirüs (Coxsakivirüs) ve parvovirüs** en yaygın nedenler arasındadır. Diğer sık görülen viral etkenler, sitomegalovirüs, HIV, HCV ve herpes virüslerdir. Bakteriyel nedenler sıklıkla, **C. diphtheriae,** streptokoklar ve streptokok enfeksiyonuna bağlı romatizmal kardit görülür. Diğer baktariyel nedenler lyme karditi, whipple hastalığı ve tüberküloz sayılabilir. Non-infeksiyöz nedenler arasında ilaçlar, toksinler, sarkoidoz ve lupus sayılabilir. İlaçlar hipersensitivite reaksiyonuna yol açarak miyokardit

Klinik Bilimler 107. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 213

☑ **Klinik:**

Hastaların bir kısmı asemptomatik olup sadece anormal EKG ya da ekokardiyografi bulguları ile başvururlar. Göğüs ağrısı, kalp yetmezliği, aritmi ya da hemodinamik bozukluğa neden olabilir. Özellikle **akut viral miyokarditte** en sık semptom halsizliktir. **Sol kalp yetmezliği bulguları** (dispne) ön plandadır. Eşlik eden göğüs ağrısı tipik anjina şeklinde izlenir (EKG' de ST yükselmesi görülebilir). **Viral enfeksiyonun diğer bulguları** ateş, döküntü ve myalji kliniğe eşlik edebilir. Akut miyokardit klinik olarak akut miyokart infarktüsünü hem klinik hem de **enzim yüksekliği** olarak taklit edebilir.

☑ **Laboratuvar:**

- **EKG:** Nonspesifik ST-T değişikliği ve ST segment yükselmesi görülebilir.
- **Enzimler:** Miyokarttaki inflamatuar ortam nekroza yol açabileceği için CK, CK-MB, troponinler miyokart infarktüsünde olduğu gibi artar. Fakat burada enzimler Mİ'da olduğu gibi belli sürede pik yapıp düşmez. Uzun süreli yüksek kalabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda net bir şekilde vurguladığımız gibi, bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında sol kalp yetmezliği gelişmesi ve kardiyak enzim ve troponin yükselmesinde öncelikle miyokardit düşünülelidir.

Klinik Bilimler 107. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 214

☑ **Tanı:**

Miyokardit şüphesi olan olgularda tanı için **ilk yapılacak** ekokardiyografidir. Sıklıkla ventrikül dilatasyonu ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu saptanır. Miyokardiyal hasarı iskemik ve non-iskemik olarak ayırabilmesi nedeniyle miyokardit için **en önemli tanı yöntemi kardiyak MR'** dır.

Kesin tanı (altın standart) miyokart **biyopsisi** ile konur.

☑ **Tedavi:**

Kalp yetmezliğinin tedavisi ile birlikte hemodinamik bozukluğu olanlarda destek tedavisidir. İmmünsupresif tedavi akut miyokarditin tedavisinde önerilmemektedir (Non-viral nedenler varlığında verilebilir).

Miyokarditte en sensitif tanı yöntemi kardiyak MR'dır. İkinci en sensitif tanı yöntemi İndium 111 anti-miyozin sintigrafidir.

PERİKARD HASTALIKLARI

AKUT PERİKARDİTLER

☑ **Etiyoloji:**

- Gelişmiş ülkelerde en sık sebebi **idiyopatik** ya da **viral** olduğu düşünülür.
- Gelişmekte olan ülkelerde en sık nedeni **tüberküloz**dur.
- **Neoplastik** durumlar da sık nedenler arasındadır.
- **Sistemik hastalıklar:** Miyokart infarktüsü (erken ve geç Dressler sendromu), kronik böbrek yetmezliği, tümör, miksödem, travma, radyasyon, ailevi Akdeniz ateşi, sarkoidoz, kollajen doku hastalıkları, prokainamid, hidralazin, postperikardiektomi.

☑ **Klinik:**

- **Göğüs ağrısı:** En sık bulgudur. Retrosternaldir, omuzlardan boyuna doğru yayılır. Plöretik tipte batıcı vasıftadır. Derin nefes, hareket ve pozisyon değiştirme, egzersiz ve yutkunma ile şiddetleri artar. **Öne eğilmekle azalır**.
- En önemli **fizik muayene** bulgusu perikardial frotmandır.

☑ **Tanı:**

- **EKG:** Konkav ST yükselmesi (diffüz) vardır ve nonspesifiktir. V1 ve AVR'de ST çökmesi izlenir. PR dispersiyonu olabilir, atriyal aritmiler sıktır.

Akut perikardit EKG evreleri

Evre 1 : aVr ve V1 hariç yaygın ST elevasyonu
Evre 2 : ST segment normale döner, normla EKG
Evre 3 : T dalgası negatifleşir
Evre 4 : T dalgası normallerşir, normal EKG

- **EKO:** Perikardiyal effüzyon görülebilir.
- **Kesin tanı: Perikart biyopsisi**

Akut perikardit tanı kriterleri

4 kriterden en az 2'si olmalı

1- Göğüs ağnsı (keskin , plöretik, öne eğilmekle azalır)
2- Perikardiyal sürtünme sesi
3- EKG değişiklikleri (akut fazda yaygın ST elevasyonu veya PR depresyonu)
4- Perikardiyal effüzyon

Klinik Bilimler 107. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 274

ENFEKSİYÖZ MİYOKARDİT

- Çocuklarda en fazla miyokardit nedeni virüslerdir. En sık **Coxackie A ve B virüsleri** etkendir.
- Bundan başka **Adenovirüs**, Echovirüsler, kızamıkcık, influenza, su çiçeği, polio, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit virüsleri de neden olabilir. Özellikle çocuklarda multisistem inflamatuar sendrom **(MIS-C)** sırasında ve nadiren mRNA COVİD-19 aşılarından sonra olmak üzere COVID-19 enfeksiyonları miyokardit ile ilişkilendirilmiştir.
- **Mitral yetmezlik**le birlikte ise **konjesif kalp yetmezliği, kardiyomegali** görülebilir ve kapaklarda sekel kalabilir.
- **Erken tanı** ve **digitalizasyon** sekelsiz iyileşmeye yardımcı olur.
- Difteri miyokarditinde digital preparatları kullanılmamalıdır. Digoksinin toksik etkilerine sık rastlanır.

NONENFEKSİYÖZ MİYOKARDİT

- Romatizmal hastalıklardan SLE, dermatomiyozit gibi bağ doku hastalaıkları, Kawasaki, Takayasu, granülomatoz polianjtiker gibi vaskülitler, sarkoidoz ve ARA'da miyokard fonksiyon bozukluğu görülebilir.
- Endokrin hastalıklardan hipertiroidi ve hipotiroidide miyokard fonksiyonları bozulur. Hipertiroidide taşikardi, vazodilatasyon, artmış nabız basıncı görülürken, hipotiroidide perikardiyal efüzyon bradikardi, EKG'de düşük voltaj, sol aks sapması ve uzamış QRS süresi dikkati çeker.
- Friedreich ataksisi, progressif musküler distrofi, histoplazmozis gibi nadir hastalıklarda kalp kası etkilenebilir ve miyokard bozuklukları görülebilir.
- İyatrojenik: Kemoterapötikler, göğüse uygulanan radyasyon
- Glikojen depo hastalığı Tip II (Pompe hastalığı) miyokard patolojisi önde gelen bulgudur.
- Kawasaki hastalığı; koroner damarlarda anevrizmatik dilatasyon ve miyokardite yol açar. Hastalığın 2-3 haftasında koroner arterler etkilenebilir. Ani infarktüs ve ölüme neden olabilir.

Klinik Bulgular

- Neden ne olursa olsun hemen tüm olgularda yorgunluk, halsizlik, taşikardi (ateşle orantısız, daha yüksek), dispne, takipne, aritimi, ekstrasistol, kardiyomegali, kalp yetmezliği varsa ona ait bulgular saptanır.

Laboratuvar

- EKG'de QRS voltaj düşüklüğü, nonspesifik ST değişiklikleri, PR uzaması, QT uzaması görüleblir.
- TELE'de kardiyomegali görülebilir.
- **EKOKARDİYOGRAFİ (en yardımcı testtir):** Sol atrium ve sol ventrikül disfonksiyonu vardır.
- Lökositoz (bazen lökopeni), sedimentasyon yüksekliği, CPK-MB, SGOT, SGPT, LDH yükselmiştir.
- **Troponin düzeyi** diğer kalp enzimlerine göre daha duyarlıdır. Pro-BNP yükselebilir.
- **Radyonüklid tarama** (galyum-67, teknesyum 99 m) miyokarditin karakteristik bulgusu olan inflamatuvar ve nekrotik değişiklikleri gösterebilir.
- **Endomiyokardiyal biyopsi** tanıda **en değerli** yöntemdir.

Tedavi

- **Destekleyici tedavi uygulanır. Kalp yetmezliği varsa** diüretik **ve** digital **kullanılır.**

KARDİYOMİYOPATİLER (KMP)

- Temelinde sistemik, koroner, konjenital, valvüler herhangi bir hastalık olmaksızın kalp kasının primer olarak tutulduğu hastalıktır. Anatomik ve fonksiyonel olarak 3 tipe ayrılırlar:
  1- Dilate KMP
  2- Hipertrofik KMP
  3- Restriktif KMP
- **Daha az olarak sol ventriküler noncompaction KMP, endokardiyal fibroelastozisi ve aritimojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) de çocuklarda görülebilir.**

Soruda miyokardit demek için kritik olan
Üst solunum yolu enfeksiyonu, troponin ve pro bnp yüksekliği
sol ventrikül fonksiyon bozukluğu gibi en kritik bulguları vermişiz
Net bir şekilde soruyu yaptırmaya yetiyor

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 108

108.Aşağıdakilerden hangisinin kalp yetersizliğinin fizik muayene bulgularından biri olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Taşikardi
B) Akciğerlerde rallerin duyulması
C) Kalp apeks vurusunun sağa kayması
D) Karaciğerde büyüme
E) Pulsus alternans

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.)

KALP YETMEZLİĞİNDE KLİNİK

☑ **Sol Kalp Yetmezliği Semptomları: (Pulmoner konjesyon semptomları)**

- **Efor dispnesi: İlk** ve **en sık** semptomdur.
- Dispne
- Ortopne
- **Paroksismal nokturnal dispne: En spesifik** semptomdur.

Klinik Bilimler 108. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 176

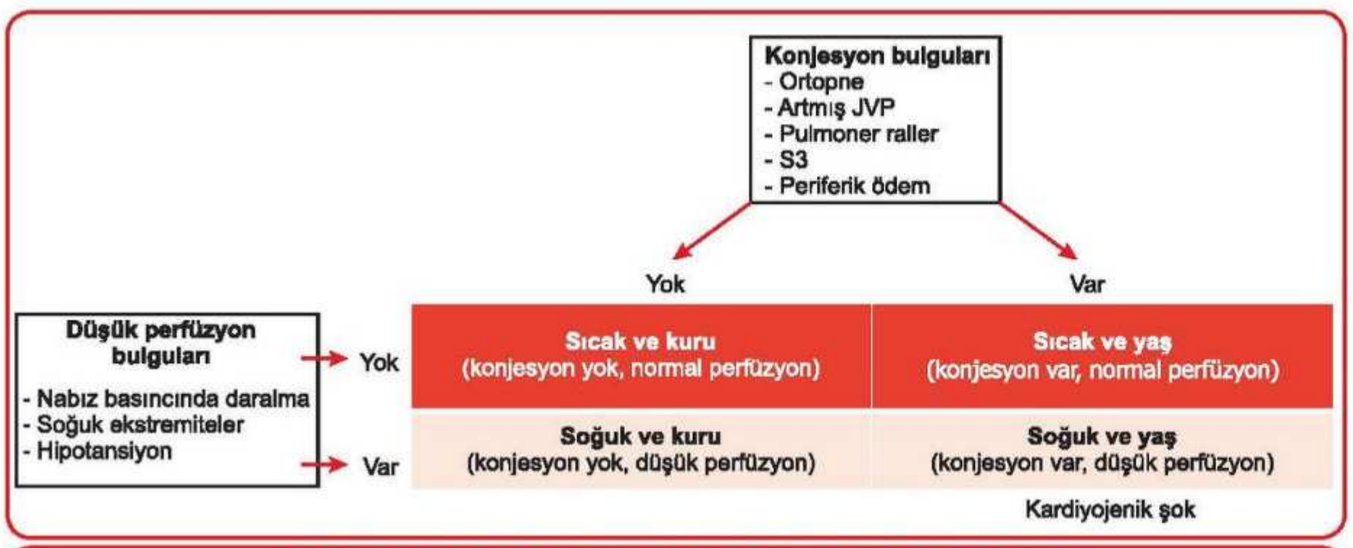
☑ **Sol Kalp Yetmezliğinde Fizik Muayene:**

- Akciğerde dinlemekle **bazalde krepitan raller** duyulur.
- Sol ventriküldeki büyümeye bağlı olarak, apeks vurusu sola ve aşağıya kayar.
- **S3 (en sık)** ve **S4** birlikte duyulabilir. Buna **"sumasyon galo"** denilmektedir.
- Sempatik aktivasyona bağlı **sinüs taşikardisi** beklenir.
- Nabız tipi **pulsus alternans**tır.
- Cheyne-stokes solunum görülür.

☑ **Sağ Kalp Yetmezliğinin Bulguları: (Sistemik konjesyon bulguları)**

- Baş-boyun muayenesinde **venöz dolgunluk** saptanır.
- Sağ atriyum gerisinde göllenen kana bağlı **hepatomegali** gelişir. Karaciğerin kenarı keskindir ve palpasyonda ağrılıdır.
- Batında **transuda karakterinde asit** gelişir.
- Alt ekstremitelerde **bilateral gode bırakan ödem** gelişir.
- Bağırsak duvarı ödemine bağlı **malabsorbsiyon sendromu** meydana gelebilir. **Protein kaybettiren enteropati**nin **en önemli** nedeni kalp yetmezliğidir.

☑ Kalp yetmezliğinin diğer semptomları: Halsizlik, yorgunluk, noktüri, çabuk yorulma, baş dönmesi, senkop, Cheyne-Stokes solunumu, periferik siyanoz ve kardiyak kaşeksi görülebilir.



Kalp yetmezliğinde perfüzyon ve konjesyona göre sınıflandırma

Volüm fazlalılığını (Konjesyonu) tespit etmede kesin yöntem **juguler venöz basınç ölçümü**dür. Artmış juguler venöz basınç, artmış sol kalp basınçlarını göstermede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Sağ üst kadrana basınç uygulayarak yapılan **hepatojugüler reflü testi** sensitiviteyi ve spesifiteyi daha da arttırır.

İLGİLİ NOTLAR

Sorudaki bütün seçenekleri noktasına kadar vermişiz. Yanlış olana dikkat edin; sol kalp yetmezliğinde sol ventrikül genişleyeceği için apikal vuru laterale (Yani sola) yer değiştirir.

Etyolojik Nedenlerin Yaşlara Göre Dağılımı

- **Fetüs: Ağır anemi** (**hemoliz,** fetal-maternal transfüzyon, çoğul gebelik, Parvovirüs B19), disritimiler (SVT, VT, AV tam blok), Ebstein anomalisi, miyokardit.
- **Prematüre bebekler: Volüm yükü ve PDA (pretermlerde en sık nedenler),** VSD, kor pulmonale (BPD), hipertansiyon, miyokardit, genetik kardiyomiyopati.
- **Term bebekler: Asfiktik kardiyomiyopati (term yenidoğanda ilk günlerde en sık neden),** AV malformasyon (galen veni, hepatik), sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonları (aort koarktasyonu, hipoplastik sol kalp sendromu), geniş şantlı hastalıklar (tek ventrikül, truncus arteriyozus), miyokardit, genetik kardiyomiyopati.
- **Süt - oyun çocuğu: Sol-sağ şantlı hastalıklar** (VSD), AV malformasyon, anormal çıkışlı sol koroner arter, genetik veya metabolik kardyomiyopati, akut hipertansiyon (HÜS), SVT, Kawasaki hastalığı, miyokardit.
- **Büyük çocuk-adolesan: ARA**, miyokardit, akut hipertansiyon (glomerülonefrit), tirotoksikoz, hemokromatozis, kanser tedavisi (radyasyon, doksorubisin), orak hücre hastalığı, endokardit, kor pulmonale (kistik fibrozis) genetik veya metabolik kardiyomiyopati (hipertrofik, dilate)

Kalp yetmezliğinde adaptif mekanizmalar

1. **Ventrikül Dilatasyonu:** Frank-Starling yasasına göre genişleyen kalbin kasılma gücü artar.
2. **Ventriküler Hipertrofi / Hiperplazi:** Uzun süre afterload artışı hipertrofiye yol açar. Fetal dönem dışında hiperplazi oluşmaz.
3. **Adrenerjik Mekanizmalar:** Kardiyak debinin yetersiz olduğu durumlarda, adrenalin ve noradrenalin salınarak kalbin inotropik gücü arttırılır. Buna bağlı olarak taşikardi, terleme, sistemik rezistans artışı (tansiyon yükselmesi) görülür. Adrenerjik uyarının başlangıçtaki faydalı etkileri kalp hızının ve miyokard kontraktilitesinin artmasıdır, bu da kalp debisinin artmasıyla sonuçlanır.
4. **Eritrositlerde Oksijen Taşınma Değişiklikleri:** Hb, dokuya taşıdığı O_2'nin 1/4 veya 1/3'ünü bırakırken, KKY'de daha fazla oksijen bırakır. Bu nedenle venöz O_2 saturasyonu azalır, arter-ven O_2 farkı artar (periferik siyanozun kökeninde bu fizyoloji yatar).
5. **Renal Mekanizma:** Kardiyak debi düşüklüğüne bağlı gelişen hipotansiyon **renal perfüzyonu bozar.** Bunun sonucunda **renin-anjiotensin-aldosteron mekanizması** uyarılır ve **vücutta su ve tuz tutulur.** Böylece kan volümü artar, kalbe daha çok kan gelir. Frank - Straling yasası gereği miyokardın kasılma gücü artar. Böbrek perfüzyonu düzelince bu mekanizma devreden çıkar.
6. **Atriyal Natriüretik Faktör (ANF):** Kompansasyon mekanizmaları ile kardiyak debi yeterince yükseltilemezse devam eden renal mekanizma ile su ve tuz tutulumu çok fazla artar. Kalbe gelen fazla kanın hepsi perifere atılamaz ve kalp dilate olur, Frank-Starling yasası yararlı olmaz, tam tersine kardiyak debi daha da düşer. Atriyumların çok gerildiği durumlarda ANF salgılanır ve böbreklerden su ve tuz atılarak, aşırı su ve tuz tutulması önlenmeye, kısır döngü kırılmaya çalışılır.

Klinik Bilimler 108. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 261

Klinik Bulgular

- Kalp yetmezliği bulguları klasik olarak üç mekanizma ile klinik tabloyu oluşturur:

Miyokardial performansın bozulduğunu gösteren bulgular

- Taşikardi, terleme, kalbin genişlemesi, büyüme geriliği, soğuk ekstremiteler
  - **Pulsus alternans:** Azalmış ventriküler performansa bağlı olarak güçlü bir nabzın ardından zayıf bir nabız alınır.
  - **Galo ritimi:** Sol ventrikül yetmezliğinde apekste veya sağ ventrikül yetmezliğinde ksifoid bölgede duyulur.

Pulmoner venöz konjesyona ait bulgular

- **Takipne**, efor dispnesi, kronik kuru öksürük, ral, vizing, krepitan raller, ortopne

Sistemik venöz konjesyona ait bulgular

- **Hepatomegali,** boyun venlerinde dilatasyon, periferik ödem
- **Splenomegali konjestif kalp yetmezliğinin bir göstergesi değildir, daha çok enfeksiyonu düşündürür.**

Bu kadar olur:
Kalp yetmezliğindeki tüm bulguları eksiksiz olarak vermişiz
Tüm doğru seçenekleri eletiyor
Üstüne üstlük yanlış seçeneğin aksine olan bir bulguyu da vermişiz
Net ötesi net bir referans

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 109

109. Kırk sekiz yaşındaki erkek hasta yaygın eklem ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Öyküsünden diabetes mellitusu ve kardiyomiyopatisi olduğu öğrenilen hastanın bilateral el grafisinde metakarpofalangeal eklem kıkırdaklarında yatay çizgilenme şeklinde opasiteler ve açı değişikliği görülüyor. Laboratuvar tetkiklerinde hafif serum aminotransferaz yüksekliği olan hastanın muayenesinde hepatomegali saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Wilson hastalığı
B) Hemokromatoz
C) Kutanöz porfiria
D) Tirozinemi
E) Kistik fibrozis

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

☑ **Tanı:**

- **Aşağıdaki kriterlerden 2 tanesinin olması genellikle tanı için yeterlidir:**
  - ✓ Pozitif aile öyküsü
  - ✓ Kayser-Fleischer halkası
  - ✓ Coombs negatif hemolitik anemi
  - ✓ Seruloplazmin ve serum bakır düşüklüğü
  - ✓ İdrar bakır atılımında artma
- **Karaciğer biyopsisinde** kuru ağırlık başına düşen bakır miktarının artması veya genetik analiz (**ATP7B mutasyon) kesin tanı** yöntemidir.

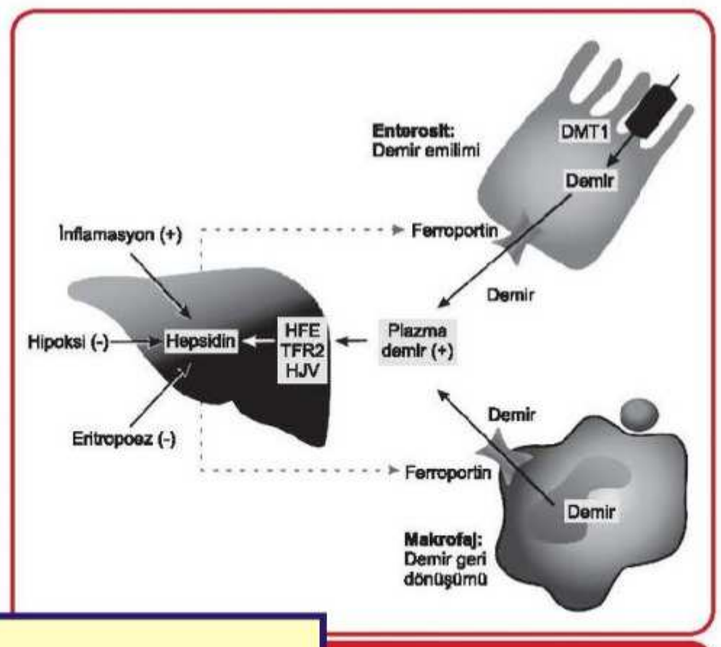
☑ **Tedavi:**

- Tedavide bakır emilimini azaltan (çinko) ve/veya atılımını artıran (trientin, D-penisilamin) ilaçlar kullanılır.
- Wilson hastalarında öncelikle **çinko veya trientin** verilir. İdame tedavide ve asemptomatik vakalar için profilaktik tedavide de **çinko** tercih edilir.
- Bakır bağlayıcı bir ajan olan **penisilamin yan etkileri nedeniyle** tercih edilmemektedir.
- Medikal tedavi hastalığın ilerlemesini engelleyebilir, ancak oluşmuş **sirozu düzeltmez.**
- Nörolojik belirtisi başlayanlarda trientin ve penisilamin verilmez **(nörolojik semptomlar artabilir),** çinko verilir. Nörolojik fonksiyonların korunması için **tetrathiomolybdate** kullanılabilir.
- Akut karaciğer yetmezliği veya siroza bağlı kronik karaciğer yetmezliği gelişirse karaciğer transplantasyonu gerekebilir. **Transplantasyon küratiftir.**

Primer Hemokromatozis

☑ **Patofizyoloji**

- Demir, **ferroportin** aracılığı ile **enterositlerden** (emilen demir) ve **makrofajlardan** (yaşlı eritrositlerin yıkılması ile açığa çıkan demir) plazmaya atılır.
- **Hepsidin**, ferroportini inhibe ederek serum demirini azaltır.
- Hepsidin, karaciğer tarafından sentezlenir ve bu sentez; **HFE, HJV, TFR1-2** genleri tarafından düzenlenir.
- Primer hemokromatoziste en sık **HFE geninde C282Y** veya **H63D** mutasyonları gelişir. Buna bağlı olarak:
  - ✓ Hepsidin sentezi **azalır**.
  - ✓ Ferroportin **inhibe edilemez** ve bağırsaktan **demir emilimi artar.**
  - ✓ Demir başta KC ve retiküloendoteliyal sistem (RES) olmak üzere birçok dokuda birikip, hasara neden olur.
- Demir emilimi artmadan, oral veya parenteral yolla vücuda aşırı demir yüklenmesi sonucu benzer bir tablo oluşabilir. Buna **sekonder hemokromatozis** denir. En sık aşırı



nin regülasyonu - Hepsidin

Klinik Bilimler 109. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 399

☑ **Klinik:**

- **A**rtrit (özellikle 2. ve 3. MKF eklemleri tutar)
- **K**ronik KC hastalığı → Siroz → HCC (HCC riski çok yüksek)
- **R**estriktif kardiyomiyopati, Dilate kardiyomiyopati
- **E**ndokrinopati (diyabet [en sık], hipotiroidi, hipogonadizm vb)
- **P**igmentasyon artış (bronz diyabet)

Klinik Bilimler 109. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 215

Klasik triyadı hepatomegali, deri pigmentasyonu ve diabetes mellitustur. Siroz veya kardiyak tutulumdan ölür.

Hemokromatozun Klasik Klinik Tablosu

1) Mikronodüler siroz **(%100)**
2) Pankreatik fibrozis nedeniyle diyabet (%75-80)
3) Deri pigmentasyonu (bronz diyabet) (%75-80)
4) Artrit (akut sinovit)
5) Dilate ve restriktif kardiyomiyopati
6) Testiküler atrofi

- Deri pigmentasyonu sıklıkla güneş gören yerlerde oluşur ve temel nedeni epidermal melanin artışıdır. Testiküler atrofi hipopituitarizm nedeniyle gondotropin salınımı düşmesinden dolayı olur.

Dikkat

- Siroz olmasına rağmen karakteristik kliniği hepatomegalidir.
- Demir önce periportal alanda birikir.
- Demir **Prusya Mavisi** ile boyanır.
- Erişkinde kanserleşme oranı en yüksek sirozdur (Çocukta ise tirozinemi). **Riski 200 kat arttırır.**

- **Tanı için karaciğer biyopsisinde biyokimyasal olarak kuru demir ağırlığı belirlenmelidir. Ayrıca genetik test tanıyı koydurur.**

Neonatal hemokromatozis (konjenital): Genetik değildir. İntrauterin demir birikir. **Bukkal biyopside** demir aranır.

Wilson Hastalığı

- Bakırın karaciğer, beyin ve göz başta olmak üzere pek çok organda birikimiyle karakterize **otozomal resesif** bir bozukluğudur.
- **Hastalarda bakırın serüloplazmin halinde veya safrayla karaciğerden atılımı bozuktur.** Dolayısıyla bakır ön planda **karaciğerde birikir.** Ayrıca beyin, kornea, böbrek, kemik, eklem ve paratiroidlerde de birikebilir.
- **Serüloplazmin seviyeleri düşüktür. İdrar bakır atılımı, karaciğer bakırı artar.**
- Genetik defekt 13. kromozomda **ATP7B geninde** mutasyondur. Sonuçta bakır seruloplazmin oluşturmaz ya da safraya atılamaz. **(ATP7A geninde mutasyon Menkes hastalığında görülür).**

Karaciğer bakırı artmış (en sensitif ve doğru test), idrarda bakır artmış (en spesifik tarama testi).

- **Morfoloji:**
  - Yağlı değişiklik (viral hepatitle mikroskopisi aynı ama viral hepatitte yağlanma yok).
  - Fokal nekrozlar
  - Akut ve kronik hepatit
  - Mallory-Denk cisimleri
  - Masif nekroz
  - Siroz
- **Tanı:**
  - **Rhodanin** bakırı**, orsein** bakır ile ilişkili proteini boyar.
- **Klinik:**
  - **Beyin: Bazal ganglionlar**, özellikle de putamen etkilenir. Atrofi ve kavitasyon görülür (Parkinson benzeri tablo, psikoz).
  - **Göz:** Kornea limbusunda bakır birikimiyle karakterize (limbusun descemet membranında) **Kayser-Fleischer halkası** izlenir (Hepatolentiküler dejenerasyon); takiben **sunflower (ayçiçeği)** tipinde **katarakt** gelişir.
  - Başlangıç semptomları 6-40 yaş arasında ortaya çıkar (ortalama 11.4). En sık klinik karşılaşma akut ve kronik karaciğer hastalığı formundadır. Psikoz, Parkinson benzeri sendrom görülebilir. Ayrıca kemikte osteomalazi, osteoporoz, spontan fraktür, artropati gelişimi; böbrekte glomerüler ve tübüler disfonksiyon (proteinüri, GFR azalma, fosfatüri) ve %15 olguda geçici akut hemolitik epizot izlenebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 110

110. Elli dört yaşındaki erkek hasta karnında şişlik şikâyetiyle başvuruyor. Öyküsünden hipertansif olduğu ancak ilaç kullanmadığı öğrenilen hastada assit saptanıyor ve parasentez yapılıyor. Assit örneğinde albümin 1,5 g/dL ve protein 2,4 g/dL saptanıyor. Kan tetkiklerinde albümin 3,2 g/dL ve total protein 6,4 g/dL tespit ediliyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tüberküloz peritonit
B) Siroz
C) Sistemik lupus eritematozus
D) Nefrotik sendrom
E) Peritoneal karsinomatozis

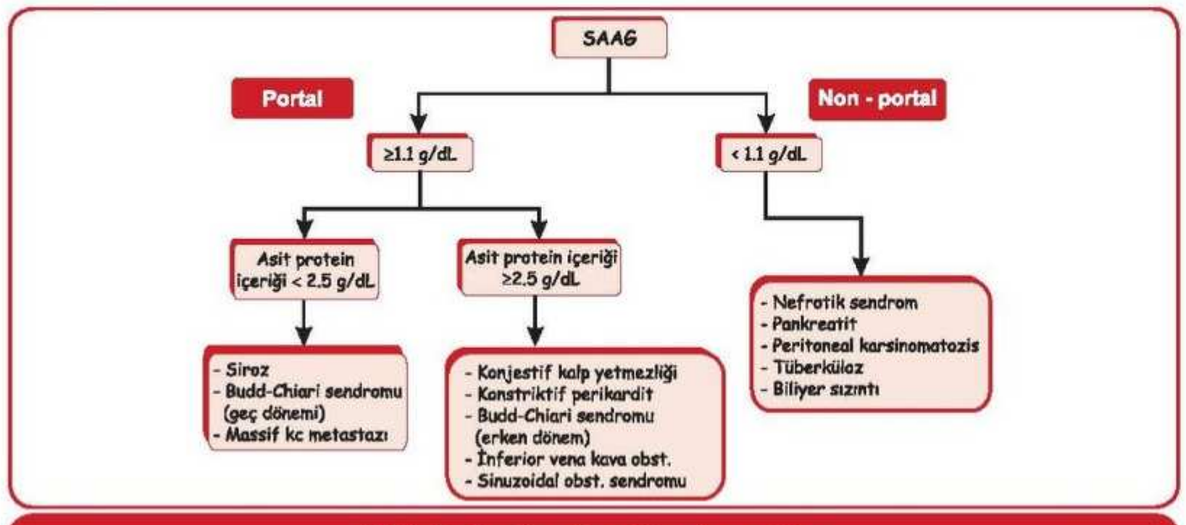
Doğru Cevap: B

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.)

- **Serum albümini-Asit albümini farkının > 1.1 olması (SAAG > 1.1)**
  - ✓ **Portal hipertansiyon olan durumlarda** (Siroz, kalp yetmezliği, konstrüktif perikardit, portal ven trombozu ve Budd-Chiari sendromu gibi) görülür.
  - ✓ Bunlar genellikle **transüda vasfında** sıvı birikimi ile karakterize durumlardır.
- **Serum albümini-Asit albümini farkının < 1.1 olması (SAAG < 1.1)**
  - ✓ **Portal hipertansiyon dışı durumlarda** (peritonun primer veya sekonder tümörleri **[en sık]**, tüberküloz, pankreatit, vaskülit, nefrotik sendrom, biliyer asit ve bağırsak infarktları gibi) görülür.
    - ➢ Bunlar genellikle **eksüda** vasfında sıvı birikimi ile karakterize durumlardır.

SAAG < 1.1 olmasına rağmen transuda vasfında asit gelişmesine neden olan hastalık: **Nefrotik sendrom**



Albümin Gradientine Göre Ayırıcı Tanı

Klinik Bilimler 110. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 406

- **Eritrosit hakimiyeti:** Hepatoma (HCC), tüberküloz lehinedir. Travmatik parasentezde de görülebilir.
- **Amilaz artışı:** Pankreatik asit lehinedir.
- **Trigliserid artışı:** Şilöz asiti gösterir.

☑ **Tedavi:** Aşağıda belirtilen tedaviler **sırayla** uygulanır:

- **Genel önlemler:** İlk basamak **tuz kısıtlamasıdır** (< 2 g/gün), **su kısıtlaması** ise serum sodyum **130 mEq/L altında** ise yapılır.
- **Diüretik tedavi:**
  - ✓ **Spironolakton:** Diüretik tedavide **ilk** olarak spironolakton tercih edilir. Sekonder hiperaldosteronizmi engellemek için verilir. 100-200 mg/gün ile başlanır.
  - ✓ **Furosemid:** Özellikle periferik ödem varlığında kombine edilir. 40-80 mg/gün ile başlanır.

Asitli hastalarda diüretikler şu durumlarda kontrendikedir:

- ✓ Hepatik ensefalopati
- ✓ Derin hiponatremi
- ✓ Böbrek fonksiyon bozukluğu

Refrakter asit: Tuz kısıtlaması + 160 mg furosemid + 400 mg spironolakton kullanımına rağmen devam eden asit

- **Vazokonstriktör tedavi:** Refrakter asiti olan hastalarda alfa adrenerjik agonist olarak midodrin ve/veya klonidin diüretik tedaviye eklenebilir.
- **Terapötik parasentez:** Refrakter asit varlığında yapılır. Genellikle albümin gibi bir volüm genişletici ile birlikte yapılır.
- **İnvazif tedavi:** Peritonovenöz şant ve TIPS dirençli vakalarda diğer alternatiflerdir. Sirozlu hastalar nakil için değerlendirilmelidir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinalinde özensiz olarak hazırlanmış bu sorudaki teknik problem; minör revizyon ile onarılmış, bir sonraki nesillere hatasız olarak aktarılması sağlanmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. Elli beş yaşındaki kadın hasta 1 haftadır olan ve son 3 gündür şiddetlenen bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrı, gözlerde ve vücutta sararma şikâyetleriyle başvuruyor. Fizik muayenesinde sağ üst kadranda palpasyon ile ağrı ve defansı olan obez hastanın vücut sıcaklığı 39 °C ölçülüyor. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı 15.000/mm^3, alkalen fosfataz 350 U/L, GGT 412 U/L, total bilirübin 7,2 mg/dL ve direkt bilirübin 5,1 mg/dL saptanıyor.
Bu hastanın <u>en olası</u> tanısı için bir sonraki aşamada uygulanabilecek <u>ilk</u> görüntüleme yöntemi aşağıdakilerden hangisidir?

A) MR kolanjiyografi
B) Üst abdomen ultrasonografi
C) Portal Doppler ultrasonografi
D) Perkütan transhepatik kolanjiyografi
E) Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

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.)

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.

Klinik Bilimler 111. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 385

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.) düşünülüyorsa MRCP yapılmadan direkt ERCP yapılabilir.
- Daha çok **distal** safra kanal patolojilerinde tercih edilir.
- **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.

İLGİLİ NOTLAR

Hepatobiliyer sistemle alakalı bir hastalıkta "ilk tetkik nedir?" sorusunun cevabına net ifadelerle referans oluyoruz

SAFRA KESESİ ve SAFRA YOLLARI HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

KAN BİYOKİMYASI

- Safra kesesi ya da yolları ile ilgili bir hastalık düşünüldüğünde tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Obstrüktif safra yolu hastalıklarında kan **bilirubin seviyesi** ve **alkalen fosfataz** yükselir. **İdrarda ürobilinojen**

Klinik Bilimler 111. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 396

- Safra taşlarının **%15 kadarı radyoopaktır** ve direkt grafide görüntülenebilir. Biliyoenterik fistüllerde safra yollarında hava görülebilir. Bazen **porselen safra** kesesi direkt grafide görülebilir.

ULTRASONOGRAFİ (USG)

- Günümüzde safra yolları hastalıklarında **ilk görüntüleme USG'dir.**
- Safra yolları hastalıklarında **en sık kullanılan tanısal yöntemdir.**
- **Safra taşı (kolelitiyazis) tanısında en güvenilir yöntemdir.**
- **Sarılık varlığında genelde ilk tercih edilen yöntemdir.**
- Safra kesesi taşlarını % 95'in üzerinde bir doğrulukta gösterir.
- Taş-polip ayrımını yapabilir. Akut ve kronik kolesistit tanılarında faydalıdır.
- **Akut kolesistit** lehine; ödem, duvar kalınlaşması, perikolesistik sıvı, hidrops keseyi görüntüler**. Ayrıca porselen safra kesesi, polip ve kanserleri** gösterebilir.
- Safra yolları dilatasyonu, duvarda kalınlaşma ve perikolesistik sıvı tespit edilebilir.
- **Sarılıkla birlikte, dilate ana safra kanalı bulgusu** kanalda **taşa bağlı** obstrüksiyona işaret eder ve **genellikle ağrı ile** birliktedir, **tümörlere bağlı obstrüksiyonlar sıklıkla ağrısızdır.**
- Safra kesesi, karaciğer, safra yolları ve pankreası gösterir.
- Sarılık ve gebelikte kullanılabilir.

Ultrasonografinin değerinin azaldığı durumlar

- Bağırsak gazlarının fazla olması
- Obezite
- Asit varlığı
- Kısa süre önce baryumlu film çekilmesi

BİLİYER SİNTİGRAFİ (HIDA / PIPIDA)

- **Akut kolesistit tanısında % 95 güvenilirdir.**
- Dimetil iminodiasetik asitin veya paraizopropil imino asedik asitin (**HIDA/PIPIDA**) teknesyum 99M ile işaretlenerek kullanıldığı sintigrafik görüntülemedir.
- Akut kolesistit ve kolesistopati tanıları için kullanılır.
- Enjeksiyondan 2 saat sonra safra kesesinin dolmaması sistik kanal obstrüksiyonunu gösterir ve akut kolesistit lehinedir.
- Nükleer tıp testleri fizyolojik akımı test etmekle birlikte **anatomik detayları** ve **taşları gösteremezler.**

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

- Safra taşlarını göstermede USG'den daha az başarılıdır. Sarılıkların ayırıcı tanısında ve **kitle lezyonlarında üstündür.**

- 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
- Miyokard canlılığının değerlendirilmesi
- Nöbet odağını belirleme

Görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması

	Röntgen	BT	MR	US	Sintigrafi
Enerji türü	X-ışını	X-ışını	Radyofrekans	Ses dalgası	Gama-ışını
Enerji etkileşimi	Transmisyon	Transmisyon	Emisyon	Yankı (Eko)	Emisyon
Görüntü türü	Projeksiyon	Kesit	Kesit	Kesit	Projeksiyon SPECT (kesit)
Görüntü teknolojisi	Analog/ dijital	Dijital	Dijital	Analog/ dijital	Analog/ Dijital
Görüntü gösterim biçimi	Sabit/dinamik	Sabit	Sabit	Canlı	Dinamik

ABDOMİNAL RADYOLOJİ

HEPATOBİLİYER SİSTEM RADYOLOJİSİ

Klinik Bilimler 111. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 155

Ultrasonografi

- Hepatobiliyer sistem patolojilerinin tanısında ilk tetkik **ultrasonografidir.**
- Safra taşları ve kolesistit tanısında, karaciğer ve pankreas lezyonlarının tespitinde çok yararlıdır.
- Solid-kistik ayrımı yapılamayan lezyonlarda başarılıdır.

Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP)

- Ultrasonografi ile tanısında güçlük çekilen safra yolları patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılır.
- Sıklıkla kontrastsız çekim yapılır. Ancak kontrast madde kullanımı da vardır.

Bilgisayarlı Tomografi

- Karaciğer, pankreas, dalak lezyonlarının tanısında oldukça başarılır.
- Ultrasonografi ile tespit edilemeyen ya da ayırıcı tanısı yapılamayan olgularda çok yararlıdır.
- Karaciğer ve pankreas lezyonlarının ayırıcı tanısında dinamik (üç faz kontrastlı) çekimler tercih edilir.
- Solid organ yaralanmalarını değerlendirmede **en iyi** tetkik BT'dir.
- Travma sonrası değerlendirmede **en duyarlı** tetkik BT'dir.

Hepatobiliyer sistemle alakalı bir hastalıkta ilk tetkik nedir sorusunun cevabına net ifadelerle referans oluyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. Aşağıdakilerden hangisi hipotiroidi tedavisinde levotiroksin replasman ihtiyacını artıran durumlardan biri <u>değildir</u>?

A) Atrofik gastrit
B) Gebelik
C) Yaşlılık
D) Siroz
E) Östrojen kullanımı

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.)

- **İnce bağırsaktaki değişiklikler**
  - ✓ Yaşlanmayla birlikte makronütrientlerin (yağ, protein, karbonhidrat) emilimi değişmez. Bu nedenle malabsorpsiyon yaşlılıkta da her zaman patolojiktir.
  - ✓ Yaşlanmayla birlikte D vitamin, folik asit, B12 vitamini ve kalsiyum emilimi azalabilir; ancak demir emilimi bozulmaz. Bu nedenle yaşlılıkta görülen demir eksikliği anemisinde mutlaka altta yatan hastalık araştırılmalı, mutlaka GİS taraması yapılmalıdır.
  - ✓ Mukozal immünite ve IgA üretimi azalır.
- **Kolondaki değişiklikler**
  - ✓ Konstipasyon sık görülür.
  - ✓ Divertikülozis sıklığı artmıştır.
  - ✓ Mukozal proliferasyon artmıştır.
  - ✓ C. Difficile kolonizasyonu artmıştır.
  - ✓ Rektal kompliyans azalır, fekal urgency gelişebilir.
  - ✓ İnternal anal sfinkter basıncı ve kas kalınlığı azalır.

HEPATOPANKREATİKOBİLİYER SİSTEMDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

- Karaciğer kitlesi ve kan akımı yaşlanma ile **azalır**.
- Cerrahi rezeksiyon sonrası hepatik proliferasyon **azalır**.
- Karaciğer fonksiyon testleri (transaminaz, ALP, bilirübin), koagülasyon faktörleri (INR, APTT) **değişmez**.
- Serum albümin bir miktar azalır ancak normal aralıkta kalır.
- Serum trigliserid ve kolesterol düzeyleri artar.
- İlaç metabolizmasındaki değişiklikler
  - ✓ Faz 1 reaksiyonları (oksidasyon, redüksiyon, hidroliz) → **Azalır**
  - ✓ Faz 2 reaksiyonu (konjugasyon) → **Değişmez**
- Yaşlanmayla birlikte safra daha litojenik hale gelir, **kolelitiyazis** prevalansı artar.
- Pankreasta yağlanma, fibrozis gibi değişiklikler görülür. Pankre… olarak ekzokrin pankreas yetmezliği **gelişmez**.

ENDOKRİN SİSTEMDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Hipotalamus - Hipofiz - Adrenal (HPA) Akstaki Yaşa Bağlı Değişiklikler	
ACTH düzeyi	↔
CRH uyarısına ACTH yanıtı	↔
Kortizol üretimi	↓
Kortizolün plazmadan temizlenmesi	↓
Kortizol düzeyi	↑ / ↔ / ↓
Dehidroepiandosteron sülfat (DHEAS)	↓
ACTH uyarısına kortizol yanıtı	↔
Cerrahi strese karşı kortizol yanıtı	↓
HPA aksının glukokortikoid feedback duyarlılığı	↓

Klinik Bilimler 112. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 122

Tiroid Bezi ve Hormon Fizyolojsinde Yaşa Bağlı Değişiklikler	
TSH	↑
T3 ve T4 üretimi/sekresyonu	↓
T3 ve T4 klirensi	↓
Tiroid bağlayan globülin (TBG)	↔
Total ve serbest T4	↔
Total ve serbest T3	↓
Tiroid otoantikor sıklığı	↑

Seks Hormonlarında Yaşa Bağlı Değişiklikler	
Kadın Cinsiyet	Erkek Cinsiyet
FSH ve LH ↑	FSH ve LH ↔ / ↑
Total ve serbest östradiol (E2) ↓	Total ve serbest östradiol (E2) ↔ / ↓
Total ve serbest testosteron ↓	Total ve serbest testosteron ↓
İnhibin B ↓	İnhibin B ↓
Progesteron ↓	Spermin fertilizasyon kapasitesi ↔ GnRH'ya gonadotropin yanıtı ↔

İLGİLİ NOTLAR

Yaşlanma ile beraber tiroid hormon üretimi ve yıkılması azalır. Bu nedenle esas tiroid hormonu olan T4 düzeyinde değişiklik beklenmez.

Bu bilgiden yola çıkarak, yaşlı hastaya T4 verdiğimizde yıkılımı az olacağı için bırakın doz artışını, daha düşük doz bile yeterli olacaktır

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. Yirmi altı yaşındaki kadın hasta aralıklı kas ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Fizik muayenede herhangi bir kemik gelişim anomalisi bulunmayan hastanın boyunun yaşına göre beklenilen aralıkta olduğu saptanıyor. Laboratuvar incelemelerinde serum kalsiyum düzeyi düşük, serum albümin, serum D vitamini ve kreatinin düzeyleri normal aralıkta olup serum fosfor ve parathormon düzeyleri yüksek olarak tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Primer hiperparatiroidi
B) Tersiyer hiperparatiroidi
C) Hipoparatiroidi
D) Psödohipoparatiroidi
E) Osteomalazi

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

Hipokalsemi semptom ve bulguları	
Sinir sistemi ve nöromusküler irritabilite	• **Tetani, kas krampları, karpopedal spazm** • Parestezi**ler (el ve ayak parmak uçlarında, ağız çevresinde)** • **Chvostek ve Trousseau belirtisi** • Larinks spazmı, bronkospazm • Konvülziyon • Uzun süreli hipokalsemide bazal gangliyon kalsifikasyonuna bağlı ekstrapiramidal belirtiler, irritabilite, depresyon, psikoz
Kardiyovasküler sistem	• **EKG'de QT mesafesinde uzama**, aritmi
Göz bulguları	• Katarakt
Düz kas tutulumu	• Karın ağrısı, safra koliği, dispne

☑ **Primer Hipoparatiroidi:**

- **Etiyoloji: En sık tiroid/paratiroid cerrahisinin** bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Bu durum **kronik hipokalseminin de en sık** etiyolojik nedenidir. Hipoparatiroidi nedenleri hipokalsemi etiyoloji tablosunda

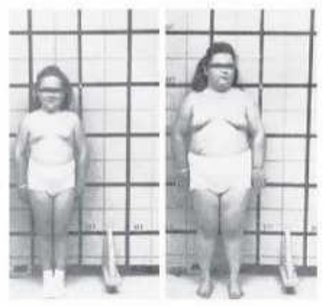
Klinik Bilimler 113. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 315

- **Tanı:** PTH düzeyi **düşük,** serum kalsiyumu **düşük,** fosfor düzeyi **yüksektir**.
- **Tedavi:** Kalsiyum-karbonat ve kalsitriol verilir.

	Ca	PO_4	PTH
Primer hipoparatiroidi (PTH eksikliği)	↓	↑	↓
Psödohipoparatiroidi (PTH direnci)	↓	↑	↑

☑ **Psödohipoparatiroidi (PHP):**

- Hedef dokunun **PTH rezistansı** ile karakterize genetik bir sendromdur. (Albright'ın herediter osteodistrofisi)
- Kısa boy, yuvarlak yüz, metakarp ve metatars kısalığı gibi kemik anomalileri vardır.
- Laboratuarda **PTH yüksek olmasına rağmen kalsiyum düşük, fosfor yüksektir**.
- **Psödo-psödohipoparatiroidi:**
  - ✓ **Kalsiyum, fosfor** ve **PTH normal**dir.
  - ✓ Psödohipoparatiroidinin klinik kemik bulguları vardır.
  - ✓ Bunun nedeni PTH etkisine böbrekte cevap olup, kemikte cevap olmamasıdır.





HİPERKALSEMİ

☑ **Etiyoloji:**

- **Paratiroid ilişkili**
  - ✓ **Primer hiperparatiroidi (en sık)**
  - ✓ Lityum tedavisi
  - ✓ Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi
- **Malignite ilişkili (ikinci en sık)**
  - ✓ Osteolitik tümörler (meme kanseri metastazı, multiple miyelom vb.)
  - ✓ Paraneoplastik hiperkalsemi (akciğer skuamöz kanseri, lenfoma vb.)
- **Vitamin D ilişkili**
  - ✓ Vitamin D intoksikasyonu
  - ✓ Sarkoidoz ve diğer granülomatöz hastalıklar

Lityumun endokrinolojik yan etkileri

- ➢ Nefrojenik DI
- ➢ HİPOtiroidi
- ➢ HİPERparatiroidi

- **Bazı endokrinolojik nedenler (VAFAT)**
  - ✓ **V**İPoma
  - ✓ **A**kromegali
  - ✓ **F**eokromasitoma
  - ✓ **A**ddison hastalığı
  - ✓ **T**irotoksikoz/Hipertiroidi
- **Diğer nedenler**
  - ✓ Tiazid kullanımı
  - ✓ A vitamini intoksikasyonu
  - ✓ Süt-alkali sendromu
  - ✓ Tersiyer hiperparatiroidi

TERSİYER HİPERPARATİROİDİ

- **Sekonder hiperparatiroidide** görülen esas hücre hiperplazisinin **böbrek nakli yapıldıktan sonra otonomi** kazanması sonucu hiperparatiroidinin devam etmesi tersiyer hiperparatiroididir.
- Yüzde 25 oranında, 1 yıl sonra PTH ve kalsiyum yüksekliği görülür. Diffüz ve nodüler hiperplazi şeklinde ortaya çıkar.
- Tersiyer hiperparatiroidi için tedavi seçenekleri; **sinakalset** ile medikal tedavi veya **paratiroidektomidir (%7).**
- **Paratiroidektomi endikasyonları** arasında kalıcı hiperkalsemi veya hiperkalsiüri, renal fosfor kaybı, düşük kemik mineral yoğunluğu, nefrokalsinozis, semptomatik hastalık ve görüntülemede büyümüş paratiroidler bulunur.

PARATİROİDEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

- **Rekürren sinir yaralanmasına** bağlı **vokal kord paralizi**
- **Hipoparatiroidi**
- Her ikisi de 6 aydan fazla devam ederse kalıcı olarak düşünülür.
- Hipoparatiroidi genellikle geçici olup, bezin kanlanmasının bozulması sonucu gelişir. Kalıcı olması nadirdir.

Hiperparatiroidizme Bağlı Hiperkalsemik Kriz

- Düzeltilmiş kalsiyumun > 14 mg/dL olması ve hiperkalsemi ile ilişkili organ disfonksiyonu bulunmasıdır.
- Paratiroid hücresindeki kalsiyum reseptörüne bağlanan ve PTH salgılanmasını azaltan kalsimimetik bir ajan olan **sinakalset tedavide** kullanılır.

HİPOPARATİROİDİ

- Hipoparatiroidinin **en sık nedeni tiroid cerrahisi,** özellikle de total tiroidektomidir.
- Hipoparatiroidi, paratiroid cerrahisinden sonra da gelişebilir. Paratiroid adenomunun çıkarılmasından sonra ya da hiperplazili hastalarda subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi ve ön kola ototransplantasyon sonrası görülebilir.
- Hipoparatiroidiyi, paratiroidektomiden sonra gelişen **"kemik açlığı"** tablosundan ayırt etmek gerekir.
- **Kemik açlığı**
  - ✓ Paratiroidektomiden sonra osteoblastik aktivitenin artması sonrasında kandaki kalsiyumun **kemiğe dönmesiyle**

Klinik Bilimler 113. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 191

- **Hipoparatiroidide serum kalsiyum düzeyleri düşük, fosfor yüksek, PTH düşüktür.**
- **Psödohipoparatiroidide** PTH'a hedef organ direnci söz konusudur. **Kalsiyum düşük, fosfor yüksek, PTH yüksek**tir.
- Kemik açlığında ise **hem kalsiyum hem fosfor düşük, PTH normaldir.**
- **Di George sendrom**unda paratiroid bezleri konjenital olarak olmayabilir.

Hipoparatiroidilerde laboratuvar bulguları

Hastalık	Kalsiyum	Fosfor	PTH	Alkalen fosfataz	Klinik
Hipoparatiroidi	Düşük	Yüksek	Düşük	Normal	Kasılmalar
Aç kemik sendromu	Düşük	Düşük	Normal	Yüksek	Kasılmalar
Psödohipoparatiroidi	Düşük	Yüksek	Yüksek	Normal	+*
Psödopsödohipoparatiroidi	Normal	Normal	Normal	Normal	+*

+* → **Tipik iskelet lezyonu var:** Koksa vara, koksa valga, egzostos, yuvarlak yüz ve metakarp kısalığı

Tam isabet..

Klinik Bilimler 113. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 441

PSÖDOHİPOPARATİROİDİ

- **Bu sendromda, idiyopatik hipoparatiroidinin tersine, paratiroid bezi normal veya hiperplazik, serum PTH seviyesi normal veya artmıştır.**
- Serum PTH seviyesi artmış olmasına rağmen **hastalar hipokalsemik ve hiperfosfatemiktir.** ALP düzeyleri artmıştır.

Tip I (Albright'ın Herediter Osteodistrofi Sendromu):

- PTH adenilat siklazı aktive edemez (periferik dokuda cevapsızlık).
- PTH verilince, plazma ve idrar cAMP düzeyi artmaz. İdrarda fosfor atılımı artmaz.
- Bu hastalarda adenil siklaz sistemi ile çalışan TSH, LH, FSH ve glukagon gibi hormonlara da direnç gelişebilir.

Albright'ın herediter osteodistrofi sendromu

- Başlangıç yaşı: 7-8 yaş
- En erken bulgu hipokalsemidir.
- Mental retardasyon vardır.
- Kısa boy, yuvarlak yüz tipiktir.
- Brakidaktili (4. ve 5. metakarpal kemiklerde kısalık) (en az etkilenen 2. parmaktır)
- Yumuşak doku ve bazal ganglionlarda kalsifikasyon
- Lentiküler katarakt

Tip II:

- **Bozukluk cAMP'dedir.**
- Adenilat siklaz hücrede PTH etkisi ile biyokimyasal değişiklikleri başlatamaz.
- Tip I'deki somatik değişiklikler yoktur. PTH verildikten sonra idrar cAMP'ı artar, idrar fosforu artmaz.

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 alımı, Süt alkali sendromu, **Granülomatöz hastalıklar**
5. İmmobilizasyon
6. Diğer: İlaçlar, TPN ile beslenme

Hiperkalsemide klinik bulgular:

- Kas güçsüzlüğü, anoreksi, bulantı-kusma, hipotoni
- Kabızlık, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, ateş
- Yumuşak dokularda metastatik kalsifikasyon
- Nefrokalsinozis, böbrek yetmezliği
- Üriner sistemde kalsiyum taşları
- Korneada kalsiyum çökmesi (band keratopati)
- QT kısalması, hipertansiyon
- Gastrik ülser ve akut pankreatit
- Ağır olgularda kemiklerde deformite ve kırıklar.
- Sekel olarak, mental retardasyon, konvulsiyon ve körlük olabilir.



Osteitis fibroza sistika

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114. Kırk bir yaşındaki kadın hasta, iki gün önce başlayan baş dönmesi ve ağızda uyuşma şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Vital bulgularında vücut sıcaklığı 38,2 °C ve kan basıncı 145/90 mmHg olarak saptanıyor. Fizik muayenede bilateral alt ve üst ekstremitede basmakla solmayan peteşiyel lezyonlar izleniyor. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 6,8 g/dL, hematokrit %19, lökosit 5,600/mm^3, trombosit 12.000/mm^3, LDH 952 U/L, kreatinin 0,8 mg/dL, total bilirübin 3,9 mg/dL, indirekt bilirübin 2,6 mg/dL ve retikülosit %6,8 tespit ediliyor. Periferik yaymasında %6 şiştosit rapor ediliyor.
Bu hastada <u>en olası</u> ön tanı ve uygulanması gereken acil tedavi aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Hemolitik üremik sendrom – Trombosit transfüzyonu
B) Vaskülit – Trombosit transfüzyonu
C) Malign hipertansiyon - Antihipertansif
D) Dissemine intravasküler koagülasyon - Plazmaferez
E) Trombotik trombositopenik purpura - Plazmaferez

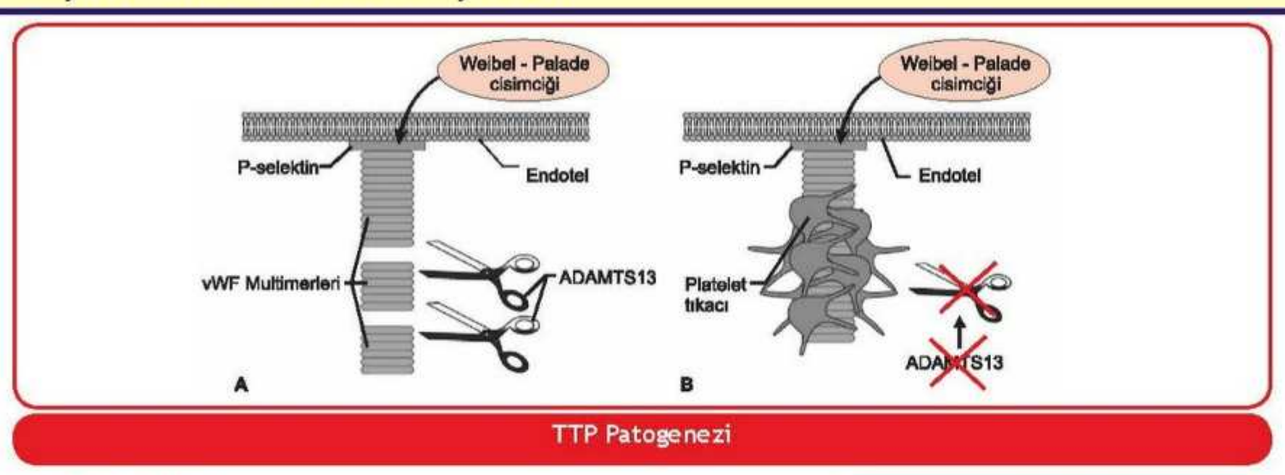
Doğru Cevap: E

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.)

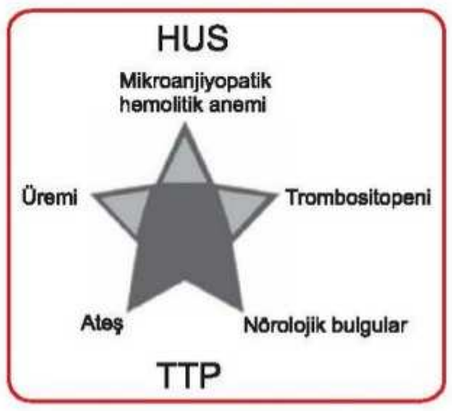
İLGİLİ NOTLAR

54 Klinik Bilimler 114. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 054



TTP Patogenezi

- **Klinik bulgular**
  - ✓ Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
  - ✓ Trombositopeni
  - ✓ Üremi
  - ✓ Ateş
  - ✓ Nörolojik bulgular (baş ağrısı, halüsinasyon, nöbet, koma vb.)
- **Laboratuvar bulguları**
  - ✓ DİK'ten farklı olarak **koagülasyon faktörleri kullanılmaz,** sadece **trombositler tüketilir.**
    - ➢ **Trombositopeni** ve **kanama zamanında uzama** olur.
    - ➢ PT, aPTT, fibrinojen **normaldir,** D-dimer **hafif artar.**
    - ➢ MAHA nedeni ile intravasküler hemoliz bulguları ve **şistositler** görülür
    - ➢ **Kreatinin yüksekliği, hematüri ve proteinüri** tespit edilir.
  - ✓ Ayırt edici tanı testi olarak ADAMTS-13 aktivitesi **< %10** ölçülür.



- **Tedavi**
  - ✓ **Plazmaferez:** Tedavide ilk tercihtir ve derhal yapılmalıdır. ADAMTS-13 enzim düzeylerini arttırır. Antikor ile ilişkili vakalarda antikorlar da temizlenmiş olur.
  - ✓ Plazma değişimi acilen yapılamayacak ise bol **TDP** verilerek ADAMTS13 içeriği sağlanmaya çalışılır.
  - ✓ **Caplacizumab:** Ultra büyük von Willebrand faktör multimerleri ve trombositler arasındaki etkileşimi engeller.
  - ✓ **Trombosit transfüzyonu:** Sadece hayatı tehdit eden kanama varsa verilir.

Atipik (Ailesel) Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

- Klasik HÜS'ten **daha az** görülür ve etiyolojide kanlı ishal **rol oynamaz.** İsimlendirme benzer olsa da HÜS'ten çok farklı mekanizmalarla gelişir.
  - ✓ Kompleman sistemini regüle eden proteinlerde (**Faktör H-en sık,** CD46, Faktör I vb) genetik defekt sonucunda **alternatif kompleman yolağı** aşırı aktive olur. Bunun sonucunda **endotel hasarı** gelişir ve **mikrotrombüsler** oluşur.
- Klasik HÜS'ten farklı olarak klinik tabloya ekstrarenal bulgular, özellikle **nörolojik bulgular** eşlik eder.
- Atipik HÜS, trombositopenik trombositopenik purpura (TTP) ile ayırıcı tanıya girer. Bu ayrım **ADAMTS 13 aktivitesinin** ölçülmesi ile yapılır.
  - ✓ ADAMTS 13 aktivitesi < % 10 ise **TTP**, > % 10 ise **atipik HÜS** lehinedir.
- **Plazmaferez** ve **plazma infüzyonu** tedavileri aHÜS'te ilk tedavi seçeneğidir.
- Özellikle plazma tedavisine yanıtsız veya bağımlı olgularda, **eculizumab (anti C5)** tedavisi aHÜS'te hızlı, etkili ve hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneğidir.

ECULİZUMAB endikasyonları

- Atipik hemolitik üremik sendrom
- Paroksismal noktürnal hemoglobinüri

Tedavi:

- Böbrek yetmezliği ve hipertansiyona yöneliktir.
- **Tuz ve sıvı kısıtlanır.**
- Diüretik olarak intravenöz **furosemid** başlanır. Hipertansiyon kontrol altına alınamazsa kalsiyum kanal blokeri ya da ACE inhibitörü kullanılır.
- Nefritojenik streptokokların yayılımının engellenmesi için **10 günlük penisilin** tedavisi uygulanır. Ancak penisilin tedavisinin APSGN seyrine etkisi yoktur.
- **Diüretik tedaviye cevap alınmazsa, kalp ya da böbrek yetmezliği** varsa **diyaliz** endikasyonu vardır.
- **Hastaların >%95'i tamamen iyileşir. Rekürens çok nadirdir.**
- A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı tonsillit ve cilt enfeksiyonunun tedavisi, poststreptokoksik **nefrit gelişimini engellemez.**

Kompleman 3 (C3) düşük nefritler			
	CH 50	C3	C4
APSGN	Düşük	Düşük	Normal
MPGN Tip-I	Düşük	Düşük/Normal	Düşük
MPGN Tip-II	Düşük	Düşük	Normal
Lupus nefriti	Düşük	Düşük	Düşük
Şant nefriti	Düşük	Düşük	Düşük
Subakut bakteriyel endokardit	Düşük	Düşük	Düşük

Klinik Bilimler 114. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 570

HEMOLITIK ÜREMIK SENDROM (HÜS)

- **Mikroanjiopatik hemolitik anemi, tombositopeni ve akut böbrek yetmezliği** ile karakterize bir klinik tablodur.
- Genellikle **<5 yaş** çocuklarda görülür.
- Çocuklarda trombotik mikroanjiopatinin (TMA) en sık görülen formudur. Bir çok bulgusu trombotik trombositopenik purpura (TTP) ile benzerlik gösterir.

Etiyoloji:

Enfeksiyon kökenli HÜS:

- **Shiga toksin (Verotoksin) üreten E.coli (STEC O157:H7):** Avrupa ve Amerika'da en sık
- **Shiga toksin üreten E. coli (STEC 0104:H4):** Avrupa'da epidemiler yapıyor.
- **Shigella dysenteriae tip 1:** Asya ve Afrika ülkelerinde sık
- **Nöraminidaz üreten pnömokok (nadir): Pnömoni ve ampiyem ile beraber görülür**
- HIV, HHV6, İnfluenza, Parvovirus B19, organ ve kemik iliği transplantasyonu sonrası
- Ayrıca az pişmiş kontamine sığır kıyması yenmesine bağlı da oluşabilmektedir. Kontamine göllerde yüzerek veya gübre ile kirlenmiş çiğ süt, meyve veya sebzeleri tüketerek de edinilebilir. İnsandan insana da bulaşabilir.

İlaçlar:

- Siklosporin, takrolimus, mithramisin, kinin, kokain, anti-VEGF

Genetik kökenli ya da Atipik HÜS

- **ADAMTS-13 (vWF proteaz) eksikliği**
- **Kompleman H, I veya B eksikliği**
- C3 eksikliği, membran kofaktör (MCP) eksikliği
- **Trombomodulin mutasyonu**
- **Vitamin B12 eksikliği, kobalamin C defekti**

- **Dissemine intravasküler koagülopati bulgusu yoktur.** Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı normaldir.
- İshalli olguların çoğunda tanı anında dışkı kültürü negatiftir. Bu nedenle tanıda dışkı tetkikleri yardımcı değildir.
- HÜS tanısında böbrek biyopsisine nadir ihtiyaç duyulur. **Mikroanjiopatik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı yapan bilateral renal ven trombozu, SLE ve malign hipertansiyon** ayırıcı tanıda düşünülebilir.

Tedavi ve Prognoz:

- Klinik Bilimler 114. soru
  Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 572
- Trombositopeniye rağmen ciddi kanama görülmediği için, genellikle **trombosit süspansiyonuna gerek duyulmaz.** Hatta trombosit verilmesi sonucu hızla yıkım görülür ve kliniği kötüleştirebilir.
- **Eritrosit süspansiyonu, pnömokoklara bağlı HÜS'te yıkanmış olarak verilmelidir.**
- **Antikoagülan ve fibrinolitik tedavi, kanama riskini arttırdığı için kontrendikedir.**
- **Pnömokok enfeksiyonu dışında antibiyotikler kullanılmamalıdır.** Q194: H1 salgınında eriskinlerde

Klinik Bilimler 114. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 572

- **Plazma infüzyonu ya da plazmaferez, santral sinir sistemi tutulumu ve rekürrens riski yüksek olan TTP tedavisinde faydalı iken, HÜS'te ancak öncesinde ishali olmayan genetik kökenli olgular veya ciddi nörolojik tutulumu olan olgularda faydalı olabilir. Pnömokoklara bağlı HÜS olgularında plazmaferez kullanılmamalıdır.**
- **Anti C5 antikoru** eculizumabın **atipik ailevi HÜS** olgularında etkinliği gösterilmiştir. Meningokok enfeksiyonu riskini arttıracağı için bu tedaviye başlanmadan önce hastanın meningokok aşıları tamamlanmalıdır.
- **İshale bağlı HÜS olgularının prognozu en iyisidir.** Pnömokoklara bağlı HÜS'te %20 mortalite oranı varken, genetik HÜS olgularında prognoz daha kötüdür. Faktör H (daha sık görülür) ve I eksikliklerinde rekürrens oranı çok yüksektir. Bu hastalar kombine karaciğer ve böbrek transplantasyonu adayıdırlar.

Komplikasyonlar:

- Anemi, volüm yüklenmesi, hipertansiyon, üremi
- Asidoz
- Santral sinir sistemi bulguları (konvulsiyon, koma)
- Kolit (melena, perforasyon)
- Diabetes mellitus
- Rabdomiyoliz
- Miyokard infarktüsü, perikardit, aritmi

HIZLI İLERLEYEN (KRESENTRİK) GLOMERÜLONEFRİT (RPGN)

- Hızlı ilerleyen glomerülonefrit, bazı glomerülonefritlere (GN) ve hastalıklara sekonder olarak gelişen, **hızlı ve kötü klinik gidişle, son dönem böbrek yetersizliğine ilerleyebilen bir tablodur.**
- Neden bulunamayan olgulara idiyopatik RPGN adı verilir.

Etiyoloji ve Sınıflama:

PRİMER	SEKONDER
Tip 1: Goodpasture sendromu	Glomerülonefritler;
Tip 2: İmmün kompleks aracılı	- MPGN, APSGN, IgA nefropatisi
Tip 3: Pauci-immün (anti-nötrofil antikor ilişkili)	Sistemik lupus eritematozus
	Henoch Schönlein purpurası
	Hipersensitivite angiitis

Nelson Textbook of Pediatrics. 22. edition, page 3195, table 559.3 kaynağından faydalanılmıştır.

Mikroanjiopatik anemi + trombositopeni+ böbrek fonksiyon bozukluluğu... Pediatrist gözüyle akla iki olasılık getirir.. HÜS ve TTP (Referans 12328).

Referansımızda da net olarak görüldüğü üzere HÜS tedavisinde trombosit kliniği kötüleştirir, vermeyi tercih etmeyiz.
Dolayısı ile HÜS-trombosit kolaylıkla elenebilir.

Geriye TTP-plazmaferez seçeneği kalır ki TTP tedavisinin plazmaferez olduğu notumuzda net olarak geçmektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Kronik hastalık anemisiyle demir eksikliği anemisi ayrımını yapabilmek için <u>en güvenilir</u> test aşağıdakilerden hangisidir?

A) Serum ferritin düzeyi
B) Transferrin satürasyonu
C) MCV değeri
D) Hemogloin elektroforezi
E) Kemik iliği depo demiri

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.)

- **Periferik yayma: Hipokromi, mikrositoz, anizositoz** ve **poikilositoz** vardır. **Kalem hücreleri** görülmesi tipiktir.
- Kemik iliği biyopsinin Prusya mavisi (Perls boyası) ile incelemesinde **depo demiri negatiftir.**

☑ **Tedavi:**

- **İlk** yapılması gereken **etiyolojik nedenin saptanması**dır.
- **Oral demir tedavisi:** Asemptomatik hastalarda öncelikli tedavidir. **Ferröz sülfat, ferröz fumarat ve ferröz glukonat** verilebilir.
  - ✓ Oral tedavi süresi 6-12 ay olmalıdır (anemi düzelene kadar değil, demir depoları dolana kadar). Yan etkiler; karın ağrısı, bulantı-kusma ve kabızlıktır.
  - ✓ Aç karnına absorpsiyon daha fazladır.
- **Parenteral demir tedavisi:** Oral demirin tolere edilemediği, persistan veya aşırı kanama veya kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda tercih edilir. Fe^{+3} içeren **demir karboksimaltoz** ve **demir sükroz** bu amaçla sık kullanılır. En korkulan yan etki ise **anafilaksi**dir.
- **Tedaviye cevap:**
  - ✓ İlk olarak hastanın **kliniği (halsizlik, yorgunluk)** düzelir.
  - ✓ İlk laboratuvar göstergesi **retikülositoz**dur, ilk hafta içinde ortaya çıkar ve tedavi cevabı için kullanılabilir.
  - ✓ En son düzelen laboratuar bulgusu **ferritindir.**
  - ✓ En son düzelen klinik bulgu ise **cilt-tırnak değişiklikleridir**.

İNFLAMASYON ANEMİSİ (KRONİK HASTALIK ANEMİSİ)

☑ Dünyada **2. en sık** görülen, **hastanede** yatan hastalarda **en sık** görülen anemidir.

☑ **Etiyoloji ve Patogenez**

- İnflamatuvar hastalıklarda (enfeksiyonlar, malignite, romatizmal hastalıklar) salınan proinflamatuvar sitokinler (IL-1,TNF, interferon gama) ve hepsidin artışı ile gelişir.
  - ✓ Sitokinler eritropoetini ve eritropoezi **baskılar**.
  - ✓ Pozitif faz reaktanı olarak artan **hepsidin;** bağırsaklardan **demir emilimini** ve depolardan **demir salınımını azaltır**, sonuçta serum demiri **düşer**.
  - ✓ Eritrosit ömrü **kısalır**.

☑ **Laboratuvar**

- **Normokrom normositer** veya **hipokrom mikrositer** anemiye neden olur.
- Hem **serum demiri** hem de **serum demir bağlama kapasitesi düşüktür.**

Klinik Bilimler 115. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 009

Demir parametreleriyle ayırıcı tanı

Parametre/Hastalık	MCV	Serum Demiri	SDBK	Ferritin	Transferrin Satürasyonu	Depo Demiri
Demir eksikliği anemisi	Düşük	Belirgin düşük	**Yüksek**	Düşük	Belirgin düşük (< % 10)	Negatif
Kronik hastalık anemisi	Normal/ Düşük	Hafif düşük	**Düşük**	Normal/Yüksek	Hafif düşük (%10-20)	++
Talasemiler	Düşük	Normal/Yüksek	Normal	Normal/Yüksek	Normal/Yüksek (%30-80)	+++
Sideroblastik anemi	Değişken	Normal/Yüksek	Normal	Normal/Yüksek	Normal/Yüksek (%30-80)	**Ring sideroblast**

☑ **Tedavi:**

- Altta yatan hastalık (dolayısı ile inflamasyon ve sitokin salınımı) tedavi edilmelidir.
- Semptomatik hastalarda **kan transfüzyonu, eritropoietin tedavisi ve parenteral demir** (özellikle KBH varlığında) uygulanabilir.
- EPO mimetik ajan olan **Roxadustat,** HIF-1'in aktivitesini arttırarak EPO benzeri amaçla kullanılabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Tablomuza baktığımızda depo demirinin demir eksikliğinde negatif, kronik hastalık anemisinde ++ olduğunu gördüğümüz anda soruyu rahatlıkla doğru cevaplayabiliyoruz (Ufak bir yorumla anemilerde kemik iliği bulgularının daha güvenilir olduğu düşünülerek kolaylıkla cevaplanabilecek bir sorudur.)

Kronik hastalık anemisi (Enflamasyon Anemisi)

Kronik hastalık anemisi demir eksikliğinden sonra en sık görülen anemi nedenidir ve demir depolarının dolu ancak serum demirinin düşük olması en önemli özelliğini oluşturur.

- Aneminin esas nedeni inflamasyon nedeni ile eritropoetin yapımının yetersiz oluşu, hepsidin sentezindeki artış sonucu intestinal demir emilimi ve RES hücrelerinden kemik iliğine demir akışında problem olmasıdır.

Klinik Bilimler 115. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 501

Laboratuvar:

- Normokrom normositer anemi (daha az olarak hastalık uzadıkça hipokrom mikrositer)
- Retikülosit sayısı normal veya azalmış
- **Serum demir ve demir bağlama kapasitesi azalmış Transferrin satürasyonu normal/düşüktür.**
- **Ferritin genellikle artmış veya normaldir**
- Solubl transferrin reseptör düzeyi demir eksikliği anemisinin aksine artmamıştır.
- Genellikle lökositoz vardır
- Serbest eritrosit protoporfirini artmıştır
- Kemik iliğinde :

Normoselüler görünüm vardır, kemik iliği makrofajlarında demir miktarı normal veya artmıştır. Eritroid öncüllerde ise azalmış veya yoktur (sideroblastlar azalmış veya yok)

Tedavi:

Altta yatan hastalığa yöneliktir.

KBY gibi özel durumlarda hemoglobin düzeyini 11 gramın üzerinde tutacak şekilde sentetik eritropoetin olan darbepoetin kullanılabilir.

Megaloblastik Anemiler

- En sık neden **folat (daha sık)** ve **B_{12} vitamini eksikliğidir.** DNA sentezi azalması sonucu ortaya çıkan anemilerdir. Tüm seriler etkilenir.

Mide parietal hücre>>>>**İntrensek faktör**>>>>Vit B_{12} emilimi (İleum)

Etyoloji

B_{12} eksikliği

1- Yetersiz alım
- A- Vejeteryanlık
- B- Malnutrisyon
- C- Fenilketonüri diyeti

2- Absorbsiyon bozukluğu

A- İntrensek Faktör eksikliği
- Konjenital Pernisiyöz anemi
- Juvenil: Pernisiyöz anemi
- Otoimmün (Gastrik atrofi)
- IgA eksikliği ile

B- İnce barsak absorbsiyon bozukluğu
- Diphylobatrium latum
- Giardia, Pl.falciparum, Str.stercoralis
- Bezoar

3- Genetik/Metabolik defekt

A- Cubilin/Amnionless gen defekti
B- Transkobalamin II eksikliği

Folat eksikliği

1- Yetersiz alım
- A- Düşük doğum ağırlıklı bebek
- B- Keçi sütü ile beslenme
- C- Fenilketonüri diyeti

2- Absorbsiyon bozukluğu
- Malabsorbsiyon

3- İhtiyacın arttığı durumlar
- Kronik hemolitik hastalıklar
- Herediter bozukluklar
- Fenitoin, fenobarbital
- Folat antagonistleri
- Karaciğer hastalıkları
- Prematürite, gebelik
- Hipertiroidizm
- Lesch-Nyhan sendromu

4- Metabolizma bozukluğu
- Serebral folat eksikliği (transport defekti; serebral etkilenme var ama anemi olmaz)
- KİT sonrası
- Edinsel (MTX, Valproat, trimetoprim vb)

Notumuzda Demir Eksikliği anemisi ve Kronik hastalık anemisi laboratuvar bölümleri incelendiğinde DEA'da depo demirin azaldığı, kronik hastalık anemisinde ise normal olduğu görülecektir..
Aynı zamanda serum ferritin de DEA ve Kronik hastalık anemisinde birbirine zıttır.
Ufak bir yorumla anemilerde kemik iliği bulgularının daha güvenilir olduğu düşünülerek kolaylıkla cevaplanabilecek bir sorudur.

Klinik Bilimler 115. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 505

Laboratuvar

Sırası ile olan değişiklikler

1) Karaciğer ve kemik iliğinde hemosiderin ve demir depoları azalır (ilk bulgu)
2) Serum ferritini azalır (<12 ng/mL) ve serum transferrin reseptör (sTfR) düzeyi artar (en erken bulgulardır).
   Erken parametreler: Retikülosit Hb kontenti <27.5 (Erken Parametre) ve Hepsidin düzeyi <10 ng/ml.
   Retikülosit hemoglobin kontenti ve Serum transferrin reseptör düzeyi enflamatuvar olaylardan etkilenmez ve akut faz reaktanları gibi değişiklik göstermez. Halbuki serum ferritini çok etkilenir ve normal olabilir.
3) Serum demir seviyesi düşer, demir bağlama kapasitesi artar ve transferrin satürasyonu (Fe/ TDBKx100) %16'in altına düşer.
4) Serbest eritrosit protoporfirin düzeyi artar
5) Anemi, progresif mikrositoz ve hipokromi ile beraber RDW artar.
6) Demir içeren intraselüler enzim aktiviteleri azalır.
   - Anemide retikülosit genellikle normaldir, kanamaya bağlı anemide hafif artmış olabilir. Trombositoz görülebilir.
   - Kemik iliği hiperselülerdir ve eritroid hiperplazi görülür
   - Vakaların 1/3'ünde gaitada gizli kan pozitiftir ve %15 olguda splenomegali görülür.
   - **Serbest eritrosit protoporfirin**i demir eksikliği anemisinde artmıştır. Ayrıca kurşun zehirlenmesi (çok yüksek), kronik infeksiyon, eritropoetik protoporfiri ve AML'de artmıştır.
   - Kemik iliğinde **sideroblastlar azalmıştır.**

   Kemik iliğinde **demir depolarının azaldığının gösterilmesi (prusya mavisi)** kesin tanıdır.

   Eritropoez için yeterli demir bulunmadığından protoporfirindeki demirin yerine çinko girer ve serum çinkoprotoporfirin düzeyi artar.

   Demir eksikliği anemisi olanlarda bağırsaktan kurşun ve kadmiyum emilimleri artmaktadır.

Tedavi

Ferröz demir: Demir eksikliği anemisinin tedavisinde +2 değerlikli demir içeren preperatlar kullanılır. Gastrointestinal motilitenin en düşük olduğu gece boyunca emiliminin daha yüksek olması için demir tedavisinin gece yatarken meyve suyu ile beraber günde tek doz verilmesi daha uygun olur. Tolere edemeyenlerde iki dozda da verilebilir.

- Oral demir sülfat, glukonat, askorbat, laktat, süksinat, fumarat (Doz: 3-6 mg/kg/gün ; tek dozda veya gün aşırı)
  En sık yan etki konstipasyon (daha sık) ve diaredir. **(Süt çocuğunda en sık yan etki ise kusmadır)**
  Gaitayı koyu renge boyasa da gizli kan pozitifliğine neden olmaz.
- Parenteral: demir dekstran veya demir sorbitol (Malabsorbsiyon, mide-bağırsak rezeksiyonu gibi durumlarda)
- Tedaviye cevap (sırası ile)
  - ➢ **İlk 12-24 saat: Demir içeren enzimlerin replasmanı ile irritabilite ve iştahsızlıkta düzelme**
  - ➢ **36-48 saat:** Kemik iliği yanıtı ve eritroid hiperplazi
  - ➢ **48-72 saat:** Retikülositoz başlar ve 5-7.günde pik yapar
  - ➢ **4-30 gün:** Hemoglobin düzeyi yükselir
  - ➢ **1-3 ay:** Demir depoları dolar
  - ➢ Glossit, kaşık tırnak gibi bulguların düzelmesi birkaç ay sürer
  - ➢ Mikrositozda tam düzelme 3-4 ay alır
  - ➢ **Ferritin en son düzelen** parametredir.
- Tedavide transfüzyon ancak kalp yetersizliği, serebral iskemi bulguları gelişince verilir veya hemoglobinin 4 gr/dL veya altında olduğu değerlerde transfüzyon yapılır. Demir tedavisi Yersinia enfeksiyon riskini arttırır.

Demir Tedavisine Dirençli Demir Eksikliği Anemisi (IRIDA)

- Matriptaz-2 gen mutasyonu sonucu Hepsidin üretiminde kontrolsüz artış nedeniyle demirin emilimi ve kullanımında bozuklukla karakterize OR geçişli bir kalıtsal hastalıktır.

  Demir depoları (Feritin düzeyi) çok düşüktür, MCV; 45-65 fl'dir, neonatal dönemden sonra gelişen hem oral hem de paranteral tedaviye dirençli demir eksikliği vardır.

Notumuzda Demir Eksikliği anemisi ve Kronik hastalık anemisi laboratuvar bölümleri incelendiğinde DEA'da depo demirin azaldığı, kronik hastalık anemisinde ise normal olduğu görülecektir.. Aynı zamanda serum ferritin de DEA ve Kronik hastalık anemisinde birbirine zıttır.
Ufak bir yorumla anemilerde kemik iliği bulgularının daha güvenilir olduğu düşünülerek kolaylıkla cevaplanabilecek bir sorudur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116. Yüksek dereceli over seröz karsinom tanısı ile 6 kür adjuvan kemoterapi alan 60 yaşındaki kadın hasta, ayaklarında uyuşma ve yanma şikâyetleriyle başvuruyor.

Hastanın tedavisinde kullanılan hangi ajanın bu duruma neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Durvalumab
B) Gemsitabin
C) Paklitaksel
D) Etoposit
E) Vinkristin

Doğru Cevap: C

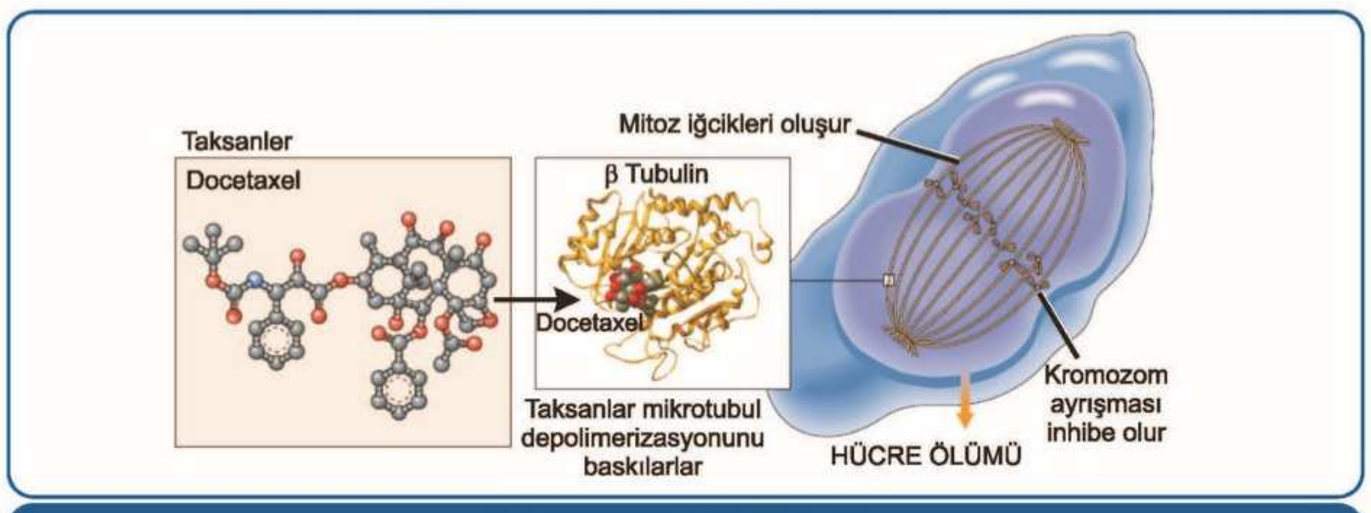
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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 116. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 397

Taksanlar (Paklitaksel / Dokataksel / Kabazitaksel)

- Hücrede beta tübüline bağlanarak **mikrotübül oluşumunu ve polimerizasyonunu stimüle ederek mitozu baskılarlar.**
- Oluşan mikrotübüller GTP ve çeşitli proteinleri içermediği için mitoz ve hücre bölünmesi durur.



Taksanların etki mekanizması

- **Paklitaksel / Dokataksel (semisentetik):** Meme, over ve akciğer kanserlerinde kullanılırlar.
- **Kabazitaksel (semisentetik):** Prostat kanseri tedavisinde kullanılır.
- **Ortak Yan Etkiler: Anafilaksi / Alerji /** Nörotoksisite / Miyelosüpresyondur.

Kamptotekinler (Topotekan / İrinotekan)

- **Topoizomeraz I enzimini inhibe** ederek kanserli hücrede **DNA hasarı** yaratırlar.
- G2-M dönemine özgüdürler.

Topotekan

- Küçük hücreli akciğer ve ileri evre over kanseri tedavilerinde kullanılır. Kemik iliği depresyonu oluşturur

İrinotekan

- Metastatik **kolorektal kanser tedavisinde** kullanılır.
- **Kolinerjik sendrom** (salya artışı, diyare, görme bozukluğu, bradikardi) oluşturabilir ve tedavisinde atropin verilir.
- Ayrıca kemik iliği depresyonu oluşturur.
- Aktif metaboliti **SN-38** topoizomeraz I enzimini 1000 kat güçlü baskılar.
- Gilbert sendromu gibi **glukuronil transferaz aktivite bozukluklarında** irinotekan ve SN-38 birikimine bağlı **toksisite (nötropeni, diyare)** oluşabilir.
- Bu nedenle **Gilbert sendromlu bir kanser hastasında kullanılırken standart dozun azaltılması önerilir.**

Epipodofilotoksinler (Etoposid / Teniposid)

- Semisentetik podofilotoksin türevleridir. Hücrede **G_1 ve S fazında** etkilidirler.
- **DNA topoizomeraz II enzimini inhibe** ederek DNA hasarı yaratırlar.

Etoposid

Testis, akciğer kanseri, non hodking lenfoma tedavisinde kullanılır.

Teniposid

ALL tedavisinde kullanılır. Kemik iliği depresyonu oluştururlar.

İLGİLİ NOTLAR

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 117

117.Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin yan etki olarak bulantıya neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Oksaliplatin
B) Doksorubisin
C) İrinotekan
D) Siklofosfamid
E) 5-fluorourasil

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.)

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.

Klinik Bilimler 117. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 389

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 • Kanama • İnfertilite	• Alopesi • İntestinal mukoza toksisitesi • Sekonder kanser oluşumu (En sık AML) • Bulantı / Kusma (Akut dönemde en sık)

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.

İLGİLİ NOTLAR

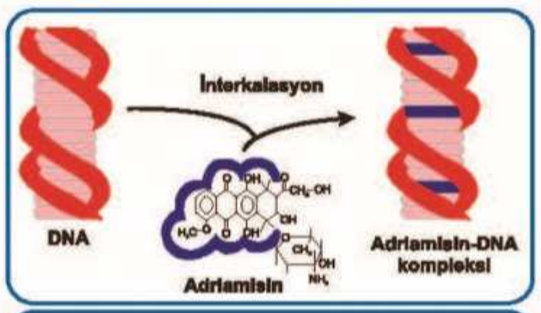
Referansımız yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

Oksaliplatin ve Siklofosfamid; alkilleyici antineoplastik ilaçlardır ve notumuzda da görüldüğü gibi bulantı-kusma oluşturabilirler.

Klinik Bilimler 117. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 395

Antrasiklinlerin Ortak Yan Etkileri

- **Kardiyotoksisite** (Kalp yetmezliği / Aritmi / Kardiyomiyopati)
- Kemik iliği depresyonu
- Alopesi
- Gastrointestinal sistem bozuklukları
- Deskuamasyon (radyasyon reaksiyonuna benzer etkiler)



Adriamisin

Antrasiklinlerin klinik kullanımı ve yan etkileri

	Klinik kullanım	Özellik
Doksorubisin (Adriamisin)	• **Meme kanseri** • Sarkoma (Ewing / Osteosarkom / Kaposi) • Lenfoma	• Damar dışına çıkarsa **doku nekrozu**
Daunorubisin	• Akut myeloid lösemi	
Epirubisin	• **Meme kanseri**	
İdarubisin	• Akut myeloid lösemi	
Valrubisin	• **Mesane kanseri (İntravezikal)**	• Mesane irritasyonu
Mitoksantron	• Non-Hodgkin lenfoma • Meme kanseri • Akut myeloid lösemi • **Multipl skleroz**	• Sklera, idrar, el tırnakları **mavi renk** değişimi

Daktinomisin (Aktinomisin D)

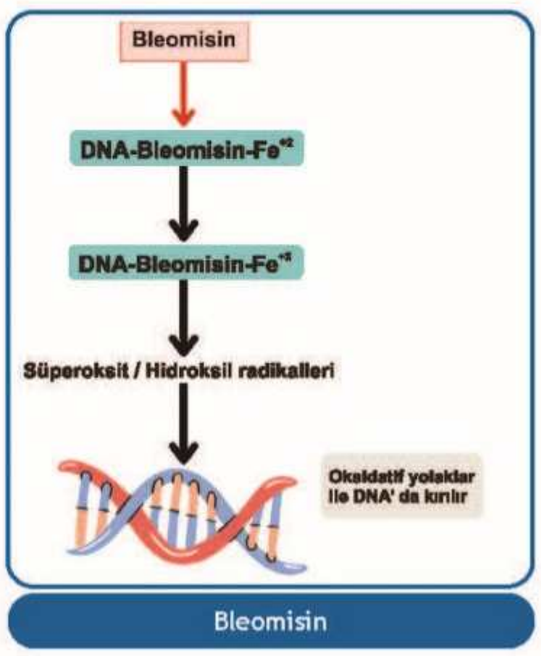
- **Antasiklin benzeri etki mekanizması vardır.**
- Ewing's sarkomu, Wilms, rabdomiyosarkom gibi çocukluk çağı tümörlerinde ve trofoblastik hastalık tedavisinde kullanılır.
- **Kardiyotoksik değildir.**

Mitomisin

- **Alkilleyici** bir ilaç gibi davranarak DNA'da baz çiftleri arası çapraz köprüler oluşturur.
- Hipoksik tümörler etkilerine daha hassastır. **Anal** kanserlerin ve **intravezikal** olarak yüzeyel mesane ca tedavisinde kullanılır.
- Pansitopeni, trombotik trombositopenik purpura ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi oluşturabilir.

Bleomisin

- Glikopeptid yapısında bir antibiyotiktir.
- **Demir** iyonunu şelasyona uğratarak süperoksit ve hidroksi **radikali** oluşturarak DNA zicirinde kırılma yaratır.
- Hücre siklusunun **G2 fazına** etkilidir.
- Hodgkin, non-hodgkin lenfoma, deri ve testis kanseri tedavilerinde kullanılır.
- Renal yolla itrah edilir.



Bleomisin

Yan Etki

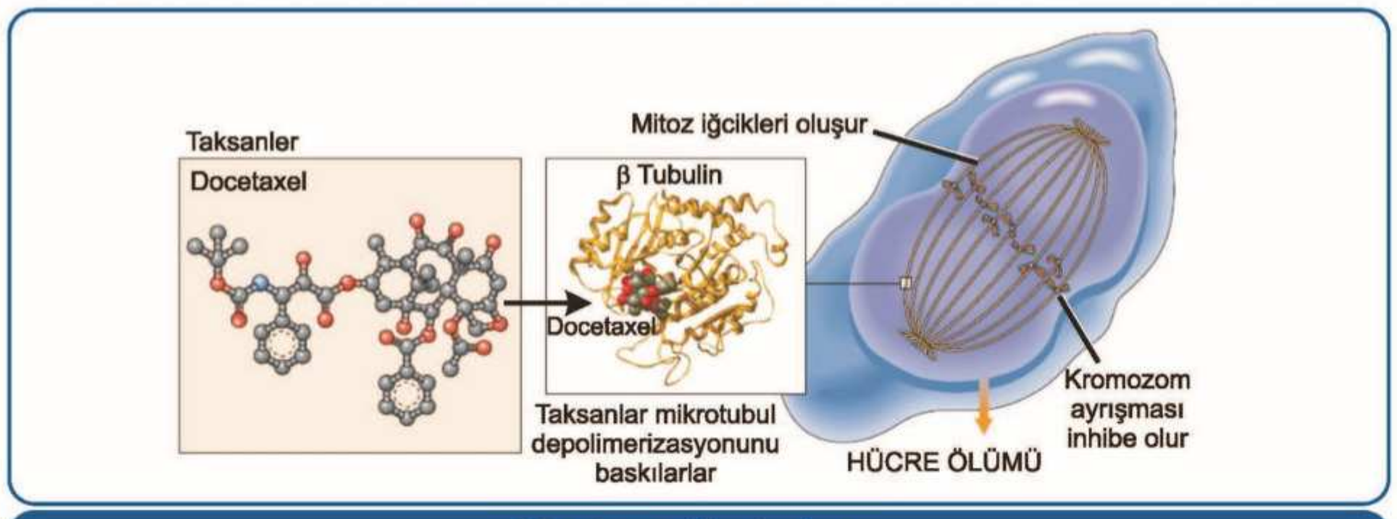
- **Pulmoner fibrozis / Deride hiperpigmentasyon** (Busulfan gibi)
- Mukokutanöz deri reaksiyonları / Alerji

Seçenekleri elemeye devam...

Doksorubisin, antrasiklin türevi bir antineoplastik ilaçtır ve notumuzda da görüldüğü gibi gastrointestinal sistem yan etkilere sahiptir...

Taksanlar (Paklitaksel / Dokataksel / Kabazitaksel)

- Hücrede beta tübüline bağlanarak **mikrotübül oluşumunu ve polimerizasyonunu stimüle ederek mitozu baskılarlar.**
- Oluşan mikrotübüller GTP ve çeşitli proteinleri içermediği için mitoz ve hücre bölünmesi durur.



Taksanların etki mekanizması

- **Paklitaksel / Dokataksel (semisentetik):** Meme, over ve akciğer kanserlerinde kullanılırlar.
- **Kabazitaksel (semisentetik):** Prostat kanseri tedavisinde kullanılır.
- **Ortak Yan Etkiler: Anafilaksi / Alerji /** Nörotoksisite / Miyelosüpresyondur.

Kamptotekinler (Topotekan / İrinotekan)

- **Topoizomeraz I enzimini inhibe** ederek kanserli hücrede **DNA hasarı** yaratırlar.
- G2-M dönemine özgüdürler.

Klinik Bilimler 117. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 397

İrinotekan

- Metastatik **kolorektal kanser tedavisinde** kullanılır.
- **Kolinerjik sendrom** (salya artışı, diyare, görme bozukluğu, bradikardi) oluşturabilir ve tedavisinde atropin verilir.
- Ayrıca kemik iliği depresyonu oluşturur.
- Aktif metaboliti **SN-38** topoizomeraz I enzimini 1000 kat güçlü baskılar.
- Gilbert sendromu gibi **glukuronil transferaz aktivite bozukluklarında** irinotekan ve SN-38 birikimine bağlı **toksisite (nötropeni, diyare)** oluşabilir.
- Bu nedenle **Gilbert sendromlu bir kanser hastasında kullanılırken standart dozun azaltılması önerilir.**

Epipodofilotoksinler (Etoposid / Teniposid)

- Semisentetik podofilotoksin türevleridir. Hücrede **G_1 ve S fazında** etkilidirler.
- **DNA topoizomeraz II enzimini inhibe** ederek DNA hasarı yaratırlar.

Etoposid

Testis, akciğer kanseri, non hodking lenfoma tedavisinde kullanılır.

Teniposid

ALL tedavisinde kullanılır. Kemik iliği depresyonu oluştururlar.

Notumuzda da görülebildiği gibi kolinerjik sendrom yan etkisine sahip olan irinotekan ilacımız da elenen seçeneklerimizden biri olmaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Kırk beş yaşındaki erkek hasta son 1 yıldır asetilsalisilik asit ve diğer bazı nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları kullanımı sonrası ilk 1 saatte ortaya çıkan dudakta şişme ve gözde kaşıntılı kızarıklık yakınmaları ile aile hekimine başvuruyor. Hastanın başvuru anında fizik muayenesinin normal olduğu tespit ediliyor.
Birinci basamak hekimin bu hastada aşağıdaki yaklaşımlardan hangisini <u>öncelikli</u> olarak yapması ve sonrasında alerji-immünoloji uzmanına sevk etmesi <u>en uygundur</u>?

A) Asetilsalisilik asit ve benzeri nonsteroid antiinflamatuvar ilacın kullanılmamasını önermek
B) Kullanabileceği ağrı kesicileri saptamak için ilaç provokasyon testi yapmak
C) Asetilsalisilik asit desensitizasyonu yapmak
D) Sistemik kortikosteroid başlamak
E) Kullanabileceği ağrı kesicileri saptamak için ilaç deri testi yapmak

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.)

Korunma

- Nedenden uzak durulması
- İmmünoterapi: Arı anafilaksisinde
- **Adrenalin oto-enjektör uygulanması:**
  - Arı anafilaksisi
  - Lateks anafilaksisi
  - Gıda anafilaksisi
  - İdiyopatik anafilaksi
  - Daha önce ağır anafilaksi geçirenler
  - Astımı olanlar

Klinik Bilimler 118. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 380

İYOÖDEM

GENEL BİLGİLER

Ürtiker, ortası soluk, çevresi eritemli müköz membranlar ve yüzeyel dermisin ödematöz ve eritamatöz değişikliğidir. Basınçla lezyonlar beyazlaşır. Sıklıkla kaşıntılıdır. Simetrik dağılım gösterir. Vücudun herhangi bir yerinde olabilir.

Anjioödem, dermisin alt katlarının, subkutan dokunun ve submukozanın ödemidir.

- Akut ürtiker-anjiödemde lezyonlar genellikle 24 saatten daha kısa sürer. Ancak hemen tekrarlar. Hastalar tarafından **"bata çıka devam eden kurdeşen"** şeklinde tanımlanan bu durum, 4-6 hafta kadar sürebilir. **Ancak tek bir lezyon hiç bir zaman 24 saatten daha uzun sürmez.**
- Kronik ürtiker-anjiödem, görüntü olarak akut hastalıktan ayırt edilemez. Bunda da bir lezyon 24 saatten daha kısa sürer. Tek fark hastalığın devam süresidir;
  - **Akut ürtiker 6 haftadan kısa sürer.**
  - **Kronik ürtiker 6 haftadan uzun sürer ve haftada en az 2 atak görülür.**

Ürtiker Sınıflaması

Spontan ürtiker
- Akut ürtiker
- Kronik ürtiker

Fiziksel ürtiker
- Soğuk ürtikeri
- Geç tip bası ürtikeri
- Sıcak ürtikeri
- Solar ürtiker
- Dermografizm
- Ürtikeria fastitia
- Akuajenik ürtiker
- Kolinerjik ürtiker
- Kontakt ürtiker

Diğer
- Egzersize bağlı anafilaksi/ürtiker
- Papüler ürtiker (en sık neden böcek ısırığı)

- **Akut ürtikerin çocuklardaki en sık nedeni besinler ve enfeksiyonlar, erişkinlerde ise ilaçlardır (penisilin ve aspirin).**
- **Kronik ürtikerlerin en sık nedeni idiyopatiktir.**
- **Kronik idiyopatik ürtiker, otoimmün olabilir. Hastalarda HLA DR4 sıktır.** Kompleman veya immünoglobulin depolanması yoktur. Kronik idiyopatik ürtikerli bir grup hastada histamin salımına sebep olan otoantikor varlığı, hastanın kendi serumundan 5 µl intradermal enjeksiyon yapılınca oluşan ürtiker ile tanınabilinir **(otolog serum inokülasyon testi)**.
- Hiper veya hipotiroidi, kronik ürtikere neden olabilir (anti-TPO antikorlar yüksek bulunur). Kronik ürtikerli hastalarda otoimmün tiroid hastalığı (**Hashimoto tiroiditi**) görülebildiği için, tiroid fonksiyon testlerinin sonucuna bakılmaksızın otoantikorlar da istenmelidir.

  Kronik idiyopatik ürtikerli vakalarda oluşan anti-IgE'ler kompleman sistemini aktive ederek anafilatoksinlerin oluşumuna yol açar. Bu anafilatoksin reseptörleri sadece ciltte olduğu için akut ve kronik ürtikerli vakalarda bulgular cilde lokalizedir ve **sistemik bulgu görülmez**.
- **Eozinofili ile birlikte olan kronik ürtikerlerde parazitoz düşünülmelidir. Papüler ürtikerlerde daha çok böcek ısırığı düşünülmelidir.**
- **Ürtiker plakları >24 saat sürüyorsa basmakla solmuyorsa kaşıntı yoksa ve iyileşirken morararak ve pigmentasyon yaparak iyileşiyorsa ürtikeryal vaskülit düşünülmelidir.**

İLGİLİ NOTLAR

Burada aynı vakada verilenler gibi Ürtiker anjiyoödem birlikteliğinin klinik bulgularını anlatmışız

Bir sonraki vereceğim referansta ise tedavide önce sebep olan antijenden uzaklaşmak gerektiğini vurgulamışız Çok net bir şekilde soruyu yaptırıyor

Klinik Bilimler 118. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 382

Burada tedavide önce sebep olan antijenden uzaklaşmak gerektiğini vurgulamışız
Çok net bir şekilde soruyu yaptırıyor

Tedavi

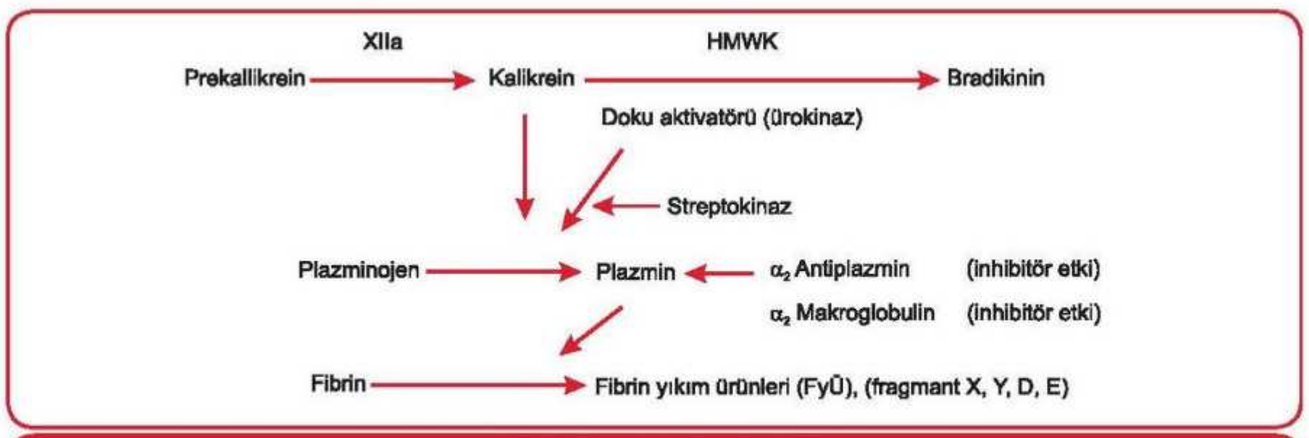
- Antijenin uzaklaştırılması
- Antihistaminikler
- Ciddi vakalarda glukokortikoidler
- Yaygın ürtiker olan vakalarda 1/1000'lik IM adrenalin 0,01 mg/kg, maksimum 0,5 mg
- Kronik ürtikerde antihistaminik yanıtı iyi değilse **Montelukast** veya **Omalizumab** kullanılabilir.
- **Soğuk ürtikerde** siproheptadin kullanılır.
- **Ürtikeryal vaskülit:** Metotreksat, kolşisin, dapson, hidroklorokin
- Hiçbir tedaviden fayda göremeyenlere **plazmaferez** yapılabilir.

HEREDİTER ANJİOÖDEM

- **Nedeni C1 esteraz inhibitör eksikliğidir.**
- **Bu inhibitör, komplemanın klasik yoldan aktivasyonunu engeller.**
- **Ayrıca FXII'yi inhibe ederek fibrinolizi durdurur.**
- **Tip 1 (%85):** C1 inhibitörü yapılamaz. OD geçer.
- **Tip 2 (%15):** C1 inhibitörü yapılır ama disfonksiyoneldir.

Herediter anjioödem patogenezi

- Her ne kadar kompleman sisteminin aktivasyonu herediter anjiyoödemde atakların başlamasına veya şiddetine katkıda bulunuyor olabilse de, anjioödeme neden olan vasküler permeabilite artışı, kontak sistemin veya kallikrein-kinin yolağının ürünleriyle ilişkilidir. C1 inhibitör plazma kallikreini ve pıhtılaşma faktörü FXIIa'nın inhibisyonun sağlayarak, kontak sistemi önemli ölçüde kontrol eder. Bu inhibisyon bradikinin oluşumunu baskılar. C1 inhibitör eksikliğinde fibrinoliz inhibe olamadığı için aşırı bradikinin sentezi anjioödemin ana sebebidir.
- **Anjiodem ataklarından sorumlu temel mediatör bradikinindir.**
- **Vasküler endotel hücrelerinde bulunan B2 reseptörlerine bağlanarak vasküler permeabilite artışına ve dolayısıyla ödeme yol açar.**



Fibrinoliz ve kinin sistemi

- **Deri altı dokusunu, orofarenksi, larinksi, gastrointestinal traktusu ve genital bölgeyi primer olarak ilgilendiren, tekrarlayan ödem epizodları ile karakterizedir.** Hastalığın belirtileri ilk 10 yıl içinde çıkar.
- **Klinikte tekrarlayıcı yüz ve ekstremite şişlikleri, akut, çevresi sınırlı ödem (72 saatte kendiliğinden geçer), bağırsak duvarı ödemine bağlı kolik tarzında tekrarlayıcı karın ağrısı, kusma, ishal, ses kısıklığı, stridor gibi belirtiler görülebilir. Kaşıntı ve kızarıklık genellikle yoktur.**
- Amiloidoz, sinirsel sağırlık, bacak ağrısı, eritema marginatum olabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Kırk üç yaşındaki kadın hasta ateş yüksekliği ve kas güçsüzlüğü yakınmalarıyla başvuruyor. Muayenede her iki elin proksimal interfalangeal eklemlerini tutan poliartrit, Raynaud fenomeni ve tamirci eli görüntüsü saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde kreatin kinaz değerinin 5 kat arttığı tespit ediliyor.

Bu hastada aşağıdaki otoantikorlardan hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Anti-NXP2
B) Anti-TIF-1-gama
C) Anti-Jo-1
D) Anti-Mi-2
E) Anti-HMG-KoA redüktaz

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

İNFLAMATUVAR MİYOPATİLER

İnflamatuar miyopatilerin klinik ve laboratuar özellikleri

Tip	Cinsiyet	Yaş	Raş	Güçsüzlük	Laboratuvar	İmmün-süpresif tedavi yanıtı	İlişkili durumlar
Dermatomiyozit	K > E	Ç ve Y	Var	P > D	CK normal / artmış (> 50 kat); Miyozit spesifik antikorlar (Anti-MDA_5, Anti-Mi_2)	Var	Miyokardit, İAH, Kanser, Vaskülit, BDH
Polimiyozit	K > E	Y	Yok	P > D	CK artmış (> 50 kat)	Var	Miyokardit, İAH, Kanser, BDH
Anti sentetaz sendromu	K > E	Ç ve Y	Bazen	P > D	CK artmış (> 10 kat); Anti-sentetaz antikorlar (Anti Jo1)	Var	Non-erozif artrit, İAH, Raynaud fenomeni, makinist eli, ateş
İnklüzyon cisimcikli miyozit	E > K	> 50	Yok	P ve D	CK normal / artmış (< 10 kat); Anti-cN1A antikor	Yok veya minimal	Large granüler lenfositik lösemi, sarkoidoz, Sjögren sendromu

Ç: Çocuk, Y: Yetişkin, P: Proksimal, D: Distal, CK: Kreatinin kinaz, BDH: Bağ doku hastalığı, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

Klinik Bilimler 119. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 371

Laboratuvar bulguları

- **Kas enzimleri**
  - ✓ En sensitif kas enzimi **kreatinin kinaz**dır (CK), hastalık aktivitesi ile genellikle paralellik gösterir
  - ✓ Bazen DM'de **CK normal** iken **aldolaz yüksek** bulunabilir.
- **EMG**
  - ✓ Kas hasarını yansıtan miyopatik bulgular saptanır.
- **Kas biyopsisi**
  - ✓ **En sensitif** ve **en spesifik** tanısal yöntemdir.
  - ✓ Dermatomiyozitte, **perimisyal** inflamasyon ve **perifasiküler atrofi (patognomonik)** görülür.
  - ✓ Polimiyozitte ise **endomisyal** inflamasyon görülür.
  - ✓ İnklüzyon cisimcikli miyozitin biyopsi bulguları PM'ye benzer. Ek olarak **Kongo kırmızı pozitif (amiloid içeren) vakuoller** görülür.

Spesifik hastalıklar

- **Dermatomiyozit (DM);**
  - ✓ Kas güçsüzlüğü subakut (haftalar-aylar içinde) seyir gösterir.
  - ✓ Proksimal kaslar (özellikle kalça ve omuz kasları) ağırlıklı olarak tutulur.
  - ✓ Bu nedenle; sandalyeden kalkmada, merdiven çıkmada, saç taramada vb güçlük vardır.
  - ✓ DM, özellikle erişkin hastalarda **paraneoplastik** olarak görülebilir.
  - ✓ Karakteristik cilt bulguları, DM'yi diğer miyozitlerden ayırır.
  - ✓ **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.

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

Klinik

- **Kutanöz lezyonlar (eritema annulare): En sık** ve **ilk bulgudur.** Genellikle güneş ışığı ve ultraviyole ışığa maruziyet sonrası, ilk 6 haftada ortaya çıkar. Sıklıkla yüz ve saçlı deridedir**.** Tedavi gerekmez.
- **Konjenital kalp blokları:** Doğumdan sonra kalıcı olabilir ve bazen pacemaker takılır.
- **Trombositopeni**
- Nötropeni
- Hepatit
- Pulmoner ve nörolojik hastalık

Neonatal lupus sendromunda renal tutulum olmaz.

Tedavi

Anti-Ro ve anti-La pozitif anneye verilen kortikosteroid veya Intravenöz immünglobülin, plazmaferez, hidroksiklorokin ve terbutalin+steroid tedavisi ile kalp blokları, endokardiyal fibroelastozis ve hidrops gelişimi engellenmeye çalışılır.

Kalp bloklarının oluşmasını engelleyen en etkili ilaç hidroksiklorokindir.

JUVENİL DERMATOMİYOZİT (JDM)

GENEL BİLGİLER

Çizgili kaslar (proksimal iskelet kasları, kalp, solunum kasları ve özefagus) ve ciltte inflamasyonla karakterize multisistemik bir hastalıktır.

Epidemiyoloji:

- **En sık görülen pediatrik inflamatuar miyopati nedenidir.**
- **Ortalama başlangıç yaşı; 4-10 yaş.**
- Kız/erkek: 2/1
- HLA B8, DRB1 ve DQA1 ile ilişkili bulunmuştur.

Klinik:

- **Döküntü** olguların yarısında **ilk bulgudur**.
- Karakteristik cilt lezyonu **heliotropik döküntüdür** (göz kapaklarında mavi-mor renkli). Ayrıca göğüs ve boyun

Klinik Bilimler 119. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 599

- Avuç içi ve ayak tababında kalın, eritematöz ve soyulan döküntü **(tamirci eli) anti -Jo-1 antikorları** ile ilişkili bulunmuştur.
- **Vaskülitin ilk ortaya çıktığı yer tırnak yatağıdır.** Tırnak dibi kapilleroskopi ile tırnak diplerinde çukurlaşma (pitting) ve çıplak gözle bile periungual telenjiektaziler gösterilebilir.
- **Kas güçsüzlüğü simetrik olarak proksimal kasları** (boyun fleksörleri, omuz kavşağı ve kalça fleksörleri) tutar. Yataktan kalkmakta, merdiven çıkmakta ve saç taramakta zorluk çekerler. **Gowers belirtisi** saptanır.
- **Özefageal kaslar** (disfaji, yutma güçlüğü ve aspirasyon, gastroözofageal reflü) ve **solunum kasları** (solunum yetmezliği) tutulabilir.
- Uzun süreli ve iyi tedavi edilmeyen hastalıkta **lipodistrofi** ve **kalsinozis** (%30-40) görülür. Lipodistrofi yüz ve vücudun üst kısmındaki yağ dokusunda kayba yol açarken; kalsinozis subkutan dokuda ve kasta görülür.
- Karın ağrısı ve gaitada gizli kan **gastrointestinal vaskülit** bulgusudur. Perforasyona yol açabilir.
- Nadiren **perikardit, miyokardit ve aritmilere** rastlanabilir.

Tanı Kriterleri:

Deri bulguları olan **heliotropik döküntü (karakteristik)** veya **Gottron papüllerine** ek olarak, aşağıdakilerden **üçünün** pozitif bulunmasıyla tanı konur.

1. **Simetrik proksimal kas güçsüzlüğü (**Gowers arazı (+)**)**
2. **Yükselmiş kas enzimleri** (CPK, LDH, AST, Aldolaz)
3. **Anormal EMG** (miyopati ve denervasyon)
4. **Kas biyopsisinde enflamasyon, vaskülit veya nekroz.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120. Kırk iki yaşındaki kadın hasta son 3 gündür olan hâlsizlik, ateş, diz eklemlerinde geceleri artan ağrı, sabah ayağa kalkmada zorlanma ve gözlerde kızarıklık yakınmalarıyla başvuruyor. Öyküsünden bir ay önce idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla yatışı yapılarak tedavi gördüğü öğreniliyor. Muayenesinde vücut sıcaklığı 37,6 °C, her iki dizde ısı artışı, şişlik ve hareket kısıtlılığı ile gözlerde konjonktivit saptanıyor. Laboratuvar değerlendirmesinde beyaz küre normal, sedimentasyon ve CRP hafif yüksek saptanıyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Romatoid artrit
B) Septik artrit
C) Sistemik lupus eritematozus
D) Reaktif artrit
E) Enteropatik artrit

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

Tedavi

- **Günlük postür ve nefes egzersizleri** önerilmelidir, çünkü ilaçlar tek başına postürü korumak için yeterli değildir.
- **NSAİİ:** AS tedavisinde **ilk tercih** edilen ilaçlardır. Romatoid artritten farklı olarak, AS'de **radyografik ilerlemeyi yavaşlatır.**
- **Sulfasalazin: Periferik tutulum** varlığında etkilidir.

> • Sistemik steroid veya metotreksatın AS'de **etkinliği gösterilememiştir.**
> • Kortikosteroidler, periferik artritte **intraartriküler** olarak kullanılabilir.

- **Anti-TNF tedavi (İnfliksimab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab):** Hem aksiyel hem de periferik tutulumlarda etkilidir. (NSAİİ ve/ya sülfasalazin dirençli vakalara verilir.)
- **Anti IL-17 antikorları (Secukinumab, Ixekizumab):**

Klinik Bilimler 120. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 367

REAKTIF ARTRIT / REITER SENDROMU

☑ **Reaktif artrit (ReA),** genellikle gastrointestinal veya genitoüriner bir enfeksiyondan 1-3 hafta sonra gelişen bir spondiloartrit alt tipidir.

☑ **ReA'dan sorumlu bakteriyel etkenler**

- **Gastrointestinal sistem:** Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter
- **Genitoüriner sistem**: Chlamydia

☑ Eklemden alınan kültürde bakteri üretilemez **(aseptik artrit)**.

Klinik bulgular

Eklem bulguları

- ✓ Aksiyel tutulum (bel ağrısı)
- ✓ Periferik tutulum (alt ekstremite ağırlıklı asimetrik oligoartrit)
- ✓ Entezit (topuk ağrısı)
- ✓ Daktilit / sosis parmak

Eklem dışı bulgular

- ✓ **Göz:** Konjuntivit
- ✓ **Mukoza:** Üretrit
- ✓ **Cilt:** Keratoderma blenorrajika, balanitis sirsinata

AKÜ: Artrit + Konjunktivit + Üretrit

Tedavi

- Erken dönemde **NSAİİ** verilmesi faydalıdır. Kronik vakalarda **sülfasalazin** verilebilir.

PSORIATIK ARTRIT

☑ Psöriatik artrit (PsA), genellikle psöriazisi olan hastalarda görülen seronegatif spondiloartropatidir.
☑ Psöriazisin şiddeti ve süresi, PsA gelişme riskini arttırır.
☑ Hastaların büyük kısmında psöriazis, artritten önce başlar. Küçük bir kısmında artrit daha önce veya psöriazis ile birlikte başlar.

Klinik bulgular

- PsA'da 5 farklı eklem tutulum paterni tanımlanmıştır:
  - ✓ **Asimetrik oligoartrit**
  - ✓ **Simetrik poliartrit**: Romatoid artriti andırabilir. Hatta hastaların bir kısmında otoantikorlar (RF, ANA, anti CCP) pozitif olabilir.

> En sık görülen iki tutulum şekli **asimetrik oligoartrit** ve **simetrik poliartrittir.**

  - ✓ **DIF eklemi artriti**: Sadece DIF'ler tutulmuştur. Sıklıkla tırnaklarda psöriatik değişiklikler (onikoliz, pitting) vardır.
  - ✓ **Psöriatik spondilit**: Spinal tutulum ve sakroileit ön plandadır. **HLA-B27** pozitiflik oranının en fazla olduğu paterndir.
  - ✓ **Artritis mutilans (nadir)**: Eklemlerde erozyon ve destrüksiyon ile seyreden en ağır paterndir. **Teleskopik parmak** (parmakta kısalma) gelişebilir.

> Daktilit (sosis parmak): Tüm parmakta şişlik ve kızarıklığı tanımlayan bir entezit/tenosinovittir. Tüm SpA tipleri arasında en sık ReA ve PsA'da görülür.

JIA'da Tedavi:

Oligoartiküler JIA

- İlk basamak tedavi, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardır **(NSAİİ).**
- NSAİ ilaçlardan en çok tercih edilenler, naproksen, ibuprofen ve meloksikamdır.
- Oligoartiküler JIA'da 4-6 hafta süren NSAİ tedavisine yanıt alınmazsa **intraartiküler kortikosteroid**, bu tedaviye de yanıtsız olgularda **metotreksat** kullanılır.

Poliartiküler JIA

- **İlk basamak tedavi metotreksat + NSAİ** ilaçlardır.
- Metotreksata yanıtsız, kötü prognostik faktörü olan olgulara TNF-alfa inhibitörleri **etanersept** veya **adalimumab** veya **infliksimab** ya da antisitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4 immunglobulin olan **abatasept** verilebilir.
- Oral JAK kinaz inhibitörleri (tofasitinib, ruksolitinib) konvansiyonel tedaviye yanıtsız poliartiküler JİA hastalarında kullanılmaktadır.
- **Antimetabolit ilaçlar:** Metotreksat, leflunomid, sulfasalazine

Sistemik JIA

- Metotreksat ve TNF alfa inhibitörlerine yanıt kötüdür. Bu nedenle sistemik semptomları olan olgularda başlangıçta kısa süreli **sistemik steroid** ve devamında IL-1 inhibitörleri (**anakinra, rilonasept, canakinumab**) veya IL-6 reseptör antagonisti **toclizumab** kullanılır.

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**; SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 4-8 hafta sonra yüksek ateş, karın ağrısı, döküntü, ishal, kardiyak şok, hipotansiyon, çoklu organ disfonksiyonu ve MAS düşündürecek laboratuvar bulgularıyla karakterizedir):
  - Hastalarda purpura, mukozal kanamalar, fibrin yıkım ürünlerinde artış PT ve PTT uzaması olabilir.

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:

Seronegatif Spondiloartropatiler

Klinik Bilimler 120. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 594

- Reaktif artrit (üretrit, iridosiklit ve mukokütanöz lezyonlarla ilişkili)

Klinik Bilimler 120. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 595

- Reaktif artrit (Shigella, Salmonella, Yersinia, Chlamydia veya meningok gibi ajanlarla oluşan genitoüriner veya gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına sekonder artritler.
- Serum hastalığı
- Kalçanın toksik sinoviti
- Postimmünizasyon

Klinik Bilimler 120. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 595

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

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (SLE)

GENEL BİLGİLER

- **Sistemik lupus eritematozus, konnektif dokularda yaygın inflamasyon ve immünkompleks vasküliti ile birlikte olan kendiliğinden ataklar ve spontan remisyonlarla giden multisistemik bir hastalıktır.**
- Kan damarları, böbrekler, bağ dokusu ve deride **immünkompleks depolanması** ile karakterizedir.
- Hücresel immünite bozulmuştur ve supressor T-hücre disfonksiyonu vardır ve sebebi bilinmeyen, otoimmün bir hastalıktır.
- Cilt, eklem, böbrek, perikard, plevra gibi birçok doku ve organ iltihabına bağlı çok sayıda organı etkiler. **Böbrek tutulumu çocuklarda en sık tutulumlardan birisidir.**
- Çocukluk çağında SLE'li hastaların çoğu, **adölesan kızlardır**. 5 yaş altında nadirdir. Genellikle 11-12 yaşlarında tanı alırlar. Lupus hastalarının beşte biri 16 yaş altında alırlar.
- Son yıllarda tedaviye dirençli seyreden, aile öyküsü olan, daha erken çocukluk çağında ortaya çıkan ve kız cinsiyetin daha az belirgin olduğu monogenik lupus olguları tanımlanmıştır.

Klinik Bulgular:

- **Hastaların en sık başvuru bulguları; ateş, yorgunluk, hematolojik bozukluklar, artralji veya artrit ve döküntüdür** (Sıklıkla malar döküntü olur. Diskoid döküntü çocuklarda oldukça nadirdir).
- Semptomlar intermittan veya persistan olarak gelişebilir, kendiliğinden remisyon gösterebilir.

Cilt bulguları:

- **Malar döküntü (karakteristik)**
- **Diskoid döküntü**
- **Fotosensitif döküntü**
- Kutanöz vaskülit (peteşi, purpura, ürtiker, gangren, parmak ülserleri)
- Raynaud fenomeni
- Alopesi, oral-nazal ülserler

Tabloda söylediğimiz yetmezmiş gibi ayrıca **konusu içinde tekrar** ediyoruz. **Bilim ve öğretme aşkı** bu demek değil midir?

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Tip 2 diabetes mellitus tanısıyla takip edilen 55 yaşındaki hasta şuur bulanıklığı ve hâlsizlik şikâyetleriyle acil servise getiriliyor. Fizik muayenesinde arteriyel kan basıncı 125/80 mmHg bulunuyor ve konfüzyon tespit ediliyor. Oral mukozasının nemli, akciğer ve kalp seslerinin normal olduğu belirlenen hastanın alt ekstremitelerinde ödem saptanmıyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum sodyum düzeyi 115 mmol/L, potasyum 3,7 mmol/L, BUN 15 mg/dL, kreatinin 0,75 mg/dL ve glukoz 180 mg/dL; idrarda sodyum konsantrasyonu 35 mmol/L ve idrar ozmolalitesi 60 mOsm/kg bulunuyor.
Bu hastada gelişen hiponatreminin <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Diüretik kullanımı
B) Glukokortikoid eksikliği
C) Hiperglisemi
D) Primer polidipsi
E) Uygunsuz antidiüretik hormon salınım 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.)

İLGİLİ NOTLAR

SIVI - ELEKTROLİT DENGESİ VE BOZUKLUKLARI

GENEL BİLGİLERİ

- ☑ **Serum ozmolaritesi**
  - 2 [Na] + [(Glukoz/18) + (BUN/2.8)] ile hesaplanır
  - Normal değeri: 280-295 mOsm/kg
  - Serum ozmolaritesinin en önemli belirleyicisi **serum sodyum düzeyi**dir
- ☑ **İdrar ozmolaritesi:** 300 – 350 mOsm/kg (50–1200 mOsm/kg değişebilir)
- ☑ **İdrar dansitesi:** 1.010 – 1.020 (1.003–1.035 arasında değişebilir)

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 (Hiperozmolar - Hipertonik)	☑ Hiperglisemi, mannitol kullanımı
Normal* (İzoozmolar - İzotonik)	☑ Hiperlipidemi, paraproteinemi (Multiple miyelom vb)
Düşük (Hipoozmolar - Hipotonik)	☑ Bunlar ise **volüm durumuna** göre aşağıdaki sınıflandırılmıştır.

Klinik Bilimler 121. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 084

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 ✓ Bikarbonatüri, ketonüri	• **İdrar Na > 20 mEq/L** ✓ Uygunsuz ADH sendromu ✓ Glukokortikoid eksikliği ✓ Hipotiroidizm ✓ Primer polidipsi ✓ Aşırı bira alımı ✓ Postoperatif dönem	• **İdrar Na < 20 mEq/L** ✓ Kalp yetmezliği ✓ Siroz ✓ Nefrotik sendrom • **İdrar Na > 20 mEq/L** ✓ Akut böbrek hasarı ✓ Kronik böbrek hastalığı

ADH'nın hem osmolarite hem de volüm düzenlenmesi üzerine etkisi

- Normal şartlarda; serum osmolaritesi arttıkça ADH sekresyonu artar, serum osmolaritesi azaldıkça ADH sekresyonu azalır. Bu sayede serum osmolaritesinin ve serum sodyum konsantrasyonunun ince ayarı yapılır.
- Ancak efektif arteryel volüm azalacak olursa, ADH'nın önceliği değişir. Yani hasta hipovolemik ise, serum sodyum ve osmolaritesi normal olsa dahi ADH düzeyi yüksektir. Hiponatremi gelişme pahasına volüm açığını düzeltmek için su tutulmaya devam edilir.

☑ **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 artmadır**

Klinik Bilimler 121. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 085

SIADH Tanı kriterleri

Tanısal Kriterler	Destekleyici Kriterler
• **Serum osmolaritesi < 275 mOsm/kg** • **Klinik övolemi** • **İdrar osmolaritesi > 100 mOsm/kg** • **İdrar sodyumu > 40 mmol/L** • Normal tiroid ve adrenal fonksiyonlar • Normal böbrek fonksiyonu • Diüretik kullanmamış olmak • Hipokalemi, asit-baz bozukluğu olmaması	• **Serum ürik asit < 4 mg/dL** • **BUN < 10 mg/dL** • FE_{Na} **>%1** • FE_{BUN} **>%55** • İzotonik sıvı infüzyonu ile hiponatremide değişme olmaması ya da kötüleşme olması • **Sıvı kısıtlaması ile hiponatremide düzelme**

☑ **Serebral tuz kaybı sendromu**

- **Beyin hasarı** sonucunda santral sempatik deşarjın azalması ve BNP başta olmak üzere natriüretik faktörlerin artması sonucu gelişen **natriürez** ve **hiponatremi** tablosudur.
- Laboratuar açısından SIADH'a çok benzer. SIADH'tan en önemli farkları:
  - ✓ **Ekstrasellüler sıvı hacminde azalma (hipovolemi)**
  - ✓ **BUN düzeyinde artış** olmasıdır.

☑ **Hiponatremide Klinik Bulgular**

- Gerçek hipotonik hiponatremide hücre dışı sıvıdan hücre içine su girişi olur ve durumdan özellikle **beyin** etkilenir.
- **En erken** bulgular **bulantı, kusma** ve **halsizlik**tir.
- Serum sodyumu azaldıkça **konfüzyon, letarji, stupor, konvülziyon, Cheyne Stokes solunumu, KİBAS, papil ödem** ve **koma** gelişebilir.
- **< 24-48 satte** gelişen hiponatremi **akut**, **> 48 saatte** gelişen hiponatremi ise **kronik** olarak sınıflandırılır.
- Beyin hücresi > 48 saatte; içindeki elektrolit ve diğer solüt yükleri plazmaya atarak **hiponatremiye adapte olur.**

☑ **Tedavi**

- **Sodyum açığı şu formül ile hesaplanır:**
  - ✓ **(140 – Na düzeyi) x Vücut Ağırlığı x 0.6 (kadınlarda 0.5)**
- **Hiponatremi tedavisinde göz önünde tutulması gereken faktörler;**
  - ✓ Akut mu, kronik mi?
  - ✓ Semptomatik mi, asemptomatik mi?
- Tüm **akut ve ciddi semptomatik** (konvülsiyon veya koma) hiponatremide **%3 NaCl** kullanılır.
- **Kronik hiponatremi** ise **yavaş düzeltilmelidir**. Serum sodyumu 24 saatte 8-10 mEq/L'den fazla yükseltilmemelidir.
  - ✓ Sodyum hızlı yükseltilirse **santral pontin miyelinoliz (ozmotik demiyelinizasyon sendromu, ODS)** gelişebilir. Sodyumda hızlı yükselme olması durumunda **dekstroz ya da desmopressin** ile sodyum düzeyinin düşürülmesi ODS gelişimini önleyebilmektedir.
  - ✓ **Uygunsuz ADH sendromu** tedavisinde ilk tercih **su kısıtlamasıdır**. Furosemid + sodyum tablet, demeklosiklin verilebilir, yanıt yoksa **vazopressin antagonistleri** (tolvaptan vb) kullanılabilir.
  - ✓ **Hipervolemik hiponatremide** temel tedavi **su kısıtlaması**dır. Furosemid verilebilir. Tolvaptan, akut dekompanse kalp yetmezliği ve sirozda kullanılmaktadır.

11836 numaralı referansımızda övolemik hiponatremi nedenleri verilmiştir.Bu hastalarda idrar sodrumu >20 mEq/L olduğu tablomuzda aşikar bir şekilde belirtilmiştir. Mevcut referansımızda da Uygunsuz ADH sendromunun tanı kriterleri arasında idrar osmolaritesinin >100 olduğu görüldüğünde doğru cevap ayırıcı tanı ile rahatlıkla bulunabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 122

122. Altmış bir yaşındaki kadın hasta ağız kuruluğu, çok su içme, bilinç bulanıklığı, şiddetli hâlsizlik ve sık idrara çıkma şikâyetleriyle başvuruyor. Laboratuvar tetkiklerinde BUN 38 mg/dL, kreatinin 1,4 mg/dL, sodyum 142 mmol/L, potasyum 3,8 mmol/L, kalsiyum 11,6 mg/dL, albümin 3,0 g/dL olarak saptanıyor. Elektrokardiyografisinde 1. derece atriyoventriküler blok ve bradikardi izleniyor.
Bu hastaya aşağıdakilerden hangisinin uygulanması <u>en az olasıdır</u>?

A) Serum fizyolojik ile hidrasyon
B) Yeterli hidrasyon sonrası furosemid
C) Zoledronik asit
D) Sinakalset
E) Denosumab

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

- **Tedavi (hiperkalsemi tedavisine ek olarak):**
  - ✓ **Sinekalset:** Paratiroid bezinde kalsiyuma duyarlı reseptörü (CaSR) uyaran kalsimimetiktir. Primer hiperparatiroidizmde cerrahiye kadar olan dönemde kullanılabilir.
  - ✓ **Semptomatik** primer hiperparatiroidizmde tedavi **cerrahidir.**
    - ➢ Cerrahi tedavi sonrası **hipertansiyon** çoğu hastada **devam edebilir.**
  - ✓ **Asemptomatik** primer hiperparatiroidizmde ise tedavi endikasyonları yandaki tabloda verilmiştir.

Asemptomatik primer hiperparatiroidide cerrahi endikasyonlar (1-2-3-4-5)

- Serum kalsiyumun normalden > **1** mg/dl artması
- Kemik dansitometresinde T skor < - **2.5**
- Kreatinin klirensi < 60 mL/dak (evre **3** KBH)
- 24 saatlik idrarda kalsiyum > **400** mg/gün
- Hastanın yaşı < **50**
- **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.
- **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.

Klinik Bilimler 122. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 317

Hiperkalsemi Tedavisi

☑ Tedavideki ilk adım, **hastanın hidrate edilerek** volümünün normale getirilmesidir, **izotonik salin** tercih edilir.

☑ Hastanın volüm açığı düzeltildikten sonra, idrarla kalsiyum atılımını artırmak amacıyla **furosemid** gibi loop diüretikler verilebilir.

☑ **Bisfosfonatlar (pamidronat, zolendronat):** Kemikte osteoklastik aktivite ve rezorpsiyonunu engellerler.

☑ **Denosumab:** Hiperkalsemi tedavisinde kullanılan anti-rezorptif monoklonal antikordur. RANKL'a bağlanır ve onun osteoklastlar üzerinde bulunan RANK reseptörlerine bağlanmasını engeller. **Kemik rezorpsiyonunu engelleyen en güçlü ajandır**.

☑ **Kalsitonin:** Kemik rezorbsiyonunu engeller. Etki süresi kısadır, 24 saat sonrası etkinliği kaybolur. Bifosfonatların etkisi ortaya çıkana kadar köprü tedavisi olarak kullanılır.

☑ **Glukokortikoidler:**
- Üriner kalsiyum atılımını artırır, intestinal kalsiyum absorbsiyonunu azaltır.
- **Malignitelere bağlı (miyelom, lösemi, lenfoma)** hiperkalsemide kullanılır.
- Ayrıca **sarkoidoz** ve vitamin D intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemide de etkindir.
- Primer hiperparatiroidizmde etkili değildir.

☑ **Diyaliz:** Renal yetmezliğin eşlik ettiği ciddi hiperkalsemide veya medikal tedaviye dirençli hiperkalsemide tercih edilen tedavi seçeneğidir.

D VİTAMİNİ

- Yağda çözünen 2 formu vardır ve tedavi etkinlikleri benzerdir:
  - D3 vitamini (kolekalsiferol)
  - D2 vitamini (ergokalsiferol)
- İnce bağırsaktan emilirler.
- D vitaminlerinin provitamin şekilleri önce UV etkisi altında vitamin D2 ve vitamin D3 şekillerine döner; ardından **karaciğerde 25-hidroksilasyona** uğrarlar ve en son olarak da **böbrekte 1-alfa hidroksilasyon** reaksiyonu ile etkin metabolitleri olan **1alfa,25 dihidroksi vitamin D3 (kalsitriol)** ve 1alfa,25 dihidroksi vitamin D2'ye dönüşürler.
- **Kalsitriol**, Ca ve fosfatın ince bağırsaklardan emilimini kolaylaştırmak, PTH ile etkileşerek kemikten Ca mobilizasyonlarını artırmak ve böbreklerden atılmalarını azaltmak suretiyle, **Ca ve fosfatın plazma düzeylerini normal sınırlarda tutmaya çalışır**.
- Kalsitriol, mononükleer hücrelerin olgunlaşma ve farklılaşmasına, sitokin üretimine katkı yapar.
- D vitamini reseptörü çekirdek üzerinde gen transkripsiyonuna neden olur. Kalsitriol genom dışı etkiler de gösterir.

KALSİTONİN

- PTH'un tersi şeklinde etki eden **hipokalsemik** bir hormondur.
- Osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörüdür.
- G proteini kenetli reseptörleri kullanır.

FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 23

- Kemik hücreleri tarafından oluşturulur.
- Başlıca etkisi idrarla fosfat atılımını artırmak ve böbrek tarafından etkin D vitamini üretimini baskılamaktır.

Parathormon, D vitamini ve fibroblast büyüme faktörü 23 etkileri

	PTH	D Vitamini	FGF23	Kalsitonin
Kemik	Kemikten Ca^{+2} ve fosfat mobilizasyonu, osteoblastik ve osteoklastik aktivite artışı	Kemikten Ca^{+2} ve fosfat mobilizasyonu, osteoblastik ve osteoklastik aktivite artışı	Mineralizasyonun azalması (hipofosfatemi ve düşük 1,25(OH)2 D vitamini düzeyine bağlı)	**Osteoklastlara bağlı kemik rezorbsiyonunu inhibe etme**
Böbrek	Ca^{+2} absorbsiyon artışı, fosfatın renal atılımının artışı	Ca^{+2} ve fosfat atılımının azalması	Fosfat atılımının artması	Ca^{+2} ve fosfat absorbsiyonunun azalması
Bağırsak	D vit. aracılığı ile Ca^{+2} ve fosfat absorbsiyonunu arttırır	Ca^{+2} ve fosfat absorbsiyon artışı	Ca^{+2} ve fosfat absorbsiyon azalması (1.25(OH)2 yapımının azalması ile)	

Klinik Bilimler 122. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 212

KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASINI ETKİLEYEN İLAÇLAR

HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ



- **İzotonik** ile önce hasta hidrate edilir ve Ca atılımını artırmak için **furosemid** eklenir.
- Bifosfonatlardan **pamidronat ve zoledronat** infüzyon yoluyla kullanılabilir.
- **Kalsitonin** preparatı kullanılır.

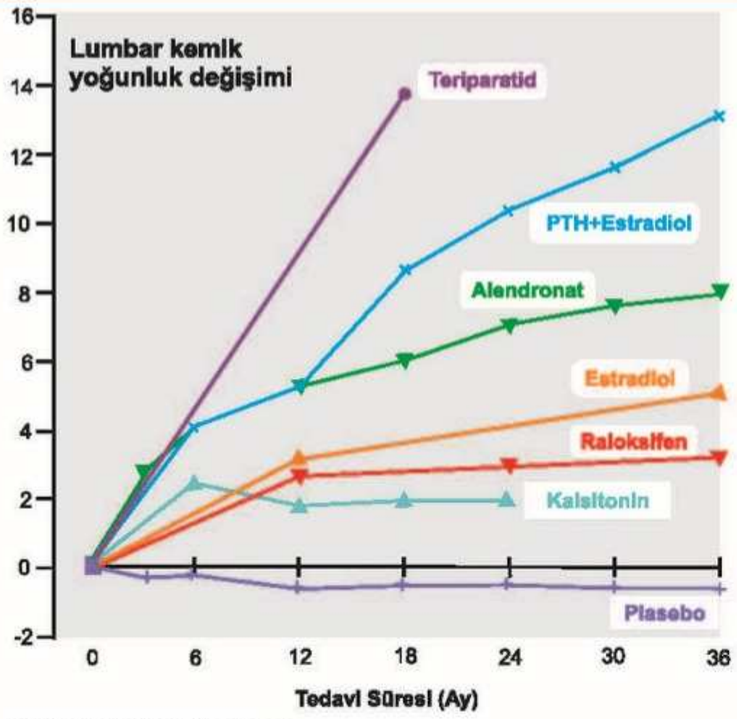
- **Gallium Nitrat**
- **Plikamisin** (Mitramisin)
- **Fosfat uygulaması:** İntravenöz yolla verilen fosfat muhtemelen serum kalsiyumunu düşürmenin en kesin ve en hızlı yoludur.
- **Glukokortikoidler: Sadece lenfoma, sarkoidoz ve D vitamini toksikasyonu** gibi D vitamin fazlalığına bağlı hiperkalseminin düzeltilmesi amacıyla kullanılırlar.

Referansımız yanlış olan seçenekleri **eletiyor!!!**

Cevabımız olan seçeneğin ise endikasyonu çok başka...

Sekonder hiperparatiroidi ve paratiroid kanserinin tedavisinde kullanılan sinakalset, sorumuzun cevabı...

Lumbar kemiğin mineral yoğunluğunu arttıran ilaçların rölatif etkinlikleri



PTH: Paratiroid hormon

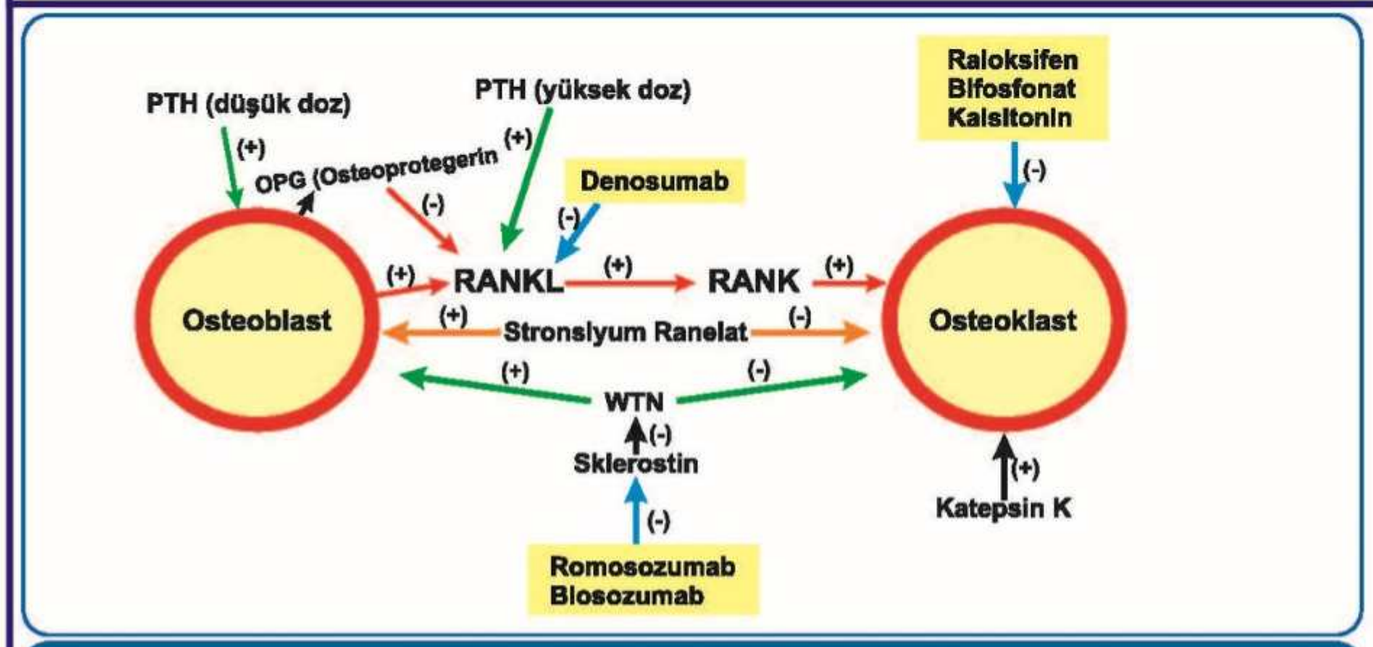
Lumbar kemiğin mineral yoğunluğunu arttıran ilaçların rölatif etkinlikleri

- **Osteoblastik etkinliği arttıranlar:** Teriparatid, Abaloparatid
- **Osteoklastik etkinliği azaltanlar:** Bifosfonatlar, denosumab, odanasatib, raloksifen, kalsitonin (salkatonin)
- **Her ikisini yapanlar:** Romosozumab, Stronsiyum ranelat

DİĞER İLAÇLAR

Burosumab: X'e bağlı hipofosfatemi tedavisinde subkutan yolla kullanılan **FGF-23 antikorudur.** Burosumab, tümör kaynaklı osteomalazi için de onaylıdır.

Klinik Bilimler 122. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 216



Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar

Referansımız yanlış olan seçenekleri **eletiyor!!!**

Notumuzda da net bir şekilde görülebildiği gibi RANKL inhibisyonu yapan denosumab da elenen seçeneklerimiz arasında yer alıyor...

RANKL inhibisyonu sonucunda gelişen osteoklast inhibisyonuna çok dikkat !!!

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123. Yetmiş bir yaşındaki erkek hasta sağ ayak başparmağında ağrı ve kızarıklık şikâyetleriyle başvuruyor. Muayenesinde sağ ayak birinci metakarpofalangeal eklemde ödem, hiperemi, palpasyonla hassasiyet ve mukozal membranlarda kuruluk saptanıyor. Öyküsünden düzenli alkol aldığı, son günlerde sıvı alımında azalma olduğu ve hipertansiyon nedeniyle losartan ve hidroklorotiyazid kullandığı öğreniliyor. Laboratuvar tetkiklerinde serumda ürik asit düzeyi yüksek bulunuyor.
Bu hastadaki klinik tablonun ortaya çıkmasında aşağıdakilerden hangisinin kolaylaştırıcı rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) Dehidratasyon
B) Yüksek serum ürik asit seviyesi
C) Hidroklorotiyazid kullanımı
D) Alkol kullanımı
E) Losartan kullanımı

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.)

- Tedavisiz vakalarda **kronik tofüslü gut** gelişebilir.
  - ✓ Tutulan eklem(ler)de **sürekli devam eden** inflamasyon ve ağrı vardır.
  - ✓ MSU kristalleri birikerek **'tofüs'** adı verilen nodüler yapılar oluşturmuştur. En sık olarak parmaklar, kulak kepçesi, el bileği, olekranon, diz ve aşil tendonunda görülür.

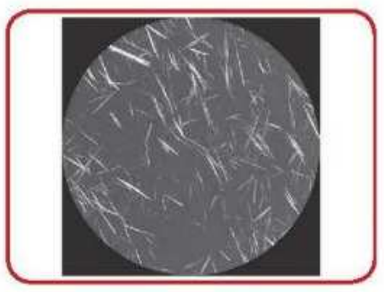


Kronik tofüslü gut

Gut hastalığı; alt ekstremitede intermittan monoartrit/ oligoartrit olarak başlar ve kronik destrüktif poliartrite ilerler.

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

Gut tedavisindeki amaçlar

1. Akut atak tedavisi (antiinflamatuvar tedavi)
2. Yeni atak gelişiminin önlenmesi (ürik asit düşürücü tedavi)

Akut gut atağı tedavisi

- Tedavinin amacı ağrıyı hafifletmek ve atağı en kısa sürede sonlandırmaktır.
- Farmakolojik tedavinin ana eksenini; **NSAİİ, kolşisin ve glukokortikoid** gibi antiinflamatuvar ilaçlar oluşturur.
- Antiinflamatuar olarak **ACTH (cosyntropin)** da tercih edilebilir
- Ağır vakalarda anti IL-1 ajanlar olan; **Anakinra, Canakinumab ve Rilonacept** de kullanılabilir

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 bittikten 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)
  - ✓ **Febuksostat** allerjik yan etki beklenmez.

Ksantin oksidaz inhibitörleri, **azatiopürin ve 6-merkaptopürin** metabolizmasını azaltır. Bu ilaçlar ksantin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılır ise ağır sitopeniler gelişebilir.

- **Ürikozürik ilaçlar (Probenesid, Sülfinpirazon, Benzbromaron)**
  - ➢ Üratın proksimal tübüllerden reabsorbe olmasını sağlayan taşıyıcıyı (**URAT1**) inhibe ederler.

Klinik Bilimler 123. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 378

- **Ürik asit düşürücü etkisi olan diğer ilaçlar;** Losartan, Fenofibrat, Amlodipin, SGLT2 inhibitörleri

İLGİLİ NOTLAR

11827 numaralı referansımızda hiperürisemi yapan durumlar açıkça belirtilmiş olup mevcut referansımızda da losartanın ürik asiti düşürücü etkisinin olduğu açıkça belirtilmiştir.

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.

> ✓ **Kondroitin** ve **glukozamin**, ağrı için önerilmemektedir.
> ✓ **Hiyaluronik asit enjeksiyonunun** etkinliği tartışmalıdır.

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)→ Ksantin —(Ksantin)→ Ürik asit - - -(Ürik asit)→ Allantoin

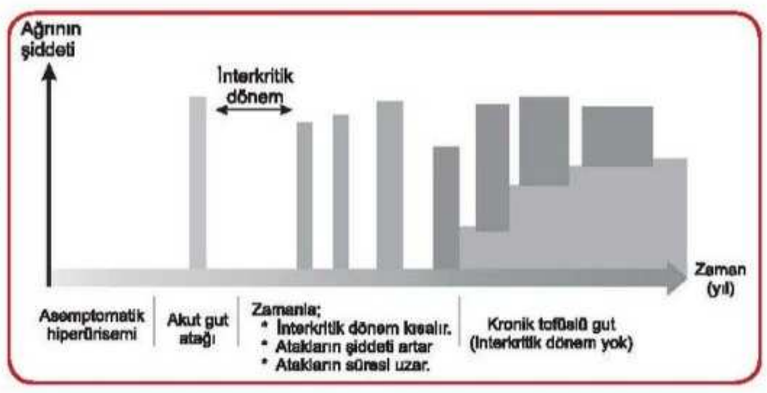
Klinik Bilimler 123. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 377

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

- **Monosodyum ürat kristallerinin oluşumu ve İnflamasyon**
  - ✓ 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.

Hastalığın seyri ve Klinik bulgular

- **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.



ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (ARB)

Losartan / Kandesartan / İrbesartan / Valsartan
Telmisartan / Eprosartan / Azilsartan / Olmesartan

- Oral olarak kullanılan, peptit yapıda olmayan, anjiyotensin II'nin AT1 reseptörünün blokörleridir (saralazin hariç).

ACE İnhibitörleri İle Karşılaştırma

- ACE inhibitörlerinden farklı olarak, bradikinin birikimine bağlı **öksürük** ve **anjiyoödemi daha az oranda oluştururlar.**
- Antihipertansif etkileri, ACE inhibitörlerine göre **daha geç** başlar.

ARB'lerin Farmakokinetik Özellikleri

Klinik Bilimler 123. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 128

ARB	Özellik
Losartan	• **En kısa** etkili ARB'dir. • TxA2 reseptör antagonizmasına bağlı **antiagregan etki** oluşturur ve stroke profilaksisinde kullanılır. • **Ürikozürik etkiye sahiptir.** • Diyabetik nefropati tedavisinde kullanılır.
Valsartan	• Böbrek yetmezliğinde plazma klirensi etkilenmez.
İrbesartan	• **Oral biyoyararlanımı, diğer ARB'lerin tersine yüksektir** (%70). • Diyabetik nefropati tedavisinde kullanılır. • Renal ve hafif-orta karaciğer yetmezliklerinde plazma klirensi değişmez.
Kandesartan sileksetil	• **Ön ilaçtır.** Aktif metaboliti olan kandesartana dönüşür. • AT1 reseptörüne en selektif olan ARB'dir.
Olmesartan medoksomil	• **Ön ilaçtır,** hidrolize olarak aktifleşir. • **Karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde doz ayarlaması gerektirmez.**
Telmisartan	• **En uzun** etkili ARB'dir. • Lipofiliktir ve safra yoluyla atılır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılmasına gerek yoktur. • **PPAR** reseptörlerini etkileyerek antidiyabetik etki gösterir.
Saralazin	• Peptit yapıda olduğu için oral yoldan kullanılmaz.
Azilsartan medoksomil	• **Ön ilaçtır,** hidrolize olarak aktifleşir. • CYP 2C9 ile metabolize olur. • **Karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ayrıca yaşlılıkta doz ayarlaması gerektirmez.**

ARB'lerin Endikasyonları

- **Hipertansiyon**
- **Diyabetik nefropati**
- Stroke profilaksisi
- **Kalp yetmezliği**
- **Miyokard infarktüs sonrası**
- Portal hipertansiyon
- Siroz

ARB'lerin Kontrendikasyonları

- Bilateral renal arter stenozu
- Gebelik

Ürikozürik etkisi olan bir ilaç, serum ürik asit seviyelerini yükseltemez öyle değil mi? :))

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.Ultraviyole radyasyon maruziyetinin önemli bir risk faktörü olduğu, en çok baş ve boyun bölgesine yerleşen, mukozaları tutmayan, metastaz yapma potansiyeli son derece düşük olan deri tümörü aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bazal hücreli karsinom
B) Skuamöz hücreli karsinom
C) Merkel hücreli karsinom
D) Keratoakantom
E) Melanom

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.)

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

Skuamöz Hücreli Karsinom:

- Keratinize epidermisten köken alan malign bir epitelyal tümördür.
- Güneş ışığı gören normal deriden köken alabileceği gibi premalign lezyonlardan gelişebilir.
- **En sık alt dudakta görülür.**
- Metastaz yapar.

Klinik Bilimler 124. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 120

Bazal Hücreli Karsinom:

- **İnsanlardaki en sık kanserdir.**
- Epidermis bazal hücrelerinden veya kıl folliküllerinden gelişir.
- Beyazlarda en sık görülen malign deri tümörüdür.
- Güneş ışınlarına maruz kalan bölgelerde daha sık görülür
- Çoğu olguda **PTCH1 gen mutasyonu** vardır. Bu mutasyon Hedgehog sinyal yolağını etkiler.
- **Metastaz çok nadirdir,** lokal invazyon ve destrüksiyon yapar.
- Üzerinde **telenjiektazi** bulunan bir papül olarak başlar, **sonra artar ülserleşir (ulcus rodens).**
- **Yanak, nazolabial** kıvrım, **alın** ve **göz kapaklarına** yerleşen soliter lezyonlardır.
- Bazal hücreli karsinomda tümör adalarının bazaloid hücrelerden oluşması ve adaların çevresindeki hücrelerde **palizatik dizilim** tipiktir.

İLGİLİ NOTLAR

metastaz oranı çok nadir olan güneş alan yerlerde olan baş boyunda ortaya çıkan tümör....

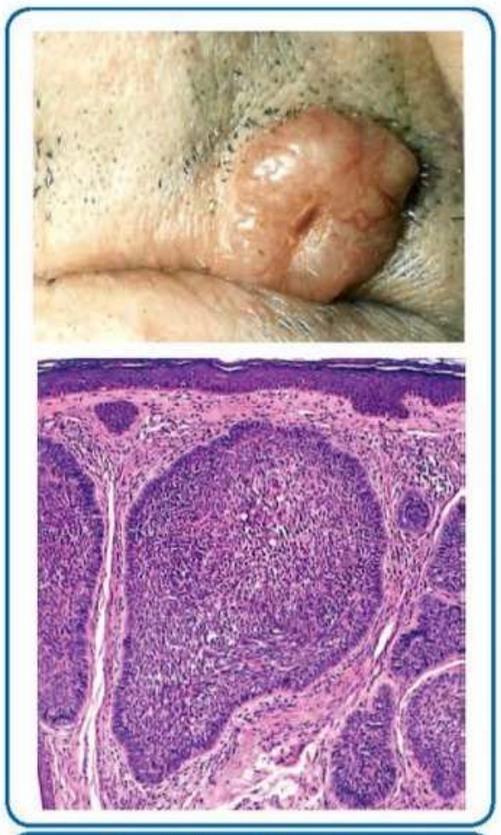
38 Klinik Bilimler 124. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 380

Bazal Hücreli Karsinom

- **İnsanda görülen en sık invaziv kanserdir.**
- **Güneş ışığı, kseroderma pigmentozum ve immünsüpresyon** risk faktörleridir.
- **Yavaş büyüyen ve çok nadir metastaz oluşturan deri karsinomlarıdır**. Uzun süre **güneşe maruz** kalan bölgelerde ve açık deri rengine sahip bireylerde sık izlenir. Sıklıkla **baş boyunda; en sık ise nazolabial sulkus üzerinde izlenir.**
- Makroskopik olarak tümörün üzerinde subepidermal kan damarlarının dilatasyonu **(telenjiektazi)** tipiktir. İleri lezyonlar hemen daima **ülser**edir, uzun yıllar ihmal edilen olgularda kemik veya yüz sinüslerine yaygın lokal invazyon söz konusudur, bu tablo geçmişte **rodent ülser** olarak tanımlanmıştır.

> **Bazal hücreli kanserde Hedgehog sinyal yolağını aktive eden mutasyonlar mevcuttur.** PTCH1 geni Hedgehog sinyal yolu inhibisyonu yapan bir tümör süpresör gendir. Mutasyonunda Hedgehog sinyal yolu aktive olur.

- Tümöral hücreler normal bazal tabaka hücrelerine benzerler, iki farklı pattern oluşturabilirler;
  - **Multifokal büyüme:** Deride belli bir bölgede birden çok odaktan çıkar ve yüzeyel yayılırlar (multifokal süperfisyel tip), anlamlı kozmetik problemlere neden olurlar.
  - **Nodüler lezyonlar:** Adalar oluşturarak derine doğru ilerlerler. Sıklıkla fibroblastlar ve lenfositlerce çevrelenir.
- Bazal hücreli karsinomda **tümör adalarının bazaloid hücrelerden oluşması ve adaların çevresindeki hücrelerde palizatik dizilim tipiktir.**



Bazal Hücreli Karsinom
A= Telanjiekatik Nodüller - B= Bazoloid Hücre Kümelerinin Dermiste Görünümü

Bazal Hücreli Nevüs Sendromu (Gorlin sendromu)

- OD geçer.
- **20 yaşın altında multipl bazal hücreli kanser** ile birlikte beyinde **medulloblastomlar, overde fibroma, odontogenik keratokist, eliçi ve ayak tabanında pitler ile karakterizedir.** Ayrıca intrakraniyal kalsifikasyonlar, yarık dudak-damak, vertebralarda anormal segmentasyon ve kosta anomalileri eşlik edebilir.
- Bu sendromda **PTCH-patched genleri** bozuktur.

Epidermisin Malign Tümörleri

Karakteristikler	Bazal hücreli kanser	Skuamöz hücreli kanser
İnsidans	Beyaz ırkın en sık deri kanseri	Beyaz ırkın ikinci en sık deri kanseri
Köken aldığı hücre	Epidermis ve kıl folliküllerinin basal hücreleri	Epidermel keratinositler
Tümör yeri	Güneş gören yerler, baş-boyun, ekstremite	Güneş gören yerler, baş-boyun, önkol, el sırtı
Etnik yapı	Açık deri rengi	Açık deri rengi
Güneş görme	Sürekli biriken etki	Sürekli biriken etki
Cinsiyet	Erkekte sık	Erkekte sık
Büyüme ve prognoz	Yavaş büyür, iyi prognoz	Yavaş büyür, iyi prognoz
Mukozal orijin	Yok	Özellikle dudak ve ağız

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 125

125.Künt bir cisim ile deri çizildikten sonraki 1-2 dakika içinde ortaya çıkan ve fiziksel ürtikerler içinde <u>en sık</u> görülen ürtiker tipi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Dermografizm
B) Kolinerjik
C) Vibratuar
D) Basınç ürtikeri
E) Solar

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

- Akut tonsilit gibi başlar. Bu belirtilerden 24-48 saat sonra makülopapüler döküntü başlar.
- **1-2. gün beyaz çilek dili**
- **4-5. gün kırmızı çilek dili**
- Damakta çok sayıda peteşi olabilir. Uvula ve yumuşak damak eritemli ve ödemlidir.
- **Döküntü** ilk belirtilerden 24-48 saat sonra ortaya çıkar. Döküntüler yüzden başlar ve sonunda gövde ve ekstremitelere yayılır.
- **Cilt yolunmuş tavuk gibi pürtüklüdür.**

Klinik Bilimler 125. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 353

- İlk 5 gün içerisinde deri sert bir cisimle çizilecek olursa, 2 dakika süren beyaz bir çizgi meydana gelir. Buna **"dermografizm"** denir. **"Miliyer sudamina",** şiddetli kızıl olgularında görülen karın, el ve ayaklarda gelişen küçük veziküler lezyonlardır.
- Kızıl döküntüsü en sonunda deskuamasyonla iyileşir. Bu soyulma pullanma şeklindedir ve alında başlar. El ve ayaklar en son deskuame olan kısımlardır.
- **Tırnakların serbest uçlarından başlayan deskuamasyon karakteristiktir.**

Laboratuvar bulguları

- **Boğaz kültürü pozitifliği**
- **ASO** (>200 Todd ünite)
- **Anti DNAaz antikoru** (streptekokal pyodermi için en iyi laboratuvar bulgusudur)
- **Antihyalüronidaz antikoru** (ASO kadar değerli olmasa da tanıda yardımcıdır)
- **Shultz-Charlton fenomeni:** Derideki lezyona anti-eritrojenik toksin antikoru damlatılınca döküntü solar.

Tedavi

- Akut infeksiyon sırasında penisilin kullanılır.
- Penisilin alerjisi olanlara eritromisin, kloromfenikol, linkomisin ya da klindamisin son seçenek olarak denenebilir.
- Streptekoklara karşı profilaksi sadece akut eklem romatizmasında (ARA) yapılır.
- **Sülfonamidler** (Trimetoprim-sülfametoksazol vb.) **kontrendikedir, geç iyileşme sağladığından ARA riskini arttırır.**

ERİTEMA ENFEKSİYOZUM (BEŞİNCİ HASTALIK)

- Okul çağındaki çocuklarda daha sık görülen bu benign döküntülü hastalığa **"Human Parvovirüs B19"** neden olur. İnfeksiyon damlacık yoluyla yayılır.
- 7-10 gün süren viremi fazında, nonspesifik, grip benzeri semptomlar görülür.
- İnkübasyon periyodu 4-28 gündür.
- Döküntüden önce hasta viremi fazındadır ve oldukça bulaştırıcıdır. **Döküntünün başlangıcından itibaren bulaştırıcılık kaybolur.**
- **Enantemi (ağız içinde döküntü) yoktur.**

Klinik

- Vakaların %70'ini, 5-15 yaş arası çocuklar oluşturur.
- **Vakaların yaklaşık yarısında, infeksiyon subkliniktir.** Hastalığın başlangıcında ateş (38-38,5°C), halsizlik, iştahsızlık, boğaz ağrısı gibi semptomlar görülür ve bu semptomla 2-3 gün devam eder **(prodromal faz).** Ardından döküntü ortaya çıkar.
- **Hastalığın ilk bulgusu tipik döküntüdür. Döküntü 3 fazda görülür.**

İLGİLİ NOTLAR

Burada dermografizmin aynı soruda verildiği gibi çok net bir tanımını yapmışız

Bir sonraki referansta ise dermografizmin bir fiziksel ürtiker olduğunu söylemişiz

Dolayısıyla şüphe götürmez bir şekilde soruyu yaptırıyoruz

Klinik Bilimler 125. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 381

Fiziksel (%30)	Dermografizm Kolinerjik ürtiker Soğuk ürtikeri Gecikmiş basınç ürtikeri Solar ürtiker Vibratuvar ürtiker Akuajenik ürtiker
Otoimmün	SLE JRA Graves Hashimoto Çöliyak hastalığı İnflamatuar bağırsak hastalıkları Lökositoklastik vaskülit
Otoinflamatuar/ periyodik ateş sendromları	NOMID (Neonatal onset multisystem otoinflamatuar hastalık) Muckle-Wells sendromu FCAS (Ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom)
Neoplastik	Lenfoma Mastositoz Lösemi
Anjioödem	Herediter anjioödem (OD kalıtılan C1-esteraz inhibitör eksikliği) Edinsel anjioödem Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri

Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.

Ürtiker ve anjioödem için tanısal testler

Tanı	Tanısal test
Kronik idiyopatik ürtiker	Cilt biyopsisi, immünfloresan (negatif sonuç), otolog cilt testi
Otoimmün ürtiker	Otolog serum cilt testi, anti-tiroid antikorlar
Tiroidit	TSH; anti-tiroid antikorlar
Soğuk ürtikeri	Soğuk küp testi
Basınç ürtikeri	Tanımlanmış zaman ve yoğunlukta basınç uygulama
Dermatografizm	Cildi dar bir obje ile çizmek (ör: dil basacağı, tırnak)
Vibratuar ürtiker	4 dakika vibrasyon
Solar ürtiker	Tanımlanmış dalga boyunda ışığa maruziyet, eritrosit protoporfirini, fekal protoporfirin ve koproporfirin
Akuajenik ürtiker	Değişik derecelerde su ile provokasyon
İlaç ve besin reaksiyonu	Diyet eliminasyonu, cilt testleri ve şüphelenilen besin ile provokasyon testleri
Enfeksiyonlar	Uygun kültürler ve seroloji
Kollajen doku hastalıkları ve kütanöz vaskülit	Cilt biyopsisi, CH50, C1q, C4, C3, faktör B, doku immünfloresanı, antinükleer antikorlar, kriyoglobülinler
C3b inaktivatör eksikliği	C3, faktör B, C3b inaktivatör ölçümü
Ürtikerya pigmentoza	Cilt biyopsisi, dermografizm testi
Ailesel soğuk ürtiker	Soğuk teması ile provokasyon, sıcaklık ölçümü, lökosit sayısı, sedimantasyon hızı ve cilt biyopsisi
Herediter anjioödem	C4, C2, CH50, C1 INH düzey ve fonksiyonu
Anjioödemle beraber malignite	CH50, C1q, C4, C1 INH determinasyonu

Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.

Burada dermografizmin bir fiziksel ürtiker olduğunu söylemişiz

Bir önceki referansta ise dermografizmin aynı soruda verildiği gibi çok net bir tanımını yapmışız

Dolayısıyla şüphe götürmez bir şekilde soruyu yaptırıyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126. Otuz sekiz yaşındaki kadın hasta birkaç aydır olan dengesizlik ve yürüme güçlüğü şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hastanın 5 yıldır 10 adet/gün sigara kullandığı ve vejetaryen olduğu öğreniliyor. Nörolojik muayenesinde 4/5 spastik paraparezi, alt ekstremitelerde vibrasyon, eklem pozisyon duyusunda kayıp ve Romberg pozitifliği saptanıyor.
Bu hasta için <u>öncelikle</u> düşünülebilecek <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Herediter spastik paraparezi
B) Subakut kombine dejenerasyon
C) Wernicke-Korsakoff sendromu
D) Beriberi hastalığı
E) Amiyotrofik lateral skleroz

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.)

DEVIC HASTALIĞI (NÖROMİYELİTİS OPTİKA)

- ☑ Optik nörit ve spinal kordun transvers miyelitinin birlikte görüldüğü durumdur.
- ☑ Hastaların çoğunda **iki taraflı optik nöropati gelişir.**
- ☑ Serumda **aquaporin-4'e karşı gelişen NMO-IgG pozitiftir.**
- ☑ MR'da tutulum optik sinirlerde ve medulla spinalistedir.

ADEM (AKUT DİSSEMİNE ENSEFALOPATİ)

- ☑ Viral hastalık, böcek ısırması, aşılanma sonrası gelişebilen demiyelinizan bir hastalıktır.
- ☑ MS'e göre **çocukluk çağında** daha sık görülür.
- ☑ Hastalık **tek atak şeklindedir.**

PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

- ☑ Papova viruslerin neden olduğu, demiyelinizan hastalıktır.
- ☑ Hücresel immünitesi zayıf olan hastalarda ortaya çıkar.(İmmunsüpresan tedavi)

Klinik Bilimler 126. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 032

SUBAKUT KOMBİNE DEJENARASYON (NÖRO-ANEMİK SENDROM)**TUS**

- ☑ Vitamin B 12 eksikliğine bağlı oluşur.
- ☑ Beyin, serebellum, spinal kord, optik sinir ve periferik sinirleri etkiler.
- ☑ **İlk bulgu el ve ayaklarda paresteziler şeklindedir**.
- ☑ **BOS genellikle normaldir**.
- ☑ Yürüme dengesizliği, ataksik yürüyüş
- ☑ Ekstremitelerde kuvvetsizlik
- ☑ Medulla spinalis posterior kordon etkilenir.
- ☑ Derin duyuda, vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma sabit bulgudur.
- ☑ Spastisite, DTR değişiklikleri (artma, azalma)
- ☑ Klonus, Babinski pozitifliği
- ☑ Mental bulgular: Demans, konfüzyon, depresif psikoz nadir görülür.
- ☑ Optik nöropati
- ☑ Otonom bulgular, impotans, sfinkter yetmezliği
- ☑ Serum kobalamin düzeyi ölçülerek tanı konulur.

SANTRAL PONTİN MİYELİNOZİS

- ☑ **Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi sonucu** ortaya çıkan
- ☑ Uyanıklık kusuru, piramidal kuadriparezi ve pseudobulber paralizi.
- ☑ **Osmotik demiyelinizasyon hastalığı** olarak da bilinir.
- ☑ **İnflamasyon yoktur, nöron ve aksonlar korunmuştur.**

MARCİAFAVA-BİGNAMİ HASTALIĞI

- ☑ **Korpus kallozumda demiyelinizasyon** ile karakterizedir.

İLGİLİ NOTLAR

Anlatmaya gerek yok görüyorsunuz :)

ALKOLİK SEREBELLAR DEJENERASYON

- Alkoliklerde serebellumda özellikle anterior vermiste hasar oluşur.

- Retinal nekroz, bilateral putamen nekrozu ve fokal beyaz cevher nekrozu **metanol toksisitesinde** görülür.

Klinik Bilimler 126. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 277

B12 EKSİKLİĞİ

- Sinir sisteminde ise B12 eksikliği; **subakut kombine spinal kord dejenerasyonu** gelişimi ile beraberdir.
- Bu tablo spinal kordda dorsal ve lateral beyaz maddede miyelin vakuolizasyonu ile karakterizedir. Lezyonların dağılımı gereği hem motor ve hem sensoriyal anormallikler (spastisite, güçsüzlük ve derin duyu kaybı) bir aradadır.

HEPATİK ENSEFALOPATİ

- Bilinç düzeyinde değişiklik ve karakteristik **flapping tremor** (asteriksis) ile karakterizedir.
- Karakteristik bulgu gri madde içinde amonyak detoksifikasyonu nedenli (ön planda astrositler etkilenir).
- **Alzheimer tip II glia** adı verilen astrositik değişim görülür.

Metabolik bozukluklar saptanabilir morfolojik değişikliklere neden olmadan beyin fonksiyonunu bozar.

TOKSİK HASTALIKLAR

- **Metotreksat** tedavisinde beyaz maddede nekroz, demiyelinizasyon, gliozis ve kalsifikasyon izlenir.
- **İyonize radyasyon** ise en sık vaskülopatilere neden olarak iskemi ve infarktlara yol açar.
- **Hipoglisemiye, hipoksiye ve CO zehirlenmesine en hassas hücreler:** Serebral piramidal hücreler, hippocampal piramidal hücreler ve purkinje hücreleridir. Globus pallidus'un bilateral nekrozu CO zehirlenmesine bağlı hipokside diğer hipoksilere göre daha fazla görülür.
- **Metanol toksikasyonu:** Retinal ganglion hücrelerinde dejenerasyon sonucu körlük, selektif bilateral putamen nekrozu izlenir.

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

- **Nöron hasar ve kaybıyla** giden gri cevher hastalıklarıdır. **Protein birikimi** ile karakterizedirler.

Bazal Ganglionları Etkileyenler: Parkinson, Kortikobazal dejenerasyon, Multi sistem atrofi, Huntington koresi, Progressif supranükleer palsi
Korteksi Etkileyenler: Alzheimer, Pick hastalığı

ALZHEIMER HASTALIĞI

- **Yaşlılarda** görülen **en sık demans** nedenidir (%80). 50 yaş üstünde görülür. **Down sendromunda 40 yaş altında** bu hastalık tablosu izlenebilir.
- %5-10 OD geçer. Amiloid prekürsör protein (APP), **presenilin 1** ve **2** (PSEN1 ve 2) genleri bu formdan sorumludur.
- **APOE2** alleli düşük risk, **e4** ise yüksek riskle ilişkilidir.
- Beyin sıklıkla atrofiktir ve bu atrofi genellikle aynı derecede tüm kortikal alanı etkiler. Serebral **ventriküller simetrik olarak dilatedir**, bu temelde parankim kaybı nedeniyledir **(hidrosefali ex vacuo).**
- **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.**

VİTAMİNLER, EKSİKLİKLERİ VE FAZLALIKLARININ ÖZELLİKLERİ, TANI-TEDAVİ (devamı)

Suda çözünen vitaminler

Biotin

Biotin, karboksilasyon reaksiyonlarında yeralan enzimlerin kofaktörüdür. Bu enzimler glukoneogenez, yağ asidi metabolizması ve aminoasit katabolizmasında önemli reaksiyonları katalizler.

- Barsak bakterileri tarafından üretildiğinden, günlük gereksinimini belirlemek güçtür.
- Eksikliği nadirdir ve genellikle biotin antagonisti tüketiminin fazla olduğu durumlarda görülür.
- Çiğ yumurtada bulunan avidin, biotin antagonistidir.
- Valproik asit tedavisi, biyotinidaz aktivitesinde azalma ve/veya biotin eksikliğine neden olabilir.
- Kaynaklar; Karaciğer, maya, yumurta

Tanı: **Klinik ve tedaviye cevapla konulur.**

Eksikliği;

- Periorifisiyal soyulma tarzında dermatit, konjunktivit, saçlarda incelme ve alopesi görülür.
- SSS bulguları; letarji, hipotoni, konvulsiyonlar, ataksi ve çekingen davranış en önemlileridir.
- Organik asidüride artış (Özellikle propiyonik ve hidroksi-kısa zincirli asidler) olur.

Tedavi; 1-10 mg oral kullanımı

Folik asit (B9 vitamini)

Folik asit, nükleik asit sentezi ve bazı aminoasitlerin birbirine dönüşümü ile ilgilidir (Serin- gliserin, histidin-glutamik asit, sistein-metiyonin).

- Embriyogenez sırasında SSS gelişimi için önemli
- Kaynaklar; Pirinç, tahıllar, bezelye, yapraklı sebzeler, portakal veya papaya gibi meyveler, kolonik bakteriler
- Diyetle yetersiz alım, malabsorbsiyon, ihtiyacın artması (orak hücreli anemi, psöriyazis, malignensi, gebelik ve laktasyon, infant ve adölesan gibi hızlı büyüme dönemleri) veya ilaçlar (yüksek doz NSAİD, primetamin, fenitoin, fenobarbital, metotreksat), folik asit eksikliğine neden olabilir.
- Uzun süreli pişirme, keçi sütü ile beslenme folik asit eksikliği yapabilir.
- Nadir görülen eksiklik nedenleri ise; herediter folat malabsorbsiyonu, folat metabolizması bozuklukları (metilen tetrahidrofolat redüktaz, metiyonin sentaz redüktaz, glutamat formiminotransferaz eksikliği) ve serebral folat eksikliğidir.

Tanı

Eksikliği;

- DNA sentezi bozulması sonucu kan ve epitel hücrelerinde değişiklikler
- Megaloblastik anemi ve nötrofillerde hipersegmentasyon
- Nonhematolojik bulgular; Glossit, huzursuzluk ve anemi ile ilişkili olmayan büyüme geriliği
- Gebede eksikse; nöral tüp defektleri, otizm (?)
- Herediter folat malabsorbsiyonu, hayatın 1-3. ayından itibaren rekürren veya kronik ishal, büyüme geriliği, oral ülserasyonlar, nörolojik bozulma, megaloblastik anemi ve opurtunistik enfeksiyonlara neden olur.
- Serebral folat eksikliği ise, hayatın 4-6. ayından itibaren irritabilite, mikrosefali, gelişimsel gerilik, serebellar ataksi, piramidal traktus bulguları, koreatetoz, ballismus, konvulsiyonlar ve optik atrofiye bağlı körlük ile giden bir tablodur. Serebral folat eksikliğinde BOS 5-metil tetrahidrofolat düzeyleri düşük iken, plazma ve eritrosit folat düzeyleri normaldir.
- Folik asit eksikliği, B12 eksikliğinden farklı olarak nörolojik defisit yapmaz.

Tedavi

Klinik Bilimler 126. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 118

doz 4 mg/gün olmalıdır.

Kobalamin (B12 vitamini)

Lipid ve karbonhidrat metabolizmasında önemli bir reaksiyon olan metilmalonil-CoA'nın süksinil CoA'ya izomerizasyonunda kofaktör olarak görev yapar. Dolaşımdaki B12 vitaminin bir başka formu olan metilkobalamin, homosisteinin metiyonine dönüşümünde metil grupların transferinde önemlidir. Bu reaksiyon kofaktör olarak folata da ihtiyaç duyar ve protein ve nükleik asit sentezinde önemlidir.

- Hematopoez, SSS myelinizasyonu ve mental ve psikomotor gelişim için önemlidir.
- Kaynaklar; Et, yumurta, süt, peynir, balık
- Asit ortam, yüksek ısı ve ışık, vitaminin bozulmasına neden olur.
- Sıkı vejeteryan diyet uygulayanlarda eksikliği sık görülür.
- Malabsorbsiyonlar, Helicobacter pylori enfeksiyonları, otoimmün atrofik gastrit (Pernisiyöz anemi) eksiklik nedenidir.
- Proton pompa inhibitörleri veya H2 rsp antagonistleri de eksiklik riskini arttırır.
- Herediter intrinsik faktör eksikliği ve Imerslund-Grasbeck hastalıkları da eksikliğine yol açar.

Eksikliği;

Klinik Bilimler 126. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 118

- Spinal kordun posteriyor ve lateral kordonları tutulumu ile karakterize "Subakut kombine dejenerasyon" ve buna bağlı olarak sinir iletim hızında azalma, his ve kuvvet kaybı, ekstrapramidal tipte istem dışı hareketler, demans, koma ve ölüm görülebilir.
- Halsizlik, yorgunluk, irritabilite, hipotoni, gelişme geriliği, istemsiz hareketler, paresteziler ve periferik nörit görülür.
- Avuç içi ve kıvrımlarda hiperpigmentasyon
- Gebelide eksikse; Nöral tüp defekti
- Eksikliğinde metilmalonik asidüri olur.

Tanı: Klinik, düzeyinin ölçülmesi, periferik yayma bulguları

devamı →

II. Taşınma bozukluğu

III.Metabolizma defekti

- Adenozilkobalamin sentez defekti (CblA, CblB)
- Kombine defekt (CblC, CblD CblF)
- Metilkobalamin sentez defekti (CblE, CblG)

1- **Konjenital Pernisiyöz Anemi:** Gastrik sekresyonlarda intrensek faktör eksikliğine bağlı görülen kronik bir hastalıktır. Midenin asit salgılaması ve histolojik yapısı normaldir (erişkin pernisiyöz anemiden farkı; Antikor yoktur) Büyüme gelişme geriliği olur, mental retardasyon vardır.

2- **Juvenil pernisiyöz anemi:** Gastrik atrofi ile birlikte aklorhidri vardır. Hastaların %90'ında İF'ye karşı, %10'unda ise parietal hücrelere karşı antikor saptanır. Hastalığa otoimmün endokrin bozukluklar, IgA eksikliği eşlik edebilir (Addison, hipoparatiroidi, miksödem), Poliglandüler Endokrinopatilerle beraber olabilir.

Juvenil pernisiyöz anemide semptomlar **9 ay -10 yaş arasında** sık görülür. Hastalarda irritabilite, iştahsızlık, huzursuzluk vardır.

B_{12} vitamin eksikliğinde metionin sentezini de etkilediğinden **nörolojik disfonksiyonlar belirgin olur.** Hem santral sinir sistemi hem de periferik sinirler etkilenir ve bunlara bağlı bulgular olur. Hiperhomosisteinemiye bağlı tromboz riski artar.

Aksonal hasar özellikle spinoserebellar yollarda çok belirgindir. Pozisyon duyusu ve derin duyu kaybı, yürüme bozukluğu, piramidal belirtiler ve ayaklarda hissizlik önemlidir. Nöro-motor gelişmede duraklama ve geriye gitme, dil gelişiminde gecikme, duyusal defektler ve derin tendon reflekslerinin kaybı ile ataksi, parestezi, Babinski refleksinin pozitif olması, klonus ve koma görülebilir.

Dil papillalarında atrofi, aftöz stomatit gibi mukozal değişiklikler görülür. Dil düzleşmiş, kırmızı ve ağrılıdır.

5 Klinik Bilimler 126. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 503

- Pansitopeni
- Periferal nöropati
- Piramidal bölge belirtileri (babinski, klonus, ataksi, hiporefleksi)
- Papiller atrofi
- Posterior ve lateral spinal kord nöropatisi (ataksi, vibrasyon ve pozisyon duyu kaybı)

B12 vitamini eksikliğindeki anemide MCV artar, kemik iliğinde inefektif eritropoez olur ve buna bağlı bulgular vardır (LDH, İndirekt bilirubin). Serum demiri ve ferritin düzeyleri yüksektir. Vakalarda zamanla pansitopeni gelişir.

Periferik yaymada nötrofillerde hipersegmentasyon görülür.

Kobalamin düzeyi genellikle 200 ng/L'nin altında olmakla birlikte bazen de klinik olarak hastalarda çok belirgin bulgular olmasına rağmen düzey düşük olmayabilmektedir (< 80 pg/ml önemli gösterge kabul edilir.).

- B_{12} eksikliğinde folat verilirse **nörolojik bulgular ağırlaşır.**

İmerslund – grasbeck sendromu

Cubilin ve Amnnionless gen defekti sonucu Vit-B_{12} eksikliği vardır Hastalıkta tipik olarak anemi, nörolojik bulgular, proteinüri de bulunur Diğer bulgular im veya intranasal B12 tedavisine yanıt verirken proteinüri devam eder.

Diğer Megaloblastik Anemi Nedenleri

1- Lesch-Nyhan sendromu

- Azalmış pürin sentezi ile karekterizedir (HGPRTaz eksikliği)
- Kendine zarar verme (otomutilizm)
- Mental retardasyon
- Koreatetoz
- **Adenin tedavisi** ile düzelebilen anemi

2- Orotik asidüri (üridin tedavisine cevap)

3- Tiamine cevap veren anemi (Rogers sendromu)

- Otozamal resesif kalıtılır. Tiamin eksikliği yoktur ancak nükleik asit sentezinde tiaminin rol aldığı basamaklar bozuktur.
- Diabetes mellitus, kardiyomyopati, optik atrofi ve sağırlıkla birliktedir.
- Hastalıkta anemi ile beraber nötropeni ve trombositopeni olur. Diabetes insipidus da bulunabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127. Otuz yaşındaki kadın hasta 5-6 yıldır olan, her ay birkaç kez genellikle şakaklarında ve başının üst bölümünde hissettiği, hafif-orta şiddette ve basınç şeklindeki baş ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Hasta ağrılarının günlük aktivitelerini kısıtlamadığını ve analjezik almadığında 5-6 saat içinde geçtiğini belirtiyor. Başka nörolojik ve sistemik semptom tariflemeyen hastanın stres, yorgunluk ve uykusuzluğu arttığında ağrısının tetiklendiği öğreniliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aurasız migren
B) Epizodik gerilim tipi baş ağrısı
C) Küme tipi baş ağrısı
D) Hipnik baş ağrısı
E) Paroksismal hemikrania

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 127. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 004

Gerilim Tipi Baş ağrısı

- **En sık görülen baş ağrısıdır..**
- Karekteristik olarak **baskı tarzında** baş ağrısıdır, **başın iki yanında** veya kraniumda yaygın şekilde görülebilir. Rutin fiziksel aktiviteyi **kısıtlamaz.**
- Foto-fonofobi (ışıktan ve sesten rahatsız olmak) eşlik **etmez,** bulantı kusma **yoktur**, hareketle **artmaz**.

Kadınlarda daha sıktır; fakat erkek-kadın arasında migrendeki gibi anlamlı fark yoktur.

Migren

- **Kadınlarda** 3 kat daha fazladır ve çoğunda ailede migren hikayesi vardır.
- Genellikle tek taraflı **pulsatil** karakterde baş ağrısı, **bulantı-kusma, fotofobi, fonofobi** ile karakterizedir.
- Kişinin **günlük fiziksel aktivitesinde kısıtlanmaya yol açabilir.**

a) Aurasız migren
- **En sık görülen migren tipidir.**
- 4-72 saat sürer.
- Aurasız migren genellikle unilateral ve zonklayıcı karakterde
- Prodrom semptomları ve aura yoktur.
- Bulantı, kusma, fotofoni, fonofobi, fiziksel aktiviteyle kötüleşme eşlik eder.

b) Auralı migren

1) Tipik auralı migrenler:
- Aura 5-60 dk arasında süren, fokal nörolojik semptom ataklarıyla kendini gösterir.
- En sık aura tipi **vizüel** semptomlardır. En sık **scintilaston skotomu** görülür.
- Motor güçsüzlük görülmez.

2) Hemiplejik migren:
- Auralı migrende hastada **motor güçsüzlük** eşlik ederse hemiplejik migren söz konusudur; 5-60 dk sürer.

3) Baziller tip migren:
- Baş ağrısı genellikle oksipitaldedir ve şiddetlidir. Aura 10-45 dk sürer.
- **Tam körlük** ve buna eşlik eden; **vertigo, ataksi,** dizartri, tinnitus ve perioral parestezi ile başlar.
- Beyin sapı bulguları hakimdir.

c) Retinal migren
- Baş ağrısına **tek gözde fotopsi,** görme kaybı gibi semptomlar eşlik eder.

d) Oftalmoplejik migren
- Genellikle çocukluk döneminde başlar.
- Unilateral, retroorbital baş ağrısına 1-4 günlük kusma eşlik eder.
- Ağrı süresince **ipsilateral pitoz** ve **3. kraniyal sinir felci** eşlik eder.

e) Kronik migren
- Migren ataklarının ayda **8** kezden fazla görülmesi ve ayın **15** gününü ağrılı geçirme olarak tanımlanır.

f) Status migrenozus (migren statusu)
- 72 saatten uzun süren migren için kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Baş ağrınız olsun istemiyorsanız baş ağrılarına notumuzdan çalışabilirsiniz

Klinik Bilimler 127. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 219

GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI

Çocuklarda migrenle birlikte en sık görülen başağrısı tipidir. B
olmayabilir. Tanıda 30 dakika/ 7gün süren en az 10 başağrıs

Klinik Bilimler 127. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 219

Migren&Gerilim Tipi Başağrısı		
	Migren	Gerilim tipi başağrısı
Şiddeti	Orta-ciddi	Hafif-orta
Yeri	Belirli bir odak var	Diffüz
Fiziksel aktivite	Kötüleştirir	Etkilenmez
Kısıtlama	Aktiviteyi kısıtlar	Kısıtlamaz (bazı hastalarda isteksizlik olabilir)
Zonklayıcı	Evet	Hayır (hasta artmış basınç hissi tarifler)
Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi	Evet	Bulantı, fotofobin ve fonofobinin sadece bir tanesi görülür ve birlikte görülmesi beklenmez-kusma olmaz

Santral Sinir Sistemi Görüntülemesi ve İleri İnceleme Gerektiren Başağrısı Nedenleri

- Anormal nörolojik bulgular
- Anormal veya fokal nörolojik belirtiler veya semptomlar
  - ✓ Bir baş ağrısı sırasında ortaya çıkan fokal nörolojik semptom ve bulgular (ör. komplike migren)
  - ✓ Aura sırasında ortaya çıkan, hep aynı tarafta olan fokal nörolojik semptom ve bulgular (migrenin klasik vizüel semptomları dışında); fokal aura bulgularının başağrısı fazında sürmesi veya tekrarlaması
- Nöbetlerin olması veya çok kısa auralar (<5 dk)
- Çocuklarda olağandışı başağrıları
  - ✓ Basiller-tipi de içeren atipik auralar, hemiplejik
  - ✓ Küme tipi başğarısında trigeminal otonomik cephalalgia olması
  - ✓ Akut sekonder başağrısı (allta yatan bilinen hastalığı olan hastalar)
  - ✓ Oksipital başağrıları
- 6 yaşından küçük veya başağrısını ifade edemeyen tüm çocuklarda
- Öksürükle veya eğilmeyle başağrısının olması
- Çocuğu uykudan uyandıran veya sabah uyandığında şiddetli baş ağrısı
- Aile öyküsü olmadan migranöz veya benzeri başağrısı olması
- Hemipleji
- Trigeminal otonomik sefalji

SEREBROVASKÜLER BOZUKLUKLAR

- Serebrovasküler olaylar (SVO) iskemik ve hemorajik olarak kabaca iki başlık altında incelenir.

İSKEMİK İNME

- İnme yenidoğanlarda ve çocuklarda edinilmiş beyin hasarlarının önemli bir nedenidir.
- Çocuklarda iskemik inme intrakraniyel malignitelerden daha sık görülür.
- Arteriyel ve venöz embolilere bağlı iskemik inmeler ortaya çıkabilmektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 128

128. Yirmi bir yaşındaki üniversite öğrencisi hasta amfi derslerinde soru sormaktan çekiniyor, sunum yapması gerektiğinde yoğun bir endişe hissediyor; terleme, çarpıntı, ağız kuruluğu ve bayılma korkusu yaşıyor. Uzun zamandır tanımadığı insanların yanında gergin oluyor, topluluk karşısında konuşurken mantıksız şeyler söyleyip küçük düşmekten ve insanların onunla alay etme ihtimalinden çekiniyor.
Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin tercih edilmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Bupropion
B) Propranolol
C) Venlafaksin
D) Bilişsel davranışçı terapi
E) Paroksetin

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.)

78 Klinik Bilimler 128. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 078

Tedavide Kullanılan İlaçlar:

- **SSGİ'ler (ilk ilaç seçeneğidirler)**
- Trisiklik antidepresanlar
- Diğer antidepresanlar (venlafaksin, mirtazapin, MAO inhibitörleri)
- Buspiron
- Benzodiazepinler
- Propranolol
- Antiepileptikler (valproik asit)

Panik Bozukluğu

- **Spontan** panik ataklarıyla karakterizedir.
- %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.

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.
- **sitizasyondur.**

Klinik Bilimler 128. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 078

- 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.

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

İLGİLİ NOTLAR

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde bir SSRI olan paroksetin, venlafaksin, psikoterapi ve propranolol kullanıldığı bilgisi açıkça notumuzda yer alıyor.

Geriye sadece yanlış cevap kalıyor.

Trisiklik Antidepresan Zehirlenmesi

- **Antikolinerjik** bulgular
- Ajitasyon / Konvülsiyon / Koma / Tremor
- **Kardiyotoksik etkiler**
  - İntrakardiyak iletide yavaşlama ve QT uzaması
- **Ölüm nedeni ventriküler aritmidir.**

Tedavi

- Antiaritmik tedavi olarak **lidokain** kullanılır.
- Ayrıca kardiyak aritmiyi engellemek için **intravenöz sodyum bikarbonat** uygulanması etkili bulunmuştur.
- **Fizostigmin kullanılması** kardiyak yan etkileri artırdığı ve epileptik nöbet gelişimini kolaylaştırdığı için **kontrendikedir.**

Trisiklik Antidepresanların Kontrendikasyonları

- **Dar açılı glokom**
- **Prostat hipertrofisi**
- **Tüm kalp hastalıkları**
- Karaciğer yetmezliği
- Epilepsi

NORADRENALİN SELEKTİF TRİSİKLİK ANTİDEPRESANLAR (Desipramin / Nortriptilin / Protriptilin / Oksaprotriptilin / Amoksapin)

Amoksapin

- Amoksapin kimyasal yapı olarak **noradrenaline selektif** trisiklik antidepresan yapısındadır.
- Ancak etki mekanizması bu grubun diğer üyelerinden farklıdır.
- Postsinaptik **D_2 reseptör blokajı yaparak etki gösterir.**
- **Antidepresan ve antipsikotik** etkileri vardır.
- **EPYE oluşturan tek antidepresandır.**
- **Prolaktin artışına bağlı** amenore ve galaktore gibi yan etkiler oluşturur.

Protriptilin

- Yarılanma ömrü 80 saat olan **uzun etkili** bir antidepresandır.

ATİPİK ANTİDEPRESANLAR

Klinik Bilimler 128. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 251

İlaç	Özellik	Etki mekanizması
Nefazodon	• **En kısa etkili** olandır. • **Sedatif** etkisi güçlüdür.	• Postsinaptik 5-$HT_{2A/2C}$ reseptör blokajı • Serotonin geri alım blokajı
Trazodon	• **Sedatif** etkisi güçlüdür. • Priapizm oluşturur. • **İnsomnia** tedavisinde kullanılır.	
Mirtazapin	• **Antihistaminik etki gücü en yüksektir.** • **En sedatif** olandır. • Kilo alımına neden olur. • Nadiren agranülositoz oluşturabilir.	• Postsinaptik 5-$HT_{2A/2C}$ reseptör blokajı • Alfa-2 otoreseptör blokajı • Sinaptik aralığa serotonin ve noradrenalin salıverilme artışı
Mianserin	• Aplastik anemi oluşumu görülür. • **Sedatif** etkisi vardır.	
Bupropion	• **Amfetaminlere** benzer. • **Sedatif** etkisi **yoktur**, konvülziyon yapar. • İştahı azaltır. **Obezite** tedavisinde kullanılır. • **Sigara** bağımlılığı tedavisinde kullanılır. • **Seksüel disfonksiyonu çok az** oluşturur. • Anksiyolitik olarak kullanılmamalıdır. • Malign hipertansiyonda kontrendikedir.	• Dopamin / noradrenalin geri alım blokajı • Presinaptik dopamin / noradrenalin sekresyon artışı

Bir atipik antidepresan olan bupropionun anksiyolitik olarak kullanılmaması gerektiğini notumuza ne de güzel yazmışız :)

Yine tek bir tablo ile bir soruyu daha çözdürmenin gururunu yaşıyoruz !!!

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129. Yirmi yaşındaki kadın hasta aşırı kilo kaybetme şikâyetiyle başvuruyor. Öyküsünden son 6 aydır yemek yemeyi kısıtladığı, sürekli egzersiz yaptığı ve laksatif kullandığı, 2 aydır âdet görmediği ve 51 kilodan 32 kiloya düştüğü öğreniliyor. Yaklaşık bir hafta önce başka bir psikiyatri uzmanına gittiğini, diyet programı yapıldığını ve yatış önerildiğini belirten hastanın fizik muayenesinde boyu 164 cm ölçülüyor. Son 3 gündür kilo almak amacıyla kendisine önerilen diyetin dışına çıkan hasta günde ortalama 3.500 kalorilik besin alıyor ve 2 gündür üst abdominal bölgede ağrı tarifliyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin gelişmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Hiponatremi
B) Hipofosfatemi
C) Hipokalsemi
D) Hipermagnezemi
E) Hipokloremi

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.)

- **Periferik parenteral beslenme**
  - ✓ Ozmolaritesi azaltılan beslenme sıvılarının periferik venler yoluyla verilmesidir.
  - ✓ Santral yolu kullanmak mümkün olmadığında / destek beslenme tedavisi gerektiğinde uygulanır.
  - ✓ Periferik parenteral yol tipik olarak kısa süreli (< 2 hafta) olarak kullanılır.

Total Parenteral Beslenmenin Kontraendikasyonları

- ✓ Gastrointestinal sistemden beslemenin mümkün olduğu hastalar
- ✓ Beslenme durumu iyi olan, parenteral beslenmenin kısa süreceği hastalar
- ✓ Hemodinamik açıdan stabil olmayan veya ciddi metabolik bozuklukları olan hastalar (ciddi hiperglisemi, azotemi, ensefalopati, hiperozmolalite ve sıvı elektrolit bozuklukları)
- ✓ Deserebre hastalar
- ✓ Hastanın tedavisi için spesifik bir hedefin olmadığı ya da ölümün geciktirilemediği yaşam beklentisi olmayan hastalar

Total Parenteral Beslenmenin Komplikasyonları

Teknik Komplikasyonlar (girişim ilişkili)
- ✓ Pnömotoraks, hemotoraks, hidrotoraks
- ✓ Subklavian arter yaralanması
- ✓ Duktus torasikus yaralanması
- ✓ Kardiyak aritmiler
- ✓ Hava embolisi
- ✓ Brakiyal pleksus yaralanması
- ✓ Kalp perforasyonu
- ✓ Tamponad
- ✓ Kateter sepsisi
- ✓ Venöz tromboz

Metabolik Komplikasyonlar
- ✓ Elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi)
- ✓ Eser element ve vitamin eksiklikleri (çinko, krom, bakır)
- ✓ Esansiyel yağ asidi eksikliği
- ✓ Hipo-hiperglisemi
- ✓ Hiperosmolar nonketotik koma
- ✓ Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma
- ✓ Karbondioksit retansiyonu, solunum yetmezliği
- ✓ Metabolik kemik hastalığı
- ✓ Refeeding sendromu

- **Sepsis**
  - ✓ Uzun dönem TPN'nin en sık ve ciddi komplikasyonu kateter sepsisidir.
  - ✓ Enfeksiyon riski en yüksek kateterizasyon **femoral kateterizasyon**dur.
  - ✓ Parenteral beslenme desteği alan hastalarda potansiyel olarak **en öldürücü** komplikasyon kateter sepsisidir.
  - ✓ Sepsisin en erken bulgularından biri ani gelişen **glukoz intoleransı ± ateş**tir.
  - ✓ Kateter enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar **%80 stafilokoklar**, %15 mantarlar ve %5 gram negatiflerdir.

Klinik Bilimler 129. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 133

- **Refeeding sendromu**
  - ✓ Hem enteral hem de parenteral beslenme desteği ile görülebilir.
  - ✓ Ciddi malnütrisyonu olan hastalarda **hızlı ve fazla** beslenme desteği başlandığında ortaya çıkar.
  - ✓ Tipik risk grubu özellikle açlık, alkolizm, gecikmiş beslenme desteği, anoreksia nervoza ve morbid obezite sonrası masif kilo kaybı olan hastalardır.
  - ✓ Bu hastalarda hızlı ve fazla beslenmenin başlaması ile metabolizma yağ yıkımından karbohidrata döner. Metabolizmanın karbohidrata dönmesi **insülin salgısını** artırır.
  - ✓ Hücre içine **elektrolit girişi**, özellikle fosfat, magnezyum, potasyum ve kalsiyum girişi artar. Buna bağlı olarak bu elektrolitlerin plazma düzeyleri ciddi anlamda düşebilir.
  - ✓ Elektrolit anomalilerine bağlı olarak kardiyak aritmiler, solunum yetmezliği, bilinç bulanıklığı ve ölüm gelişebilir.
  - ✓ Refeeding sendromunun önlenmesi için; nütrisyonel desteğe başlamadan önce elektrolit ve sıvı eksiklikleri düzeltilmelidir. Beslenmenin ilk haftasında enerji alımı düşük tutulmalı (planlanan enerjinin %25-50 si, yaklaşık 500-1000 kcal/gün veya 10-15 kcal/kg/gün) ve hedefe ulaşıncaya dek günlük %20 gibi arttırılmalıdır.
  - ✓ Replasman öncesinde tiyamin verilmesi de önerilmektedir.

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 129. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 034

ÖZEL BESLENME KOMPLİKASYONLARI

REFEEDING SENDROMU

- Hem enteral, hem de parenteral beslenme desteği ile görülebilir.
- Potansiyel olarak **ölümcüldür.**
- **Ciddi malnütrisyonu olan hastalarda hızlı ve fazla beslenme desteği** başlandığında ortaya çıkar.
- Tipik risk grubu özellikle **açlık, alkolizm, gecikmiş beslenme desteği, anoreksia nervoza** ve **morbid obezite sonrası masif kilo kaybı** olan hastalardır.
- Bu hastalarda hızlı ve fazla beslenmenin başlaması ile **metabolizma yağ yıkımından karbohidrata** döner.
- Metabolizmanın karbohidrata dönmesi **insülin salgısını** artırır.
- Hücre içine elektrolit girişi, özellikle **fosfat**, **magnezyum**, **potasyum** ve **kalsiyum** girişi artar.
- Buna bağlı olarak bu elektrolitlerin plazma düzeyleri ciddi anlamda düşebilir.
- İnsülin salımında artışa rağmen **hiperglisemi** eşlik edebilir.
- Bu hastalarda elektrolit anomalilerine bağlı olarak **kardiyak aritmiler, solunum yetmezliği, bilinç bulanıklığı** ve **ölüm** gelişebilir.
- Verilen kalorinin yavaş artırılması ile önlenir, elektrolit bozuklukları uygun şekilde düzeltilmelidir.
- Replasman öncesinde **tiyamin** verilmesi de önerilmektedir.

AŞIRI BESLENME (OVERFEEDING)

- Kalori ihtiyacının, **özellikle obez ve fazla sıvı retansiyonu olanlarda**, gereğinden fazla hesaplanması nedeniyle oluşur.
- Aşırı beslenmede, **artmış oksijen tüketimi, artmış karbondiyoksit üretimi, karaciğer yağlanması, lökosit fonksiyonlarında süpresyon ve artmış enfeksiyon riski** söz konusudur.

İMMÜN YANITIN DİYET İLE DÜZENLENMESİ (İMMÜNONÜTRİSYON)

Çalışmalarda, glutamin ve arjinin gibi bazı aminoasitlerin, omega 3 yağ asitlerinin, C vitamini ve selenyum gibi bazı mikrobesinlerin immün sistemi desteklediği gösterilmiştir. Bunların içinde en çok araştırılanlar; glutamin, arjinin ve omega 3 yağ asitleridir.

GLUTAMİN

- İnsan vücudunda **en fazla** bulunan amino asittir. **Esansiyel** amino asit **değildir**.
- Glutamin nükleotid sentezi için gerekli bir maddedir; özellikle de bölünen hücreler için önemlidir. **Bağırsak hücrelerine önemli bir yakıt kaynağıdır.** Lenfositler, makrofajlar gibi immünositlere de önemli bir yakıt kaynağıdır. Önemli bir hücre içi antioksidan olan **glutatyon öncüsüdür. Pankreatitte iyileşmeyi** hızlandırır. Hepatektomi sonrası **karaciğer rejenerasyonunu artırır.**
- **Çoklu organ yetmezlikli kritik hastalarda** glutamin desteği verilmesi **mortaliteyi arttırabilir**.
- Hemodinamik olarak stabil ve organ disfonksiyonu olmayan **yanıklı ve travmalı hastalarda glutamin faydalıdır**.

ARJİNİN

- **Esansiyel** amino asit **değildir**. Stres altındaki hastalarda arjinin desteği immün fonksiyonları düzeltir; **büyüme hormonu ve insülin salgısını uyarır.**

OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ

- **Omega-3 yağ asitleri anti-inflamatuvar** etkiye sahiptir. Omega-6 yağ asitleri ise inflamasyonu arttırır. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin yaklaşık olarak 1:1 oranında, yani "immün dengeli" şekilde verilmesinin yararlı olduğu gösterilmiştir.

Malnutriyon tedavisinde stabilizasyon ve rehabilitasyon adında iki aşama vardır. Acil tedavi stabilizasyon aşamasının bir parçasıdır. Bu fazlar kabaca 10 adımdan oluşmaktadır. Bu çocuklarda yapılabilecek **2 önemli hata, ödemin diüretiklerle tedavisi ve erken fazda yüksek proteinli diyet** uygulanmasıdır.

- **Stabilizasyon fazında amaç,** hücresel fonksiyonların, sıvı-elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi, homeostazisin sağlanması ve hipoglisemi, hipotermi ve enfeksiyon triadına bağlı ölümün önlenmesidir.
- **Stabilizasyon fazında;**
  - ✓ Çok yüksek kalorili olmayan (100 ml'de 75 kalori, 0.9 gram protein) sık ve az miktarda enteral beslenme yapılır (Parenteral yoldan kaçınılır, ağızdan veya orogastrik yolla verilir), elektrolit (Potasyum, magnezyum) ve mikronutrient (folik asit, multivitamin, çinko, bakır, vitamin A) desteği verilir, ödem tedavisi uygulanır.
  - ✓ Dolaşım yetmezliğinde (Şok) gelen vakalarda acil tedavi kısmında da yazıldığı gibi IV sıvı verilmesi gerekirken şok bulgusu olmayan vakalarda verilecek sıvılar daha düşük volümde ve oral olmalıdır. Çünkü malnutrisyon kalp kasını da etkilemiştir ve ani sıvı değişiklikleri kalp yetmezliğine ve ani ölüme neden olabilmektedir. Malnutrisyondaki rehidratasyon tedavisinde kullanılacak ReSoMal (**Re**hydration **So**lution used in severe **Ma**lnutrition) adı verilen özel solüsyonlar bulunmaktadır.
  - ✓ **Enfeksiyon** önlemek/tedavi etmek için eğer herhangi bir komplikasyon yoksa amoksisilin, komplikasyon varsa (şok, hipoglisemi, hipotermi, cilt lezyonları, solunum veya üriner enfeksiyonlar, letarji, hasta-halsiz görünüm) ampisilin ve gentamisin tedavisi uygulanır. Çocuk >6 ay ve aşılanmamışsa **kızamık aşısının** yapılması önerilir.
- **Rehabilitasyon fazının amacı ise, zayıflamış dokuların restorasyonudur (catch-up).** Kilo alımını hedeflemeden önce dokuların yenilenmesi gerekmektedir.
- **Rehabilitasyon fazında;**
  - ✓ Ödemin azalması ve iştahın geri dönmesi bu faza girildiğinin en önemli sinyalleridir.
  - ✓ **Daha yüksek kalori ve protein** verilir (100 ml'de 100 kalori ve 3 gram protein). Esas tedavi, biyolojik değeri yüksek, proteinden zengin, yeterli kalori ve tüm esansiyel elemanları içeren diyet verilmesi yoluyla olur. Rehabilitasyon fazından sonra 150-220 kcal/kg/gün ve 4-6 gram/kg/gün protein verilir.
  - ✓ **Bu dönemde tedaviye demir (3 mg/kg/gün) eklenmelidir.**

Klinik Bilimler 129. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 110

- Çok hızlı bir şekilde kilo alımını amaçlayan tedavi yaklaşımı, fatal olabilen **"refeeding sendromuna"** yol açabilir.
- **Refeeding sendromu;**
  - ✓ Uzun süren açlık veya yetersiz beslenmenin ardından hastanın agresif olarak yeniden beslenmesinin(genellikle karbonhidratlar) bir sonucu olarak ortaya çıkar.
  - ✓ Yeniden beslenmenin neden olduğu insülin artışına yanıt olarak ettiği, hayatı tehdit eden bir sendromdur.
  - ✓ Aşırı kalorinin hızlı bir şekilde vücuda girmesi tüm hücrelerde aynı anda enerji üretimine neden olur. Enerji üretimi sırasında (yani ATP üretimi) tüm hücreler plazmadan fosfat çeker. Ağır hipofosfatemi meydana gelir ve ölüme neden olabilir. Refeeding sendromu riski, beslenmenin başlamasından sonraki ilk 7 gün içinde en yüksektir ve en belirgin özelliği serum fosfat düzeyinin düşmesidir(<3,0 ng/dL). Hipofosfatemi nedeniyle hipotansiyon, azalmış atım hacmi, diyafram kontraktilitesinin bozulması, dispne, solunum yetmezliği, lökosit fonksiyon bozukluğu, hemoliz, trombositopeni, parestezi, güçsüzlük, nöbet, bilinç değişiklikleri ve ölüm görülebilir. Bu nedenle malnutrisyonlu çocukların beslenmesi sırasında fosfat seviyesi yakından izlenmelidir ve düşüklük saptanması durumunda desteklenmelidir.
  - ✓ Bunun yanında hücre kullanımı hipokalemi ve hipomagnezemiye neden olur.
  - ✓ Ayrıca refeeding sırasında laktik asidoz, ensefalopati meydana gelirse akla tiamin eksikliği gelmelidir. Tiamin eksikliği ani ölüme de neden olabilir.
  - ✓ Refeeding sendromunda hiperglisemi de ortaya çıkabilir ve hiperglisemiye bağlı hipotansiyon, ketoasidoz, koma ortaya çıkabilir.

Klinik Bilimler 129. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 110

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz. Pediatri notumuz tam referans oluyor.**

Bulimia Alt Tipleri

Çıkartma Olan Tip: Bulimiya nervozanın o sıradaki episodu sırasında kişi düzenli olarak kendi kendine kusmuş ya da laksatifler, diüretikler ya da lavmanları yanlış yere kullanmıştır.

Çıkartma Olmayan Tip: Bulimiya nervozanın o sıradaki episodu sırasında kişi, hiç yemek yememe ya da aşırı egzersiz yapma gibi diğer uygunsuz dengeleyici davranışlarda bulunmuş ancak kendi kendine kusmamış ya da laksatifler, diüretikler ya da lavmanları yanlış yere kullanmamıştır.

Komplikasyonlar

- Bradikardi
- Hipotansiyon
- Ortostatik hipotansiyon
- Suissid (en sık ölüm nedeni)
- Taşiaritmiler (2. Sık ölüm nedeni)
- Hipotalamik disfonksiyon (termoregülasyonun bozulması)
- Gonadal disfonksiyonel
- Adrenal korteks stimülasyonunda artış
- Beyinde ventriküllerde ve sulkal volümlerde artış (reversible)
- Persistan gri cevher defisiti (reversible)
- Osteopeni-osteoporoz

Tedavi

- Fiziksel ve duygusla bakım ve destek (biyopskiososyal model)
- Sağlığın geri kazanılması ve sürdürülmesi hedeflenir (sadece kilo alımı değil)
- Besleme
  - ☑ Haftada 0.25-0.45 kg ağırlık artışı hedeflenir
  - ☑ Bir kaç günde 100-200 kcal arttırılır, yaş, boy ve cinsiyete göre ihtiyacın %90'ına kadar çıkılır

Klinik Bilimler 129. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 099

  - ☑ Kilo kaybı fazla olanlarda ve hızlı beslenen çocuklarda refeeding sendromu (Serum fosfat ve magnezyumda akut düşme sonucu gelişen akut taşikardi-kalp yetmezliği ve nörolojik bulgular) riski yüksektir. Bu nedenle boya göre ağırlık %80'in altına düştüyse refeeding açısından hastanede yattığı sürece dikkatli olunmalıdır.
  - ☑ Günde 1 kez 45 dakikadan kısa, ağır olmayan egzersiz önerilir (anoreksiya nervosalı olgular ağır egzersiz yapmaya meyilli olduğundan mutlaka bir gözlemci eşliğinde egzersiz yapmalıdır).

ANOREKSIA NERVOSA'DA HASTANEYE YATIŞ ENDİKASYONLARI

- Yaş, cinsiyet ve boya göre medyan beden kitle indeksinin %75'inde ya da daha altında olması
- Kalp hızı <50/dakika
- Kardiyak ritim bozuklukları
- Kan basıncı <80/50 mm Hg
- Postural hipotansiyon (kan basıncında >10 mm Hg düşüş veya kalp hızında >25 atım/dakika artış)
- Hipokalemi
- Hipofosfatemi
- Hipoglisemi
- Dehidratasyon
- Vücut sıcaklığı <36.1 derece
- Boya göre ağırlık <%80
- Hepatik, kardiyak veya renal etkilenme
- İntihar düşüncesi
- Hastada veya ailesinde iyileşme ümidinin düşük olması
- Ego-uyumlu düşüncelerinin olması
- Eşlik eden psikiyatrik hastalığın olması
- Hastanın yemekler sonrası izleminin gerekmesi
- Günlük tedaviye uyumsuzluk

Pediatri notumuzda Hem refeeding anlatmışız yetmemiş bir de anoreksialı hastalarda (aynı sorudaki gibi) refeeding anlatıp hipofosfatemiyi buraya da yazmışız.
İşte referans denen şey budur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 130

130. Kırk yaşındaki erkek hasta yolda yürürken kaldırıma takılıyor ve eli hiperekstansiyonda yere çarpacak şekilde düşüyor. Düştükten bir süre sonra polikliniğe gelen hasta bilekte enfiye çukuru bölgesinde, ekstansiyon ve radial deviasyonda ağrı tanımlıyor. Yapılan fizik muayene ve çekilen görüntüleme yöntemleri sonucunda hastada karpal kemiklerden birinde kırık olduğu saptanıyor.
Bu olgudaki kırık <u>en sık</u> kırılan karpal kemik olduğuna göre, bu kırık aşağıdakilerden hangisidir?

A) Os capitatum
B) Os pisiforme
C) Os hamatum
D) Os lunatum
E) Os scaphoideum

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.)

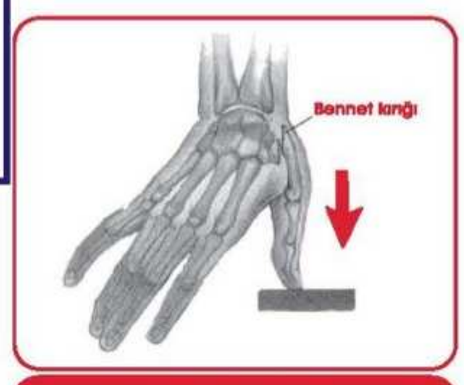
Klinik Bilimler 130. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 281

El Bileği Kemik Kırıkları

- ✓ **En sık scaphoid kemik kırılır.**
- ✓ El bileği üzerine düşme sonucu kırılır. En sık bel bölgesinden kırılır.
- ✓ Vasküler yapısı yetersiz olduğundan aseptik nekroza gidebilir.
- ✓ **Enfiye çukurunda ağrı** şikayeti vardır.
- ✓ Direkt grafide el **kalem tutar pozisyonda** yapılan çekimde görülür.
- ✓ Baş parmak proksimal interfalangeal ekleme kadar kısa kol alçıya alınır.

Bennet Kırığı

- 1. Metakarp kaidesinin kırıklı çıkığıdır.



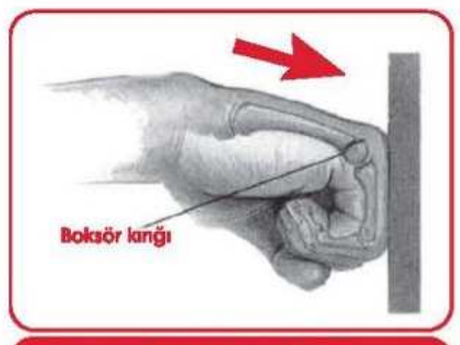
Bennet kırığı

Rolando Kırığı

- Bennet kırığı + geniş dorsal fragman kırığı vardır.

Boksör Kırığı

- 4. ve 5. Metakarp boyun kırığıdır.



Boksör kırığı

Beyzbol Kırığı (Mallet Finger)

- Distal falanksın bazisine dorsalden yapışan ekstansör tendonun çekmesine bağlı **avulsiyon kırığı**dır.
- Distal falanksta ekstansiyon hareketi yoktur.

DİĞER ORTOPEDİ KONULARI

KONJENİTAL AYAK DEFORMİTELERİ

Club Foot

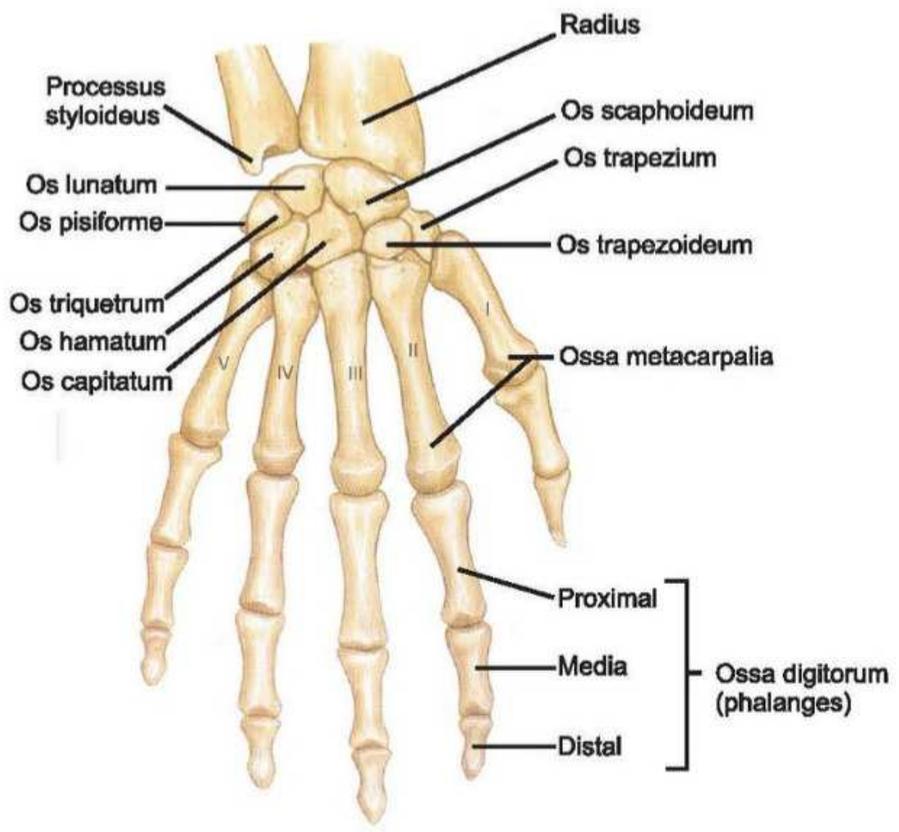
- En sık konjenital ayak deformitesidir.
- Hem edinsel hem de konjenital (O.D.) geçişi olabileceği gösterilmiştir.

İLGİLİ NOTLAR

Söze gerek var mı ?

EL KEMİKLERİ (OSSA MANUS)

- El iskeletinde toplam **27** kemik vardır (8 karpal, 5 metakarpal, 14 falanks).



EL BİLEĞİ KEMİKLERİ (OSSA CARPI)

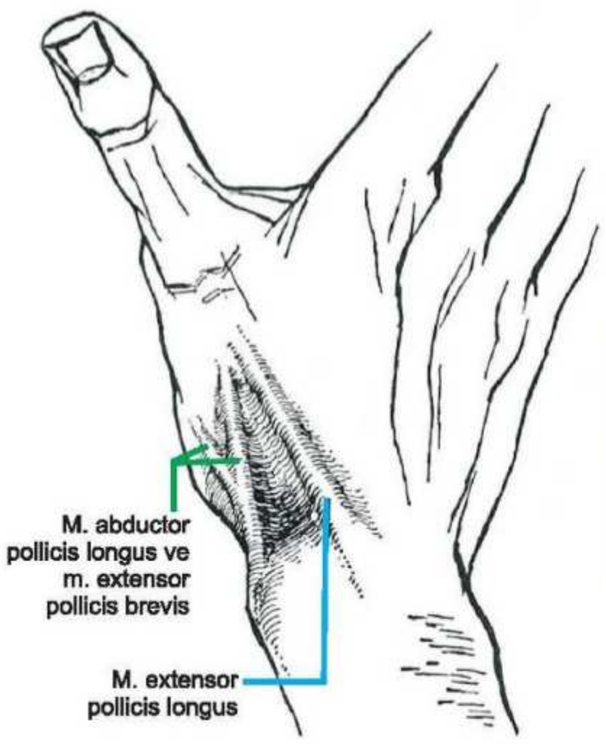
Klinik Bilimler 130. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 006

- **Os scaphoideum;** en sık kırılan karpal kemiktir. Avasküler nekrozu kırığa bağlı olarak görülebilir. Proksimal sıranın en büyük kemiğidir. Enfiye çukurunun tabanını oluşturur.
- **Os lunatum;** luksasyonu (çıkığı) en sık görülen karpal kemiktir. Çıkığında n. medianus zedelenebilir.
- **Os triquetrum;** üç köşeli kemiktir.
- **Os pisiforme;** os triquetrum'un üzerindedir ve sadece bu kemik ile eklem yapar. El bileği eklemine katılmaz. M. flexor carpi ulnaris'in tendonu içinde yer aldığından aynı zamanda sesamoid bir kemiktir.
- **Os trapezium;** el başparmağı eklemine (art. carpometacarpalis pollicis) katılan karpal kemiktir. Dorsal yüzünden a. radialis geçer.
- **Os trapezoideum;** os trapezium, os scaphoideum, os capitatum ve os metacarpale II ile eklem yapar.
- **Os capitatum;** en büyük karpal kemiktir. En fazla (3) metakarpal kemikle eklem yapan karpal kemiktir.
- **Os hamatum;** 4. ve 5. metakarpal kemiklerle eklem yapar. Kırıklarında a. ve n. ulnaris zedelenebilir. Çengel şeklindeki uzantısı (hamulus) karpal tünel ile ulnar kanal arasında yer alır.

- **Sulcus carpi;** palmar tarafta bulunan oluğun iç kenarını **os pisiforme ile os hamatum**, dış kenarını **os trapezium ile os scaphoideum** yapar. Canlıda oluğun kenarlarını retinaculum flexorum birleştirir ve **canalis carpi**'yi oluşturur.
- **Canalis ulnaris (Guyon kanalı); os hamatum ile os pisiforme** arasındadır **(Ha-Pis)**. A. n. ulnaris geçer.

"En sık kırılan", "enfiye çukurunun tabanında"; işte soruyu çözmeniz gereken iki kilit bilgi, anahtar ise ders notumuzda :)

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**, içinden **a. radialis** geçer.
- A. radialis nabzı, fovea radialis'te m. extensor pollicis longus ile m. extensor pollicis brevis'in tendonları arasından alınır.

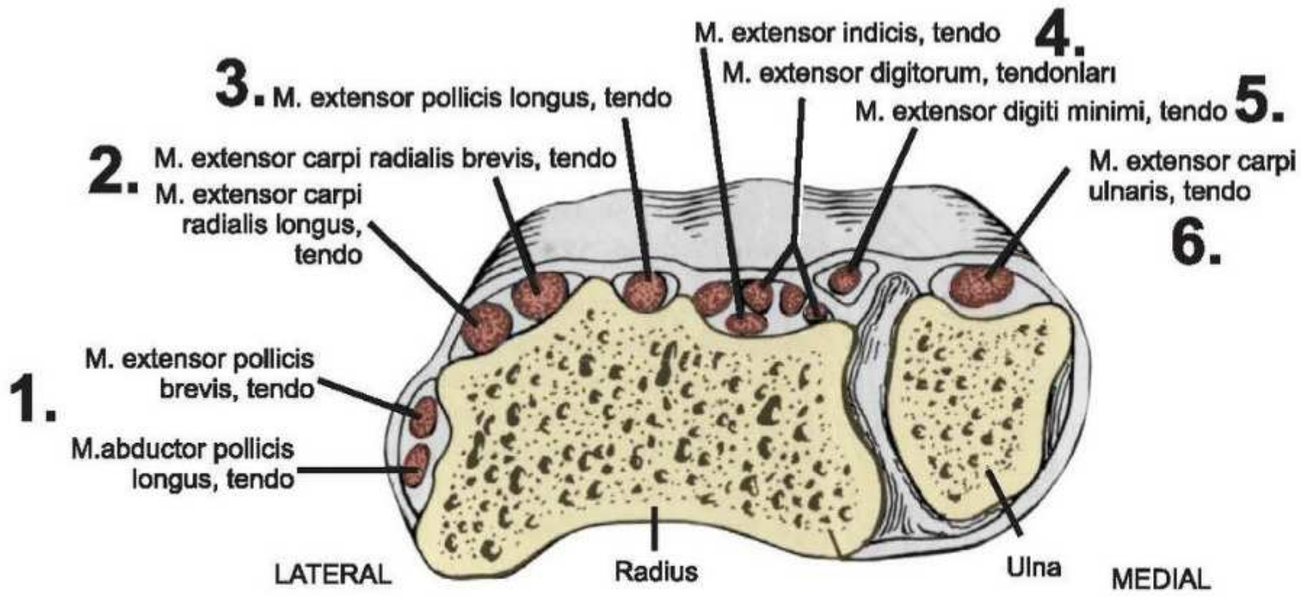
Klinik Bilimler 130. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1.
Fasikül Sayfa 072

- En sık kırılan karpal kemik olan os scaphoideum'un muayenesi fovea radialis'ten yapılır.

- Anatomik enfiye çukurunu sınırlayan kaslar, retinaculum musculorum extensorum'un altındaki 1. ve 3. kanallardan geçerler.

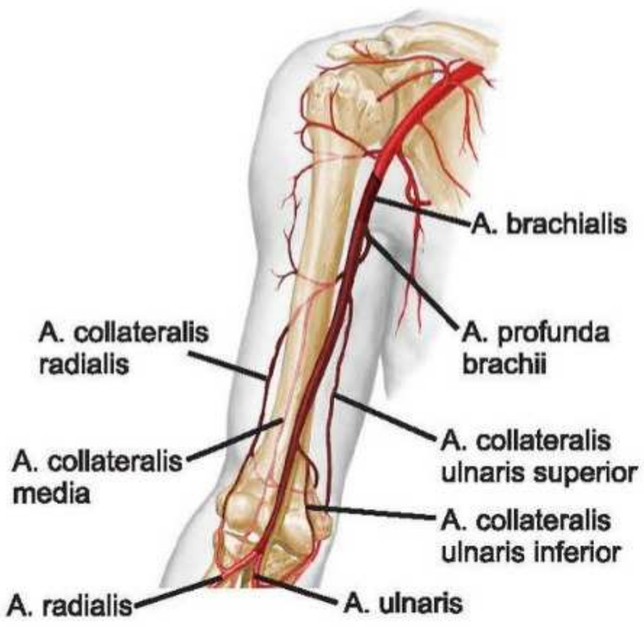
RETINACULUM MUSCULORUM EXTENSORUM

- **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.

A. BRACHIALIS



- A. axillaris **m. teres major'un alt kenarını** geçince a. brachialis adını alır.
- Kolda **n. medianus**'la birlikte seyreder. Kolun ortalarında, n. medianus'u arkasından çaprazlar ve lateral tarafına geçer.
- **N. medianus**'la birlikte **aponeurosis bicipitalis**'in **(lacertus fibrosus)** altından geçer.
- A. brachialis'in terminal parçası, **fossa cubitalis** içindedir.

Dalları;

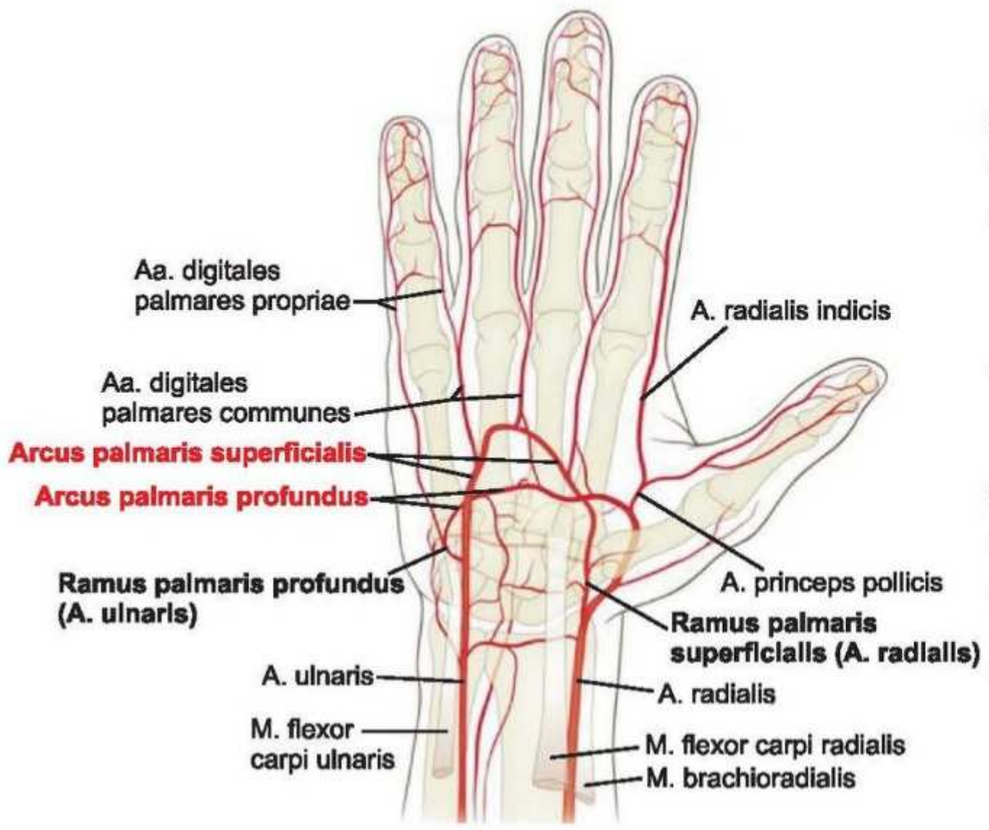
- İçinde **"collateralis"** sözcüğü olan arterler, a. brachialis'in dallarıdır.
- **A. profunda brachii;** arterin **en büyük** dalıdır. **N. radialis**'le birlikte, sulcus nervi radialis'te seyreder.
- Collum radii seviyesinde, **a. ulnaris** ve **a. radialis** denilen **uç dallarına** ayrılır.

Klinik Bilimler 130. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 160

- **Anatomik enfiye çukurunun** tabanında bulunan **os trapezium** ve **os scaphoideum**'un üzerinden geçer.
- **A. princeps pollicis** ve genellikle **a. radialis indicis** a. radialis'in dallarıdır.

A. ULNARIS

- A. brachialis'in daha büyük olan uç dalıdır. Ulnar sinirle birlikte **Guyon kanalından (canalis ulnaris)** geçer.
- **A. interossea communis** önkolda verdiği en önemli dalıdır.



Arcus palmaris superficialis

- Esas olarak **a. ulnaris** oluşturur.
- Arkus'tan aa. digitales palmares communes çıkar. Bu arterler de, aa. digitales palmares propriae'lere ayrılır.
- A. radialis'den gelen ramus palmaris superficialis tamamlar.

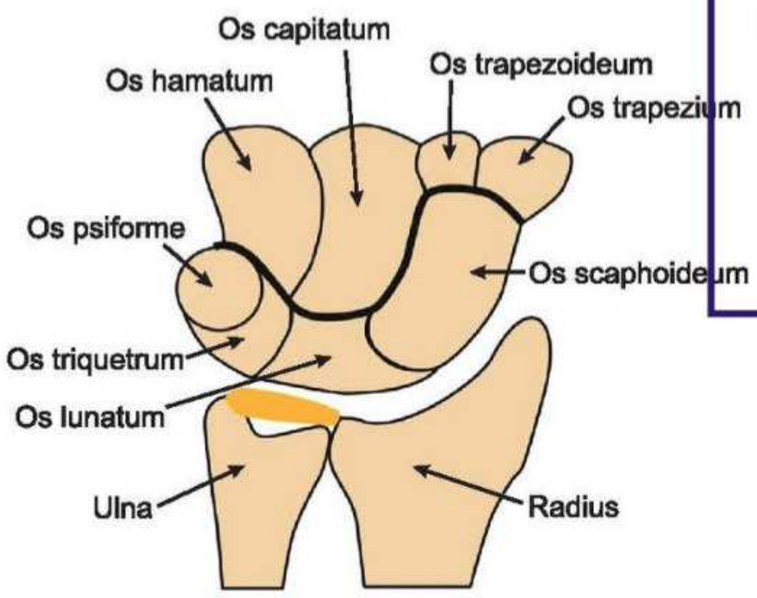
Arcus palmaris profundus

- Esas olarak **a. radialis** oluşturur.
- Arkus'tan aa. metacarpales palmares çıkar.
- A. ulnaris'den gelen ramus palmaris profundus tamamlar.

OSSA CARPI

Proksimal sıra: (Dıştan içe) **S**caphoideum, **L**unatum, **T**

Distal sıra: (Dıştan içe) **T**rapezium, **T**rapezoideum, **Cap**



Art.radiocarpalis:

- Ulna ekleme doğrudan katılmaz. Discus aracılığı ile **triquetrumla** eklemleşir.
- Radius **scaphoideum-lunatum** ile doğrudan eklem yapar.

Klinik Bilimler 130. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül
Sayfa 014

Proksimal sıra carpal kemikler

Scaphoideum

- Proksimal sıranın **ilk** kemiğidir. **En sık kırılan** karpal kemiktir. Kırıklarında **enfiye çukurunda anormal hassasiyet** olur. **Avasküler nekroz** gelişebilir.
- **Hasarlanan: a.radialis - n.radialis**

Lunatum

- Proksimal sıranın **ikinci** kemiğidir.
- **En sık çıkan** karpal kemiktir
- **Hasarlanan: n. medianus** yaralanabilir.

Triquetrum

- **Discus aracılığı ile ulna ile eklemleşir.**
- **Üzerine os pisiforme oturur.**

Pisiforme

- Sesamoid kemiktir. **M.flexor carpi ulnaris tendonu içersinde yer alır. El bileği eklemine(art. radiocarpalis) katılmaz. Sadece triquetrum ile eklem yapar.**

Distal sıra carpal kemikler

Trapezium: **Distal** sıranın ilk kemiğidir. I. metakarpal kemikle eklemleşir. Bu eklem **art. carpometacarpalis pollicis olarak isimlendirilir ve sellar** tipte eklemdir. Dorsal yüzünden **a.radialis** geçmektedir.

Trapezoideum: Distal sıra **II.** kemiktir. Os metecapale II ile eklem yapar.

Capitatum: **En büyük karpal** kemiktir. En fazla sayıda kemikle eklem yapan karpal kemiktir (4 carpal, 3 metecarpal). II.III.IV. metecarpler ile eklemi vardır.

Hamatum: **Son iki (IV. ve V.) metekarpalle eklem** yapar. Kırıklarında **n.ulnaris** ve **a.ulnaris** zedelenebilir.

Ulnar tüneli (guyon kanalı)

- Pisiforme ve hamatum arasında oluşur.
- **İçerisinden:** N.ulnaris ve a.ulnaris geçer.

Sulcus carpi:

- **Medial sınırı:** Scaphoideum – trapezium
- **Lateral sınırı:** Psiforme - hamatum

Processus styloideus içeren kemiler:

- Ulna
- Radius
- III. metecarp
- Os temporale

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131. İl Sağlık Müdürlüğü 18 yaş ve üzeri bireylerin diyabet durumunu araştırmak için öncelikle hasta olmayan kişi sayısını belirleyerek her yıl bir kez kontrol edip 10 yıl boyunca izleme yapıyor. Çalışmada sosyo-demografik özellikler, ailenin diyabet öyküsü, sigara kullanımı ve fiziksel aktivitelere dair veriler toplanıyor. Sürecin sonunda sigara içmenin ve fiziksel aktivite eksikliğinin diyabet oluşumuna etkisi olduğu belirleniyor.
Bu çalışmada kullanılan <u>en olası</u> araştırma türü aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kesitsel
B) Tanımlayıcı
C) Deneysel
D) Vaka-kontrol
E) Kohort

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.)

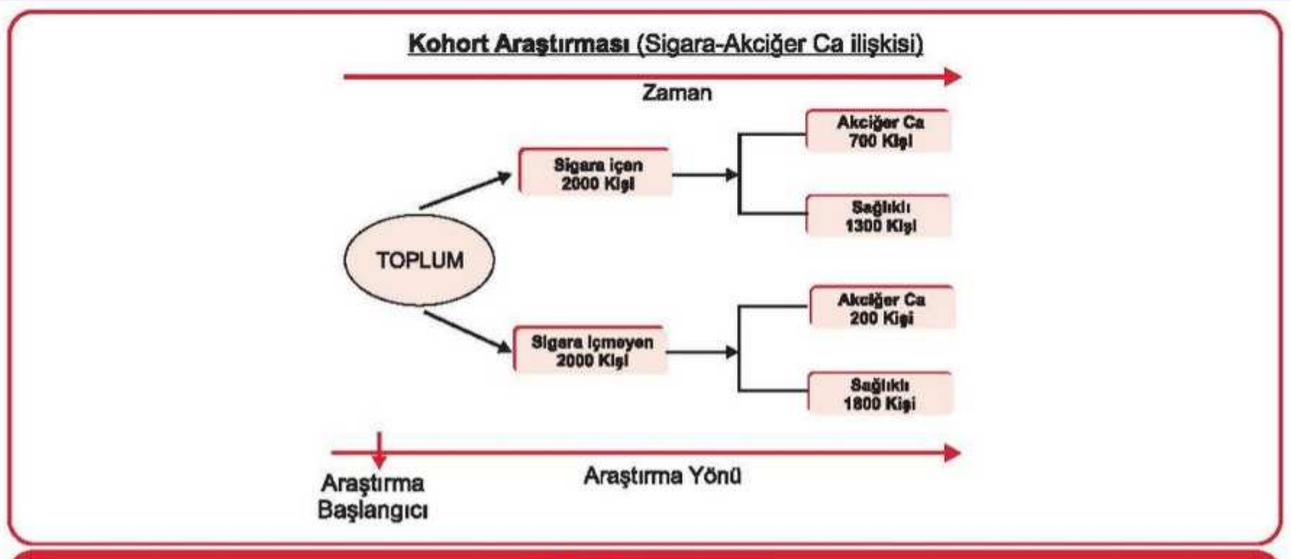
Vaka kontrol araştırmalarının sınırlılıkları

a. Vaka ve kontrol grupları **"hasta"** ve **"sağlam"** popülasyonlarını genellikle **temsil** etmedikleri için bu araştırmanın sonuçları **kendi evrenlerine genellenemez,** sadece araştırma kapsamına alınan grup için geçerlidir.
b. Sadece **tahmini rölatif (Odds ratio) risk** bulunur.
c. Bazı durumlarda nedenin hastalıktan önce başlayıp başlamadığını belirlemek güç olur.
d. Bu araştırmalar **taraf tutmanın (bias)** en fazla olduğu araştırmalardır.

Klinik Bilimler 131. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 135

Kohort Araştırmaları

- ✓ Çok ayrıntılı, büyük ekip ve çaba gerektiren analitik araştırmalardır.
- ✓ **Prospektif, insidans araştırmaları** gibi adlar da verilir.
- ✓ Elde edilen en önemli hız **insidanstır.**
- ✓ Etkene maruz kalan **sağlıklı kişi sayısı** bilinerek başlayan çalışma sonuçlandığında kaç **yeni hasta** olduğu bulunur.



Kohort araştırması

- ✓ Sigara içen grupta akciğer kanseri sıklığı **(insidans)** = (700/2000) = %35
- ✓ Sigara içmeyen grupta akciğer kanseri sıklığı **(insidans)** = (200/2000) = %10
- ✓ Tüm grupta akciğer kanseri sıklığı = (900/4000) = %22.5
- ✓ **Rölatif risk =** 0.35 / 0.10 = 3.5
- ✓ **Atfedilen risk =** 0.35 - 0.10 = 0.25 = % 25
- ✓ Korunabilirlik hızı = (0.35-0.10)/0.35=% 71
- ✓ Yukarıdaki araştırma sonuçlarına göre; rölatif risk değeri 1'den büyük olduğu için Akciğer kanseri ile sigara içimi arasında nedensel bir ilişki olduğu ortaya çıkmaktadır.
- ✓ Rölatif risk'in yorumu ise; **"Sigara içenlerde akciğer kanseri oluşma riski sigara içmeyenlere göre 3.5 kat daha fazla oluşmaktadır"** şeklindedir.
- ✓ Atfedilen risk ise araştırma sonuçlarına göre %25 olarak saptanmış olup bunun yorumu ise; **"Sigara içiminin akciğer kanseri oluşumundaki rolü %25'tir"** şeklindedir.
- ✓ Araştırma sonuçlarına göre korunabilirlik hızı %71 olarak saptanmış olup, bunun yorumu ise **"Araştırma kapsamına alınan 4000 kişilik toplumda sigara kullanılmadığı taktirde akciğer kanseri görülme sıklığı (insidans) %71 oranında azalacaktır"** şeklindedir.

İLGİLİ NOTLAR

En önemli ayrıntıları nasıl da bold yazmışız

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

132.Aşağıdakilerden hangisi baş ağrısı için tehlike işareti ya da kırmızı bayrak (red flag) olarak bilinen özellikler arasında yer almaz?

A) 50 yaş üzerinde başlaması
B) Gebelik veya lohusalıkta başlaması
C) Akut başlangıçlı ve şiddetli olması
D) Fotofobinin eşlik etmesi
E) Öksürük sonrası başlaması

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

SEKONDER BAŞ AĞRILARI

Sekonder Baş Ağrıları

- Kafa travması
- Kraniyal veya servikal damarsal hastalıklar
- İnfeksiyona bağlı baş ağrısı
- Homeostaz bozukluğuna bağlı baş ağrısı
- Psikiyatrik hastalıklara bağlı baş ağrısı
- Kafatası, boyun, göz, kulak, sinüs, diş vb.
- Damar dışı intrakraniyal hastalıklarla ilişkili
  - BOS basınç yükseliğine bağlı
  - BOS basınç düşüklüğüne bağlı
  - İntrakraniyal neoplazmalar
  - Epileptik nöbetlere bağlı

Klinik Bilimler 132. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 007

" şeklinde tanımlarlar.

- Genellikle 50 yaş üzerinde ve kadınlarda iki kez daha sıktır.
- Eksternal karotid arter sistemi, özellikle **temporal arter** tutulur.
- Sıklıkla **polimiyaljia romatika** kompleksi ile birliktedir.
- Çene hareketleri ile ağrı ortaya çıkar. --- **çene klaudikasyosu---**
- Tedavisiz % 50 hastada oftalmik arter tutulumuna bağlı **geçici körlükler** oluşabilir.
- Ancak körlük genellikle kalıcıdır ve düzelmez.
- Tanı, etkilenmiş **arterden biyopsi** alınarak konulur.
- **ESR artmıştır (100 mm/h).**
- Başlangıç tedavisi **steroiddir.**
- **70 yaş üzerinde en önemli optik nevrit nedeni** temporal arterittir.

İr

Klinik Bilimler 132. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 007

ağrısı oluşturmazlar.

- Ağrı tipik olarak intrakraniyal basıncı artıran manevralarla (öksürme, ıkınma vb.) artar.
- **Baş ağrısı klasik olarak sabahları uykudan uyanınca en fazladır** ve **bulantı-kusma eşlik eder. **TUS****

İdiopatik İntrakraniyal Hipertansiyon (Pseudotümör Serebri)

- En sık idiyopatik olarak gelişir
- Çoğu hasta **obez**dir.
- Beyin Cerrahi bölümünde detaylı olarak anlatılmaktadır.

Lumbal Ponksiyon Ağrısı

- LP hikayesi olan hastalarda tipik olarak **yatınca düzelen baş ağrısıdır.** Ayakta şiddetlenir.
- İşlemden 24-48 saat sonra ortaya çıkar ve 4-5 gün devam eder.

İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı

- Aşırı ilaç kullanmaya bağlı baş ağrısı ergotamin, triptan, basit analjezikler, opioidler, kombine analjeziklerin ayda 10-15 günden fazla alınmasına bağlı olarak gelişen sekonder nitelikte baş ağrısıdır.
- Tipik bir klinik tablosu yoktur, genelde altta migren gibi primer bir baş ağrısı vardır.

Klinik Bilimler 132. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 004

PRİMER BAŞ AĞRILARI

Gerilim Tipi Baş ağrısı

- **En sık görülen baş ağrısıdır**..
- Karekteristik olarak **baskı tarzında** baş ağrısıdır, **başın iki yanında** veya kraniumda yaygın şekilde görülebilir. Rutin fiziksel aktiviteyi **kısıtlamaz.**

Klinik Bilimler 132. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 004

Migren

- **Kadınlarda** 3 kat daha fazladır ve çoğunda ailede migren hikayesi vardır.
- Genellikle tek taraflı **pulsatil** karakterde baş ağrısı, **bulantı-kusma, fotofobi, fonofobi** ile karakterizedir.
- Kişinin **günlük fiziksel aktivitesinde kısıtlanmaya yol açabilir.**

a) Aurasız migren

- **En sık görülen migren tipidir.**
- 4-72 saat sürer.
- Aurasız migren genellikle unilateral ve zonklayıcı karakterde
- Prodrom semptomları ve aura yoktur.
- Bulantı, kusma, fotofoni, fonofobi, fiziksel aktiviteyle kötüleşme eşlik eder.

b) Auralı migren

1) Tipik auralı migrenler:

- Aura 5-60 dk arasında süren, fokal nörolojik semptom ataklarıyla kendini gösterir.
- En sık aura tipi **vizüel** semptomlardır. En sık **scintilaston skotomu** görülür.
- Motor güçsüzlük görülmez.

2) Hemiplejik migren:

- Auralı migrende hastada **motor güçsüzlük** eşlik ederse hemiplejik migren söz konusudur; 5-60 dk sürer.

3) Baziller tip migren:

- Baş ağrısı genellikle oksipitaldedir ve şiddetlidir. Aura 10-45 dk sürer.
- **Tam körlük** ve buna eşlik eden; **vertigo, ataksi,** dizartri, tinnitus ve perioral parestezi ile başlar.
- Beyin sapı bulguları hakimdir.

c) Retinal migren

- Baş ağrısına **tek gözde fotopsi,** görme kaybı gibi semptomlar eşlik eder.

d) Oftalmoplejik migren

- Genellikle çocukluk döneminde başlar.
- Unilateral, retroorbital baş ağrısına 1-4 günlük kusma eşlik eder.
- Ağrı süresince **ipsilateral pitoz** ve **3. kraniyal sinir felci** eşlik eder.

e) Kronik migren

- Migren ataklarının ayda **8** kezden fazla görülmesi ve ayın **15** gününü ağrılı geçirme olarak tanımlanır.

f) Status migrenozus (migren statusu)

- 72 saatten uzun süren migren için kullanılır.

Subaraknoid kanama bölümünde **ani başlangıçlı** ve şiddetli baş ağrısının,

Psödotümör serebri bölümünde **gebelik** döneminde ortaya çıkan baş ağrısının,

Dev hücreli arterit bölümünde **50 yaş üzerinde başlayan baş ağrısının,**

İntrakraniyal kitleler bölümünde **öksürük** gibi intrakraniyal basıncı artıran manevralarla ortaya çıkan baş ağrısının potansiyel olarak ciddi nedenlerle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.

Buna karşılık, **migren** bölümünde geçen **fotofobi**, **primer** baş ağrısı sendromlarından biri olan migrende sık görülen bir eşlikçi semptom olarak tanımlanmış olup sekonder baş ağrısı olan diğer nedenler arasında sayılmadığından dolayı yorum yaparak rahatlıkla işaretlenebilecek bir soru.

BEYİN KANAMASI, HEMATOMLAR VE HERNİASYONLAR

İNTRASEREBRAL KANAMA



Putaminal kanama BT görüntüsü

Genel Bilgiler

- İnmenin en sık ikinci nedenidir.
- Yaş en önemli risk faktörleri arasındadır.
- Erkeklerde daha sıktır.

Kanama yerleşim yerleri

- **Kanamaların yarısı bazal ganglionlarda (En sık putamen)**
- Talamus, pons, serebellum, beyaz cevher

Etyoloji

- **Hipertansiyon**
- **Vasküler cerrahiye sekonder**
- Çocuklarda konjenital kalp hastalıkları onarım cerrahisi sonrası
- Fiziksel faktörler (fiziksel yüklenme, soğuğa maruziyet..)
- Vasküler anomaliler
- Amyloid anjiyopati (tekrarlayan kanamalarda akılda tutulmalı)
- Tümöral kanamalar
- Pıhtılaşma bozukluklarına bağlı kanamalar
- Diğerleri

Tanı

- **Bilgisayarlı tomografi (kontrastsız)**
  - İlk diagnostik testtir.
- **Manyetik rezonans görüntülüme**
  - Erken dönemde yararlı değildir.
  - Takipte, anjiyopatik durumlarda, vasküler malformasyonlar için kullanılabilir.
- **Anjiyografi**

Tedavi

- Medikal ve cerrahi

SUBARAKNOİD KANAMA



Subaraknoid kanama
BT görüntüsü

Genel Bilgiler

- ☑ Beyin damarları subaraknoid mesafededir, bu damarların veya üzerlerindeki anevrizmaların kanamasıyla subaraknoid kanama (SAK) meydana gelir.
- ☑ Subaraknoid kanamanın en sık rastlanan nedeni **kafa travmasıdır**. Travma dışında spontan SAK'ın en sık rastlanan nedeni **kafa içi anevrizmalarıdır**.

Etiyoloji ve Klinik

- ☑ **En sık anterior kommünikan arter** anevrizmasından kanar.
- ☑ ...ası görülür (midriazis
- ☑ ...örler, hipertansiyon,
- ☑ Ani başlayan **şiddetli baş ağrısı** oluşturur.
- ☑ Geçici bilinç kaybı ve epileptik nöbet baş ağrısını izleyebilir.
- ☑ 3-12 saat içinde **meningeal irritasyon bulguları (ense sertliği, Kerning, Brudzinski işaretleri)** gelişir.
- ☑ Ateş kanama sonrasında yaygın bir bulgudur.
- ☑ Yaş, BT'deki kan miktarı, olay sırasında bilinç kaybı, hastane yatışında klinik durum, öncesindeki hipertansiyon ve arteriyel hastalık varlığı klinikte prognostik faktörlerdir.

Klinik Bilimler 132. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 053

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.
- ✓ 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.

PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ (İDIOPATIK INTRAKRANIYAL HIPERTANSIYON)

- ☑ İntakraniyal yer kaplayan lezyon olmadan kafa içi basıncının artmasıdır.
- ☑ Çok sıklıkla diffüz baş ağrısı başlangıç semptomudur.
- ☑ **En sık idiyopatik olarak gelişir.**
- ☑ **Kadınlarda daha sıktır.**
- ☑ **İlişkili durumlar:**
  - Obezite
  - Yakın zamanda ciddi kilo alımı

Klinik Bilimler 132. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 052

  - Hamilelik, OKS kullanımı
  - Tetrasiklin, lityum
- ☑ KİBAS'a bağlı tüm bulgular görülebilir.
- ☑ KİBAS bulgularının öne eğilme ve valsalva ile kötüleşmesi psödotümör serebri tanısında önemlidir.
- ☑ **Görme keskinliğinde** azalma **en önemli** bulgulardandır. Sekonder optik atrofiye bağlı görme kaybı olabilir.
- ☑ İncelemede görme muayenesinin ardından mutlaka radyolojik görüntüleme yapılmalıdır (MRG).
- ☑ Kesin tanı LP' de BOS basıncının 200 mmH_2O üstünde olması ile konulur.
- ☑ **Medikal tedavide su ve tuz kısıtlaması, diüretikler, steroid (uzun süre kullanımı önerilmez)**
- ☑ **Dirençli vakalarda şant ameliyatı yapılır.**

GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI

Çocuklarda migrenle birlikte en sık görülen başağrısı tipidir. Başağrısı sırasında perikraniyel kasların gerilmesi olabilir veya olmayabilir. Tanıda 30 dakika/ 7gün süren en az 10 başağrısı atağı olması sekonder başağrısından ayırt ettirir.

Migren&Gerilim Tipi Başağrısı		
	Migren	Gerilim tipi başağrısı
Şiddeti	Orta-ciddi	Hafif-orta
Yeri	Belirli bir odak var	Diffüz
Fiziksel aktivite	Kötüleştirir	Etkilenmez
Kısıtlama	Aktiviteyi kısıtlar	
Zonklayıcı	Evet	
Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi	Evet	Bulantı, fotofobin ve fonofobinin sadece bir tanesi görülür ve birlikte görülmesi beklenmez-kusma olmaz

Klinik Bilimler 132. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 219

Santral Sinir Sistemi Görüntülemesi ve İleri İnceleme Gerektiren Başağrısı Nedenleri

- Anormal nörolojik bulgular
- Anormal veya fokal nörolojik belirtiler veya semptomlar
  - ✓ Bir baş ağrısı sırasında ortaya çıkan fokal nörolojik semptom ve bulgular (ör. komplike migren)
  - ✓ Aura sırasında ortaya çıkan, hep aynı tarafta olan fokal nörolojik semptom ve bulgular (migrenin klasik vizüel semptomları dışında); fokal aura bulgularının başağrısı fazında sürmesi veya tekrarlaması
- Nöbetlerin olması veya çok kısa auralar (<5 dk)
- Çocuklarda olağandışı başağrıları
  - ✓ Basiller-tipi de içeren atipik auralar, hemiplejik
  - ✓ Küme tipi başğarısında trigeminal otonomik cephalalgia olması
  - ✓ Akut sekonder başağrısı (allta yatan bilinen hastalığı olan hastalar)
  - ✓ Oksipital başağrıları
- 6 yaşından küçük veya başağrısını ifade edemeyen tüm çocuklarda
- Öksürükle veya eğilmeyle başağrısının olması
- Çocuğu uykudan uyandıran veya sabah uyandığında şiddetli baş ağrısı
- Aile öyküsü olmadan migranöz veya benzeri başağrısı olması
- Hemipleji
- Trigeminal otonomik sefalji

SEREBROVASKÜLER BOZUKLUKLAR

- Serebrovasküler olaylar (SVO) iskemik ve hemorajik olarak kabaca iki başlık altında incelenir.

İSKEMİK İNME

- İnme yenidoğanlarda ve çocuklarda edinilmiş beyin hasarlarının önemli bir nedenidir.
- Çocuklarda iskemik inme intrakraniyel malignitelerden daha sık görülür.
- Arteriyel ve venöz embolilere bağlı iskemik inmeler ortaya çıkabilmektedir.

Fotofobi, basit bir gerilim tipi başağrısında dahi olabilir.
Bu nedenle alarme olmamız gereken bir durum değildir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133. Yirmi beş yaşındaki hasta araç içi trafik kazası nedeniyle 112 ekibi tarafından acil servise getiriliyor. Ekip tarafından aracın bariyerlere çarparak durduğu, hastanın emniyet kemerinin takılı olduğu ve araç içinden bilinci kapalı olarak çıkarıldığı bilgisi veriliyor. Hava yolu açıklığı laringeal airway ile sağlanan hastanın Glasgow koma skoru (GKS) 3 olarak değerlendiriliyor. Başvuru anında arteriyel kan basıncı 125/72 mmHg, nabız 87/dakika, O_2 satürasyonu %95, spontan solunum sayısı 14/dakika ve vücut sıcaklığı 36,8 °C olarak saptanıyor. Acil servisteki fizik muayenesinde GKS'si 3 bulunan ve izole kafa travması dışında akut patolojik bulgu saptanmayan hasta entübe ediliyor. Beyin ve servikal BT ile MRG'de herhangi bir lezyon tespit edilmiyor. Yoğun bakıma yatırılan ve vital instabilite gelişmeyen hasta birkaç gün sonra hayatını kaybediyor. Otopside korpus kallozum içinde histolojik boyutta kanama odakları saptanıyor.
Bu hastada görülen <u>en olası</u> durum aşağıdakilerden hangisidir?

A) Difüz aksonal hasar
B) Kommosyo serebri
C) Genişleyen serebral kanama
D) Konküzyo serebri
E) Beyin sarsıntısı

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.)

SUBDURAL HEMATOM

- **En sık görülen hematom tipidir**.
- Kafanın hızla çevrildiği ya da hareket ettiği durumlarda (kamçı hareketi, kafaya sert bir şeyle vurma, yumruklama, infantın silkelenmesi gibi – **sarsılmış bebek sendromu**), beyin yüzeyi ile dural sinüsler arasında yer alan **köprü venlerinin yırtılmasıyla** oluşur.
- Beyin atrofisi bulunan yaşlılar **(Alzheimer hastalığı)** ve beyin gelişimi az olan çocuklar özellikle hassastırlar.
- **Sızan kan;** duranın altında toplanır ve subdural hematom oluşur. Burada **hematom altındaki beyin konvekstir** ve bu kitle etkisi veren diğer tablolardan ayrımını sağlar.
- Bu tablo hematomda baskın olarak pıhtılaşmış kan veya baskın olarak erimiş kan pıhtısının bulunuşuna göre akut ya da kronik olarak sınıflandırılırlar. **Subdural hematom kliniğinde yavaş progressif nörolojik kötüleşme tipiktir.**
- **Akut Subdural Hematom:**
  - Sıklıkla net bir travma hikayesi ile beraberdir ve frontoparyetal bölgede oluşur.
  - Kan venöz orijinli olduğu için semptomların oluşumu, epidural hematoma oranla daha yavaştır.
  - Ilk bulgu genellikle 48 saat sonra ortaya çıkar. Zaman içinde non-fatal ve tedavisiz olgularda, yavaş yavaş erime, demarkasyon, alttaki beyin dokusunda **dura mater kaynaklı, granülasyon dokusu ve matür kollajenden oluşan** reaktif **neomembrane** gelişimi ile **kronik subdural hematomlara** dönerler.
- **Kronik Subdural Hematom:**
  - Travma hikayesi daha belirsizdir.
  - Sıklıkla beyin atrofisi ile beraberdir. Olgularda kraniyal kubbede beyin mobilitesi artmış ve köprüleşen venlerde yırtılmaya karşı çok duyarlı hale gelmiştir. Sonrasında basit küçük travmatik epizotlar, kronik subdural hematomların oluşumuna yol açar.
  - Kronik subdural hematomda kan içindeki pıhtının erimesi sonunda, dura materin iç yüzünde sarımsı bir sıvı bulunur, etrafında **neomembran** oluşur.
  - **Klinik:**
    - Mental durum değişiklikleri ve nadir fokal nörolojik defisitler izlenir.
    - Tablo çok yavaş geliştiği için, klinikte demanslar ile (özellikle Alzheimer ile) karışabilir.
    - Olgular BT ile yakalanabilir.

TRAVMATİK PARANKİMAL HASARLAR

Consussion (Beyin Sarsıntısı)

- **Bilincin geçici olarak kaybı** ve yaygın paralizi, kimi zaman epilepsi gelişiminin eşlik edebildiği bir tablo olup saatler ya da günler süren bir periodda etkilidir.
- Hafıza kaybı gelişebilir ya da sekel bırakmaksızın iyileşebilir.
- Olgular **beyinde bir anatomik defekt taşımazlar.** Ağır olgular diffüz aksonal hasara benzer.

Klinik Bilimler 133. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 264

Diffüz Aksonal Hasar

- **Hipoksik-iskemik hasar ile birlikte kalıcı bitkisel hayata giren vakaların da çoğundan sorumludur**.
- **Kafanın kamçı hareketlerinde** oluşur. Bu hareketle serebral beyaz maddededeki nöronların aksonları gerilmeye bağlı olarak kopar.
- **Görüntülemede bir şey görülmez ancak bilinç açılmaz.**
- En çok korpus kallosum ve beyin sapını tutar. Histolojide aksonal şişme ve **aksonal sferoidler** görülür.

Contusion ve Laserasyon

- Künt travma ile kafatası kemiklerinin altındaki beyin parankimine çarpması sonucu oluşur.
- **En sık görülen yerler**; orbital sınırlar boyunca frontal loblar ve temporal loblardır. Daha az görülen yerler; oksipital loblar, beyin sapı ve serebellumdur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 134

134.Aşağıdaki klinik durumların hangisinde diüretikli dinamik Tc-99m MAG sintigrafisinin <u>ilk</u> seçenek olarak kullanılması <u>en az uygundur</u>?

A) Akut piyelonefrit ile başvuran hastaların böbrek hasarının değerlendirilmesi
B) Üreteropelvik bileşke darlığının değerlendirilmesi
C) At nalı böbrek tanısı ile başvuran hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi
D) Renal transplantasyon hastalarında postoperatif obstrüksiyonun değerlendirilmesi
E) Ektopik üreteroseli olan hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi

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 134. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 158

DİNAMİK BÖBREK SİNTİGRAFİSİNDE KULLANILANLAR

- **TcGH**
- **TcDTPA**
- **TcEC**
- **TcMAG3**

TcMAG3 tübüler sekresyon yoluyla böbreklerden süzülür. Ekstraksiyon oranı %40-50 arasındadır. **Yüksek oranda proteinlere** bağlanır. **TC EC,** TcMAG 3 ile benzer özellikler gösterir. **Klirensi** daha **yüksektir,** plazma **proteinlere bağlanma** oranı daha **düşüktür.**

DİNAMİK RENAL SİNTİGRAFİ

- **Konjenital ve akkiz böbrek hastalıkları**
- **Nefrotoksik ilaçların değerlendirilmesi**
  - ✓ Siklosporin A, nefrotoksik kemoterapatikler
- **Renal fonksiyonu etkileyebilcek hastalıklar**
  - ✓ Diyabet, lupus, hipertansiyon
- **Renal transplantasyon değerlendirilmesi**
- **Girişimsel veya cerrahi sonrası kontrol**

- **DMSA'nın** yaklaşık olarak **%90'ı** enjeksiyonu takiben **plazma proteinlerine** bağlanır. Belirgin olarak **renal ekskresyonu yoktur.** Büyük oranda böbrek **parankiminde** birikir. Bu özellikleri nedeniyle dinamik böbrek sintigrafisinde kullanılamaz. **Statik renal sintigrafide** kullanılır. **DMSA** sintigrafi daha çok **anatomi ile birlikte renal skar** dokusunu göstermek için kullanılan statik görüntüleme metodudur. Sintigrafi, renal transplantasyonda rejeksiyonu saptamak için de kullanılabilir.

Erkek Genital Sistem Radyolojisi

Prostat

- ✓ Transrektal USG, prostatın iç yapısını değerlendirmede ve tümörün kapsül invazyonunu saptamada yararlıdır. Prostat kanserinde ilk istenecek tetkiktir.
- ✓ Transrektal USG eşliğinde prostat biyopsisinde ürosepsis riski olduğu için antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır.
- ✓ İnfertiliteye sebep olarak obstrüktif patoloji düşünülüyorsa transrektal prostat ultrasonu gereklidir.
- ✓ **Suprapubik USG** boyut ölçümü yapar, mesaneye bası olup olmadığını gösterir, tümör görüntülemede kullanılabilir.
- ✓ **IVP** ile mesane tabanına bası, rezidüel idrar, dolum defekti değerlendirilebilir.

Testis

- ✓ Torsiyonda ilk tercih **Doppler US**, en iyi tetkik **sintigrafidir**.
- ✓ Torsiyonda USG'de testis hipoekoik ve boyutu artmıştır. Doppler incelemede arteriyel akım komplet torsiyonda kesilmiştir.
- ✓ Testis parankim patolojilerinde öncelikli tetkik **USG** dir.

Penil Doppler US

- ✓ Kavernöz cisme papaverin enjeksiyonu sonrası her iki kavernözal arterden pik sistolik ve diastolik hızlar ölçülür.
- ✓ Erektil disfonksiyonun venöz ya da arteriyel yetmezliğe bağlı olup olmadığını teşhis etmek için yapılır.
- ✓ En sık komplikasyonu priapizmdir.

Uterus, Over, Mesane

Histerosalpingografi

- ✓ Uterus ve tuba uterinaların kontrast madde aracılığı ile röntgenolojik incelenmesidir.
- ✓ İnfertilite ve tekrarlayan düşüklerde yapılır ve tuba uterinaların açık olup olmadığı, uterus kavitesinin konjenital anomalileri ve internal OS'un yetersizliği araştırılır.

İLGİLİ NOTLAR

Dinamik böbrek sintigrafisinde MAG3 kullandığımızı yazıp statik görüntüleme ve skar (hasar) oluşumunda hangisinin kullanılacağını (DMSA) nasıl da vurgulayarak yazmışız

İdrar Yolu İnfeksiyonu (İYE) ve Görüntüleme Yöntemleri:

1. **Ultrasonografi:** Böbreklerin yer ve yapıları, büyüklüğü, korteks kalınlığı, kaliks, pelvis ve üreterlerin çapı,

Klinik Bilimler 134. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 561

2. **2,3-dimerkaptosuksinik asid scan (DMSA):** Statik böbrek sintigrafisidir. Renal korteks, kitle, renal skar ve ageneziyi göstermek için yapılır.
   - **Akut piyelonefrit tanısında bugün en değerli görüntüleme yöntemidir.**
   - **Renal skarları göstermede en duyarlı ve doğru test DMSA (dimerkaptosüksinik asit) ile yapılan sintigrafidir.**
3. **Voiding sistoüreterografi (VCUG):** DMSA sintigrafisi, akut piyelonefrit ya da renal skar ile uyumlu ise VCUG yapılmalıdır. Mesane ve üretrayı değerlendirmek ve **vezikoüreteral reflüyü saptamak için en değerli tetkiktir. Akut piyelonefrit sırasında kontrendikedir.**

Klinik Bilimler 134. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 561

5. **MAG3 sintigrafisi (merkaptoasetil triglisin):** DTPA gibi dinamik bir sintigrafidir. Ancak DTPA gibi glomerüler değil tubüler sekresyonla atılır. Ekstraksiyon oranı daha yüksek olduğu için, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilir. Ayrıca böbrek transplantasyonu yapılmış hastaların böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile kullanılır.

Komplikasyonlar:

- **Böbrekte skar** (genellikle fokaldir, hipertrofiye olan diğer böbrek dokusu normal fonksiyonları sürdürür)
- **Hipertansiyon**
- **Böbrek yetersizliği**

Tedavi:

- **İnfant ve küçük çocuklarda, 3 günden fazla süren nedeni bilinmeyen ateş durumlarında İYE akla gelmelidir.** Kültür alınıp beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi planlanmalıdır.
- Tedavinin 48. saatinde idrar steril olmalıdır.

Tedavide seçilecek ilaçlar:

- Oral alamayanlarda seftriakson, sefotaksim, seftazidim ve aminoglikozitler
- Oral alanlarda sefiksim, sefaleksin, amoksisilin, ampisilin

Piyelonefritte yatış endikasyonları:

- Dehidratasyon
- Kusanlar
- Oral alamayanlar
- Bir aydan küçük bebekler
- Komplike enfeksiyon
- Ürosepsis olasılığı

Profilaksi Endikasyonları:

- Profilakside sıklıkla kullanılan antibiyotikler Ko-trimaksazol ve nitrofurantoindir.
  - Üriner sistem anomalileri (VUR ve nörojen mesane, diğer obstruktif hastalıklar)
  - Renal skar
  - Ürolitiyazis (tekrarlayan üriner enfeksiyon varsa)
  - Sık tekrarlayan İYE

Hem MAG3 sintigrrafi endikasyonlarını yazmışız,
Hem de akut pyelonefritte hasarı değerlendirmek için kullanılması gerekeni..

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135.Aşağıdakilerden hangisinin benign ve agresif olmayan kemik lezyonlarının radyografik bulgularından biri olması en olasıdır?

A) Lezyon ile normal kemik dokusu arasında geniş geçiş zonu olması
B) Kemik korteks destrüksiyonu ve eşlik eden lameller tipte periost reaksiyonu olması
C) Kemik korteks yıkımına eşlik eden yumuşak doku komponenti olması
D) Lezyon çevresinde sklerotik halka görünümü
E) Bir önceki radyografiye göre lezyon boyutlarında kısa dönemde hızlı artış olması

Doğru Cevap:D

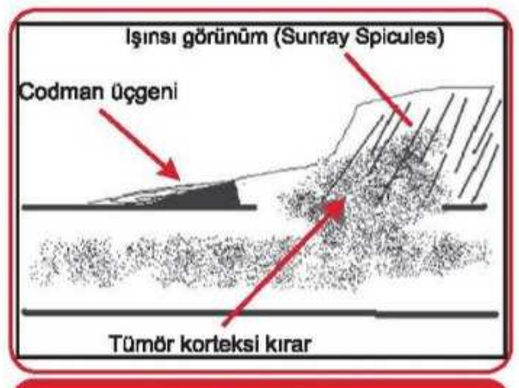
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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 135. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 275

BENİGN TÜMÖRLERDE RADYOLOJİ

- ☑ **Geçiş zonu dardır.**
- ☑ Lezyon sınırları belirgindir.
- ☑ Codman üçgeni yoktur.
- ☑ Periost reaksiyonu - soğan zarı görünümü yoktur.
- ☑ Yumuşak doku uzantısı yoktur.



Periost reaksiyonu

KEMİĞİN MALİGN TÜMÖRLERİ

Osteosarkom

- En sık **femur distali, tibia proksimali, metafize yerleşir (diz bölgesi). **TUS****
- **En sık non hematolojik primer kemik tümörüdür. (Bu bilgi Robbins Patolojide en sık primer malign kemik tümörü olarak geçmektedir.)**
- 10-30 yaşındaki **erkek**lerde sıktır.
- En önemli bulgu **ağrı**dır.
- Tümör dokusunun korteksi parçaladığı yerde üçgen şeklinde periostun kalktığı görünüm mevcuttur (codman üçgeni).
- En sık **akciğere** metastaz yapar.
- Rb, p53, p16 ve p14'ü kodlayan INK4a, MDM2 ve CDK4 genleri mutasyona uğramıştır.
- Herediter retinoblastom hastalarıyla ve p53 tümör supressör gen defekti (Li Fraumeni sendromu) ile ilişkilisi bildirilmiştir.
- Osteosarkomlar **primer** ve **sekonder** olarak kategorize edilir.
- Primer osteosarkomlar klasik osteosarkom, düşük grade intramedüller osteosarkom, parosteal osteosarkom, periosteal osteosarkom, yüksek grade osteosarkom, telenjektatik osteosarkom ve küçük hücreli osteosarkom olarak sınıflandırılır.
- Sekonder osteosarkomlar genelde 50 yaşın üstünde görülür. Paget hastalarında ve daha önceden radyoterapi almış hastalarda ortaya çıkar. Paget osteosarkomu genellikle hayatın 6-8. dekadlarında ortaya çıkar.
- Yüksek grade olanlar: klasik osteosarkom, küçük hücreli osteosarkom, yüksek grade osteosarkom
- Intermediate grade olanlar: Periosteal osteosarkom
- Düşük grade olanlar: düşük grade osteosarkom, parosteal osteosarkom
- **İyi prognoz kriterleri:** Çene veya distal ekstremite yerleşimi, parosteal histoloji, iyi diferansiye intramedüller kanser, kemoterapiden sonra %95 üzerinde nekroz.
- **Kötü prognoz kriterleri:** Paget hastalığına sekonder gelişen tip, telenjiektatik tip, kemoterapiden sonra minimal nekroz, kraniyal kemik tutulumu (çene hariç), vertebra tutulumu, Rb gen mutasyonu
- **Parosteal (jukstakortikal) osteosarkom:** İleri yaş, kadın, iyi, codman üçgeni yok.
- **Telenjiektatik osteosarkom:** Osteoid yapımı minimaldir. Litik lezyon olarak görülür. Anevrizmal kemik kisti ile karışır.
- Paget hastalığında osteosarkom gelişme oranı %1'dir. En sık pelviste yerleşir.
- Tedavi: Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi

Kondrosarkom

- Osteosarkomdan sonra **kemiğin nonhematolojik kökenli ikinci en sık malign tümörü**dür.
- Primer kondrosarkomlar 40-60 yaş arası sekonder kondrosarkom 25-45 yaş arası sık görülür.
- En sık pelvis, proksimal femur, proksimal humerusda görülür. Elde nadir görülürler ve bu bölgenin en sık malign tümörüdürler. Kliniğe yavaş büyüyen ve gittikçe artan ağrı şikayeti ile gelirler.
- Sekonder kondrosarkomların ollier ve mafucci sendromunda görülme riski %25'lerdedir. Aynı zamanda osteokondromlardan da geliştiği bilinmektedir. Bu risk lezyon tekse %1 birden fazla osteokondrom varlığında ise %5 civarındadır.
- Radyolojik görüntüsü punktat, patlamış mısır ve virgül şeklinde kalsifikasyondur.

İLGİLİ NOTLAR

Tüm şıkları kapsayan tek bir referans

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.Ergenlik döneminde sekonder dismenorenin <u>en sık</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Vajinal kitleler
B) Over kitleleri
C) Endometriozis
D) Pelvik inflamatuvar hastalık
E) Over kisti

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

İki veya daha fazla siklusu bunun dışında seyreden veya ardışık 3 ay adet görmeyen bir adölesan ayrıntılı değerlendirilmelidir. Eskiden kullanılan menoraji, metroraji terminolojileri yerine artık anormal uterin kanama (AUK) terimi tercih ediliyor.

Amonere:

- ☑ **Primer amenore;** puberte başladıktan sonra 4 yıl adet olmaması veya 15 yaşa gelindiğinde adet görülmemişse tetkik edilmesi önerilir.
- ☑ **Sekonder amenore;** 3 ay adet görmeme durumudur. Adolesanlardaki en sık nedeni gebeliktir.

Tedavi sırasında, hastanın endometrium durumu 5-10 günlük medroksiprogesteron tedavisi verilerek test edilebilir. Eğer bu tedavi ile 2-7 gün içinde kanama görülmüyorsa östradiol etkisinde sorun, anormal uterus veya kan akımında obstrüksiyon düşünülmelidir.

Dismenore:

Ağrılı menstrüel kramplar adolesanların yaklaşık %65'inde görülür.

- ✓ **Primer dismenore** altta yatan herhangi bir organik patolojinin olmadığı ve sık görülen formdur. Endometriumda üretilen prostaglandin F2 ve F2 lokal vazokontriksiyon ve miyometrial kontraksiyonlara yol

Klinik Bilimler 136. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 095

- ✓ **Sekonder dismenore** ise altta yatan striktürel anomalilere bağlıdır. Sekonder dismenorenin en sık nedeni **endometriozis'tir.** Diğer nedenler konjenital parsiyel obstrüksiyon, pelvik inflamatuvar hastalık ve gebelik komplikasyonlarıdır.

Anormal uterin kanama (AUK)

Fizyolojik kanama dışındaki tüm kanamaları tanımlar.

Adölesanlarda görülen anormal kanamaların çoğu hipoatamus-hipofiz-gonad aksının immatür olması sonucu olan **anovaluvar siklus**lara bağlıdır ve bu tanı altta yatan organik bir neden saptanamadığında konur (eski isme ile disfonksiyonel uterin kanama, yeni ismi ile AUK-O).

Temelde iki pattern söz konusudur:

- ☑ İrregüler menstüel kanama (tabloda nedenleri detaylandırılmıştır)
- ☑ Ağır/uzamış menstrüel kanama
  - ✓ Anovulasyona bağlı düzensiz kanamalar uzun ve ağır olabilir.
  - ✓ Düzenli sikluslarla beraber ağır ve uzamış kanaması olanlarda hematolojik problemler düşünülmelidir.
  - ✓ **Hemoglobin** düzeylerine bakmaktır.
    - <8 g/dL→Ağır
    - 8-10 g/dL→Ilımlı,
    - >10 g/dL→Hafif kanama
    - Hemoglobin <7 g/dL veya postural hipotansiyonu olan ve hemoglobin <10 g/dL olan kanaması devam eden hastalar yatırılmalıdır.
  - ✓ **Tedavi:**
    - **Hafif vakalarda** → Demir tedavisi ve mens takvimi tutulması,
    - **Ilımlı vakalarda** → Oral kontraseptif+demir tedavisi,
    - **Ağır vakalarda** → Medroksiprogesteron asetat veya kanama sonlanana kadar yüksek, sonrasında ise normal dozda kullanılmak üzere kombine oral kontraseptif veya IV östrojen (sonrasında kombine oral kontraseptif), Erişkinde sık kullanılan dilatasyn ve küretaj adölesanlarda neredeyse hiç kullanılmaz.

PELVİK AĞRILAR

AKUT PELVİK AĞRILAR

- **Nedenleri**
  - Gebelik komplikasyonları (ektopik gebelik, abortus)
  - Akut enfeksiyonlar
  - Adneksial patolojiler
  - Siklik pelvik ağrılar (dismenore, mittelschmertz)
  - Gastrointestinal
  - Genitoüriner
  - Muskuloskletal

Üreme çağındaki kadınlarda akut pelvik ağrı durumunda mutlaka gebelik araştırılmalıdır.

Apandisit, kadınlarda non-jinekolojik akut pelvik ağrının en sık nedenidir.

Primer Dismenore

- Ağrılı menslere eşlik eden herhangi bir **pelvik patoloji yoktur. Nedeni menstruasyon sırasında endometriyal prostaglandinlerin (PGF2α ve PGE2) yapımının artmasıdır.** *(M-21).*
- **Primer dismenore daima ovulatuvar sikluslarda oluşur.** Bu nedenle menarştan itibaren 1-2 yıl sonra ovulatuvar sikluslar yerleştikten sonra ortaya çıkar. Primer dismenorenin şiddeti erken menarş, uzun menstrüel period, sigara ve fazla BMI ile artarken parite ile azalmaktadır.
- Ağrı kolik tarzındadır ve özellikle suprapubiktir. Mensten birkaç saat önce veya mensle başlar, 48-72 saat sürer. Beraberinde sırt ağrısı, bulantı, kusma, diare ve nadiren senkop atakları da olabilir *(E-04)*. Serviks hareketlerinde şiddetli ağrı yoktur ancak uterin hassasiyet olabilir. ESR hızı normaldir; ve salpenjitten ayırıcı tanısında kullanılabilir.

Primer Dismenore Tedavisi

1. **Prostaglandin sentetaz inhibitörleri veya NSAİ** (mefenamik asid, naproxen)
2. **Kombine oral kontraseptifler** (ovulasyon inhibisyonu); NSAİ ilaçlara cevap alınamadığında endikedir

Klinik Bilimler 136. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 109

Sekonder Dismenore

- Ağrılı menslere eşlik eden bir **pelvik patoloji vardır** ve genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar. **En sık nedeni endometriozistir** *(N-03)*. Bunu **adenomiyozis** ve **bakırlı RİA kullanımı** izler.
- Bunların yanı sıra subakut endometrit, pelvik inflamatuvar hastalık, ovaryan kist, pelvik konjesyon, miyoma uteri, uterin polipler, Asherman sendromu, konjenital pelvik malformasyonlar, servikal stenoz, imperfore himen, transvers vajinal septum gibi tıkanıklığa neden olan süreçlerde de sekonder dismenore görülür.
- Ağrı mensten 1-2 hafta önce başlar ve mensin bitmesinden sonra da birkaç gün devam eder.
- Tedavi primer patolojinin ortadan kaldırılmasıdır.

Mittelschmerz (Ovulasyon Ağrısı)

- **Ovulasyon sırasında** peritona dökülen follikül sıvısı veya kanın oluşturduğu reaksiyona bağlı olarak oluşur. Siklus ile ilişkili, akut gelişen, kısa süreli ve genellikle hafif seyirlidir. Tek taraflı alt kadran ağrısı olur.

Kronik Pelvik Ağrilar

- Kadınlarda **6 aydan daha uzun süredir aynı bölgede persiste eden, fonksiyonel kayba neden olan veya tedavi gerektiren** alt abdomen ve pelviste hissedilen ağrılardır. İnsidansı %12-20'dir. Kronik pelvik ağrının en sık nedeni jinekolojik nedenlerdir. Jinekolojik nedenler arasında en sık endometriozis izlenir. (%70-90)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137.Aşağıdaki immün yetmezliklerden hangisinin tedavisinde timik doku nakli yapılması <u>en olasıdır</u>?

A) Ataksi-telanjiektazi
B) Wiskott-Aldrich sendromu
C) STAT3 eksikliği
D) Komplet DiGeorge sendromu
E) DOCK8 eksikliği

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 137. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 409

Tedavi

- Fetal timus (12-14 haftalık) transplantasyonu kalıcı düzeltme sağlar.
- Kemik iliği transplantasyonu, hipoparatiroidi ve sık infeksiyonların tedavisi yapılır.

AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER (SCID)

- **Otozomal resesif, X'e bağlı geçişlidir. Kalıtsal veya sporadik görülebilir.** 6. aydan önce bulgular başlar.
- **X'e bağlı tip, en sık görülen tiptir.** Bu tipte anormal gen lokusu Xq13'tedir. Bu gen birçok sitokin (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15) reseptörü için ortak olan **c zincirini** kodlar. **Hastaların 2/3'ünde γc zinciri anormal, 1/3'ünde ise bu zincir yoktur.**
- **OR tipte, adenozin deaminaz (ADA) enzim eksikliği olabilir.**

Klinik

- **Ağır kombine immün yetmezlikte semptomlar genelde 6 aydan önce başlar.**
- Ağır infeksiyon nedeniyle genellikle süt çocukluğu döneminde kaybedilirler.
- **Ağır kombine immün yetmezlikte, T ve B hücre fonksiyonları doğumda yoktur.**
- **İlk bulgular:** Büyüme geriliği, kronik ishal, oral kandida infeksiyonları, pnömoni, otitis media ve sepsistir. **Bu çocuklarda özellikle kandida, CMV ve Pneumocystis carinii infeksiyonuna yatkınlık vardır.** Anneden geçen IgG antikorlarının koruyucu etkisi nedeniyle ilk aylarda **bakteriyel infeksiyonlar sık görülmez.**
- Bu çocuklarda T hücre fonksiyonları yetersizdir. Bu nedenle gebelikte ve doğumda, annenin T hücrelerinin bebeğe geçişi nedeniyle ve doğumdan sonra da T hücreleri içeren canlı hücrelerin verilmesi nedeniyle **graft-versus-host (GVH) hastalığı sık görülür.**
- **GVH hastalığı ile komplike değilse, hepatosplenomegali ve lenfadenopati görülmez.**

ADA eksikliği

- Otozomal resesiftir (resesif kalıtılan en sık SCID nedenidir, ikinci en sık SCID nedenidir).
- Diğer SCID nedenlerine göre daha ağır lenfopeni nedenidir (<500).
- **Bu çocuklarda raşitizimdeki gibi kemik değişiklikleri** (uzun kemiklerde ve kostakondral birleşim yerlerinde kadehleşme) **görülür. Kemik içinde kemik görünümü vardır. İmmünglobülin düzeyleri düşüktür.**
- KİT dışında enzim (PEG-ADA) ve gen tedavisi yapılabilmektedir.

Purin nükleosid fosforilaz (PNP) eksikliği

- ADA eksikliğinden farklı olarak **nörolojik bulgular ve hipoürisemi** gözlenirken, kemik bulguları yoktur. **İmmünglobülin düzeyleri normaldir.**

Omenn Sendromu

- **OR kalıtılan bir SCID tipidir.** Bu hastalarda;
  - **Eksfoliyatif eritrodermi**
  - **Lenfadenopati, hepatosplenomegali**
  - İnatçı diyare görülür.
  - Laboratuvarında persistan lökositoz **(eozinofili + lenfositoz)**
  - Serum **IgE düzeyinde yükseklik**, IgG, IgA ve IgM düzeylerinde düşüklük saptanır.
  - B hücreleri düşük veya yoktur.

IgE yüksekliği yapan immün yetmezlikler

- Hiper IgE sendromu (STAT3, DOCK8, VB.)
- Wiskott-Aldrich sendromu
- Omenn sendromu
- IPEX sendromu
- Netherton sendromu

Retiküler disgenezi

- Adenilat kinaz 2 defektidir.
- Klasik SCID bulgularıyla beraber ağır nötropeni ve sağırlık görülür.

Tanı

B hücre yetmezliği bulguları

- **Kemik iliğinde plazma hücrelerinin yokluğu**
- **Yüzeyel lenfoid dokunun olmaması**
- **Lenf nodları, tonsil, adenoid ve Peyer plakları hipoplazik veya yoktur.**
- **İmmünoglobulin düzeyleri belirgin azalmış veya yoktur.**

İLGİLİ NOTLAR

DiGeorge sendromunun tedavisinde
timus nakli olduğunu çok açık bir şekilde yazmışız net bir referans daha

Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 041

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, 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.

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.**
- 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 ve lenfoid malignite riski artmıştır. Cinsiyet ayırımı yoktur.
- **IgA eksikliği ile birlikteliği sıktır.**

İzole IgA Yetersizliği

- **En sık görülen immün yetmezlik tablosudur**.
- 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 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 maturasyonu için gerekli DNA düzenleyici enzimdir.
- Sonuçta T lenfositler B lenfositlere IgG, A, E yaptıramazlar, IgM ve IgD yapımı ise artar.
- 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. Yaşlı hastalarda sindirim sistemi poliklonal IgM üreten plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ile infiltre olabilir, bu ölümle sonlanabilir.

Hiper IgE (Job) Sendromunda TH17 mutasyonu görülür bu yüzden soğuk abseler vardır.

X'e Bağlı Lenfoproliferatif Sendrom (Duncan Hastalığı)

- Bu sendromda **EBV immün sistem tarafından yok edilemez** ve fulminan infeksiyoz mononükleozis tablosu ve B hücreli tümör gelişimi artar.
- Bu sendromda **lenfosit aktive edici sinyal molekülü (SLAM-associated protein-SAP) defektiftir.**
- Bu molekülde defekt, T ve NK hücrelerinin aktivasyonunu azaltır ve viral enfeksiyonlara eğilim artar.
- SAP molekülü ayrıca foliküler T helper hücrelerin gelişmesi içinde gereklidir.
- Bu yüzden bu hastalıkta germinal merkezler gelişmez ve antikor oluşması da azalır.

Minik bir yorumla yapabiliriz. Hangisinde timus yok ki transplant yapalım:)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Kız ergenlerin meme dokusunda <u>en sık</u> görülen solid kitle aşağıdakilerden hangisidir?

A) İntraduktal papillom
B) Juvenil papillomatozis
C) Hamartom
D) Fibroadenom
E) Galaktosel

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

Adolesan dönemde özelikle vücudun yeni gelişen bölgeleri ile ilgili problemlerin görülme sıklığı önceki çocukluk dönemine göre daha da arttığı bilinmektedir. Meme ile ilgili hastalıklar, menstrüel dönem problemleri, skrotal patolojiler, uyku problemleri, bağımlılık yapıcı ilaçların kullanımı gibi durumların irdelenmesi adolesan dönemindeki bir birey için oldukça önemlidir.

Adolesan dönemdeki meme hastalıkları:

Klinik patolojik bulgular;

- **Galaktore:** Serum tiroid hormonları, prolaktin ve gebelik testi çalışılmalıdır.
- **Kanlı akıntı:** Kronik meme irritasyonu, Montgomery dukttan kaynaklı veya duktal ektazi nedeni ile olur. Kitle varlığında meme papillomaları riski nedeni ile cerrahi konsültasyonu yapılmalıdır.
- **Mastalji:** Adölesanda en sık neden egzersiz ve benign meme değişiklikleridir.

Klinik Bilimler 138. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 093

☑ **Fibroadenom:**
- ✓ Adolesanda en sık solid kitle
- ✓ En sık üst dış kadranda
- ✓ Düzgün sınırlı, lastikimsi, mobil, ağrısız
- ✓ Tanı için USG yapılır, mamagrofinin yeri yok
- ✓ >5 cm olursa ince iğne aspirasyonu (İİA) veya eksizyon yapılabilir

- **Kistler:** Menstrüel siklusa göre boyut değiştirebilir. 1-2 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir. Persiste ederse USG ile izlem veya İİA, kanlı gelen olursa sitolojiye gönderilmelidir.

Meme akıntısının sık nedenleri	
• Gebelik	• Hipotalamik tümörler
• İlaçlar	• Göğüs duvarı problemleri
• Hormonlar (oral kontraseptif, östrojen, progesteron)	• Herpes zoster
• Antihipertansifler (metildopa, verapamil)	• Travma
• Trisiklik antidepresanlar	• Yanıklar
• Antipsikotikler	• Tümörler
• Metoklopramid	• Meme anomalileri
• Marijuana, opiat	• Duktal ektazi
• Memenin uyarılması (cinsel yol veya egzersiz ile)	• Kronik mastit
• Tiroid anomalileri	• İntraduktal kist
• Kronik emosyonel stres	• İntraduktal papillom

Adölesan kızlarda meme kitleleri	
Benign	
• Fibroadenom	• Lipoma
• Fibrokistik değişiklikler veya kistler	• Hematom
• Unilateral telarş	• Hamartom
• Hemanjiom	• Makromasti (juvenil hipertrofi)
• Lenf nodu	• Galaktosel
• Yağ nekrozu	• İntraduktal papilloma
• Abse	• Juvenil papillomatozis
• Mastit	• Lenfanjiom
Malign	
• Malign sistosarkoma phyllodes	
• Meme karsinomu	
• Metastaz	
• Lenfoma, nöroblastoma, sarkom, rabdomiyosarkom, akut lösemi	

MEME TÜMÖRLERİ

Önemli meme histolojileri ve immünhistokimyası

- **Miyoepitel**
  - Klasik olarak invaziv kanserlerde kaybolur. Ayrıca mikroglandüler adenozis ve papiller tip insitu duktal kanserde de kaybolur.
  - S-100, CD 10, P63, kalponin, aktin, kaldesmon, SMA, e-cadherin ile boyanır
- **Luminal yüzde sekretuvar epitel**
  - EMA, keratin, laktalbümin ile boyanır.
- **İntralobüler stroma**
  - Duktus ve asinüsleri çevreleyen stromadır.
  - Hormonel olarak aktiftir.
  - Fibroblastlar epiteli uyararak çoğalmasına neden olur.
  - Bu nedenle buradan gelişen tümörler hem epitelyal hem de stromal alanlar içerirler (bifazik).
- **İnterlobüler stroma**
  - İntralobüler stroma dışında kalan stromadır.

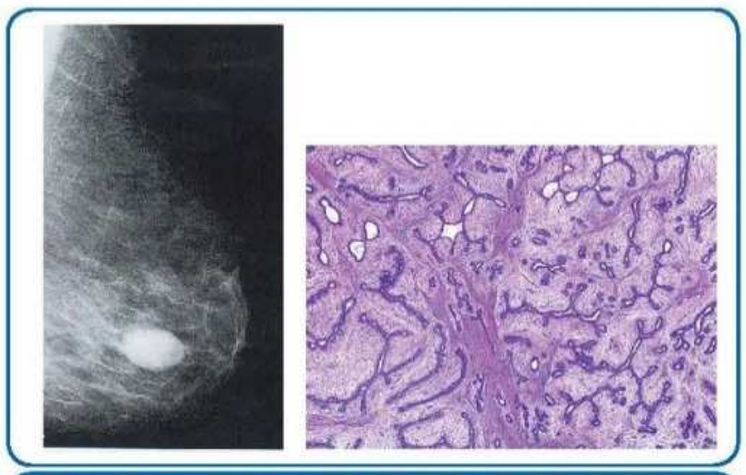
STROMAL TÜMÖRLER

- Fibroadenom ve filloides tümör **intralobüler stromadan**, lipoma, anjiyosarkom vb. **interlobüler stromadan**

Klinik Bilimler 138. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 331

Fibroadenom

- **Memenin en sık görülen benign tümörüdür.**
- **20-30'lu yaşlarda görülür ve sıklıkla bilateral ve multipldır.**
- **Kapsüllü, mobil ve iyi sınırlı,** benign lezyonlardır. Ortalama boyutu 2 cm.'dir. Östrojen aktivitesinin rolü düşünülmektedir.
- Kolaylıkla çıkarılırlar. Histolojik olarak gevşek ve **miksoid** bir fibroblastik stromal üreyiş (buz mavisi görünüm) içinde yarık biçiminde ve düzenli bir epitelle döşeli boşluklar izlenir.
- Mammografide **makrokalsifikasyonlar** (**Popcorn kalsifikasyonlar**) tipiktir.
- 0,3 cm'den büyük kistler, sklerozan adenozis, epitelyal kalsifikasyon ve papiller apokrin değişiklik varsa **kompleks fibroadenom** adını alır ve meme kanseri riskini arttırır.
- **Menstrüel siklusun sonlarında ve gebelikte büyürler.**
- Vakaların 2/3'ünde MED12 mutasyonu izlenir.



Fibroadenomun Mamografik ve Histopatolojik Görünümü

- **Siklosporin** kullananlarda görülme olasılığı artar.

Filloides Tümör

- Fibroadenomdan daha nadir görülür. Fibroadenoma benzer ama ondan gelişmez.
  - Daha ileri yaşlarda (6. dekat) görülür.
  - Daha büyüktürler.
  - Mikroskopide mitoz, nükleer pleomorfizm, stromal büyüme ve infiltratif sınırlar görülür.
- Çoğunlukla **lokalize kalırlar**. Tümör derecesine bakılmaksızın lenfatik yayılım nadirdir ve aksiller lenf nodu diseksiyonu kontraendikedir. Yüksek dereceli lezyonlar 1/3 vakada hematojen yayılım yapabilir. Sıklıkla stromal komponent metastaz yapar.
- Çoğunda **MED12 gen mutasyonu** izlenir, **malign** olanlara ise **TERT mutasyonu** gibi ek mutasyonlar eklenir.

Memede Kitle

- Meme kitleleri benign ve malign kitleler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.
- **En sık görülen benign patolojiler** fibroadenom, fibrokistik hastalık, sklerozan adenozis, radyal skar, yağ nekrozu, galaktosel, duktal ektazi ve intraduktal papillomdur.

BENİGN MEME HASTALIKLARI

Benign meme hastalıkları sınıflaması
Non-proliferatif meme lezyonları (%70)
• Kistler ve apokrin metaplazi • Duktal ektazi • **Hafif duktal epitelyal hiperplazi** • Kalsifikasyonlar • **Fibroadenom** ve ilişkili lezyonlar
Atipi içermeyen proliferatif meme lezyonları
• Sklerozan adenozis • Radyal skar ve kompleks sklerozan lezyonlar • Duktal epitelyal hiperplazi • İntraduktal papillom
Atipik proliferatif lezyonlar
• Atipik lobüler hiperplazi • Atipik duktal hiperplazi

Klinik Bilimler 138. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 135

- **Fibroadenom, memede (karsinomdan sonra) en sık görülen ikinci tümördür ve 30 yaşın altındaki kadınlarda en sık görülen tümördür.**
- **Adölesan ve genç kadınlarda en sık görülen meme tümörüdür.**
- Kistlerin aksine, **fibroadenomlar çoğunlukla geç ergenlik sonlarında ve üremenin ilk yıllarında ortaya çıkar.** Fibroadenomların 40-45 yaş üstü kadınlarda oluşması çok olağan değildir.
- **İyi sınırlı, mobil, ağrısız kitlelerdir.**
- Hem epitel hem de stromal elemanlar içerir. Fibroadenomlar genellikle 1 veya 2 cm çapa kadar büyür ve sonra stabil kalır.
- Karakteristik bir mamografi görüntüsü yoktur. **Ultrasonografide tanı daha net konabilir.**
- **Eksizyon şart değildir.**
- **Genç kadında (< 25);** USG sonucu karakteristik fibroadenom gelirse iğne biyopsisi de şart değil, **takip edilebilir. Fibroadenom > 3 cm** ise eksizyon uygundur.
- Diğer tedavi seçenekleri: Kriyoablasyon, vakum yardımıyla biyopsi
- **Dev fibradenom >5 cm'dir.**
- **Juvenil fibroadenom,** zaman zaman adolesanlarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkan ve histolojik olarak normal fibroadenomdan **daha hücresel** olan büyük bir fibroadenomu ifade eder. Bu lezyonlar oldukça hızlı büyüme gösterir ve cerrahi olarak çıkarılması tedavi edicidir.
- Fibroadenomlar **benign tümörlerdir**. Ancak içerdikleri epitelyal elemanlardan kanser gelişebilir. Fibroadenomda en sık **lobüler karsinoma in situ (LCIS)** (%50) gelişir. %35 invaziv kanser ve %15 DCIS gelişir.
- Gebelikte ve emzirme döneminde fibroadenomlar büyür ve buna bağlı olarak **iskemik infarktlar** görülebilir. Carney kompleksinde miksoid fibroadenomlar görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139.Prematüre bir bebekte nekrotizan enterokolit gelişiminin önlenmesinde <u>en uygun</u> yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) Erken dönemde koruyucu antibiyotik başlamak
B) İlk bir hafta beslememek
C) Proton pompa inhibitörü vermek
D) Eritrosit transfüzyonu yapmak
E) Anne sütüyle beslemek

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.)

NEK'te modifiye Bell kriterleri

EVRE		Abdominal/Sistemik Bulgular	Radyografik bulgular
Şüpheli NEK	Evre IA	Ditansiyon, Kusma, **Dışkıda gizli kan**, Apne, Letarji, Isı düzensizliği	Normal gaz dağılımı/orta derecede dilatasyon
	Evre IB	Dışkıda aşikar kan	
Kesin NEK	Evre IIA	Bağırsak seslerinin kaybolması, Abdominal hassasiyet	**Pnömatozis intestinalis**/İntestinal dilatasyon
	Evre IIB	Abdominal selülit, palpabl bağırsak ansları, metabolik asidoz, trombositopeni	**Portal vende gaz**, Asit
İleri NEK	Evre IIIA	Generalize peritonit, sağ alt kadranda kitle, ciddi apne, hipotansiyon, miks asidoz, koagülopati, nötropeni	Belirgin asit
	Evre IIIB		**Pnömoperitonyum**

Tedavi

1. **Bağırsağın dinlendirilmesi**
2. **Enfeksiyonun tedavisi**
3. **Bağırsak iyileşinceye kadar bebeğin yaşatılması.**

Tedavinin diğer ana prensipleri: Oral alımın kesilmesi, nazogastrik dekompresyon, vital bulgu ve abdomen çevresinin takibi, umbilikal kateterlerin çekilmesi, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, gastrointestinal kanama izlemi, aldığı - çıkardığı izlemidir. Bu amaçla 7-10 gün süre ile total parenteral beslenme (TPN) uygulanır.

Mutlak cerrahi endikasyon; abdominal grafide perforasyon bulgusudur.

Relatif cerrahi endikasyonlar; medikal tedavi ile iyileşmede gecikme, grafide tek fikse bağırsak ansı, karın duvarında eritem ve indurasyon veya batında palpabl kitledir.

...ni yerine peritoneal

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 023

Korunma:

- Anne sütü
- Minimal enteral beslenme (şüpheli)
- Probiyotikler, prebiyotikler
- Uzun süreli antibiyotik kullanımından kaçınma
- Gastrik asit sekresyonunu azaltıcı ilaçlardan kaçınma

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP)

- Retina vaskülarizasyonu 16. haftada optik diskin etrafında başlar ve nazal tarafta 36.hafta temporal tarafta ise 40. haftalarda en sonlanır. **Retina vaskülarizasyonundan, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) sorumludur.** Retina vaskülarizasyonu tamamlanmadan bebeğin doğması ve aşağıda belirtilen risk faktörlerinden herhangi birisinin veya birkaçının varlığında VEGF salınımı bozulur, anormal vaskülarizasyon ortaya çıkar.
- Retinopati patogenezinde 2 faz vardır. **Faz 1** doğumdan hemen sonra başlar. Fetal hayata göre daha fazla oksijenle karşılaşan immatür retinada VEGF ve IGF sentezi durur. Avasküler retina alanlarında beslenme, hipoksi sorunları nedeniyle yavaş yavaş VEGF sentezi artışı başlar. VEGF ve IGF artışının olduğu döneme **Faz 2** denilmektedir. Büyüme faktörlerindeki aşırı artış vasküler yapıların hızlı, zayıf şekilde proliferasyonuna neden olur. Sonrasında ise retina zarar görmeye başlar.
- **Görülme sıklığı gestasyonel yaşla ters orantılıdır.**
- **ROP taraması;** 32 hafta veya 1500 gramın altında doğan tüm prematüreler ile yenidoğan veya pediatri uzmanının riskli gördüğü tüm bebeklerin prematüre retinopatisi açısından ilk muayeneleri, gestasyon haftası 27 hafta ve altında olan bebeklerde; postmenstrüel 31. Haftada, gestasyon haftası 27 haftanın üzerinde olan bebeklerde ise; postkonsepsiyonel 4. haftada yapılmalıdır. Türkiye'de 34 haftadan veya ≤1700 gram doğan bebeklere ROP taraması yapılması, ≤25 hafta bebeklerde postnatal 31. Haftayı beklemeden postnatal 6. Haftada ilk muayene yapılması önerilmektedir.

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: Klinik Bilimler 141

141. On altı yaşındaki erkek çocuk motor kazası sonrası bilinci kapalı şeklide bulunuyor ve sağlık ekipleri tarafından olay yerinde entübe edilerek acil servise getiriliyor. Öyküsünden kazaya şahit olan kişilerce araçtan çıkarıldığı öğreniliyor. Glasgow koma skoru 6 olan hastanın dört ekstremite kas motor hareketlerinin olmadığı ve derin tendon reflekslerinin alınamadığı görülüyor. Görüntülemelerinde kafatasında temporopareital bölgede subaraknoid kanama ve beyin kontüzyonu, servikal C1-2-3 vertebralarda deplase fraktürler, bilateral akciğer konfüzyonu ve karaciğer laserasyonu saptanıyor. Takiplerinde kan basıncının 70/28 mmHg, kalp atım hızının 48/dakika, nabız basınç aralığının genişlemiş, cilt renginin pembe olduğu görülüyor. Gerekli sıvı/kan replasmanları ve vazoaktif ajan infüzyonlarına rağmen beklenen hemodinamik düzelmenin olmadığı, nabız basınç genişliği ve bradikardinin devam ettiği görülüyor.

Bu hastada aşağıdaki şok tiplerinden hangisinin olması <u>en olasıdır</u>?

A) Hepovolemik
B) Obstrüktif
C) Kardiyojenik
D) Nörojenik
E) Disosiyatif

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.)

Ardışık seri entübasyon (devamı)		
Basamak	**İşlem**	**Yorum/Açıklama**
6.	Önce nondepolarizan bir paralitik ajan verin	Düşük dozda nondepolarizan paralitik ajan (aşağıya bakınız) daha sonra verilecek olan süksinilkolinin depolarizan etkisini azaltmak amacıyla Süksinilkolin dozu 1-2 mg/kg; önce kaslarda kontraksiyon sonra relaksasyon yapar. Bu depolarizasyon ICP'yi ve kan basıncını arttırabilir. Paralizi 30-40 sn'de başlar; 5-10 dakika sürer. Özellikle rokuronyum gibi hızlı başlangıçlı ve kısa etkili nondepolarizan bir kas gevşeticinin önceden verilmesi (1 mg/kg) şeklinde uygulamalar artmıştır. Diğer nondepolarizan ajanlar vekuronyum ve pankuronyumdur, (her ikisi de 0.1 mg/kg).
7.	Kas gevşeticileri verin	
8.	Sellick manevrası	Krikoid kıkırdağa basarak özofagusun kapatılması ve regürjitasyon ve aspirasyonun önlenmesi.
9.	Endotrakeal entübasyon	**Endotrakeal tüpler;** Yaşa ve kiloya uygun boyut seçin. **Laringoskop uçları:** Miller ve Macintosh uçları. **Hasta sırtüstü pozisyonda:** Boyun "koklar gibi" orta derecede gergin.
10.	Tüpü yerleştirin ve röntgenle yerini kontrol edin	ET tüpü bantlarla yanaklara ve üst dudağa sabitlenir veya yapışkan bir bantla ağzın yanında deriye tutturulur.
11.	Mekanik ventilasyona başlayın	Pozitif basınçlı ventilasyona başlamadan önce tüpün yerini kontrol edin: ET bir bronşta ise barotravma olabilir.

ŞOK

GENEL BİLGİLER

- Şok hastaneye yatan hastaların **%2**'sinde gözlenir. Mortalite oranı **%20-50** arasında değişir.
- **Multipl organ disfonksiyon sendromu** ölüm riskini ve oranını arttırır (mortalite 1 organ yetmezliğinde %25, iki organda %60 ve 3 veya daha çok organ yetmezliğinde >%85)

Tanım:

- Sepsis enfeksiyon ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olarak tanımlanır.
- **5 major şok tipi** vardır: **hipovolemik, kardiyojenik, obstrüktif, distributif** ve **dissosiyatif şok.**
- Çocuklarda **en sık** görülen şok tipleri ise **hipovolemik şok**tur.
  - Septik şok hipovolemik, distribütif ve kardyojenik şokların özelliklerini gösterebilen özel bir şok tipidir.

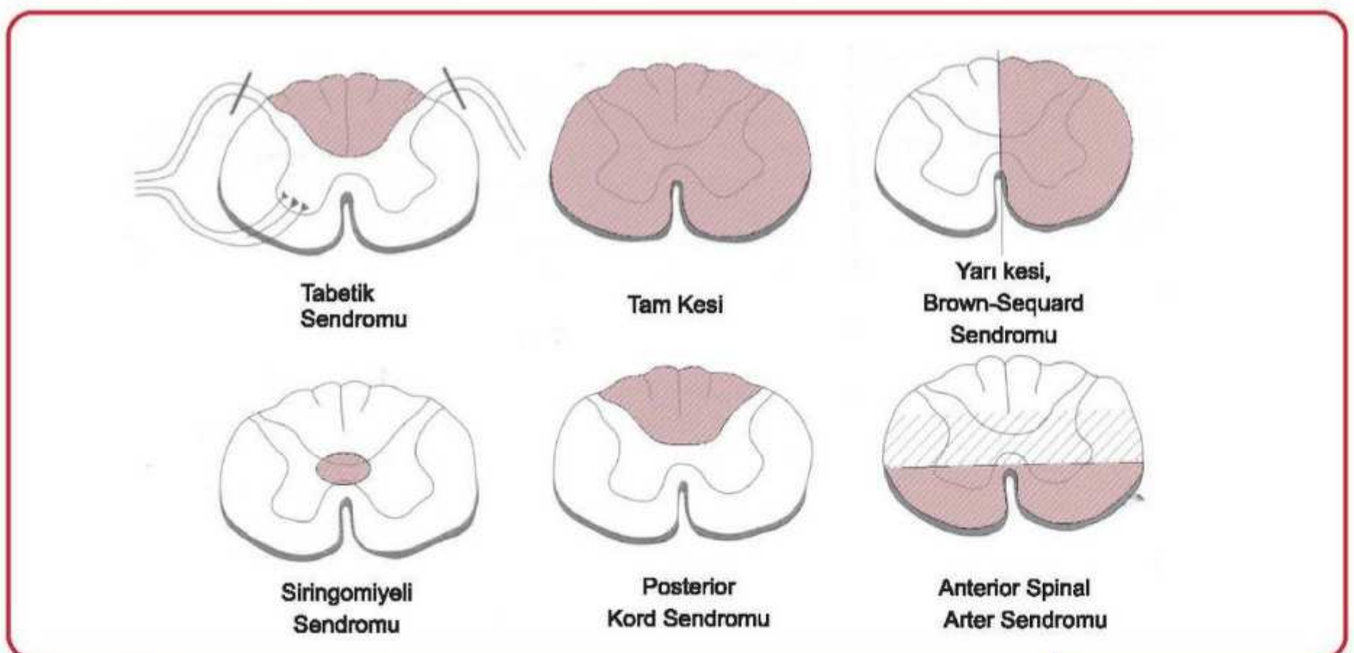
Şok tipleri				
Hipovolemik	**Kardiyojenik**	**Distribütif**	**Septik**	**Diğerleri**
- Sıvı kaybı - Preload'da azalma	- Zayıf miyokardiyal performans - Kardiyak pompa yetmezliği	Vazomotor tonus anomalileri Venodilatasyon ve preload'da azalma Arteriyel dilatasyon sonucu afterload'da azalma veya sistemik kan basıncında düşme	- Hipovolemik - Distribütif - Kardiyojenik	- **Obstrüktif:** Sağ veya sol kalbe direkt obstrüksiyon veya tüm kalp boşluklarına restriksiyon - **Disosiyatif:** Oksijen salınım kapasitesinde azalma
Temel örnekler				
- İntravasküler volüm kaybı - **Kan:** hemoraji - **Plazma:** yanıklar, nefrotik sendrom - **Su ve elektrolitler:** diyare, kusma, diyabet	- Konjenital kalp hastalıkları - Kardiyomiyopatiler - İskemi - Disritmiler	- **Nörolojik:** spinal kord veya beyinsapı hasarına sekonder sempatik vasküler tonus kaybı - İlaçlar	- Viral - Fungal (immünkompromize hastalar risk altındadır)	**rüktif:** sağ kalp ezliğine neden geniş pulmoner oli, sol kalp yetmezliğine neden olan kritik aort koarktasyonu - Perikardiyal tamponad - Tansiyon pnömotoraks - Ön mediastende kitle - **Disosiyatif:** anemi, karbonmonoksit zehirlenmesi, methemoglobinemi
Nelson Textbook of Pediatrics. 22. edition, page 601, table 85.1 kaynağından faydanılmıştır.				

Klinik Bilimler 141. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 619

İLGİLİ NOTLAR

Spinal kord zedelenmesini takiben gelişen hipotansif, bradikardik hastadaki şok.. Tam isabet!!

VERTEBRA HASTALIKLARI ve SPİNAL KORD YARALANMALARI



Klinik Bilimler 141. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 286

SPİNAL ŞOK DÖNEMİ

- ☑ Motor, duyusal ve sempatik otonom fonksiyon kaybı
- ☑ Yaralanma ne kadar üst seviyede ise spinal şok süresi o kadar uzundur.
- ☑ **Motor komponenti**: Paralizi, flaksite, arefleksi
- ☑ **Duyusal kayıp**: Anestezi
- ☑ **Otonom kayıp:** Hipotansiyon, bradikardi, cilt hiperemisi, sıcaklık

Spinal şok sonlanırken:

- **1. motor nöron bulguları ortaya çıkar.**
- Otonom fonksiyonlar düzelir.
- Ereksiyon, ejakülasyon düzelir.

****İlk düzelen refleks → bulbokavernöz (klitokavernöz) reflekstir.**

SANTRAL KORD SENDROMU

- ☑ Servikal travmalar, **hiperekstansiyon yaralanması**
- ☑ Travmatik olmayan olgularda spondilozis ile ilişkilidir.
- ☑ **Motor kayıp kollarda, bacaklara göre daha fazladır.** **TUS**
- ☑ Kortikospinal yolda üst ekstremite lifleri daha medialde seyreder.
- ☑ El ve kollarda duyu kaybı olabilir, ancak **sakral duyu korunmuştur.**

BROWN-SEQUARD SENDROMU

- ☑ Servikal hiperekstansiyon yaralanması
- ☑ **İpsilateral distalde motor ve derin duyu** kaybı vardır.
- ☑ **Karşı tarafta distalde ağrı ve ısı duyusu** kaybolmuştur.

Vakada olduğu gibi medulla spinalis zedelenmesi sonrası (nörojenik hadise) hipotansiyon ve bradikardi ile seyreden şok tipi ??

Vazopresin

- **Katekolaminlere dirençli septik şok tedavisinde faydalıdır ve katekolamin dozlarının azaltılmasını sağlar.**

Kortikosteroidler

- Sepsis ve septik şokta yüksek doz kortikosteroidlerin kullanılması uzun yıllardır tartışmalıdır.
- Septik şok hastalarına **7 gün süreyle 200-300 mg/gün iv hidrokortizon** ve **ek olarak 50 pg/gün fludrokortizon** verilebilir.
- Hidrokortizon dozu 300 mg/gün üzerine çıkılmamalıdır.
- 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. Bu fayda özellikle yoğun bakımda 5 günden daha uzun süre kalan hastalarda belirgindir.

Klinik Bilimler 141. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 070

NÖROJENİK ŞOK

- **Nörojenik şok,** periferik vasküler yatakta vazomotor tonusun kaybına bağlı azalan doku perfüzyonu sonucu gelişen şoku ifade eder. Vazokonstriktör uyarının kaybı **damar kapasitesinin artmasına, venöz dönüşün azalmasına ve kalp debisinin düşmesine neden olur. Genellikle servikal veya torakal spinal kord travmasına bağlı olarak gelişir.**
- Bazen kırık 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.

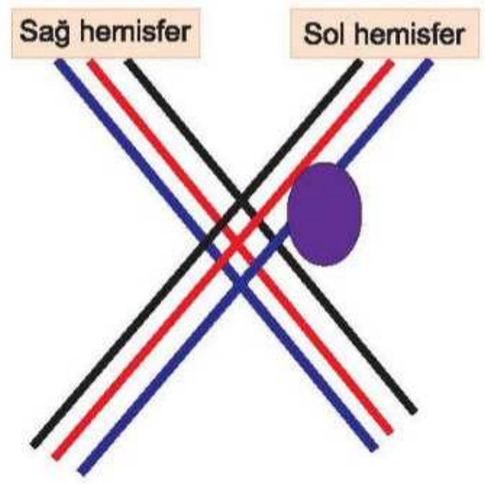
Klinik bulgular

- ✓ **Bradikardi**
- ✓ Azalmış kan basıncı
- ✓ Periferik vazodilatasyona bağlı kuru, sıcak ekstremiteler
- ✓ Motor ve duyu kayıpları (spinal kord travmasına bağlı)
- ✓ Vertebra kırığının radyolojik bulguları
- ✓ Hipotansif, normal / yavaş nabızlı, sıcak ekstremiteli, ajite olmayan travma hastasında **nörolojik şoktan şüphelenilmelidir.**

KRUSİYAT HEMİPLEJİ (ÇAPRAZ HEMİPLEJİ)

Bir tarafta: Üst ekstremitede paralizi

Kontralateral tarafta: Alt ekstremite de paralizi



Üst ekstremiteye giden corticospinal lifler

Gövdeye giden corticospinal lifler

Alt ekstremiteye giden corticospinal lifler

Decussatio pyramidarum bir tarafına oturan lezyonlarda:

Lezyon tarafında: Üst ekstremie

Lezyonun karşı tarafında: Alt ekstremite

MEDULLA SPINALIS KESİLERİNDE ÖNEMLİ NOKTALAR

C_1-C_4 segmenteleri arasında tam kesi: Solunum yetmezliği (N.phrenicus hasarına seconder)

Klinik Bilimler 141. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 156

Spinal Şok:

M.spinalisin her segmentinde tam kesilerde görülebilir.

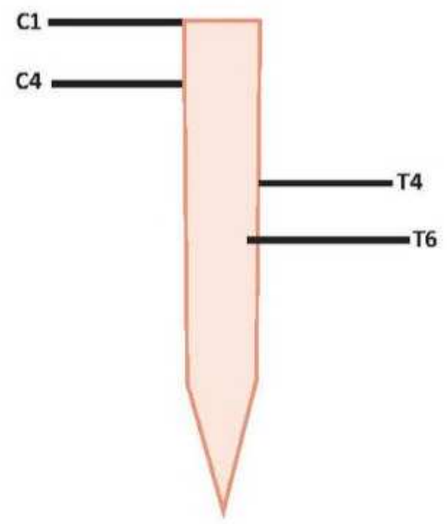
Akut olay sonrası ilk 24 saatte lezyon altındaki seviyede;

- Bilateral – motor ve duyusal kayıp
- DTR'de azalma ile kendisini gösterir.
- Flask paralizi olur.

24.saatten sonra refkleksler geri dönmeye başlar:

İlk dönen: Bulbokavernöz reflekstir.

Zaman içersinde flask paralizi yerini spastik paraliziye bırakır.



Nörojenik şok: Spinal şoka sekonder olarak görülür. **Ancak bütün medulla spianlis tam kesilerinde olmaz.**

T6 segmentin altına inildikçe görülme olasılığı azalır.

Nedeni: Beyinden gelen sempatik iletinin kesi ile ortadan kalkması

Klinik: Hipovolemik şoka benzer ancak **bradikardi** vardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142. Bir haftadır devam eden ateş, sağ kalça ekleminde ağrı ve yeni gelişen yürüyememe yakınması ile getirilen 14 yaşındaki erkek çocuğun öyküsünden köyde yaşadığı, ailesinin hayvancılık yaptığı ve çiğ sütten yapılmış peynir tüketimi olduğu öğreniliyor. Fizik muayenede vücut sıcaklığı 38,2 °C, sağ kalça ekleminde hareket kısıtlılığı ve ağrı saptanıyor. Bruselloz ön tanısı ile yatırılan hastadan serum aglütinasyon testi sonucu negatif olarak raporlanan hastada yatışının dördüncü gününde kan kültüründe *Brucella* üremesi bildiriliyor.
Bu hastadaki serum aglütinasyon testi negatifliğinin aşağıdaki nedenlerden hangisi ile açıklanması <u>en az olasıdır</u>?

A) Hastada non-aglütinan (blokan) antikor varlığı
B) Testin hastalığın erken döneminde yapılmış olması
C) Hastanın Brucella canis ile enfekte olmuş olması
D) Hastada yüksek titrede antikor varlığına bağlı prozon etkisi
E) Hastada eşlik eden Yersinia enterocolitica enfeksiyonu 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.)

- ☑ Orşit, menenjit, ensefalit, meningoensefalit, miyelit vb. lokal tutulumlar görülebilir. Bu gibi lokalize tutulumlar hastalığın başlıca belirtisi de olabilir.
- ☑ Fizik muayenede; solukluk, halsizlik, ateş, splenomegali, hepatomegali, servikal ve/veya inguinal LAP saptanır. Hastalık kronikleştikçe osteoartiküler, nörolojik ve psikiyatrik tablo daha ön plana çıkar.

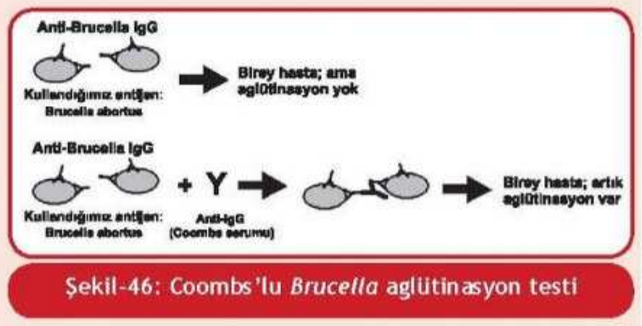
➢ **Subakut enfeksiyon:** Tedavisiz olgularda enfeksiyonun **8-52 haftalık** bölümünü ifade eder. Pek çok klinik tabloyu taklit edebilir.

Klinik Bilimler 142. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 532

Tanı:

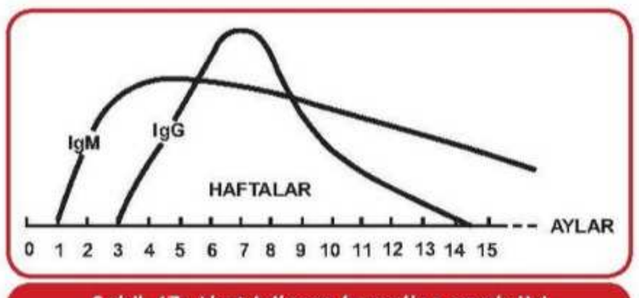
- **Rutin tetkikler:**
  - ➢ **Tam kan:** Lökopeni, normokrom normositer anemi ve bazı olgularda trombositopeni vardır.
  - ➢ **İdrar:** Febril proteinüri, renal tutulumda piyüri, silendirüri vardır.
  - ➢ **Sedimantasyon:** Orta derecede yüksek bulunur.
  - ➢ **Lökosit formülü:** Lenfomonositoz belirgindir.
- **Bakteri izolasyonu:** Beyin-kalp infüzyonu ile zenginleştirilmiş bifazik besiyerlerine Castañeda metoduyla ekimler yapılır. Bakteri geleneksel yöntemlerle yapılan ekimlerde oldukça yavaş üredi̇ğinden, klasik yöntemlerle yapılan ekimler en azından 45 gün süreyle izlenmelidir. **Kemik iliği**, bakteri izolasyonu için en iyi materyaldir. Bununla birlikte, daha az travmatik olduğu için, **tekrarlı kan örnekleri** en çok tercih edilen materyallerdir. Eklem sıvısı, BOS, idrar, periton ve plevral sıvılardan da ekimler yapılabilir. Dışkıda bakteri bulunmadığı için dışkı kültüründe üretilemez. Modern otomatize kültür yöntemleriyle bir hafta içerisinde, ortalama üç günde sonuç alınabilmektedir.
- **Moleküler teknikler:** Bruselloz tanısında PCR başarıyla kullanılmaktadır. Sensitivitesi %100, spesifitesi >%98 bulunmuştur.
- **Serolojik-immünolojik tetkikler:** Hasta kanındaki anti-*Brucella* antikorlarının belirlenmesi amacı ile lam ve tüp aglütinasyon testleri ve EIA kullanılabilir. Bakteri lipopolisakkarit (LPS)'lerinin; *Yersinia enterocolitica* O:9, *Escherichia coli* O:157, *Francisella tularensis*, *Salmonella Urbana* O:30 ve *Vibrio cholerae* gibi diğer gram negatif bakteriyel antijenlerle benzerliği nedeniyle çapraz reaksiyon verebildiği belirlenmiştir. Bu nedenle, LPS yerine, serolojik testlerde bakteriyel antijen olarak çapraz reaksiyona neden olmayan **sitozolik antijenlerin** kullanılması önerilmektedir.
  - ➢ Hasta serumu ile yapılan tüp aglütinasyonu: **Wright testi**
  - ➢ Hasta serumu ile **hızlı tarama amaçlı** lam aglütinasyonu: **Rose Bengal testi**
  - ➢ Tam kan ile yapılan lam aglütinasyonu: **Spot test**
  - ➢ Hayvan sütünde lam aglütinasyonu ile hayvan antikorları: **Ring testi**
  - ➢ Spesifik izotiplerin belirlenmesine yönelik antikor testi: **IgG ELISA**

- ✓ *Brucella* aglütinasyon testlerinde kullanılan antijenler ***Brucella abortus* 99S** suşundan elde edilir. Bu antijenle, *Brucella melitensis* veya *Brucella suis*'e karşı gelişmiş olan antikorlar da çapraz reaksiyon ile belirlenebilir.
- ✓ ***Brucella canis***, diğer türlerde bulunan ve insanlarda gelişen immün yanıtın hedefini oluşturan A ve M yüzey antijenlerine sahip değildir. Dolayısıyla, standart tüp aglütinasyon testleri ile bu türe karşı geliştirilmiş olan insan antikorları belirlenemez. *Brucella canis* enfeksiyonlarının tanısı için bu bakteriye özgü antijenler kullanılmalıdır.
- ✓ Tüp aglütinasyon testinde; enfeksiyonun başlangıç aşamasında saptanan titreye (ör. 1/80) göre iyileşme döneminde saptanan antikor titresi **dört kat artmış** olarak (ör. 1/320) bulunur.
- ✓ Bazı hastalarda aglütinasyon testleri inkomplet (blokan) antikorlar nedeniyle negatif sonuç verebilir. Yalancı negatif olduğu düşünülen olgularda test **Coombs serumu** ile tekrarlanır (indirekt Coombs testi, Şekil-46).
- ✓ Brusellozda **aktif enfeksiyon göstergesi IgG'dir**. Wright ve Rose Bengal aglütinasyon testleri IgG ve IgM ayrımının yapılmasında yetersizdir. Bu nedenle, aktif enfeksiyonun gösterilebilmesi için önce **2-merkaptoetanol** ile IgM parçalanır, sonra aglütinasyon testi yapılır.

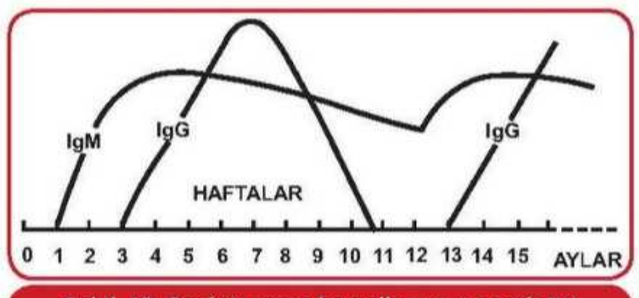


Şekil-46: Coombs'lu *Brucella* aglütinasyon testi

➢ Akut iyileşen bruselloz serolojisi Şekil-47'de, reaktivasyon brusellozu Şekil-48'de verilmiştir.



Şekil-47: Akut iyileşen bruselloz serolojisi

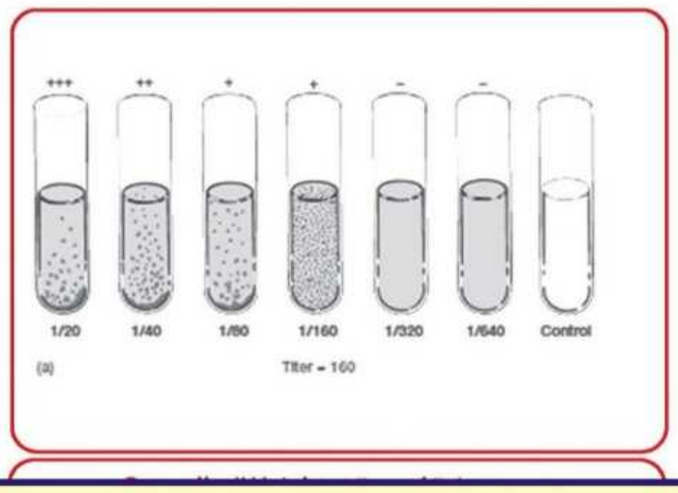


Şekil-48: Reaktivasyon brusellozunun serolojisi

İLGİLİ NOTLAR

Yersina ile çapraz reaksiyon olabildiğini net olarak vurguluyoruz. Bu nedenle yalancı negatiflik değil, yalancı pozitiflik bekleriz.

- En sık kullanılan yöntem **Wright tüp aglütinasyon** testidir. Lamda yapılırsa **Rose Bengal** testi denir. Wright testi 24-48 saatte, Rose Bengal 2-4 dakikada sonuç verir. Wright ve Rose Bengal hem IgG hem de IgM cinsi antikorları gösterir, **IgG veya IgM ayrımı yapılamaz.** İlk hastalık döneminde brusella antikorlarının **1/160** ve üzerinde olması tanıyı koydurur. **İki hafta arayla** antikor titresinde **4 kat artış** da tanı koyudurucudur. Bu sadece bruselloz için değildir, serolojik tanı koymanın genel kuralıdır.
- Brusellozda **akut dönemde IgM** yükselir. Yaklaşık **10-14 gün sonra IgG** de yükselir. İyileşme döneminde IgG sınıfı antikorlar birkaç ay içinde düşerken, **IgM sınıfı antikorlar klasik enfeksiyonların aksine yıllarca serumda bulunabilirler.** Bruselloz geçirmiş bir hasta tedavinin bitmesinden bir süre sonra benzer şikayetlerle geldiğinde tanı için Wright testi tekrarlanır. Ancak hastalığın başlangıcında oluşan IgM türü antikorlar uzun süre sebat edebileceği için testin pozitif çıkması brusellozun nüks ettiği anlamına gelmez.
- **Nüks tanısını** koymak için kanda **IgG'nin** gösterilmesi gerekir. **2-merkaptoetanollu** ya da **rivanollü Wright** kullanılır. Bu maddeler IgM'i parçalayarak Ig G'yi gösterir.
- Bazen **brusella antikorları çok yüksek miktarda** serumda bulunabilir. Bu durumda da hastalık olduğu halde test negatif çıkar. Buna **prozon olayı** denir. Bu durumda **serum dilüe** edilerek test tekrarlanır (yani titrasyon artırılır). Prozon olayı **sifiliz ve bruselloz** başta olmak üzere birçok enfeksiyon hastalığında görülebilir.
- Kronik brusellozda **blokan antikorlar** nedeniyle Wright testi negatif çıkabilir. Bunları göstermek için anti insan immünglobülini (**Coombs serumu**)



Klinik Bilimler 142. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 108

Brucella ile çapraz reaksiyon veren bakteriler / yalancı pozitiflik

- Francisella tularensis,
- Salmonella enterica serovar 0:30
- Escherichia coli 0:157
- Vibrio cholera 0:1,
- Yersinia enterocolitica 0:9
- Stenotrophomonas maltophilia

Tedavi

- En az **6 hafta** süreyle **ikili antibiyotik (d**oksisiklin + gentamisin veya doksisiklin + rifampisin) verilir.

Bruselloz tedavisi (KLİNİK KORELASYON)	
Erişkin ve > 8 yaş çocuklar	6 hafta doksisiklin + 7 gün gentamisin 6 hafta doksisiklin + 6 hafta rifampisin
Artrit varlığında	3 ay doksisiklin + 7 gün gentamisin + 3 ay rifampisin
Gebeler ve < 8 yaş çocuklar	Ko-trimoksazol + rifampisin
36. gebelik haftasında	Doğuma kadar sadece rifampisin
Nörobruselloz	Seftriakson + doksisiklin + rifampisin
Endokardit	Kapak değişimi, doksisiklin + gentamisin + rifampisin

Yersina ile çapraz reaksiyon olabildiğini net olarak vurguluyoruz. Bu nedenle yalancı negatiflik değil, yalancı pozitiflik bekleriz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 143

143.Sıtma geçirmekte olan bir çocukta aşağıdakilerden hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Metabolik alkaloz
B) Nefrotik sendrom
C) Sarılık
D) Hipersplenizm
E) Trombositopeni

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.)

- 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.

Klinik Bilimler 143. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 540

- Olguların %50-80'inde splenomegali, %25-40'ında hepatomegali bulunur. Yüksek parazitozlu olgularda meydana gelen **hipersplenizm** sonucunda da **pansitopeni** gelişebilir. Dalak çok fazla büyüyebilir **(tropikal splenomegali)**.

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

Korunma:

- ***Plasmodium ovale* ve *Plasmodium vivax* için kemoprofilaksi:**
  - **Klorokin direnci yok ise;** haftada bir kez klorokin, dönünce de 14 gün primakin kullanılır.
  - **Klorokin direnci var ise;** haftada bir meflokin, dönünce 14 gün primakin uygulanır. Fansidar, **proguanil** ve **doksisiklin** de tercih edilen diğer seçeneklerdir.
  - **Gebelerin** aralıklı korunmasında fansidar kullanımı klorokinden daha etkilidir.

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız tüm yanlış seçenekleri tek tek eletiyor
Size sadece cevabı işaretlemek kalıyor.

NEFROTİK SENDROMLAR

☑ **Nefrotik Sendromun Komponentleri:**

- Masif proteinüri (günde > 3.5 gr)
- Hipoalbüminemi
- Generalize ödem
- Hiperlipidemi, lipid
- Hiperkoagülabilite

Klinik Bilimler 143. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 109

Nefrotik Sendromların Sınıflandırılması

Primer Nefrotik Sendromlar	Sekonder Nefrotik Sendromlar
• Minimal değişiklik hastalığı • Membranöz nefropati **(en sık)** • Fokal segmental glomerüloskleroz (**Harrison'a göre en sık**) • Membranoproliferatif glomerülonefrit	• Diyabete • Amiloidc • SLE • Esansiyel - mikst kriyoglobulinemi • **Enfeksiyonlar:** HBV, HCV, HIV, malarya, sifiliz • **İlaçlar:** Penisilamin, altın, NSAİİ, vb • Malign hastalıklar • Ağır preeklampsi

Klinik Bilimler 143. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 109

☑ **Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

- **Proteinüri** > 3.5 gr/gün
  - ✓ Göz çevresi ve bacaklarda ödem, plevral efüzyon ve asit
  - ✓ İdrarda köpüklenme
  - ✓ Protein kaybına bağlı negatif nitrojen dengesi ve kas kütlesinde azalma
  - ✓ **Muehrcke çizgileri:** Tırnak yatağındaki yatay doğrusal beyaz çizgilerdir
- **Hiperlipidemi ve lipidüri**
  - ✓ Karaciğerde lipoprotein a sentez artışı olur.
  - ✓ Total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserid artar; ancak HDL normal veya düşüktür.
  - ✓ Aterosklerotik komplikasyon riski artmıştır.
  - ✓ İdrar sedimentinde yağ silendirleri görülür (Malta haçları görünümü)
- **Hiperkoagülabilite**
  - ✓ Birçok pıhtılaşma faktörü **artar**.
  - ✓ Protein S, antitrombin III ve plazminojen düzeyi **azalır** (protein C artar)
  - ✓ Derin ven trombozu, pulmoner emboli, renal ven trombozu riski artmıştır.
  - ✓ Bu hastalarda tromboemboli riskini gösteren en önemli belirteç **albümin düzeyidir (hipoalbüminemi).**
- **Hipogamaglobulinemi** ve buna bağlı enfeksiyon eğilimi artmıştır (özellikle kapsüllü bakteriler).
- **Demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi:** Transferin kaybına bağlıdır.
- **Vitamin D eksikliği ve hipokalsemi:** Kolekalsiferol bağlayıcı proteinin kaybına bağlıdır.

Minimal Değişiklik Hastalığı

- **Çocuklarda** nefrotik sendromun en sık nedenidir.
- **Etiyoloji**
  - ✓ En sık **idiyopatik** olarak görülür
  - ✓ **Sekonder nedenleri:**
    - ➢ Hodgkin lenfoma (**Hodgkin lenfomada en sık görülen glomerülonefrit)**
    - ➢ NSAİİ, lityum kullanımı
    - ➢ Gıda allerjisi, polenler ve aşılama
    - ➢ İmmünkontrol nokta inhibitörleri

Referansımız tüm yanlış seçenekleri tek tek eletiyor
Size sadece cevabı işaretlemek kalıyor.

Klinik Bilimler 143. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 187

- ✓ Klinik olarak en önemli bulgular **üşüme-titremeyle** yükselen ve **terlemeyle** düşen **ateş** nöbetleridir.
- ✓ Parazitemi şiddeti ile orantılı **anemi** görülür.
- ✓ Hepatosplenomegali görülür.
- ✓ **P. falciparum** sıtmasında, yüzeyinde yumrular oluşan eritrositler endotele yapışarak tıkanıklıklara neden olur. Sonuçta **endotel hasarı** ve **hipoksik bulgular (laktik asidoz, hipoglisemi)** gelişir **(malign sıtma, habis tersiyer sıtma).** Bu durum **en sık beyinde** gözlenir **(serebral sıtma). Akciğer ödemi** görülür. İntravasküler **hemoliz, hemoglobinüri,** böbrek yetmezliği ile gelişen tabloya **karasu ateşi** adı verilmiştir (P. falciparum **akut,** P. malariae **kronik böbrek** yetmezliğine neden olur).
- ✓ **Splenektomililerde** enfekte eritrositler dolaşımdan uzaklaştırılamayacağı için **sıtma** ve **babezyoz ağır** seyreder.
- ✓ **Sıtmalı gebeler % 1** ihtimalle plasenta yoluyla **fetusa** bulaştırabilirler.

Plasmodium falciparum

- Malign sıtma
- Serebral sıtma
- Akciğer ödemi
- Mikrovasküler hasar
- Karasu ateşi
- Rekrudesens
- Muz (hilal) şeklinde gamet
- Maurer lekesi
- Eritrositte çift taşlı yüzük (Walkman kulaklığı)
- Bir eritrositte 2 veya 3 trofozoit

Plasmodium malariae

- Rekrudesens
- Tropikal splenomegali
- Nefrotik sendrom
- Bant şeklinde trofozoit
- Rozet şeklinde şizont
- Ziemann granülleri

Sıtmaya immün direnç

- ✓ Enfekte kişilerde oluşan blokan antikorlar merozoitlerin yeni eritrositlere girmesini engelleyerek etkili olabilirler **(premünisyon).**
- ✓ P. vivax merozoitleri eritositlerin **Duffy kan grubu fy** antijenlerine tutunur. Bu nedenle Duffy negatif olan **Afrikalı zencilerde vivaks 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 değerlendimek için **kesin tanıda** ve **tür tayininde, periferik kan yayması (ince yayma)** preparatları tercih edilir.



Kalın Damla ve İnce Yayma

- ☑ Parazitin **kromatini** kırmızı, **sitoplazması** mavi, **hemozoin** (sıtma pigmenti, parçalanmış hemoglobin ürünüdür) siyah-kahverengi görülür.
- ☑ **P. vivax "tek taşlı yüzük"** şeklinde görülen genç trofozoidi ve ameboid görünümlü olgun trofozoidi ile ayrılır. Genç trofozoitler P. falciparum'da çift kromatinli, diğer türlerinde tek kromatinlidir.
- ☑ **P. falciparum muz** şeklindeki **gametositleri,** aynı eritrositte **birden fazla trofozoidin** bulunması, çift kromatinli **"iki taşlı yüzük, walkmann kulaklığı"** görüntüsü ve **maurer lekeleri** ile ayrılabilir.
- ☑ **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.
- ☑ 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.

Metabolik alkaloz değil, net olarak laktik asidoz gelişeceğini yazmışız.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144. On yaşındaki erkek hasta bir haftadır ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı ile acil polikliniğe getiriliyor. Fizik muayenesinde sağ akciğerde solunum sesleri alınamıyor. Akciğer grafisinde sağ akciğerde plevral efüzyon saptanıyor. Torasentezde plevral sıvı pH 7,19, plevral sıvı protein/serum protein oranı 0,7 ve plevral sıvı LDH/serum LDH oranı 0,9 olarak tespit ediliyor, plevral sıvı kültüründe *Streptococcus pneumoniae* ürediği saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hidrotoraks
B) Hemotoraks
C) Ampiyem
D) Şilotoraks
E) Transüdatif plörezi

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.)

Çomak parmakla ilişkili non-pulmoner hastalıklar	
Gastrointestinal	• Ülseratif kolit • Crohn • Çölyak • Kronik dizanteri, sprue • Ağır GİS kanama • Polipozis koli • İnce barsak lenfoması • Karaciğer sirozu • Kronik aktif hepatit
Kardiyak	• Siyanotik konjenital kalp hastalığı • Subakut bakteriyal endokardit • Kronik konjestif kalp yetmezliği
Hematolojik	• Talasemi • Konjenital methemoglobinemi
Diğer	• Tiroid eksikliği (Tiroid akropaşisi) • Toksik (arsenik, civa, bretilyum) • Kronik piyelonefrit (nadir) • Raynoud hastalığı, skleroderma • Lenfomatoid granülomatozis • Fabry hastalığı • Ailesel • Tirotoksikoz • Hodgkin hastalığı
Tek taraflı çomak parmak;	• Vasküler hastalıklar(subklavian arteryal anevrizma, brakiyal arteryovenöz fistül) • Median sinir hasarı • Omuz subluksasyonu • Lokal travma
Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.	

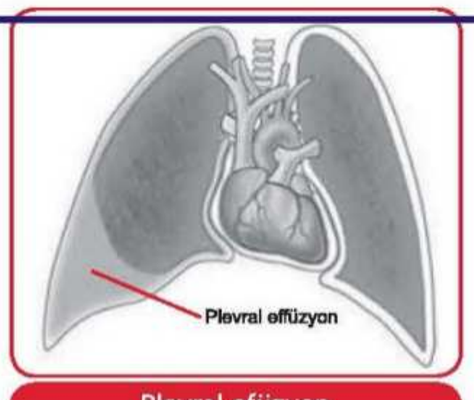
Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 342

PLEVRAL EFÜZYON VE AMPİYEM

- **Genellikle altta yatan bir hastalığa bağlı olarak, plevral boşlukta sıvı birikimidir.** Efüzyon transuda veya eksuda niteliğinde olabilir. **Ampiyem ise plevral boşluğun mikrobiyal enfeksiyonudur.** Yetersiz tanı ve tedavi durumunda kötü prognoza sahiptir.

Etiyoloji

- **Çocuklarda plevral efüzyonun en sık nedeni pnömonidir.** Bunu konjenital kalp hastalıkları ve malignite izler.
- Pnömoni seyrinde gelişebileceği gibi ekstapulmoner enfeksiyon varlığında, malignansi komplikasyonu olarak, kollajen doku hastalıklarında, plevraya yönelik girişimler sonucu plevral boşluğun mikrobiyolojik olarak kontaminasyonu ile de ortaya çıkabilir.
- Aspirasyon pnömonisi, akciğer apsesi, orofaringeal odaklı ampiyemde ise anaerop mikroorganizmalar etkendir. Polimikrobiyal de olabilir.
- Travma veya cerrahi girişim sonucu gelişenlerde ise; S. aureus ve gram negatif bakteriler etkendir.



Plevral efüzyon

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 342

- S. aureus, S. pneumoniae ve S. pyogenes (GAS), parapnömonik efüzyonlar ve ampiyemin en sık nedenleridir.

İLGİLİ NOTLAR

Bu ve bir sonraki sayfada

Plörezi, efüzyon ve ampiyemin tanımını yapmışız
Etken olarak pnömokoktan bahsetmişiz

Soruda verilenler gibi klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını da yazmışız

Eksiksiz bir şekilde soruyu yaptırıyoruz

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 343

Klinik Bulgular

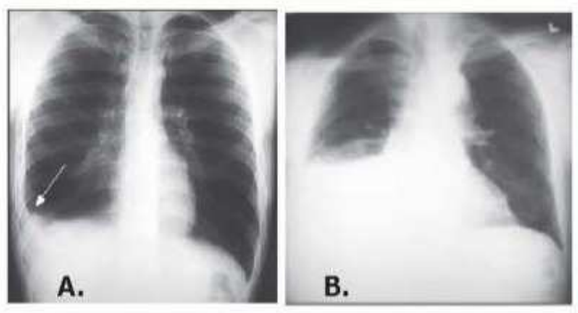
- Ampiyemin klinik bulguları çok değişken olup, plevral sıvı toplanması ve enfeksiyonla ilişkilidir.
- Plevral sıvı belli bir miktara ulaşana dek bulgu vermezken, **çocuklukta genellikle asemptomatiktir.** Efüzyon miktarı artınca göğüs ağrısı, dispne, kilo kaybı, ateş, titreme, gece terlemesi başlıca bulguları oluşturur.
- Takipne, dispne, yan ağrısı vardır. **Nefes alıp vermekle, şiddeti değişen yan ağrısı (plöretik ağrı) tipiktir.**
- Büyük çocuklar nefes alma sırasında veya öksürükle pariyetal plevranın gerilmesine bağlı olarak, batıcı tarzda **plöretik ağrı** tarifleyebilirler. Efüzyon artınca ve plevral membranları birbirinden ayırınca, plöretik ağrı küntleşir, hatta kaybolur. Basıya bağlı gelişen **atelektazi,** akciğer ekspansiyonunun azalmasına, ventilasyon-perfüzyonun bozulmasına ve hipoksemiye neden olur.

Fizik muayene bulguları

- **Erken fazda frotman.**
- **Solunum sesleri azalmıştır.**
- **Vibrasyon torasik azalmıştır.**
- **Perküsyonla matite alınır.**

Tanı

- Ampiyem, torasentez sonucu mikroorganizma ve iltihabın görülmesi ile kesinleştirilir.
- **Ampiyem varlığında sıvı biyokimyasal özellikleri eksudayı içerir. Özellikle; pH'sı <7.2, gram boyamada bakteri görülmesi ve hücre sayısı >50.000 /mm³ (özellikle PNL) tanıda çok önemlidir.** Glukoz< %40 mg, LDH> 1000mg/dl'dir
- Gram boyama, kültür, ARB aranması, gerekirse plevral biyopsi ve sitoloji uygulanır. Tanıya yaklaşımda akciğer grafisi, dekubit pozisyonunda grafi, ultrasonografi, gerekirse bilgisayarlı tomografi önemlidir. Trakea ve kalp karşı tarafa itilmiştir.
- Altta yatan hastalığa yönelik testler de yapılır.
- Plevral efüzyonun serbest mi, yoksa loküle mi olduğunun belirlenmesi, tedavi planı açısından önem taşır. Bu nedenle **lateral dekubit grafinin** çekilmesi gereklidir. Bu pozisyonda çekilen grafi ile 5-10 mL gibi az miktarda sıvı bile gösterilebilir.



A. Kostofrenik sinüste küntleşme ve kapanma, B. Diyafragma konturunda silinme, açıklığı yukarı bakan homojen dansite artışı

Plevra sıvı özelliklerine göre ayırıcı tanı

	Transüda	Eksuda	Tüberküloz
pH	Yüksek (>7,2)	Genellikle düşük (<7,2)	Düşük
Protein	≤3g/100 mL	>3g/100 mL	>3g/100 mL
Protein (Plevra/Serum)	≤0,5	>0,5	
LDH	≤200 I.U.	>200 I.U.	>200 I.U.
LDH (Plevra/Serum)	≤0,6	>0,6	
Dansite	≤1016	>1016	>1016
Hücre	WBC <10.000	WBC >50.000	Lenfosit (500/mm³)
Glukoz	≥60 mg/dL	<60 mg/dL	Düşük
Kültür	Genellikle (-)	(+) veya (-)	% 30-60 (+)

Plörezide Ayırıcı Tanı

Transuda	Eksuda
• Nefrotik sendrom • Konjestif kalp yetmezliği • Hipervolemi ile giden durumlar. • Siroz • Konstrüktif perikardit • Pulmoner emboli • Ürinotoraks	• Enfeksiyonlar (pnömoniler) • Maligniteler • Kollajen doku hastalıkları • Pankreatit • Pulmoner emboli • Radyasyon tedavisi • Üremik pörezi • Şilotoraks • Lenfatik anomaliler • Asbestozis • Spontan özefagus rüptürü

Bu ve bir önceki sayfada

Plörezi, efüzyon ve ampiyemin tanımını yapmışız
Etken olarak pnömokoktan bahsetmişiz

Soruda verilenler gibi klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını da yazmışız

Eksiksiz bir şekilde soruyu yaptırıyoruz

Toplum kökenli pnömonide yatan hasta tedavisi	
Ciddi olmayan klinik	• **Florokinolon ile monoterapi** • Beta-laktam + makrolid veya doksisiklin kombinasyonu • Florokinolon monoterapisi ile aynı etkinlikte olan yeni seçenekler **omadasiklin monoterapisi ve lefamulin monoterapisidir**
Ciddi klinik	• **Beta-laktam + makrolid ya da florokinolon** ile ikili tedavi uygulanmalıdır. • MRSA, hızlı negatif nazal PCR testi ile ekarte edilmelidir, ancak pozitif PCR testinin öngörücü değeri düşük olsa da, MRSA için yüksek risk düşünülüyorsa ampirik tedaviyi gerektirir.
Hastaneye yatırılan tüm hastalara influenza testi yapılmalıdır. Poiztif çıkanlara anti-influenza tedavisi başlanmalıdır. Ayrıca influenza ile bakteriyel ko-enfeksiyon riski arttığı için testi pozitif çıkanlarda ek antibiyotik tedavisi düşünülmelidir.	

- **Üç günlük tedaviye iyileşme göstermeyen** veya kliniği kötüleşen hastalar tekrar değerlendirilmelidir.

Klinik Bilimler 144. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 279

patojenler (MRSA, tuberculosis gibi) göz önünde bulundurulmalıdır

- **Toplum kökenli pnömoni komplikasyonları:** Üç önemli komplikasyona dikkat edilmelidir.
  - ✓ Metastatik enfeksiyonlar (beyin apsesi, endokardit)
  - ✓ Akciğer apsesi
  - ✓ Komplike plevral effüzyon

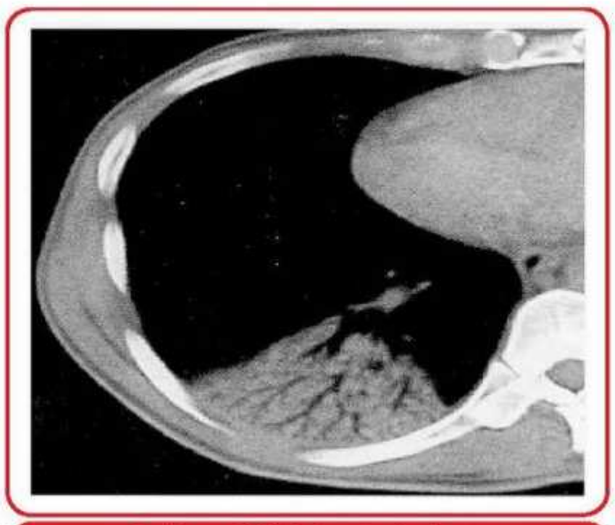
Toplum kökenli pnömoni düşünülen hastalarda belirgin plevral sıvı varsa (Komplike parapnömonik sıvı düşünülerek) mutlaka örnek alınmalıdır. Alınan örnekte **pH<7,2 glukoz seviyesi <60 mg (<2,2 mmol/L), LDH düzeyi (>1000U/L) olması** veya bakteri görünmesi ya da kültür pozitifliği durumunda göğüs tüpü ile boşaltılmalıdır.

Pnömonide ilk düzelen ateş ve lökositoz, son düzelen radyolojik bulgudur.

Aynı akciğer segmentinde pnömonik infiltrasyonun tekrarlaması durumunda altta yatan malignite olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

☑ **Aspirasyon Pnömonisi:**

- Bilinç bulanıklığına yol açan epilepsi, anestezi, alkolizm veya yutma bozukluğu gibi sebeplerde **aspirasyon riski artar.** Mikroaspirasyon tüm pnömoniler için en sık nedendir. Ancak **büyük aspirasyon** farklı bir klinik durumdur.
- Aspirasyon sıklıkla yatar pozisyonda olduğundan **sağ akciğer üst lob posterior** veya **alt lob superior** etkilenir.
- **Etiyoloji: En sık nedeni anaerobları da** içeren polimikrobiyaldir.
- **Klinik:** Aspirasyonu izleyen 2-7 gün içinde ateş**, kötü kokulu balgam**, lökositoz görülür. Mikroapseler ile seyreden **nekrotizan pnömoni** gelişebilir.
- **Tedavi:** Kültürler alındıktan sonra **klindamisin veya metronidazol** Toplum kökenli aspirasyon pnömonisi ampirik olarak parenteral **ampisilin-sulbaktam veya klindamisin** ile en az 5 gün süreyle tedavi edilmelidir.



Pnömonili bir hastada hava bronkogramlarını gösteren tomografi kesiti

☑ **Hastanede Kazanılmış Pnömoni (HKP):**

- Yoğun bakım dışı hastalarda, hastaneye yattıktan en az 48 saat sonra veya taburculuktan sonraki 48 saat içinde görülen pnömoninin hastane kökenli olduğu düşünülür.
- Hastane kökenli pnömonin en önemli tipi ventilatör ilişkili pnömonidir(VİP). Endotrakeal entübasyondan 48 saat sonra gelişen hastane kökenli pnömonidir.
- Ventilatör ilişkili pnömoni ile yoğun bakım dışı hastalarda (entübe olmamış) hastane kökenli pnömoni arasında en önemli fark karşılaşılan patojenlerdir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 145

145.Çocukluk çağı atopik dermatiti ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Deri bariyer bozukluğu ve artmış inflamasyon, aşırı deri kuruluğuna yol açar.
B) Bebeklik ve çocukluk çağının en sık görülen kronik, tekrarlayan deri hastalığıdır.
C) Bebeklik döneminde özellikle yüz, kafa derisi, ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri ve bez bölgesi tutulur.
D) Okul çağında çocuklarında kronik inflamasyon sonucunda antekübital bölgelerde likenifikasyon oluşabilir.
E) Deriyi sık nemlendirme, tedavinin ilk basamağıdır.

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.)

ATOPİK DERMATİT (AD)

GENEL BİLGİLER

- Atopik dermatit, tekrarlayan ataklarla giden ve kronik seyir gösteren bir inflamatuar deri hastalığıdır. **Eritem, ödem, kaşıntı, eksudasyon ve kabuklanma, pullanma ile karakterizedir.**
- Atopik dermatitli olgularda %80 astım ve/veya alerjik rinit eşlik eder. Atopik dermatit %80'i büyüdükçe geriler.
- **Hastaların %80'inde serum IgE yüksektir.**

Patogenez

- Epidermiste spongiozis ve belirgin intrasellüler ödem vardır. Epidermiste lipid seviyeleri azalmıştır (kserozis).
- **Atopik egzema (%70-80):** IgE aracılıdır.
- **Non-atopik egzema (%20-30):** IgE aracılı değildir. Non atopik egzamada, atopik egzamaya kıyasla; IL-4 ve IL-13 seviyeleri daha düşük, IL-17 ve IL-23 seviyeleri ise daha yüksektir. Her 2 tip de eozinofili ile karekterizedir.
- Akut AD'de Th2 lenfosit, kronik AD'de Th1 lenfosit daha ön planda rol oynar.
- Akut AD'de Th2 lenfositlerden salınan IL-4, IL-13 sitokinleri artmıştır.
- Kronik AD'de IL-4 ve IL-13 sitokinleri azalırken, interferon gama, IL-12, IL-5, GM-CSF sitokinleri artmıştır.
- Kronik AD'de eozinofil ve makrofaj infiltrasyonu artar.
- 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 eritematöz ve pürülan yamalar şeklinde, yanaklarda başlar.** Yüzün diğer kısımları, ense, bilekler, kollar, karın ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde 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.

Klinik Bilimler 145. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 389

Atopik dermatitte en az tutulan bölgeler

- Bez bölgesi (diaper)
- Avuç içi ve ayak tabanı
- Mukozalar

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.

İLGİLİ NOTLAR

Burada atopik dermatitte bez bölgesinin şıkta verilenin aksine çok az tutulduğunu yazmışız
Ki sırf bu bilgi bile soruyu net olarak kolaylıkla yaptırıyor

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146. Akut lenfoblastik lösemi tanısı olan 6 yaşındaki erkek hastanın indüksiyon kemoterapisi sırasında karın ağrısı ve ateşinin olduğu saptanıyor. Son dört gündür dışkılama yapmayan hastanın fizik muayenesinde sağ alt kadranda hassasiyet ve hafif batın distansiyonu tespit ediliyor. Kan sayımında nötrofil sayısı 100/mm^3, hemoglobin 6,5 g/dL, trombosit sayısı 11.000/mm^3 olarak saptanıyor.
Bu hastanın tedavi yönteminde aşağıdakilerden hangisinin yapılması <u>uygun değildir</u>?

A) Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu
B) Geniş spektrumlu antibiyotik başlanması
C) Oral beslenmenin kapatılması
D) Trombosit süspansiyonu transfüzyonu
E) Rektal lavman yapılması

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.)

Klinik Bilimler 146. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 313

TİFLİT

- **Nötropenik enterokolit (tiflit)** % 50'den yüksek mortalite oranına sahip hayatı tehdit edici bir problemdir.
- Bu sendrom nötrofilleri 1000'den az olan hastalarda (kemik iliği nakli, organ transplantasyonu veya kemoterapi sonrasında) karın ağrısı ve şişkinliği, ateş, ishal (kanlı), bulantı ve kusma ile kendini gösterir.
- Karın BT'sinde dilate çekum ve perikolik komşu yağ dokusunda çizgilenme görülür. Ancak normal BT görünümü tiflit tanısını ekarte ettirmez.
- Bazı hastalar **bağırsak istirahati, geniş spektrumlu antibiyotik, parenteral nutrisyon ve koloni uyarıcı faktör verilmesine yanıt verir**.
- Perforasyon, genel peritonit veya klinikte bozulma olursa ameliyat endikasyonu vardır.

KOLONUN NEOPLASTİK HASTALIKLARI

- Polipler lümenli organlarda görülen **epitelyal protrüzyonlardır.**
- Gastrointestinal sistem, poliplerin en sık görüldüğü yerdir.
- **Gastrointestinal poliplerin en sık görüldüğü lokalizasyon ise kolorektumdur.**
- Polipler histolojik tip, endoskopik görünüm ve sayılarına göre sınıflanır.

Polipozis sendromları

Adenomatöz polipozisler
- Familyal adenomatöz polipozis (malign potansiyel %100)
- Gardner sendromu (malign potansiyel %100)
- Turcot sendromu

Hamartomatöz polipozisler
- Peutz Jeghers sendromu (malign potansiyel %50)
- Juvenil poliposis (malign potansiyel %9)
- Bazal hücreli nevus sendromu
- Cowden sendromu

Ailesel olmayan polipozisler
- Cronkhite-Kanada sendromu

NON-NEOPLASTİK POLİPLER

Hiperplastik Polipler

- ✓ **En sık** görülen kolorektal polip tipidir. Adenomatöz poliplerden 10 kat sıktır.
- ✓ Genellikle küçüktür (< 5 mm).
- ✓ Dismatürasyon ve displazi olmaksızın hiperplazi gösteren hücrelerden oluşur.
- ✓ Premalign lezyonlar olarak düşünülmezler. Ancak adenomatöz poliplerden kolonoskopik olarak ayırt edilemeyecekleri için endoskopik olarak çıkarılırlar.
- ✓ **Büyük hiperplastik poliplerde (>2 cm) hafif malign dejenerasyon** riski bulunabilir.

İnflamatuvar Polipler (Psödopolip)

- ✓ Neoplastik olmayan epitelyal oluşumlardır.
- ✓ **En sık inflamatuvar bağırsak hastalığı** ile ilişkilidir. Ayrıca amebik kolit, iskemik kolit ve şistozomal kolite bağlı da gelişebilir.
- ✓ Premalign değildir. Ancak makroskopik olarak adenomatöz polipden ayırt edilemeyeceği için kolonoskopik olarak çıkarılır.

İLGİLİ NOTLAR

Hastanın kliniğinden tiflitis olduğunu anlıyoruz. Şimdi seçenekleri eleme zamanı...
Tedavide parenteral nutrisyona geçiyoruz, yani oral beslenme stop
Geniş spektrumlu antibiyotik veriyoruz
Sitopeniler için koloni uyarıcı faktörler veriyoruz (tabi ki eksik olan kan hücrelerini de replase etmeliyiz)

Ancak bildiğiniz üzere nötropenik hastaya bırakın rektal lavman yapmayı, rektal tuşe dahi atılmaz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine solunum sıkıntısı nedeniyle yatırılan bebekte ağır düzeyde nötropeni ve lenfopeni saptanıyor. Trombosit sayısı normal olan hastanın izleminde periferik lenfoid dokularının gelişmediği tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Lökosit adezyon defekti
B) Fanconi anemisi
C) Retiküler disgenezi
D) Shwachman-Diamond sendromu
E) Propiyonik asidemi

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

- Fetal timus (12-14 haftalık) transplantasyonu kalıcı düzeltme sağlar.
- Kemik iliği transplantasyonu, hipoparatiroidi ve sık infeksiyonların tedavisi yapılır.

AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER (SCID)

- **Otozomal resesif, X'e bağlı geçişlidir. Kalıtsal veya sporadik görülebilir.** 6. aydan önce bulgular başlar.
- **X'e bağlı tip, en sık görülen tiptir.** Bu tipte anormal gen lokusu Xq13'tedir. Bu gen birçok sitokin (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15) reseptörü için ortak olan **c zincirini** kodlar. **Hastaların 2/3'ünde γc zinciri anormal, 1/3'ünde ise bu zincir yoktur.**
- **OR tipte, adenozin deaminaz (ADA) enzim eksikliği olabilir.**

Klinik

- **Ağır kombine immün yetmezlikte semptomlar genelde 6 aydan önce başlar.**
- Ağır infeksiyon nedeniyle genellikle süt çocukluğu döneminde kaybedilirler.
- **Ağır kombine immün yetmezlikte, T ve B hücre fonksiyonları doğumda yoktur.**
- **İlk bulgular:** Büyüme geriliği, kronik ishal, oral kandida infeksiyonları, pnömoni, otitis media ve sepsistir. **Bu çocuklarda özellikle kandida, CMV ve Pneumocystis carinii infeksiyonuna yatkınlık vardır.** Anneden geçen IgG antikorlarının koruyucu etkisi nedeniyle ilk aylarda **bakteriyel infeksiyonlar sık görülmez.**
- Bu çocuklarda T hücre fonksiyonları yetersizdir. Bu nedenle gebelikte ve doğumda, annenin T hücrelerinin bebeğe geçişi nedeniyle ve doğumdan sonra da T hücreleri içeren canlı hücrelerin verilmesi nedeniyle **graft-versus-host (GVH) hastalığı sık görülür.**
- **GVH hastalığı ile komplike değilse, hepatosplenomegali ve lenfadenopati görülmez.**

ADA eksikliği

- Otozomal resesiftir (resesif kalıtılan en sık SCID nedenidir, ikinci en sık SCID nedenidir).
- Diğer SCID nedenlerine göre daha ağır lenfopeni nedenidir (<500).
- **Bu çocuklarda raşitizimdeki gibi kemik değişiklikleri** (uzun kemiklerde ve kostakondral birleşim yerlerinde kadehleşme) **görülür. Kemik içinde kemik görünümü vardır. İmmünglobülin düzeyleri düşüktür.**
- KİT dışında enzim (PEG-ADA) ve gen tedavisi yapılabilmektedir.

Purin nükleosid fosforilaz (PNP) eksikliği

- ADA eksikliğinden farklı olarak **nörolojik bulgular ve hipoürisemi** gözlenirken, kemik bulguları yoktur. **İmmünglobülin düzeyleri normaldir.**

Omenn Sendromu

- **OR kalıtılan bir SCID tipidir.** Bu hastalarda;
  - **Eksfoliyatif eritrodermi**
  - **Lenfadenopati, hepatosplenomegali**
  - İnatçı diyare görülür.
  - Laboratuvarında persistan lökositoz **(eozinofili + lenfositoz)**

IgE yüksekliği yapan immün yetmezlikler

- Hiper IgE sendromu (STAT3, DOCK8, VB.)
- Wiskott-Aldrich sendromu
- dromu
- omu
- sendromu

Klinik Bilimler 147. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 409

Retiküler disgenezi

- Adenilat kinaz 2 defektidir.
- Klasik SCID bulgularıyla beraber ağır nötropeni ve sağırlık görülür.

Tan

B

Klinik Bilimler 147. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 409

- **Yüzeyel lenfoid dokunun olmaması**
- **Lenf nodları, tonsil, adenoid ve Peyer plakları hipoplazik veya yoktur.**
- **İmmünoglobulin düzeyleri belirgin azalmış veya yoktur.**

İLGİLİ NOTLAR

Bir TUSDATA farkı

Çıkma potansiyelini uzun süredir gördüğümüz

Nota özenle eklediğimiz, sadece özünü yansıttığımız bir hastalık

Bu sayfada ve bir sonraki sayfada

Retiküler disgenezinin bir ağır kombine immün yetmezlik olduğunu Lenfoid dokuların gelişmediğini Nötropeni ve lenfopeni olduğunu net olarak yazmışız

Soruyu çok kolaylıkla yaptırıyor

Arkanıza yaslanın ve TUSDATA konforuyla sınava hazırlanın

TUSDATA sizi için textbook'ların en diplerinden bilgilerin özünü bulup önünüze serer

410 Klinik Bilimler 147. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 410

T hücre yetmezliği bulguları

- Genel olarak belirgin lenfopeni vardır (<1500/mm³).
- T hücre rozeti azalmıştır.
- **Göğüs filminde timus gölgesi yok**
- **Dalakta foliküler ve parakortikal alanlarda lenfosit yoktur.**
- **T hücre fonksiyonlarını gösteren bütün testler bozuktur.**
- Deri testleri negatiftir (PPD negatif).
- **Aşılama sonrası spesifik antikor yanıtı oluşmaz.**

- Hastalarda T ve B lenfositlerinin periferdeki sayılarının ve fonksiyonlarının azaldığının gösterilmesi ile tanı konulur.
- **X-linked formunda** T lenfosit ve NK hücreler azalmış, B hücreleri artmıştır. NK ve B hücre fonksiyonları azalmıştır.
- **ADA eksikliğinde** (OR) tüm lenfosit tipleri belirgin azalmıştır. Ağır lenfopeni (<500/mm³) vardır. NK hücrelerinin sayısı azalmış, fonksiyonları normaldir.

TREC (T-cell Receptor Excision Circle) testi şiddetli Kombine İmmün Yetmezlikte (SCID) etkin ve güvenli bir tarama testidir. T lenfositlerin gelişimi sırasında gerçekleştirilen gen rekombinasyon aşamasında oluşan artık DNA parçacıklarının ölçümüne dayanır. Böylece timusta gerçekleştirilen T lenfosit üretimi hakkında bilgi elde edinilmesi mümkün olmaktadır.

Tedavi

Pneumocystis carinii ve Candida infeksiyonları uygun şekilde tedavi edilir. Kan ürünleri canlı T hücrelerinden kaçınmak için ışınlanmalıdır. En iyi tedavi, kök hücre transplantasyonudur. Fetal karaciğer veya fetal timus nakli de uygulanabilir.

Radyosensitif immün yetmezlikler

- Ataksi-Telanjektazi
- Artemis defekti (T-B-)
- DNA ligaz 4 eksikliği (T-B-)
- Cernunnos eksikliği (T-B-)

ATAKSİ TELENJİEKTAZİ

- **Otozomal resesif geçiş gösterir.**
- **Hem B hem de T hücre fonksiyonları bozuktur.** Nörolojik bozukluklarla birliktedir.
- **İlk bulgu olan serebellar ataksi 9-12. aylarda ortaya çıkar** (4-6 yaşına kadar gecikebilir).
- **Telenjiektazi 2 yaşından önce belirir** (8-9 yaşına kadar gecikebilir). Telenjiektaziler ilk olarak bulbar konjunktivadan başlar, kulak kepçesinde, burun üzerinde ve antekubital bölgede daha sonra çıkar.
- Zamanla koreoatetoid hareketler, ekstrapramidal nörolojik belirtiler de ortaya çıkar ve mental retardasyon sıktır.
- Deride seboreik dermatit, okülo-kutanöz telenjiektaziler, atopik dermatit, vitiligo ve hiperpigmentasyon görülür.
- **Tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlar vardır.**
- Lenforetiküler malignensi riski artmıştır.
- **Timus hipoplazisi vardır** (röntgen filminde timusa ait yelken şeklindeki gölge görülmez).
- İnsüline dirençli diyabet, hipogonadizm gibi endokrin bozukluklar vardır.

Tanı

- T ve B hücre sisteminde çeşitli derecede bozukluk vardır. T helper/T supressor oranı azalmıştır. Sitotoksik T hücreleri azalmıştır.
- **IgG normaldir. %50-70 oranında IgA eksikliği görülür. IgA eksikliği olanların yarısında IgG2 eksikliği vardır. IgE düşüktür.** Lenfopeni vardır.
- **Serum alfa fetoprotein düzeyi artmıştır. Karaciğer fonksiyonları bozuktur.**
- **Hastaların bir kısmında beyin ve timusa karşı sitotoksik antikorlar saptanır.**
- Kromozon anomalileri olabilir (7-14 translokasyonu gibi)
- Hastaların büyük kısmında **EBV'ye karşı antikorlar** bulunabilir.
- **Hücre kültürlerinde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarının olması tanısaldır.**

Bir TUSDATA farkı

Çıkma potansiyelini uzun süredir gördüğümüz

Nota özenle eklediğimiz, sadece özünü yansıttığımız bir hastalık

Bu sayfada ve bir önceki sayfada

Retiküler disgenezinin bir ağır kombine immün yetmezlik olduğunu Lenfoid dokuların gelişmediğini Nötropeni ve lenfopeni olduğunu net olarak yazmışız

Soruyu çok kolaylıkla yaptırıyor

Arkanıza yaslanın ve TUSDATA konforuyla sınava hazırlanın

TUSDATA sizi için textbook'ların en diplerinden bilgilerin özünü bulup önünüze serer

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Kalp patolojileri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Ventriküler septal defektte sol atriyum ve sol ventrikül genişler.
B) Atrial septal defektte sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arter genişler.
C) Mitral yetmezlikte sol atriyum ve sol ventrikül genişler.
D) Patent duktus arteriozusta sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arter genişler.
E) Aort yetmezliğinde sol ventrikül ve aorta genişler.

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.)

- **Geniş PDA mevcut ve şant fazla ise relatif mitral stenozu üfürümü olan apikal diyastolik rulman duyulur.**
- **Geniş nabız basıncı ile sıçrayıcı periferik nabız** (sistolik basıncın artması ve diyastolik basıncın azalması ile birlikte) **karakteristik bulgusudur.**
- **S2'de paradoksal çiftleşme duyulabilir.**
- **Eisenmenger sendromu gelişirse diferansiye siyanoz olur.**
- Pulmoner hipertansiyonlu geniş PDA'da tedavi edilmez ise Eisenmenger sendromu gelişir.
- Subakut bakteriyel endokardit, küçük PDA'lı olanlarda geniş olanlara göre daha sık görülür.

Klinik Bilimler 148. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 242

- Küçük PDA'da normal olabilir.
- **Sol atrium, sol ventrikül, asendan aortada büyüme**, kardiyomegali, pulmoner vaskülaritede artış görülebilir.
- **Eisenmenger sendromu** gelişmiş ise pulmoner hipertansiyona ait belirtiler vardır (pulmoner konus belirgin, TELE'de **budanmış ağaç manzarası**).

Doğal seyir

- Prematüre dışında PDA'da spontan kapanma **nadirdir**.
- Şant fazla ise **tekrarlayan pnömoni ve konjestif kalp yeterizliği** gelişebilir.
- Pulmoner hipertansiyonlu geniş PDA'da tedavi edilmez ise Eisenmenger sendromu gelişir.
- Subakut bakteriyel endokardit, küçük PDA'lı olanlarda geniş olanlara göre daha sık görülür.
- PDA' da anevrizma gelişmesi ve kendiliğinden rüptürü nadirdir.

Ayırıcı tanı

Devamlı üfürüm ve/veya sıçrayıcı nabızlı diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir.

- **Venöz hum;** hasta oturuken daha iyi duyulur. **Yatarken duyulmaz**, maksimal sağ ve/ veya sol infraklaviküler ve supraklaviküler alanda duyulur. Pozisyonla şiddeti değişen tek devamlı üfürümdür. Ayrıca sistolik değil **diyastolik komponenti daha kuvvetlidir**.
- **Valsalva sinüs rüptürü; ani başlangıçlı göğüs ağrısı, şiddetli kalp yetersizliği,** dispne ile beraberdir. Kontinü üfürüm veya to and fro üfürümü ile beraberdir. Yaygın olarak **Marfan sendromunda** görülür.

Komplikasyonlar

- **Konjestif kalp yetersizliği en sık** görülen komplikasyondur**.**
- **En önemli** komplikasyon **pulmoner vasküler hastalıktır (PVH).**
- Duktusun **çapı küçüldükçe** riski artan komplikasyon **infektif endokarditтir.**

Tedavi

Medikal tedavi

- **Term infantlarda indometazin etkisizdir**. Bu nedenle kullanılmamalıdır.
- Komplikasyonların tedavisi yapılır. Kalp yetersizliği olan çocukta digoksin, diüretik verilerek**, preterm ise indometazin (eskiden), ibuprofen (ilk tercih) ve hatta parasetamol verilebilir**.
- Pulmoner hipertansiyon yoksa egzersiz kısıtlanmaz.

Cerrahi tedavi

- Duktusun yapısına göre çeşitli araçlar ile duktus **kateter-anjio** ile kapatılabilir. **Artık PDA tedavisinde çok düşük doğum ağırlıklı olanlar hariç cerrahi yöntem tercih edilmemektedir. Çünkü PDA transkateter yöntemler ile kolaylıkla kapatılabilmektedir.**

PREMATÜRE BEBEKLERDE PATENT DUKTUS ARTERİYOSUS

- **Doğum ağırlığı 1750 gramdan düşük olan bebeklerin % 45'inde, 1200 gramdan düşük bebeklerin %80'inde PDA klinik bulguları görülür.**
- Prematür bebeklerde pulmoner vasküler düz kas miadındaki bebeklerdeki kadar iyi gelişmemiştir. Bu nedenle PVR'deki düşüş matür bebeklere göre daha hızlı olur. Bu da geniş sol sağ şantların ve KKY'nin prematür bebeklerde neden daha erken geliştiğini açıklamaktadır.

İLGİLİ NOTLAR

PDA'da şıktakinin aksine sağ atrium, sağ ventrikül ve pulmoner arter değil sol atriyum, sol ventrikül ve aortanın büyüdüğünü net olarak yazmışız Dolayısıyla tartışmasız ve çok kolay bir şekilde soruyu yaptırıyor

Klinik Bilimler 148. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 137

Patent Duktus Arteriosus (PDA)

Duktus arteriosus pulmoner arter ve aort arasında yer alır. İntrauterin hayatta pulmoner arterden aorta kan geçişini sağlayıp oksijensiz akciğerlerin pas geçilmesine neden olur. Fizyolojik olarak doğumdan 1-2 gün sonra artmış arterial oksijene, azalmış pulmoner rezistansa ve azalmış PGE2 seviyelerine bağlı olarak kanalın fonksiyonel kapanması gerçekleşir.

Komplet kapanma ilk bir kaç ay içinde oluşur ve ligamentum arteriosum oluşur. Solunum distresine (Bak. NRDS)

Klinik Bilimler 148. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 137

- **Morfoloji:**
  - Oksijenli kan sol ventrikülden patent duktus yoluyla akciğere tekrar gider ve sol atriuma döner. Aşırı yük nedeniyle sol atrium ve ventrikül dilate olur. Hipertrofi olabilir.
  - Pulmoner hipertansiyon geliştikçe ana pulmoner arterlerde ateroskleroz (gerçekte insan vücudunda aterosklerozun en az geliştiği arter pulmoner arterdir) ve distal pulmoner damarlarda proliferasyon başlar. Bu da sonuçta sağ kalp dilatasyonuna ve sağ ventrikül hipertrofisine neden olur.
- **Klinik özellikler:**

Klinik Bilimler 148. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 137

PDA öncesinde ağır sol kalp yüklenmesi ve sol kalp dilatasyon ve hipertrofisi var.

Konjenital kalp hastalıkları, genel olarak majör kardiyovasküler yapıların geliştiği gestasyonun 3 ile 8. haftaları arasındaki bozukluklardan kaynaklanır.

SAĞ-SOL ŞANTA NEDEN OLANLAR

- Doğumda ya da hemen sonra gelişen santral siyanozla karakterizedir. Bunun nedeni oksijeni az kanın sağ kalpten sola geçmesidir.

Fallot Tetralojisi

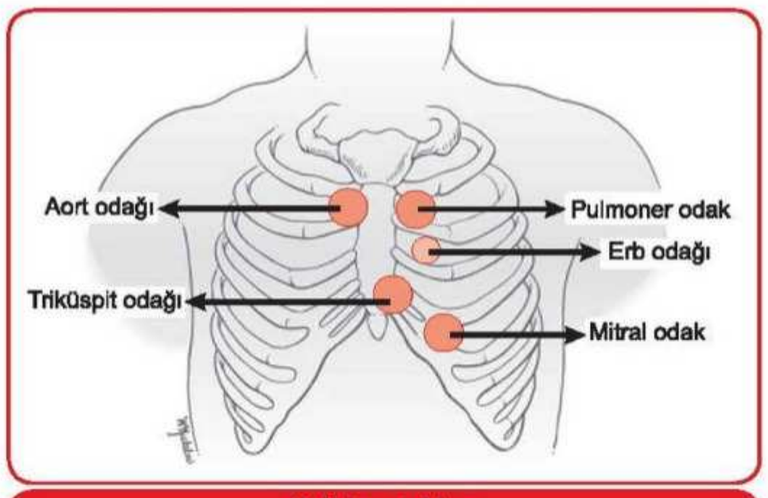
- Tüm konjenital kardiyak malformasyonların % 10'udur. Siyanotik KKH'nın en sık nedenidir.
- 4 komponenti vardır
  - VSD
  - Septal defekt üzerinde dekstrapoze aorta - ata binen aorta
  - Sağ ventrikül çıkış darlığı
  - Sağ ventrikül hipertrofisi
- **Morfoloji:**
  - Kalp büyümüş ve sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak **bot şeklini (tahta pabuç)** almıştır. Proksimal aort normalden büyük, pulmoner damar ise dardır.
- **Klinik özellikler:**
  - Sağ-sol şant nedeniyle akciğere giden kan azalmış, aorta giden kan artmıştır. Şantın derecesini sağ ventrikül çıkışının darlık derecesi belirler. Darlık hafifse sol sistemdeki yüksek basınç nedeniyle siyanoz oluşmaz. Belirgin darlık ise erken dönemde santral siyanoza yol açar.
  - Fallotlu hastalar büyüdükçe pulmoner orifis genişlemez ama kalp büyüyeceğinden darlık artmış olur ve siyanoz ilerler. Akciğerler bu darlık nedeniyle aşırı yükten korunacağından pulmoner hipertansiyon gelişmez. Enfektif endokardit, beyin apsesi ve sistemik emboli riski artmıştır. Cerrahi düzeltim mümkündür.
  - **Prognozu belirleyen pulmoner stenozun derecesidir.**

PDA'da şıktakinin aksine sağ atrium, sağ ventrikül ve pulmoner arter değil sol atriyum ve sol ventrikül büyüdüğünü net olarak yazmışız Dolayısıyla tartışmasız ve çok kolay bir şekilde soruyu yaptırıyor

OSKÜLTASYON

☑ Kalp kapaklarına ait olaylarda duyulan seslerin en iyi oskülte edildiği dinleme odakları şunlardır:

- **Aort odağı:** Sağda 2. interkostal aralık
- **Pulmoner odak:** Solda 2. interkostal aralık
- **Triküspit odak:** Solda 4. interkostal aralık
- **Mitral odak (Apeks):** Sol orta klavikuler çizginin 5. interkostal aralığı kestiği nokta.
- **Mezokardiyak odak (Erb odağı):** Solda 3. interkostal aralık. **Aort yetmezliği ve Pulmoner yetmezlik** üfürümü mezokardiyak odağa yayılır. **Ventriküler septal defekt (VSD)** üfürümü mezokardiyak odakta duyulur.



Kalbin odakları

☑ **Birinci Kalp Sesi (S1)**

S1, **mitral** ve **triküspit kapakların kapanması** sonucu oluşur.

- **S1'in şiddetlendiği durumlar:**
  - ✓ PR'nin kısalması (WPW sendromu)
  - ✓ Hiperkinetik durumlar (kalpte diyastol süresinin kısaldığı durumlarda S1 şiddetlenir.)
  - ✓ **Mitral / triküspit darlıkları**
- **S1'de yumuşamanın görüldüğü durumlar:**
  - ✓ Mitral / triküspit yetmezliği
  - ✓ PR aralığının uzaması
  - ✓ Bradikardi
  - ✓ Miyokardit ve miyokart infarktüsü (MI) (sol ventrikülün yetersiz kasılması sonucu)
  - ✓ **Kapak kalsifikasyonu** hareketleri kısıtlar ve tüm kapaklarda ilgili seslerin yumuşamasına neden olur.

☑ **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 geciktiğinden dolayı P2 gecikir ve S2 çift ses olarak duyulur. Buna **fizyolojik çiftlenme** denir.

- **S2 Geniş (Patolojik) Çiftlenme:** Sağ ventrikülün sistolünün gecikmesi sonucu fizyolojik çiftlenmenin daha belirgin olmasıdır.

  Görüldüğü durumlar:
  - ✓ Sağ kalp patolojileri
  - ✓ Sağ dal bloğu
  - ✓ Pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon
  - ✓ Pulmoner stenoz

Klinik Bilimler 148. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 157

- **Paradoksal Çiftlenme:** Sol ventrikül sistolünün gecikmesi sonucu pulmoner komponentin aortik komponentin önüne geçmesi sonucunda oluşur.

  Görüldüğü durumlar:
  - ✓ Sol kalp patolojileri (**mitral kapak hastalıkları hariç**)
  - ✓ Sol dal bloğu
  - ✓ Sistemik hipertansiyon
  - ✓ Aort stenozu
  - ✓ Koroner arter hastalığı
  - ✓ Patent duktus arteriyosus

Hadi biraz yorum yapalım
Paradoksik çiftleşme olabilmesi için aort kapağının geç kapanması gerekiyor
Bunun bir nedeni de rahatlıkla düşünebileceğimiz üzere sol kalbe gelen kan akımı artması.
İşte paradoksik çiftleşme nedenleri arasında bulunan PDA'da da sol kalbe gelen volüm yüksektir. Bu nedenle sağ kalp değil, sol kalp yapılarında dilataasyon beklenir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

149.Doğumsal kalp hastalıklarının telekardiyografik inceleme bulgularıyla ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Geniş ventriküler septal defektli hastada akciğer damarlanması artar ve pulmoner konus belirgindir.
B) Fallot tetralojisinde akciğer damarlanması artar.
C) Pulmoner atrezide akciğer damarlanması azalır ve pulmoner konus siliktir.
D) Mitral darlıkta Kerley B çizgileri ve akciğer damarlanmasında artış görülür.
E) Persistan trunkus arteriozusta akciğer damarlanmasında artış görülür.

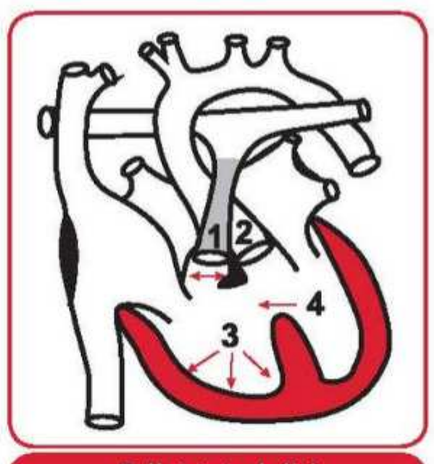
Doğru Cevap:B

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.)

ASD eşlik ederse Fallot pentalojisi denir.

- Gerçekte sadece iki anomali gereklidir: Her iki ventrikülün basıncını eşitleyecek kadar **geniş VSD ve sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) darlığı.**
- **Pulmoner stenoz** genellikle **infundibular** tiptir.
- Özellikle küçük çocuklarda **PS hafif ise ve** PA yeterince gelişmiş ise kan VSD aracılığı ile sol ventrikülden sağ ventriküle geçer. **Bu durumda siyanoz olmaz, pembe veya asiyanotik Fallot tetralojisi (TOF) denir.**



Fallot tetralojisi

Klinik

- **Fallot tetralojisinde kliniği ve prognozu belirleyen ana faktör RV çıkım yolu darlığının (pulmoner arter darlık) derecesi ve sağ-sol pulmoner arterlerin gelişmişlik durumudur.**
- Hastaların birçoğunda doğumda ya da kısa süre sonra siyanoz vardır. Hafif siyanotik süt çocuklarında daha sonra egzersiz ile dispne, hipoksik spell ve çömelme gelişebilir. **Pediatride hipoksik spellerin en sık nedenidir.**
- Pulmoner arterde ciddi darlığı olan Fallot tetralojilerinde doğumdan hemen sonra ağır siyanoz görülebilir.
- **Normal şartlarda Fallot tetralojili hastalarda aorta giden kan miktarı arttığı için konjestif kalp yetersizliği gelişmez.**
- **Fallot tetralojisinde aşağıdaki durumlarda kalp yetersizliği gelişebilir:**
  - **Çok hafif pulmoner darlık ("pink Fallot") vardır** ve artmış AC kan akımı nedeni ile kalp yetersizliği oluşabilir.
  - **Endokardit-miyokardit**
  - **Aritimi**
  - **Hastalarda majör aortiko-pulmoner kollateral dolaşım (MAPCA) nedeniyle akciğer kan akımının artması**

Fizik bulgular

- Siyanoz, clubbing görülebilir.
- **Sternum sol üst kenarında sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur.**
- Sağ- sol ventriküler şant basınçlar eşit olduğundan **VSD üfürümü duyulmaz.**
- **S2 genellikle tektir,** çünkü pulmoner kompanent duyulamayacak kadar yumuşaktır.
- **Daha önce duyulan üfürümün duyulmaması PS ileri derecede artmış olduğunun, prognozun kötü olduğunun spelin geldiğinin bulgusudur.**

EKG

Klinik Bilimler 149. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 250

- **Pulmoner vasküler yapılar azalmıştır, pulmoner konus çöküktür.**
- Apeks sola ve yukarı kalkıktır (sağ ventrikül hipertrofisine bağlı). **Tahta pabuç=Sabot=Hollanda ayakkabısı.**
- Sağ aortik ark ve koroner anomaliler eşlik edebilir.

Hipoksik spell - siyanotik nöbet - Hipersiyanotik paroksismal atak

- **Nöbetler 6-12 ayda sıktır.**
- Spell huzursuzluk, sebepsiz ağlamayla başlar, bebek bir türlü sakinleştirilemez. **Aktivite, korku, yaralanma, beslenme, defekasyon, ateşle** provake olur. Hiçbir neden olmadan da görülür.

İLGİLİ NOTLAR

Fallot tetrolojisinde şıktakinin aksine pulmoner vaskülaritenin artmayıp azaldığını net olarak yazmışız Dolayısıyla çok kolayca soruyu yaptırıyor

Patent Duktus Arteriosus (PDA)

Duktus arteriosus pulmoner arter ve aort arasında yer alır. İntrauterin hayatta pulmoner arterden aorta kan geçişini sağlayıp oksijensiz akciğerlerin pas geçilmesine neden olur. Fizyolojik olarak doğumdan 1-2 gün sonra artmış arterial oksijene, azalmış pulmoner rezistansa ve azalmış PGE2 seviyelerine bağlı olarak kanalın fonksiyonel kapanması gerçekleşir.

Komplet kapanma ilk bir kaç ay içinde oluşur ve ligamentum arteriosum oluşur. Solunum distresine (Bak. NRDS) ya da kalp hastalığına bağlı olarak oluşan hipoksi kapanmayı geciktirebilir. PDA %10 vakada görülür ve özellikle VSD ile birliktelik gösterebilir. **Gebeliğin erken döneminde geçirilen rubella virüs enfeksiyonlarında çocukta sıklıkla PDA gelişir.**

- **Morfoloji:**
  - Oksijenli kan sol ventrikülden patent duktus yoluyla akciğere tekrar gider ve sol atriuma döner. Aşırı yük nedeniyle sol atrium ve ventrikül dilate olur. Hipertrofi olabilir.
  - Pulmoner hipertansiyon geliştikçe ana pulmoner arterlerde ateroskleroz (gerçekte insan vücudunda aterosklerozun en az geliştiği arter pulmoner arterdir) ve distal pulmoner damarlarda proliferasyon başlar. Bu da sonuçta sağ kalp dilatasyonuna ve sağ ventrikül hipertrofisine neden olur.
- **Klinik özellikler:**
  - PDA yüksek basınçlı bir sol-sağ şanta yol açar.
  - Oskültasyonda **machinery murmur** duyulur.
  - İleri aşamalarda siyanoz, kalp yetmezliği gelişebilir ve enfektif endokardit riski artar.

PDA öncesinde ağır sol kalp yüklenmesi ve sol kalp dilatasyon ve hipertrofisi var.

Klinik Bilimler 149. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 137

SAĞ-SOL ŞANTA NEDEN OLANLAR

- Doğumda ya da hemen sonra gelişen santral siyanozla karakterizedir. Bunun nedeni oksijeni az kanın sağ kalpten sola geçmesidir.

Fallot Tetralojisi

- Tüm konjenital kardiyak malformasyonların % 10'udur. Siyanotik KKH'nın en sık nedenidir.
- 4 komponenti vardır
  - VSD
  - Septal defekt üzerinde dekstrapoze aorta - ata binen aorta
  - Sağ ventrikül çıkış darlığı
  - Sağ ventrikül hipertrofisi
- **Morfoloji:**
  - Kalp büyümüş ve sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak **bot şeklini (tahta pabuç)** almıştır. Proksimal aort normalden büyük, pulmoner damar ise dardır.
- **Klinik özellikler:**
  - Sağ-sol şant nedeniyle akciğere giden kan azalmış, aorta giden kan artmıştır. Şantın derecesini sağ ventrikül çıkışının darlık derecesi belirler. Darlık hafifse sol sistemdeki yüksek basınç nedeniyle siyanoz oluşmaz. Belirgin darlık ise erken dönemde santral siyanoza yol açar.
  - Fallotlu hastalar büyüdükçe pulmoner orifis genişlemez ama kalp büyüyeceğinden darlık artmış olur ve siyanoz ilerler. Akciğerler bu darlık nedeniyle aşırı yükten korunacağından pulmoner hipertansiyon gelişmez. Enfektif endokardit, beyin apsesi ve sistemik emboli riski artmıştır. Cerrahi düzeltim mümkündür.
  - **Prognozu belirleyen pulmoner stenozun derecesidir.**

Referansımızdan da anlaşılacağı üzere Fallot Tetrolojisinde Pulmoner artere giden kan akımı azalmıştır. Bu nedenle seçenektekinin aksine akciğer damarlanması artmaz, azalır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150. İki yaşındaki kız hasta yaklaşık iki aydır devam eden günde 5-6 defa ağrısız, kansız, mukussuz ve cıvık kıvamda dışkılama nedeniyle getiriliyor. İshalinin başladığı dönemde dışkı mikroskobisinde lökosit, eritrosit ve enfeksiyöz ishal etkenleri saptanan hastanın yeni yapılan incelemesinde ise lökosit ve eritrosit saptanmıyor. Kilo kaybı, ek belirti ve bulgusu bulunmayan hastanın, serum immünglobulin düzeyleri ve anti doku transglutaminaz immünglobulin A düzeyi normal olarak tespit ediliyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) İnfantil diskesi
B) Çölyak hastalığı
C) İnflamatuvar bağırsak hastalığı
D) İrritabl bağırsak hastalığı
E) Fonksiyonel diyare

Doğru Cevap: E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

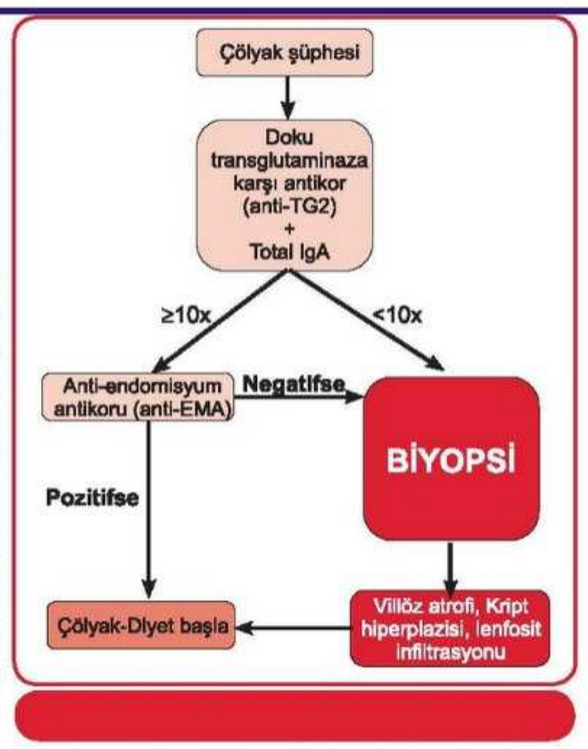
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Çölyak Hastalığında Ekstraintestinal Bulgular ve Olası Nedenleri (devamı)	
BULGU	OLASI NEDEN
İSKELET	
Osteopeni, osteomalazi ve osteoporoz	Kalsiyum ve vitamin D malabsorbsiyonu, sekonder hiperparatiroidizm, kronik inflamasyon
Osteoartrit	Bilinmiyor
Patolojik kırıklar	Osteopeni ve osteoporoz
DİĞER	
Mine hipoplazisi	Vitamin D, kalsiyum malabsorbsiyonu
Anksiyete, şizofreni	Bilinmiyor, belirsiz
Pulmoner hemosideroz	Bilinmiyor, belirsiz

Klinik Bilimler 150. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 143

Tanı

- Tanı için ilk yapılan ve tarama testi olarak da kullanılan; **Doku transglutaminaza karşı antikor (anti-TG2 IgA)** ve **Serum total IgA** düzeyine bakmaktır.
- Anti-TG2 ve Total IgA düzeyi artmıştır.
- Selektif IgA eksikliği olması durumunda Anti-TG2 IgA'da sentezlenemez ve yalancı negatiflik olur. Çölyak tanısı atlanabilir. Bu nedenle mutlaka Anti-TG2 ile birlikte Total IgA'ya bakılmalıdır. Eğer Total IgA düşükse o zaman hastada selektif IgA eksikliği vardır. Bu durumda Ig G antikorlarına bakılır.
- **Anti-endomisyum antikor düzeyleri (EMA) artmıştır.**
- **HLA-DQ2 ve DQ8 pozitifliği tanıyı güçlendirir.**
- Asemptomatik fakat genetik anlamda Çölyak açısından riskli bir çocukta önce HLA DQ2 ve DQ8 bakılır. Eğer HLA DQ2 veya DQ8 negatifse tanıdan uzaklaşılır. Ancak pozitifse Doku tranglutaminaz IgA düzeyine bakılır. Anti-TG2 3 kattan yüksekse çölyak riski yüksektir, 3 kattan az ise EMA bakılır. EMA negatifse çölyaktan uzaklaşılır. EMA pozitifse çölyak riski yüksektir biyopsi yapılmalıdır.
- **İnce bağırsak biyopsisinde, intestinal mukozaya özgü değişiklikler görülür:** Villöz atrofi, hücre kaybını kompanse etmek için kriptalarda genişleme ve uzama (hipertrofi), absorbtif hücrelerde normal silindirik görünüm yerine küboidal değişiklikler, nükleusların bazal polarite kaybı, lamina propriada lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonudur.



- **Kesin tanı için antikorlar veya biyopsi tek başına yetmez.**
- **Kesin tanı için;** Biyopside patolojik bulguların saptanması + Glutensiz diyet sonrası klinik bulguların düzelmesi + Antikor düzeylerinin azalması gerekmektedir.
- Gluten provakasyonu ve tekrarlayan biyopsiler, sadece tanının şüpheli olduğu vakalarda uygulanmalıdır.

Tedavi

- **Çölyak hastalığının tek tedavisi, hayat boyu devam etmesi gereken, sıkı glutensiz diyet tedavisidir.**
- Çölyak hastalarında birçok hastada yulaf güvenilir olmasına rağmen, gluten içeren tahıllarla işlenme ve depolama sırasında kontamine olma ihtimali nedeniyle dikkatli olunması gerekmektedir.
- Glutensiz diyete cevap çok hızlıdır, 24 saatte klinik düzelir, iştah açılır. Histolojik düzelme 6 ay içinde olur (3-12 ayda).
- Tedavi uygulanan hastalar, periyodik olarak semptomların, büyümenin ve glutensiz diyete uyumun değerlendirilmesi açısından kontrol edilmelidir. **Diyete uyumun kontrolündeki indirekt yöntem ise, yine periyodik olarak anti-TG2 antikor düzeylerindeki azalmanın görülmesidir**.

İLGİLİ NOTLAR

Vakada anlatılan hastada ımmünglobulinlerin negatif olması çölyak hastalığı şıkkını eletmektedir.
İrritable bağırsak sendromu notumuzda 5 yaş üstünde tanı aldığı ve diğer bulguları açıkça yazmaktadır ve bu şıkkı da eletmektedir.
Bu yaş grubunda inflamatuar bağırsak hastalıkları görülmesi beklenmez

Fonksiyonel diyarenin diğer adı zaten en sondaki referansımızda da olduğu gibi idiyopatik, non-spesifik diyaredir. Dahası "fonksiyonel" ifadesinin organik bir nedenin bulanamadığı durumlar için kullanıldığını genel olarak bilmekteyiz. Aynen burada olduğu gibi.

İdiyopatik nonspesifik ishal (Toddler's ishali)

- Nedeni açıklanamayan ishallerdir.
- 1-3 yaşlarında başlar.
- Kronik ishale rağmen çocuklar aktif, sağlıklı ve büyümeleri normaldir. Günde 5-10 kez sulu, yumuşak, mukuslu,

Klinik Bilimler 150. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 174

İrritable bağırsak sendromu

- Süt çocukluğu çağında kronik ishalin en sık rastlanan nedenidir.
- **5 yaş üstünde tanı alırlar.** Günde 4-6 defa bacaklardan akacak kadar sulu, kahverengi ishal yaparlar.
- Sıvı elektrolit kaybı, dehidratasyon ve zayıflama görülmez. Sıklıkla anne, baba veya kardeşte de benzer bulgular vardır.
- **Bazen normal, bazen sert gayta görülür. Büyüme ve gelişme geriliği olmaz.**
- Tanı klinik, öykü ve diğer ishal nedenlerinin ekarte edilmesi ile konur.

İrritable bağırsak sendromu tanı kriterleri

Aşağıdakilerin tümünü içermelidir:

1. Karın ağrısının aşağıdakilerden bir veya daha fazlası ile ilişkili olarak en az 4 gün/ay sürmesi;
   a. Dışkılama ile ilişkili ağrı olması
   b. Dışkı sıklığında değişiklik olması
   c. Dışkının görünümünün değişmesi
2. Kabızlığı olan çocuklarda ağrı, Kabızlık geçse de ağrı geçmez (Kabızlık geçince ağrı geçiyorsa, irritabl bağırsak sendromu değil, fonksiyonel kabızlık düşünülür)
3. Semptomlar başka bir hastalıkla açıklanamaması

- Tedavide azaltılmış sıvı alımı, gastrik boşalımı yavaşlatmak için bol yağ alımı, lifli gıdaların arttırılması, nadiren kolestiramin ve loperamid kullanımı, ailenin aydınlatılması ve beslenmenin düzenlenmesidir.

İnfantın intraktabl ishali

- Üç aylıktan küçük infantlarda 2 haftadan uzun süren ve infeksiyon bulgusu olmayan ishallerdir.
- **İnce bağırsak biyopsisinde villus atrofisi, ve kript hipoplazisi (çölyak hastalığının aksine) vardır.** Villus epitel hücrelerinde fırçamsı kenar kaybolmuştur.
- Laktoz ve protein intoleransı vardır.
- Pepsin ve HCl azalmıştır, sonuçta aşırı bakteri çoğalması olur ve bu da safra asitlerinin dekonjugasyonu sonucu osmotik ishale neden olur.

Konjenital klor diyaresi

Distal ileum ve kolonda **klorür emilimindeki defekt** sonucu gelişir. Otozomal resesif geçişlidir. Ciddi konjenital ishallerin en sık nedenidir. Vakalarda doğumdan hemen sonra başlayan çok sulu ishal ve karın şişliği görülür. Vakalarda **polihidroamniyoz** olması, diyarenin **intrauterin** başladığını gösterir.

- Yenidoğan döneminde ishal başlar, büyüme geriliği vardır.
- Hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi ve hipokloremik alkaloz gelişir.
- Hastalığın ileri döneminde renin-anjiotensin sistemi aktive olur ve sekonder hiperaldosteronizm, **hipokalemik alkaloz** ve daha sonra **nefrokalsinozis** gelişir.

Tedavi, kayıpların karşılanmasıdır. Üst ince bağırsakta klor geçirgenliği devam ettiği için NaCl, KCl verilerek sekonder renal yetmezlik ve büyüme geriliği önlenebilir.

- **Alt GİS kanamanın en sık nedenleri;**
  - **Çocuklarda alt GİS kanamasının en sık nedeni anal fissürdür.**
  - <2 yaşta ağrısız rektal kanamanın en sık nedeni Meckel divertikülüdür.
  - >2 yaşta ağrısız rektal kanamanın en sık nedeni **jüvenil (retansiyon) poliplerdir.**
  - Çocuklarda en sık masif alt GİS kanama nedeni Meckel divertikülüdür.
- Rektal parlak taze kanama (hematokezya), genellikle kanamanın rektum veya kolondan olduğunu düşündürür.
- Gayta etrafında çizgilenme şeklinde taze kan olması, kanamanın, anüs veya rektumdan kaynaklandığını gösterir.

KARIN İÇİNDE SIK GÖRÜLEN KİTLELER

- **Çocuklarda karındaki kitlelerin en sık nedeni organomegalidir. İlk sırada infeksiyona bağlı hepatomegali, ikinci sırada splenomegali vardır.** Üç yaşın altında karaciğer 1 cm kadar palpe edilebilir.
- **Travmalardan en çok etkilenen organ dalaktır.**
- Masif splenomegalinin çocuklarda **en sık nedeni Kala-Azar'dır.**
- Dalağı **en çok büyüten** hemolitik hastalık, herediter sferositozdur.
- Çocuklarda spontan dalak rüptürünün **en sık nedeni,** enfeksiyöz mononükleozistir.
- **Yenidoğanda karındaki kitlelerin çoğu böbrek kökenlidir.**
- Karındaki kitleyi değerlendirmede en kolay yöntem USG'dir.

Batında kalsifikasyonla birlikte olan kitleler

- Wollman hastalığı
- Karaciğer hemanjiyomu
- Mekonyum peritoniti
- Adrenal hamartom
- Nöroblastom
- Teratom

Klinik Bilimler 150. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 127

Fonksiyonel GİS hastalıkları

Klinik Bilimler 150. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 127

- Fonksiyonel ishal
- Fonksiyonel konstipasyon

- Fonksiyonel dispepsi
- Fonksiyonel bulantı/kusma
- Enkoprezis
- Aerofaji
- İrritable bağırsak sendromu
- Abdominal migren
- Siklik kusma sendromu

ÖZEFAGUS HASTALIKLARI

ÖZEFAGUS ATREZİSİ VE TRAKEOÖZEFAGEAL FİSTÜL

- Özefagus atrezisi, **özefagusun en sık görülen anomalisidir** ve **%90'dan fazlası trakeoözefageal fistül (TÖF) ile birliktedir.**
- Kesin nedeni tam olarak bilinmese de ileri anne yaşı, Avrupa kökenli olmak, obesite, düşük sosyoekonomik düzey, sigara kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.
- **Trakeoözefageal fistülü olan hastaların %50'sinde ek anomaliler vardır.**
  - Konjenital kalp hastalıkları (PDA, vasküler ring, aort koarktasyonu en sık görülenler), imperfore anüs, malrotasyon ve duedonal anomaliler görülür.
  - Özefagus atrezisi ve trakeoözefageal fistül, **VATER** veya **VACTERL Sendromu (Vertebral, Anorektal, [Kardiyak], Trakeal, Özefageal, Renal, Radiyal, [Ekstremite]), CHARGE sendromu, Feingold sendromu, anoftalmi-özefagial-genital sendrom** gibi birçok sendrom ve anomali tablosuna eşlik edebilir.

17 Klinik Bilimler 150. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 174

İdiyopatik nonspesifik ishal (Toddler's ishali)

- Nedeni açıklanamayan ishallerdir.
- 1-3 yaşlarında başlar.
- Kronik ishale rağmen çocuklar aktif, sağlıklı ve büyümeleri normaldir. Günde 5-10 kez sulu, yumuşak, mukuslu, sindirilmemiş gıda içeren ishal yaparlar. Birkaç hafta veya yıllarca sürebilir. **Genellikle 4 yaşında düzelir.**
- Hastalar genellikle düzensiz beslenir (yüksek karbonhidrat ve düşük yağ).

İrritable bağırsak sendromu

- Süt çocukluğu çağında kronik ishalin en sık rastlanan nedenidir.
- **5 yaş üstünde tanı alırlar.** Günde 4-6 defa bacaklardan akacak kadar sulu, kahverengi ishal yaparlar.
- Sıvı elektrolit kaybı, dehidratasyon ve zayıflama görülmez. Sıklıkla anne, baba veya kardeşte de benzer bulgular vardır.
- **Bazen normal, bazen sert gayta görülür. Büyüme ve gelişme geriliği olmaz.**
- Tanı klinik, öykü ve diğer ishal nedenlerinin ekarte edilmesi ile konur.

İrritable bağırsak sendromu tanı kriterleri

Aşağıdakilerin tümünü içermelidir:

1. Karın ağrısının aşağıdakilerden bir veya daha fazlası ile ilişkili olarak en az 4 gün/ay sürmesi;
   a. Dışkılama ile ilişkili ağrı olması
   b. Dışkı sıklığında değişiklik olması
   c. Dışkının görünümünün değişmesi
2. Kabızlığı olan çocuklarda ağrı, Kabızlık geçse de ağrı geçmez (Kabızlık geçince ağrı geçiyorsa, irritabl bağırsak sendromu değil, fonksiyonel kabızlık düşünülür)
3. Semptomlar başka bir hastalıkla açıklanamaması

- Tedavide azaltılmış sıvı alımı, gastrik boşalımı yavaşlatmak için bol yağ alımı, lifli gıdaların arttırılması, nadiren kolestiramin ve loperamid kullanımı, ailenin aydınlatılması ve beslenmenin düzenlenmesidir.

İnfantın intraktabl ishali

- Üç aylıktan küçük infantlarda 2 haftadan uzun süren ve infeksiyon bulgusu olmayan ishallerdir.
- **İnce bağırsak biyopsisinde villus atrofisi, ve kript hipoplazisi (çölyak hastalığının aksine) vardır.** Villus epitel hücrelerinde fırçamsı kenar kaybolmuştur.
- Laktoz ve protein intoleransı vardır.
- Pepsin ve HCl azalmıştır, sonuçta aşırı bakteri çoğalması olur ve bu da safra asitlerinin dekonjugasyonu sonucu osmotik ishale neden olur.

Konjenital klor diyaresi

Distal ileum ve kolonda **klorür emilimindeki defekt** sonucu gelişir. Otozomal resesif geçişlidir. Ciddi konjenital ishallerin en sık nedenidir. Vakalarda doğumdan hemen sonra başlayan çok sulu ishal ve karın şişliği görülür. Vakalarda **polihidroamniyoz** olması, diyarenin **intrauterin** başladığını gösterir.

- Yenidoğan döneminde ishal başlar, büyüme geriliği vardır.
- Hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi ve hipokloremik alkaloz gelişir.
- Hastalığın ileri döneminde renin-anjiotensin sistemi aktive olur ve sekonder hiperaldosteronizm, **hipokalemik alkaloz** ve daha sonra **nefrokalsinozis** gelişir.

Tedavi, kayıpların karşılanmasıdır. Üst ince bağırsakta klor geçirgenliği devam ettiği için NaCl, KCl verilerek sekonder renal yetmezlik ve büyüme geriliği önlenebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151. On altı aylık erkek hasta 2 gündür devam eden ateş, günde birkaç kes kusma ve sulu-kansız dışkılama şikâyetleriyle çocuk acil polikliniğine getiriliyor. Fizik muayenede ileri derecede kaşektik ve huzursuz olduğu tespit ediliyor. Deri altı yağ ve kas dokusunun yaygın olarak kaybının yanında deri turgorunun da azaldığı, göz kürelerinin çökük ve mukozaların kuru olduğu saptanıyor. Vücut sıcaklığı 35,4 °C ölçülüp yaşına göre hafif taşikardik ve takipneik olarak değerlendirilen hastanın orta kol çevresi 109 mm olarak ölçülüyor. Laboratuvar incelemesinde glukoz 50 mg/dL, sodyum 160 mEq/L, potasyum 2,1 mEq/L saptanıyor.
Yukarıda klinik tablosu verilen hastanın <u>ilk</u> basamak tedavisi için aşağıdaki yaklaşımlardan hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Dehidratasyonun tedavi edilmesi
B) Antibiyotik başlanması
C) Hipogliseminin ve hipoterminin önlenmesi/varsa tedavi edilmesi
D) Elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi
E) Büyümeyi yakalaması için yüksek kalori ve proteinli beslenmeye başlanması

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.)

Malnutriyon tedavisinde stabilizasyon ve rehabilitasyon adında iki aşama vardır. Acil tedavi stabilizasyon aşamasının bir parçasıdır. Bu fazlar kabaca 10 adımdan oluşmaktadır. Bu çocuklarda yapılabilecek **2 önemli hata, ödemin diüretiklerle tedavisi ve erken fazda yüksek proteinli diyet** uygulanmasıdır.

Klinik Bilimler 151. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 110

- ✓ Çok yüksek kalorili olmayan (100 ml'de 75 kalori, 0.9 gram protein) sık ve az miktarda enteral beslenme yapılır (Parenteral yoldan kaçınılır, ağızdan veya orogastrik yolla verilir), elektrolit (Potasyum, magnezyum) ve mikronutrient (folik asit, multivitamin, çinko, bakır, vitamin A) desteği verilir, ödem tedavisi uygulanır.
- ✓ Dolaşım yetmezliğinde (Şok) gelen vakalarda acil tedavi kısmında da yazıldığı gibi IV sıvı verilmesi gerekirken şok bulgusu olmayan vakalarda verilecek sıvılar daha düşük volümde ve oral olmalıdır. Çünkü malnutrisyon kalp kasını da etkilemiştir ve ani sıvı değişiklikleri kalp yetmezliğine ve ani ölüme neden olabilmektedir. Malnutrisyondaki rehidratasyon tedavisinde kullanılacak ReSoMal (**Re**hydration **So**lution used in severe **Ma**lnutrition) adı verilen özel solüsyonlar bulunmaktadır.
- ✓ **Enfeksiyon** önlemek/tedavi etmek için eğer herhangi bir komplikasyon yoksa amoksisilin, komplikasyon varsa (şok, hipoglisemi, hipotermi, cilt lezyonları, solunum veya üriner enfeksiyonlar, letarji, hasta-halsiz görünüm) ampisilin ve gentamisin tedavisi uygulanır. Çocuk >6 ay ve aşılanmamışsa **kızamık aşısının** yapılması önerilir.

- **Rehabilitasyon fazının amacı ise, zayıflamış dokuların restorasyonudur (catch-up).** Kilo alımını hedeflemeden önce dokuların yenilenmesi gerekmektedir.
- **Rehabilitasyon fazında;**
  - ✓ Ödemin azalması ve iştahın geri dönmesi bu faza girildiğinin en önemli sinyalleridir.
  - ✓ **Daha yüksek kalori ve protein** verilir (100 ml'de 100 kalori ve 3 gram protein). Esas tedavi, biyolojik değeri yüksek, proteinden zengin, yeterli kalori ve tüm esansiyel elemanları içeren diyet verilmesi yoluyla olur. Rehabilitasyon fazından sonra 150-220 kcal/kg/gün ve 4-6 gram/kg/gün protein verilir.
  - ✓ **Bu dönemde tedaviye demir (3 mg/kg/gün) eklenmelidir.**
- Dışkıda redüktan madde varsa, disakkaridaz eksikliği vardır ve laktoz içeriği düşük olan yoğurt veya süt formülleri tercih edilir.
- Çok hızlı bir şekilde kilo alımını amaçlayan tedavi yaklaşımı, fatal olabilen **"refeeding sendromuna"** yol açabilir.
- **Refeeding sendromu;**
  - ✓ Uzun süren açlık veya yetersiz beslenmenin ardından hastanın agresif olarak yeniden beslenmesinin(genellikle karbonhidratlar) bir sonucu olarak ortaya çıkar.
  - ✓ Yeniden beslenmenin neden olduğu insülin artışına yanıt olarak hızlı elektrolit ve metabolik bozuklukların eşlik ettiği, hayatı tehdit eden bir sendromdur.
  - ✓ Aşırı kalorinin hızlı bir şekilde vücuda girmesi tüm hücrelerde aynı anda enerji üretimine neden olur. Enerji üretimi sırasında (yani ATP üretimi) tüm hücreler plazmadan fosfat çeker. Ağır hipofosfatemi meydana gelir ve ölüme neden olabilir. Refeeding sendromu riski, beslenmenin başlamasından sonraki ilk 7 gün içinde en yüksektir ve en belirgin özelliği serum fosfat düzeyinin düşmesidir(<3,0 ng/dL). Hipofosfatemi nedeniyle hipotansiyon, azalmış atım hacmi, diyafram kontraktilitesinin bozulması, dispne, solunum yetmezliği, lökosit fonksiyon bozukluğu, hemoliz, trombositopeni, parestezi, güçsüzlük, nöbet, bilinç değişiklikleri ve ölüm görülebilir. Bu nedenle malnutrisyonlu çocukların beslenmesi sırasında fosfat seviyesi yakından izlenmelidir ve düşüklük saptanması durumunda desteklenmelidir.
  - ✓ Bunun yanında hücre kullanımı hipokalemi ve hipomagnezemiye neden olur.
  - ✓ Ayrıca refeeding sırasında laktik asidoz, ensefalopati meydana gelirse akla tiamin eksikliği gelmelidir. Tiamin eksikliği ani ölüme de neden olabilir.
  - ✓ Refeeding sendromunda hiperglisemi de ortaya çıkabilir ve hiperglisemiye bağlı hipotansiyon, ketoasidoz, koma ortaya çıkabilir.

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…
Protein verilmemesi gerektiğini de vurgulamışız

Malnutriyon tedavisinde stabilizasyon ve rehabilitasyon adında iki aşama vardır. Acil tedavi stabilizasyon aşamasının

Klinik Bilimler 151. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 110

- **Stabilizasyon fazında amaç,** hücresel fonksiyonların, sıvı-elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi, homeostazisin sağlanması ve hipoglisemi, hipotermi ve enfeksiyon triadına bağlı ölümün önlenmesidir.
- **Stabilizasyon fazında;**
  - ✓ Çok yüksek kalorili olmayan (100 ml'de 75 kalori, 0.9 gram protein) sık ve az miktarda enteral beslenme yapılır (Parenteral yoldan kaçınılır, ağızdan veya orogastrik yolla verilir), elektrolit (Potasyum, magnezyum) ve mikronutrient (folik asit, multivitamin, çinko, bakır, vitamin A) desteği verilir, ödem tedavisi uygulanır.
  - ✓ Dolaşım yetmezliğinde (Şok) gelen vakalarda acil tedavi kısmında da yazıldığı gibi IV sıvı verilmesi gerekirken şok bulgusu olmayan vakalarda verilecek sıvılar daha düşük volümde ve oral olmalıdır. Çünkü malnutrisyon kalp kasını da etkilemiştir ve ani sıvı değişiklikleri kalp yetmezliğine ve ani ölüme neden olabilmektedir. Malnutrisyondaki rehidratasyon tedavisinde kullanılacak ReSoMal (**Re**hydration **So**lution used in severe **Ma**lnutrition) adı verilen özel solüsyonlar bulunmaktadır.
  - ✓ **Enfeksiyon** önlemek/tedavi etmek için eğer herhangi bir komplikasyon yoksa amoksisilin, komplikasyon varsa (şok, hipoglisemi, hipotermi, cilt lezyonları, solunum veya üriner enfeksiyonlar, letarji, hasta-halsiz görünüm) ampisilin ve gentamisin tedavisi uygulanır. Çocuk >6 ay ve aşılanmamışsa **kızamık aşısının** yapılması önerilir.
- **Rehabilitasyon fazının amacı ise, zayıflamış dokuların restorasyonudur (catch-up).** Kilo alımını hedeflemeden önce dokuların yenilenmesi gerekmektedir.
- **Rehabilitasyon fazında;**
  - ✓ Ödemin azalması ve iştahın geri dönmesi bu faza girildiğinin en önemli sinyalleridir.
  - ✓ **Daha yüksek kalori ve protein** verilir (100 ml'de 100 kalori ve 3 gram protein). Esas tedavi, biyolojik değeri yüksek, proteinden zengin, yeterli kalori ve tüm esansiyel elemanları içeren diyet verilmesi yoluyla olur. Rehabilitasyon fazından sonra 150-220 kcal/kg/gün ve 4-6 gram/kg/gün protein verilir.
  - ✓ **Bu dönemde tedaviye demir (3 mg/kg/gün) eklenmelidir.**
- Dışkıda redüktan madde varsa, disakkaridaz eksikliği vardır ve laktoz içeriği düşük olan yoğurt veya süt formülleri tercih edilir.
- Çok hızlı bir şekilde kilo alımını amaçlayan tedavi yaklaşımı, fatal olabilen **"refeeding sendromuna"** yol açabilir.
- **Refeeding sendromu;**
  - ✓ Uzun süren açlık veya yetersiz beslenmenin ardından hastanın agresif olarak yeniden beslenmesinin(genellikle karbonhidratlar) bir sonucu olarak ortaya çıkar.
  - ✓ Yeniden beslenmenin neden olduğu insülin artışına yanıt olarak hızlı elektrolit ve metabolik bozuklukların eşlik ettiği, hayatı tehdit eden bir sendromdur.
  - ✓ Aşırı kalorinin hızlı bir şekilde vücuda girmesi tüm hücrelerde aynı anda enerji üretimine neden olur. Enerji üretimi sırasında (yani ATP üretimi) tüm hücreler plazmadan fosfat çeker. Ağır hipofosfatemi meydana gelir ve ölüme neden olabilir. Refeeding sendromu riski, beslenmenin başlamasından sonraki ilk 7 gün içinde en yüksektir ve en belirgin özelliği serum fosfat düzeyinin düşmesidir(<3,0 ng/dL). Hipofosfatemi nedeniyle hipotansiyon, azalmış atım hacmi, diyafram kontraktilitesinin bozulması, dispne, solunum yetmezliği, lökosit fonksiyon bozukluğu, hemoliz, trombositopeni, parestezi, güçsüzlük, nöbet, bilinç değişiklikleri ve ölüm görülebilir. Bu nedenle malnutrisyonlu çocukların beslenmesi sırasında fosfat seviyesi yakından izlenmelidir ve düşüklük saptanması durumunda desteklenmelidir.
  - ✓ Bunun yanında hücre kullanımı hipokalemi ve hipomagnezemiye neden olur.
  - ✓ Ayrıca refeeding sırasında laktik asidoz, ensefalopati meydana gelirse akla tiamin eksikliği gelmelidir. Tiamin eksikliği ani ölüme de neden olabilir.
  - ✓ Refeeding sendromunda hiperglisemi de ortaya çıkabilir ve hiperglisemiye bağlı hipotansiyon, ketoasidoz, koma ortaya çıkabilir.

Referansımız **yanlış şıkları eletmekle** kalmıyor, doğru şeçeneği de **nokta atış** gösteriyor.

Klinik Bilimler 151. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 111

Çocukluk çağında ciddi malnutrisyonda 10 basamaklı tedavi planı

	Stabilizasyon		Rehabilitasyon
	1-2. gün	3-7. gün	2-6. hafta
Hipoglisemiyi önle/tedavi et	→		
Hipotermiyi önle/tedavi et	→		
Dehidratasyonu önle/tedavi et	→		
Enfeksiyonu tedavi et	→	→	
Kaybedilen kiloyu yerine koy (catch-up)		→	→
Sevgi, ilgi ve alaka göster, oyun oynat	→	→	→
Taburculuk ve takip için hazırlan		→	→
Mikronutrient eksikliklerini düzelt	Demir yok →		Demir ekle →

Klinik Bilimler 151. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 111

Protein-Enerji Malnutrisyonunda en sık ölüm nedenleri

- Elektrolit dengesizliği ile birlikte ağır dehidratasyon,
- Kalp yetmezliği,
- Enfeksiyondur.

Malnütrisyonda endokrinolojik değişiklikler

- GH, ACTH, kortizol yüksek, IGF, insülin, gonadotropinler ve T3 düşüktür.
- Malnutrisyonda lenfoid dokular (Timus, tonsil ve dalak) atrofiye uğramıştır, T hücreleri azalmış, C3 d üşük olabilir.
- Uygunsuz ADH nedeni ile su tutulumu olur, dilüsyonel hiponatremi vardır.
- Hiperaldosteronizm nedeni ile potasyum atılımı artmıştır.

OBESİTE

- Erişkinlerde BMİ'in ≥30 olması "obesite" , 25-30 arasında olması ise "aşırı kilolu" tanısı koydurur.
- Çocuklarda ise direkt olarak BMİ değil, persentilleri kullanılır. **2 yaşın üzerindeki çocuklarda BMİ persentilinin ≥95 olması "obesite", 85-95 arasında olması ise "aşırı kilolu" tanısı koydurur.**
- En basit tanımla obesite, alınan kalori ile harcanan enerji arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar.
- **Kişisel adiposite,** genetik olarak belirlenmiş vücut özellikleri, iştah, nutrisyonel alım miktarı, fiziksel aktivite ve harcanan enerjinin kompleks ilişkisi sonucu ortaya çıkar. **Parental obesite, çocuklarda obesite için önemli bir risk faktörüdür. Prekonsepsiyonel ağırlık, gestasyonel kilo alım miktarı, yüksek doğum ağırlığı ve annenin sigara içmesi de** daha sonraki dönemde obesite gelişimi ile ilişkilidir.
- **Paradoksik olarak, intrauterin gelişme geriliği ve erken catch-up (hızlı kilo alımı), santral adiposite ve erişkin dönemde kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli risk oluşturur. Anne sütü ile beslenme ise, obesite gelişiminden koruyucu bir faktördür.**
- Adipositeyi etkileyen çevresel faktörler ise, ulaşılabilen gıdanın miktarı, gıda tipi ve alım miktarındaki tercihler, fiziksel aktivitenin düzeyi ve aktivite tipindeki tercihlerdir.
- Günümüzde hazır gıda ve fast-food alışkanlığı, obesite için önemli bir risk oluşturur. Bu gıdalar genellikle yüksek kalori içeren basit karbonhidratlar ve yağ içerir. Yüksek kalorili içecekler, enerji içecekleri de obesite riskini artırır. Yüksek miktarda fruktoz içeren mısır şurubu ile tatlandırılmış yiyecek ve içecekler de önemli çevresel faktörlerdendir.
- Çalışma ortamları ve şartlarının daha sedanter ve fizik aktiviteyi kısıtlayıcı olması da obesite riskini artırır. Çocukların uzun süre ders çalışması, okulda eğitim için daha uzun süre geçirip, daha az fiziksel aktivite göstermeleri de, obesite gelişimine katkıda bulunur. Uzun çalışma zamanı ve uyku süresinin azalması da önemli çevresel faktörlerdendir.

- **Periferik parenteral beslenme**
  - ✓ Ozmolaritesi azaltılan beslenme sıvılarının periferik venler yoluyla verilmesidir.
  - ✓ Santral yolu kullanmak mümkün olmadığında / destek beslenme tedavisi gerektiğinde uygulanır.
  - ✓ Periferik parenteral yol tipik olarak kısa süreli (< 2 hafta) olarak kullanılır.

Total Parenteral Beslenmenin Kontraendikasyonları

- ✓ Gastrointestinal sistemden beslemenin mümkün olduğu hastalar
- ✓ Beslenme durumu iyi olan, parenteral beslenmenin kısa süreceği hastalar
- ✓ Hemodinamik açıdan stabil olmayan veya ciddi metabolik bozuklukları olan hastalar (ciddi hiperglisemi, azotemi, ensefalopati, hiperozmolalite ve sıvı elektrolit bozuklukları)
- ✓ Deserebre hastalar
- ✓ Hastanın tedavisi için spesifik bir hedefin olmadığı ya da ölümün geciktirilemediği yaşam beklentisi olmayan hastalar

Total Parenteral Beslenmenin Komplikasyonları

Teknik Komplikasyonlar (girişim ilişkili)
- ✓ Pnömotoraks, hemotoraks, hidrotoraks
- ✓ Subklavian arter yaralanması
- ✓ Duktus torasikus yaralanması
- ✓ Kardiyak aritmiler
- ✓ Hava embolisi
- ✓ Brakiyal pleksus yaralanması
- ✓ Kalp perforasyonu
- ✓ Tamponad
- ✓ Kateter sepsisi
- ✓ Venöz tromboz

Metabolik Komplikasyonlar
- ✓ Elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi)
- ✓ Eser element ve vitamin eksiklikleri (çinko, krom, bakır)
- ✓ Esansiyel yağ asidi eksikliği
- ✓ Hipo-hiperglisemi
- ✓ Hiperosmolar nonketotik koma
- ✓ Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma
- ✓ Karbondioksit retansiyonu, solunum yetmezliği
- ✓ Metabolik kemik hastalığı
- ✓ Refeeding sendromu

- **Sepsis**
  - ✓ Uzun dönem TPN'nin en sık ve ciddi komplikasyonu kateter sepsisidir.
  - ✓ Enfeksiyon riski en yüksek kateterizasyon **femoral kateterizasyon**dur.
  - ✓ Parenteral beslenme desteği alan hastalarda potansiyel olarak **en öldürücü** komplikasyon kateter sepsisidir.
  - ✓ Sepsisin en erken bulgularından biri ani gelişen **glukoz intoleransı ± ateş**tir.

Klinik Bilimler 151. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 133

- **Refeeding sendromu**
  - ✓ Hem enteral hem de parenteral beslenme desteği ile görülebilir.
  - ✓ Ciddi malnütrisyonu olan hastalarda **hızlı ve fazla** beslenme desteği başlandığında ortaya çıkar.
  - ✓ Tipik risk grubu özellikle açlık, alkolizm, gecikmiş beslenme desteği, anoreksia nervoza ve morbid obezite sonrası masif kilo kaybı olan hastalardır.
  - ✓ Bu hastalarda hızlı ve fazla beslenmenin başlaması ile metabolizma yağ yıkımından karbohidrata döner. Metabolizmanın karbohidrata dönmesi **insülin salgısını** artırır.
  - ✓ Hücre içine **elektrolit girişi**, özellikle fosfat, magnezyum, potasyum ve kalsiyum girişi artar. Buna bağlı olarak bu elektrolitlerin plazma düzeyleri ciddi anlamda düşebilir.
  - ✓ Elektrolit anomalilerine bağlı olarak kardiyak aritmiler, solunum yetmezliği, bilinç bulanıklığı ve ölüm gelişebilir.
  - ✓ Refeeding sendromunun önlenmesi için; nütrisyonel desteğe başlamadan önce elektrolit ve sıvı eksiklikleri düzeltilmelidir. Beslenmenin ilk haftasında enerji alımı düşük tutulmalı (planlanan enerjinin %25-50 si, yaklaşık 500-1000 kcal/gün veya 10-15 kcal/kg/gün) ve hedefe ulaşıncaya dek günlük %20 gibi arttırılmalıdır.
  - ✓ Replasman öncesinde tiyamin verilmesi de önerilmektedir.

Malnutrisyonu olan bir hasta hızlı ve masif bir şekilde beslenmemelidir. Aksi halde refeeding sendromu gelişir

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 152

152. On dört yaşındaki erkek hasta makroskobik hematüri ve yan ağrısı nedeniyle çocuk nefrolojik polikliniğine getiriliyor. Aile öyküsünde babasının böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olduğu öğreniliyor. Fizik muayenesinde kan basıncı 135/85 mmHg saptanıyor. Laboratuvar incelemesinde serum kreatinini 0,8 mg/dL ve tam idrar tahlilinde her alanda 20-30 eritrosit bulunuyor. Abdominal ultrasonografisinde bilateral böbrek boyutları hafif artmış, sol böbrek pelvisinde 4 mm çapında taş ile uyumlu görünüm, her iki böbrekte en büyüğünün çapı 15 mm olmak üzere 2-3 adet kist, pankreasta 3 mm çaplı bir adet kist ve dalakta 6 mm çaplı bir kist görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Oksalozis
B) Polikistik böbrek hastalığı
C) Nefronofitizis
D) Medüller sünger böbrek hastalığı
E) Bardet-Bidel 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.)

KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

OTOZOMAL RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALĞI

- Aile öyküsü yoktur. Anne-baba etkilenmemiştir.
- Otozomal resesif geçiş gösterir.
- Fibrosistini kodlayan PKHD1 (polycystic kidney and hepatic disease 1) genindeki mutasyonlar sonucu gelişir.
- Yenidoğanda bilateral kitle farkedilir. Oligohidramnioz, pulmoner hipoplazi, solunum sıkıntısı ve spontan pnömotoraksa yol açabilir. Birkaç hafta içinde hipertansiyon gelişir.
- Hepatosplenomegali, bakteriyel kolanjit, portal hipertansiyon sıktır (**konjenital hepatik fibrozis** benzeri bulgular).
- Neonatal başlangıçlı hastaların %50'sinde hayatın ilk on yılında böbrek yetmezliği gelişir.
- **Ultrasonografi: Yaş ilerledikçe böbrek boyutları azalır**. Bilateral büyük, diffüz ekojenik ve kortikomedüller diferansiyasyon kaybı olan böbrekler, mikrokistler ve bazen makrokistler (>2 cm) görülür.
- **İntravenöz piyelografi:** Fonksiyonu azalmış, büyük böbrekler, tübüler çizgilenmeler

Klinik Bilimler 152. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 583

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

- **En sık rastlanan kalıtsal böbrek hastalığıdır (1/400-1/1000 insidans).**
- Aile öyküsü vardır. Anne-babadan biri etkilenmiştir.
- Otozomal dominant geçiş gösterir. %85: 16. kromozomun kısa kolundaki Polisistini kodlayan PKD1 genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. %15: 4. kromozomun uzun kolundaki Polisistin2'yi kodlayan PKD2 gnindeki mutasyonlar sonucu gelişir.
- Çocuklarda, nadiren bulgu verir. Genelde 20-30 yaş arası başlangıç gösterir.
- Nadiren unilateral tutulum da görülebilir.
- Erişkinlerde **hipertansiyon,** bilateral ağrı, kitle ve hematüri görülür. İntrakraniyal Berry anevrizması, mitral kapak prolapsusu gözlenebilir.
- **Ultrasonografi: Yaş ilerledikçe böbrekler büyür.** Makrokistler içeren büyük böbrekler ve ekstrarenal kistler (karaciğer, dalak, pankreas, over) vardır.
- **İntravenöz piyelografi:** Büyük böbrekler, makrokistler etrafında kalikslerde eğilme görülür.
- **Histopatoloji:** Tüm nefron segmentlerinde glomerüler ve tübüler kistler vardır. Karaciğer normaldir.

NEFRONOFTİZİS

- Otozomal resesif geçişli, çocukluk ve adolesan çağda kronik böbrek yetmezliği yapan; **kortikomedüller bileşkede kistler**, tübüler atrofi, renal fibrozis ile seyreden bir hastalıktır.
- **Eritropoietin** eksikliğine bağlı anemi, tuz kaybı ve idrarın konsantre edilememesine bağlı **poliüri** ve **gelişme geriliği** başlıca bulgulardır.
- Nefronoftizis Joubert sendromu (serebellar ataksi), Senior Loken sendromu (retinal dejenerasyon) gibi bazı sendromlara eşlik edebilir.

** Yenidoğanda en sık abdominal kitle nedeni multikistik displastik böbrektir. Diğer nedenler; infantil polikistik böbrek, Wilms tümörü, hidronefroz ve renal ven trombozudur.

İLGİLİ NOTLAR

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

BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

- Yetişkinlerde **en sık** görülen **herediter böbrek hastalığıdır.**
- **PKD-1** (en sık) veya **PKD-2** genlerindeki mutasyona bağlı gelişir (polisistin-1, polisistin-2 proteinleri).
- **Renal bulgular**
  - ✓ Genelde 30-40 yaşlarından sonra belirti verir, ileri yaşlarda %60 böbrek yetmezliği gelişir.
  - ✓ **Ağrı** ve **hematüri** en sık semptomlardır.
  - ✓ Kist enfeksiyonu ve piyelonefrit en sık enfeksiyonlardır. Kist içine kanama olabilir.
  - ✓ Renin yüksekliğine bağlı **hipertansiyon** sık görülür (tanı anında %70).
  - ✓ **EPO** salgılaması görece korunduğu için anemi diğer böbrek hastalıklarında görülenden daha az ve hafiftir. Bazı hastalarda **polisitemi** görülebilir.
  - ✓ Bu hastalarda en sık görülen böbrek taşı **ürik asit taşları**dır.

  Bu hastalarda RCC gelişiminde, genel popülasyona göre **belirgin bir risk artışı yoktur (KBH gelişimi hariç).**

- **Ekstrarenal bulgular**
  - ✓ **Karaciğerde basit kistler** (En sık böbrek dışı bulgu)
  - ✓ Mitral valv prolapsusu
  - ✓ İntrakraniyal anevrizma (Berry anevrizmaları)
  - ✓ Kolonda divertikülozis
  - ✓ İnguinal herni

  Bu hastalarda en önemli mortalite nedeni **kardiyovasküler komplikasyonlar**dır.

- **Tanı**
  - ✓ **Ultrasonografi** ile konur.
  - ✓ Daha erken yaşlarda tanı gerekirse **MR** ya da **genetik test** kullanılabilir.
  - ✓ Ailede anevrizma rüptürü öyküsü ya da şiddetli baş ağrısı ve nörolojik semptomları olan hastalarda **anjiyografi** ile serebral anevrizma taraması yapılmalıdır.

Klinik Bilimler 152. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 118

Medüller Kistik Böbrek (Otozomal Dominant Tübülointerstisyel Böbrek Hastalığı)

- Kistler medüllada yer alır.
- Poliüri ve idrarla sodyum kaybı vardır (tuz kaybettiren nefropati).
- Böbrekler normalden **küçüktür, interstisyel fibrozla birlikte atrofi olur.**
- **Retinitis pigmentoza** ile birliktelik olabilir.
- Hiperürisemi ve gut atakları eşlik edebilir.
- Genelde 40'lı yaşlar civarında KBH gelişir.

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.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153. Yedi aylık kız hasta 3 gündür devam eden ateş, kusma ve huzursuzluk nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden öksürük, burun akıntısı, ishal ya da kabızlık şikâyeti olmadığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 39,3 °C ölçülüyor, fontaneli normal bombelikte olan hastada ateş odağını açıklayacak bir bulgu tespit edilemiyor. Laboratuvar incelemesinde lökositoz ve CRP yüksekliği olan hastanın tam idrar tetkikinde 50-60 lökosit, lökosit silendirleri, 7-8 eritrosit ve 1+ protein tespit ediliyor.

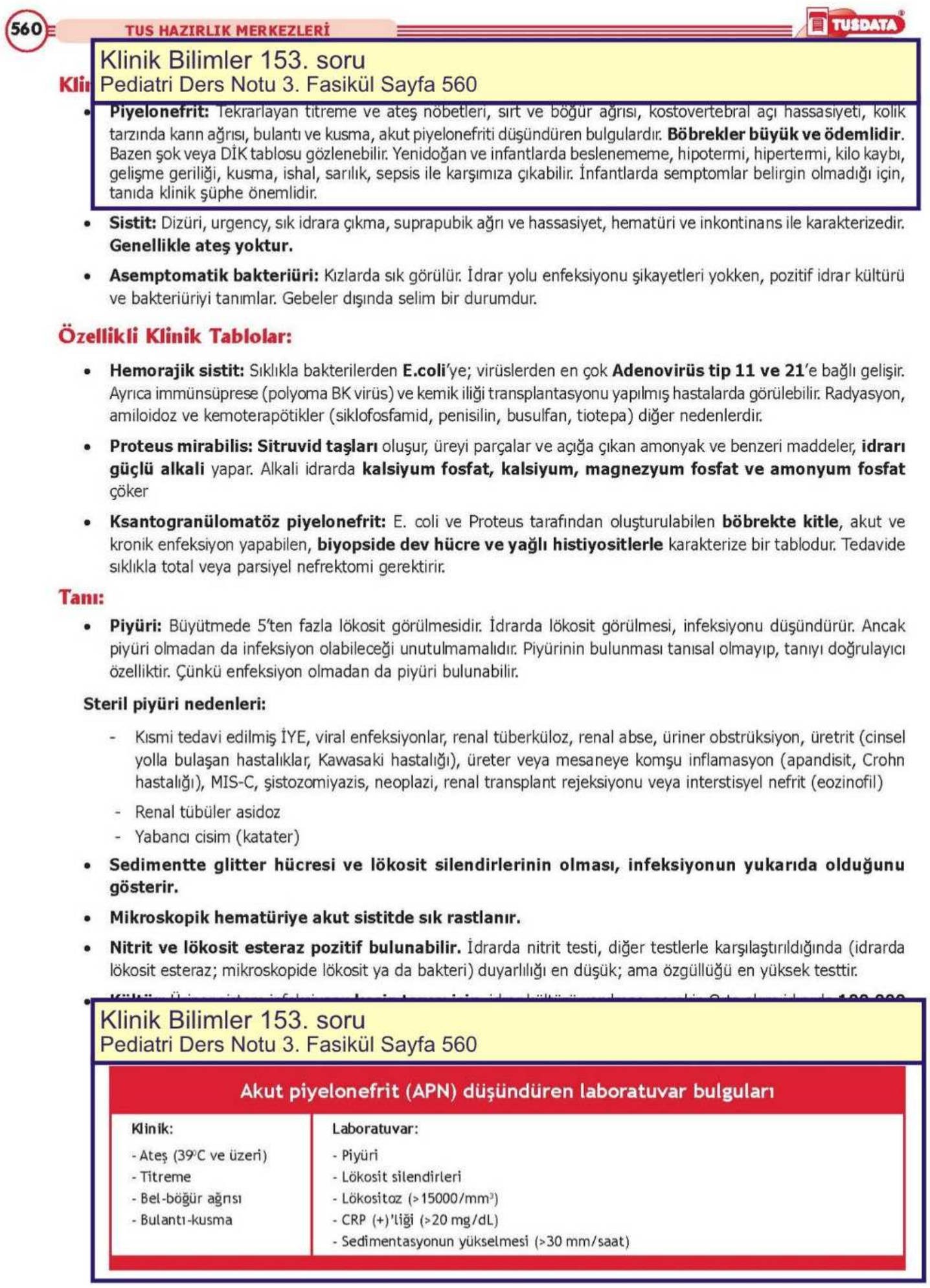
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Akut sistit
B) Akut piyelonefrit
C) Akut poststreptokoksik glomerülonefrit
D) Membranoproliferatif glomerülonefrit
E) Akut gastroenterit

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.)


560 TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ TUSDATA

Klinik Bilimler 153. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 560

Kli

- **Piyelonefrit:** Tekrarlayan titreme ve ateş nöbetleri, sırt ve böğür ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti, kolik tarzında karın ağrısı, bulantı ve kusma, akut piyelonefriti düşündüren bulgulardır. **Böbrekler büyük ve ödemlidir.** Bazen şok veya DİK tablosu gözlenebilir. Yenidoğan ve infantlarda beslenememe, hipotermi, hipertermi, kilo kaybı, gelişme geriliği, kusma, ishal, sarılık, sepsis ile karşımıza çıkabilir. İnfantlarda semptomlar belirgin olmadığı için, tanıda klinik şüphe önemlidir.
- **Sistit:** Dizüri, urgency, sık idrara çıkma, suprapubik ağrı ve hassasiyet, hematüri ve inkontinans ile karakterizedir. **Genellikle ateş yoktur.**
- **Asemptomatik bakteriüri:** Kızlarda sık görülür. İdrar yolu enfeksiyonu şikayetleri yokken, pozitif idrar kültürü ve bakteriüriyi tanımlar. Gebeler dışında selim bir durumdur.

Özellikli Klinik Tablolar:

- **Hemorajik sistit:** Sıklıkla bakterilerden **E.coli**'ye; virüslerden en çok **Adenovirüs tip 11 ve 21**'e bağlı gelişir. Ayrıca immünsüprese (polyoma BK virüs) ve kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalarda görülebilir. Radyasyon, amiloidoz ve kemoterapötikler (siklofosfamid, penisilin, busulfan, tiotepa) diğer nedenlerdir.
- **Proteus mirabilis: Sitruvid taşları** oluşur, üreyi parçalar ve açığa çıkan amonyak ve benzeri maddeler, **idrarı güçlü alkali** yapar. Alkali idrarda **kalsiyum fosfat, kalsiyum, magnezyum fosfat ve amonyum fosfat** çöker
- **Ksantogranülomatöz piyelonefrit:** E. coli ve Proteus tarafından oluşturulabilen **böbrekte kitle**, akut ve kronik enfeksiyon yapabilen, **biyopside dev hücre ve yağlı histiyositlerle** karakterize bir tablodur. Tedavide sıklıkla total veya parsiyel nefrektomi gerektirir.

Tanı:

- **Piyüri:** Büyütmede 5'ten fazla lökosit görülmesidir. İdrarda lökosit görülmesi, infeksiyonu düşündürür. Ancak piyüri olmadan da infeksiyon olabileceği unutulmamalıdır. Piyürinin bulunması tanısal olmayıp, tanıyı doğrulayıcı özelliktir. Çünkü enfeksiyon olmadan da piyüri bulunabilir.

Steril piyüri nedenleri:

- Kısmi tedavi edilmiş İYE, viral enfeksiyonlar, renal tüberküloz, renal abse, üriner obstrüksiyon, üretrit (cinsel yolla bulaşan hastalıklar, Kawasaki hastalığı), üreter veya mesaneye komşu inflamasyon (apandisit, Crohn hastalığı), MIS-C, şistozomiyazis, neoplazi, renal transplant rejeksiyonu veya interstisyel nefrit (eozinofil)
- Renal tübüler asidoz
- Yabancı cisim (katater)

- **Sedimentte glitter hücresi ve lökosit silendirlerinin olması, infeksiyonun yukarıda olduğunu gösterir.**
- **Mikroskopik hematüriye akut sistitde sık rastlanır.**
- **Nitrit ve lökosit esteraz pozitif bulunabilir.** İdrarda nitrit testi, diğer testlerle karşılaştırıldığında (idrarda lökosit esteraz; mikroskopide lökosit ya da bakteri) duyarlılığı en düşük; ama özgüllüğü en yüksek testtir.

Klinik Bilimler 153. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 560

Akut piyelonefrit (APN) düşündüren laboratuvar bulguları

Klinik:	Laboratuvar:
- Ateş (39°C ve üzeri)	- Piyüri
- Titreme	- Lökosit silendirleri
- Bel-böğür ağrısı	- Lökositoz (>15000/mm³)
- Bulantı-kusma	- CRP (+)'liği (>20 mg/dL)
	- Sedimentasyonun yükselmesi (>30 mm/saat)

İLGİLİ NOTLAR

Referans budur.. Biz susalım. Notumuz konuşsun

Diyabet non-nefrotik proteinüri, nefrotik sendrom (membranöz glomerülonefrit), hyalen arteriyoskleroz, papiller nekroz ve pyelonefrit yapar.

- **Amiloidoz:**
- **Fibriler glomerulonefrit:**
  - Mezangium ve glomerüler kapiller duvarda **amilode benzeyen madde birikimi** ile karakterizedir. **Ancak bu madde Kongo Kırmızısı ile boyanmaz.**
  - Işık mikroskobisinde membranoproliferatif veya mezangioproliferatif patern izlenir.
  - İmmünfloresan mikroskobide IgG (Özellikle IgG4), C3, Igκ ve Igλ hafif zincirleri saptanır. DNAJB9 fibriler glomerülonefrit için oldukça sensitif ve spesifik bir immün boyamadır.
  - Klinik olarak nefrotik sendrom, hematüri ve progresif böbrek yetmezliği görülür. Transplante edilen böbrekte tekrarlar. Patogenez bilinmemektedir.
- **Diğer sistemik glomerülonefritler:**
  - Goodpasture sendromu, mikroskopik poliarteritis, Wegener granülomatozisi, esansiyel mikst kriyoglobülinemi, plazma hücre diskrazileri glomerüler lezyonlar ile bir aradadır.

TÜBÜL VE İNTERSTİSYUMU ETKİLEYEN HASTALIKLAR

- Tübüler hasarların çoğu interstisyumu da ilgilendirir. **İki başlık halinde inceleyebiliriz:**
  - Tübül ve interstisyumun inflamatuvar tutulumu
  - İskemik ya da toksik tübüler hasar akut tübüler nekroz ve akut renal yetmezlik (ARY).

TÜBÜLOİNTERSTİSYEL NEFRİTLER (TIN)

- **Tübül** ve **interstisyumu etkileyen** inflamatuvar hastalıklardır. Glomerüller ancak geç dönemde etkilenir.

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 241

Akut Pyelonefrit (APN)

- 1 yaşından sonra 40 yaşa kadar enfeksiyon **kadınlarda** daha sık görülürken, artan yaşlarda prostat hipertrofisine bağlı olarak **erkeklerde** daha sık görülür.
- Akut pyelonefritte **en sık etken E.coli'dir** ve **en sık asenden** yolla gelir. Bunu Proteus, Klebsiella, Enterobacter izler. İmmün sistemi baskılanmış olanlarda polyomavirüs, CMV ve adenovirüs etken olarak akılda tutulmalıdır.
- **Çoğu bireyde etkenin kaynağı hastanın kendi fekal florasıdır.**

Akut Pyelonefrite Predispozan Faktörler

- Üriner tıkanma
- İdrar yoluna instrümental girişim
- Vesikoüreteral reflü
- Diabetes mellitus
- Gebelik
- Eski böbrek lezyonu varlığı
- İmmunsüpresyon ve yetmezlik

- Bakteri sıklıkla **asendan yolla** gelir. **Hematojen yayılım** az görülse de **enfektif endokardit** ve **sepsiste** sıklığı artar.
- Akut pyelonefritte **glomerüller enfeksiyona dirençlidir**. Sadece mantar enfeksiyonu ve şiddetli nekroz ortaya çıkarsa glomerüller tutulur.
- **Papiller nekroz, pyonefroz** (komplet obstrüksiyon oluşursa meydana gelir) ve **perinefritik apse** komplikasyon olarak gelişebilir.
- **İdrarda lökosit (özellikle nötrofil) silendirleri** akut pyelonefrit için tipiktir.
- Renal transplantasyon sonrası pyelonefritte viral ajan olarak **polyomavirüs** akla gelmelidir. Intranükleer inklüzyonlara neden olur **(Polyomavirüs nefropatisi)**. Bu ise **latis benzeri kristal** gibi görünüme neden olur.
- Böbrek interstisyumunda yama şeklinde **süpüratif inflamasyon, intratübüler nötrofil agregatları** ve tübüler nekroz birlikteliği akut pyelonefrit için tipiktir.

Klinik Bilimler 153. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 489

- **Genç kadınlardaki akut komplike olmayan piyelonefrit:**
  - ➢Sistit için de geçerli olabilen; sık cinsel temas, yeni cinsel eş, önceki 12 ay içerisinde ÜSE geçirmiş olma, annede ÜSE öyküsü, diyabet ve inkontinens gibi bağımsız risk faktörleri varlığında gelişir.
  - ➢**Etken, çoğunlukla (>%80) üropatojen (P fimbrialı)** *Escherichia coli*'**dir**.
  - ➢Sistitten birkaç gün sonra **ateş yükselir**, zaman zaman şiddetlenen **lomber ağrı, baş, karın** ve **bel ağrıları**, muayenede **kostovertebral açının künt perküsyonunda ağrı** söz konusudur.
  - ➢Lökositoz ve sedimantasyon yüksekliği görülür.
  - ➢**Ateş, piyolonefritin sistitten ayrımını sağlayan temel özelliktir**.
  - ➢Olguların %20-30'unda, özellikle de immünite defektlilerde, diyabetiklerde, üriner sistem obstrüksiyonu olanlarda ve yaşlılarda **bakteriyemi** gelişimi görülür. Bu olgularda tablonun sepsise ilerlemesi sürpriz sayılmaz.
  - ➢**Akut papiller nekroz gelişmiş olan diyabetik hastalar**, kopmuş olan papillaların üreteri tıkaması sonucunda, **obstrüktif üropati** tablosu ile başvurabilir. **Papiller nekroz**; obstrüksiyon, orak hücre hastalığı, analjezik nefropatisi veya bu koşulların kombinasyonları ile komplike piyelonefrit vakalarında da görülebilir.
  - ➢Diyabetiklerde **amfizematöz piyelonefrit** gelişebilir. **Ksantogranülomatöz piyelonefrit**, sıklıkla geyik boynuzu (sitruvid) taşına bağlı olarak gelişen kronik üriner obstrüksiyon ve bunun sonucunda böbrek dokusunda meydana gelen kronik süpüratif doku kaybını ifade eder.
  - ➢Özellikle antimikrobiyal tedaviye rağmen devamlı ateş ve bakteriyemi bulunması durumunda **renal apse** düşünülmelidir.

- **Elli yaşın altında, genç erkeklerde üriner enfeksiyon:** Gonokok, klamidya ve genital mikoplazma enfeksiyonları gibi **cinsel yolla bulaşan hastalıklar** hariç bu yaş grubunda üriner enfeksiyonlar oldukça nadirdir. Gelişirse de **komplike üriner enfeksiyonlar** yönünden değerlendirilmeli, öncelikle de zeminde anatomik ya da ürodinamiyi bozan fizyolojik patolojiler aranmalıdır.

- **Komplike üriner enfeksiyonlar:**
  - ➢**Altmış beş yaşın üzerindeki erkeklerde** veya üriner sistem **anatomi ve fizyolojisinde bozukluk olanlarda** gelişen üriner enfeksiyonlardır.
  - ➢**En sık etken** *Escherichia coli* olmakla birlikte; *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* ve *Morganella* türleri gibi diğer gram negatif basiller, *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitif koklar ve maya mantarları da listeye dahil olur.
  - ➢**Benign prostat hiperplazisi, posterior üretral darlık, nörojenik mesane, üriner kateter kullanımı, üriner sistem taşı veya tümörü, obstrüktif diğer üropatiler, vezikoüreteral reflü** varlığı ve sisteme yapılan **endoskopik girişimler** gibi ÜSE gelişimini kolaylaştıran faktörlerin varlığında ortaya çıkar. Diğer risk faktörleri; **homoseksüellik, sünnetsiz olmak** ve **cinsel partnerinde genital patojen** kolonizasyonudur.
  - ➢Bu hastalarda, alt üriner enfeksiyonlara kısa zamanda piyelonefrit de eşlik eder.

- **Özel tablolar:**
  - ➢**Enfeksiyöz prostatitler:**
    - ☑ Akut ve kronik bakteriyel prostatit, inflamasyonlu ya da inflamasyonsuz kronik non-bakteriyel prostatit (kronik pelvik ağrı sendromu) ve asemptomatik inflamatuvar prostatitler olmak üzere sınıflandırılır.
    - ☑ Akut ve kronik bakteriyel prostatitlerin en sık etkenleri, başta *Escherichia coli* olmak üzere gram negatif basillerdir.
    - ☑ **Akut bakteriyel prostatit**; titreme, ateş, dizüri, sık idrara çıkma, alt pelvis veya perine ağrısı ile kendini gösterir. Mesane çıkışında obstrüksiyon bulguları hakimdir.
    - ☑ **Kronik bakteriyel prostatit**, pelvik ve perineal ağrı ile birlikte **tekrarlı sistit atakları** ile, sinsi bir seyir izler. Bu nedenle, tekrarlayan sistit yakınmaları ile başvuran erkeklerde tanısal araştırmalar prostat üzerine yoğunlaştırılmalıdır.
  - ➢**Nonspesifik bakteriyel epididimitler:** En sık etkenleri aerop gram negatif basillerdir; bunları gram pozitif bakteriler izler. **Genital tüberküloz**, erkeklerde en çok epididimde gelişir. **Cinsel temas sonrası** gelişen epididimitlerde ise sorumlu etkenler gonokoklar ve klamidyalardır.
  - ➢**Orşitler:** Bakteriyel (*Escherichia coli* vb. gram negatif basiller) ya da viral (kabakulak) etkenlere bağlı olarak gelişebilir.

BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İDRAR ANALİZİ VE BULGULARI

Hematüri

- Her büyük büyütmeli mikroskop sahasında ≥**3 eritrosit** olması **hematüridir.**
- Hematüriyi değerlendirme için idrardaki **eritrositin şekli**ne bakmak gerekir:
  - ✓ Eritrositlerlerin şekli normal **(izomorfik)** ise öncelikle pelvikalisyel, üreteral, mesane vb **üriner sistem orijinli** patolojiler düşünülmelidir.

Glomerüler orijinli hematüriyi destekleyen bulgular

- Dismorfik eritrositler
- Eritrosit silendirleri (patognomonik)
- Eşlik eden proteinüri (> 500 mg/gün) veya yeni başlangıçlı hipertansiyon

- Toplumda genel olarak hematürinin **en sık** nedeni **üriner enfeksiyonlardır.**
- İdrar kırmızı olmasına rağmen eritrosit görülemiyorsa; **intravasküler hemoliz (hemoglobinüri), miyoglobinüri, ilaç (rifampin)** akla gelmelidir.
- Üriner kaynaklı olduğu düşünülen hematüride en önemli tetkik **bilgisayarlı tomografi**dir.
  - ✓ Normal bulunur ise **idrar sitolojisi** ve/veya **sistoskopi** yapılır.

Hematüride bazı ipuçları

- **Renal kolik + hematüri:** Böbrek taşı
- **Lomber kitle + hematüri:** RCC

Klinik Bilimler 153. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 093

Lökositüri (Piyüri)

- Her büyük büyütmeli mikroskop sahasında ≥ **3-5 lökosit** olması ya da mililitrede **≥ 8-10 lökosit** olmasıdır.
- En sık nedeni **üriner sistem enfeksiyonlarıdır**.
- Lökosit kümeleri ve silendirleri **piyelonefritte** ve **akut interstisyel nefritte** görülebilir.
- **Steril piyüri:**
  - ✓ İdrar kültürü **negatif** olan hastada **idrarda lökosit** olmasıdır.
  - ✓ **Önemli nedenleri:**
    - ➢ Tüberküloz enfeksiyonu, Klamidya enfeksiyonu
    - ➢ İnterstisyel nefrit, Renal transplant rejeksiyonu

İdrar Silendirleri

- Silendirler, **Tamm-Horsfall proteini** üzerine yerleşen granüller ve hücresel elemanlardan meydana gelir.

Silendir Türü	İlişkili Durumlar
Hiyalen silendir	Normal idrar Prerenal ABH, Dehidratasyon
Granüler silendir	Akut tübüler nekroz
Çamursu kahverengi silendir	Akut tübüler nekroz
Pigmente granüler silendir	Miyoglobinüri, hemoglobinüri
Mumsu ve geniş silendir	Kronik böbrek hastalığı
Yağ silendiri	Nefrotik sendrom
Eritrosit silendiri	Glomerülonefrit
Lökosit silendiri	Akut interstisyel nefrit Akut piyelonefrit

Lökosit silendirlerinin bulunduğu iki önemli yer söylemişiz
Şıklarda sadece bir tanesi var.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154. Dokuz yaşındaki erkek hasta ateş, şiddetli karın ağrısı, ellerde ve ayaklarda uyuşukluk şikâyetiyle getiriliyor. Öyküsünden 3 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 38,5 °C, kan basıncı 150/95 mmHg ölçülüyor. Abdomende palpasyonla hassasiyet, kol ve bacaklarda ağrılı nodüller ile livedo retikülaris saptanıyor. EMG'si monorötitis mültipleks ile uyumlu bulunuyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Poliarteritis nodoza
B) İmmünglobulin A vasküliti
C) Kawasaki hastalığı
D) Granülomatöz polianjiitis
E) Eozinofilik granülomatöz polianjiitis

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

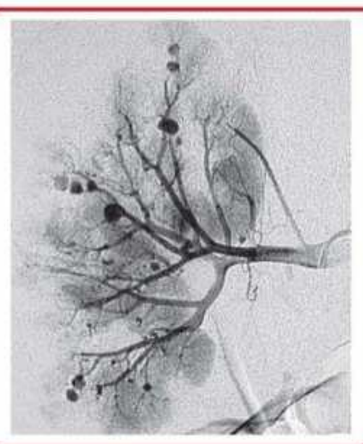
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

35 Klinik Bilimler 154. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 352

Klinik bulgular

- En sık bulgu ve semptomlar **kas-iskelet sistemine** aittir (artrit, artralji, miyalji).
- **Renal tutulum** (en sık tutulan organ böbrektir);
  - ✓ Arkuat ve interlobar arterler (böbrek içindeki orta çaplı arterler) sıklıkla tutulur. Bunun sonucunda **mikroanevrizmalar** ve **renovasküler hipertansiyon** oluşturur.
  - ✓ Proteinüri, hematüri ve böbrek yetmezliği gelişebilir.
  - ✓ Ancak küçük damar vaskülit bulgusu olan **glomerülonefrit görülmez**.
- "PAN" ve "sinir sistemi" denilince akla ilk **mononöritis multipleks (asimetrik polinöropati)** gelmelidir. Periferik nöropati ve **düşük ayak/el** gelişebilir.
- Mezenterik damar tutulumuna bağlı **GİS patolojileri** (intestinal angina, bağırsak enfarktı, perforasyon, kanama vb) gelişebilir.
- Erişkinlerde **koroner arter vaskülitinin** en sık nedeni PAN'dır. **Miyokard infartüsüne** neden olabilir.
- Testiküler arter tutulumu ile **testiküler hassasiyet** ve **orşit** olabilir.



PAN - Renal anjiyografi - Mikroanevrizma

PAN; pulmoner arterleri **tutmaz**, pulmoner kapillerit **beklenmez**.

Testis tutulumu yapabilen vaskülitler
- ✓ Poliarteritis nodosa
- ✓ Behçet Hastalığı

- Ölümün en önemli nedeni **GİS (enfarkt ve perforasyon) ve kardiyovasküler** komplikasyonlardır.

(Dikkat: Patoloji kaynaklarında ise PAN'da en sık ölüm nedeni "böbrek tutulumu" olarak geçmektedir.)

Tanı

- Tanı metodu tutulan organa göre farklılık gösterir. Kolay ulaşılabilen organlardan **biyopsi** alınır, biyopsi alınamıyorsa da mikroanevrizmaların **anjiyografik** olarak gösterilmesi tanı koydurur.

Tedavi

- Hafif vakalarda tek başına **steroid** yeterlidir, ancak ağır tutulumda **steroid + siklofosfamid** verilmelidir.

ANCA İLE İLİŞKİLİ KÜÇÜK DAMAR VASKÜLİTLERİ

☑ **Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)**

- **Sitoplazmik ANCA (cANCA)**
  - ✓ **Proteinaz-3** antijenine karşı gelişir.
  - ✓ Sıklıkla granülomatöz polianjit (Wegener granülomatozu) ile ilişkilidir
- **Perinükleer ANCA (pANCA)**
  - ✓ **Miyeloperoksidaz** (MPO) enzimine karşı gelişir
  - ✓ Sıklıkla eozinofilik granülomatöz polianjit (Churg-Strauss sendromu) ve mikroskobik polianjit ile ilişkilidir.

☑ Pulmoner ve renal tutulum yapabilirler (pulmoner-renal sendrom).
☑ ANCA ile ilişkili vaskülitlerde doku biyopsilerinde immün kompleks depolanması beklenmez (**pauci-immun**).
☑ Nadiren; **propiltiyourasil (PTU)** ve hidralazin kullanımı ile ANCA pozitif vaskülit gelişebilir.

Pulmoner-Renal sendromlar (Diffüz Alveoler Hemoraji + Kresentik Glomerülonefrit)
- ✓ ANCA pozitif vaskülitler
- ✓ Sistemik lupus eritematozus
- ✓ Goodpasture sendromu

VASKÜLİTLER

- ☑ Vaskülit; damar duvarındaki inflamasyon sonucu gelişen, lokal ve/veya sistemik organ tutumları ile seyreden klinikopatolojik bir süreçtir.
- ☑ Damarlarda; tromboz, stenoz, anevrizma oluşumu, rüptür, kanama gibi birçok farklı tabloya neden olarak hedef organda klinik bulguya yol açar.
- ☑ Vaskülitler **primer (idiyopatik)** olabileceği gibi çeşitli durumlara bağlı **(sekonder)** olarak da ortaya çıkabilirler;

2012 Chapel Hill Primer vaskülit sınıflaması

Klinik Bilimler 154. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 350

Orta boy damar vasküliti	Poliarteritis nodosa (PAN) Kawasaki hastalığı
Küçük damar vasküliti	**ANCA ilişkili vaskülitler (Pauci immün / immünkompleks yok)** Granülomatöz polianjit Eozinofilik granülomatöz polianjit Mikroskopik polianjit **İmmün kompleks küçük damar vasküliti** Antiglomerüler bazal membran hastalığı Kriyoglobülinemik vaskülit İmmünglobülin A vasküliti (Henoch Schönlein) Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit
Değişken damar vasküliti	Behçet hastalığı Cogan sendromu

SEKONDER VASKÜLİTLER

Sistemik hastalıkla ilişkili	Olası bir etiyolojiye bağlı
• Lupus vasküliti • Romatoid vaskülit • Sarkoid vaskülit • IgG4 ile ilişkili aortit	• Enfeksiyon ile ilişkili vaskülit (HCV, HBV, Sifiliz) • İlaca bağlı immünkompleks vasküliti (Allopürinol, sülfonamid vb) • İlaca bağlı ANCA ile ilişkili vaskülit (PTU, Hidralazin)

Klinik Bilimler 154. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 350

VASKÜLİTLERDE [illegible]AR

Büyük çaplı damar	Orta çaplı damar	Küçük çaplı damar
• Ekstremitelerde kladikasyo • Ekstremiteler arası tansiyon-nabız farkı • Nabız alınamaması • Aort dilatasyonu • Büyük arterlerde üfürüm	• Cilt nodülleri/ülserleri • Livedo retikülaris • Dijital gangren • Mononöritis multipleks • Mezenter iskemi • Mikroanevrizmalar	• Palpabl purpura • Glomerülonefrit • Alveolar kanama • Splinter hemoraji • Üveit • Episklerit, sklerit

Vasküllitlerde damar hasar mekanizmaları

ANCA oluşumu	Granülom oluşumu
• Mikroskopik polianjit • Granülomatöz polianjit • Eozinofilik granülomatöz polianjit	• Takayasu arteriti • Temporal arterit • Granülomatöz polianjit • Eozinofilik granülomatöz polianjit

Vaskülitlerde genellemeler ve özel durumlar:

- **Tanı:** Damar biyopsisi
  - ✓ **JAPONlar hariç** (Takayasu, Kawasaki)
- **Tedavi:** Steroid
  - ✓ Hayati organ tutulumu → **Steroid + Siklofosfamid**

NÖROPATİLER VE GUİLLAİN - BARRE SENDROMU

Üç grup altında incelenir:

1) **Aksonal polinöropati:** Akson hasarına neden olursa
2) **Nöropati:** Nöron gövdesini etkiliyorsa
3) **Miyelinopati:** Miyelin kılıfı etkiliyorsa

Polinöropati, periferik sinirlerin aynı nedene bağlı olarak birlikte, yaygın şekilde hasarlanması ile ortaya çıkan klinik tablodur.

Polinöropatili Hastada

Periferik sinir aksonlarının **distalden başlayarak proksimale** doğru ilerleyen hasarı ile seyreder. Duyusal belirtiler alt ekstremite distallerinden başlayan parestezi ve ağrılardan oluşur. Nörolojik muayenede ekstremite distallerinde eldiven ve çorap tarzında duyu kusuru saptanır.

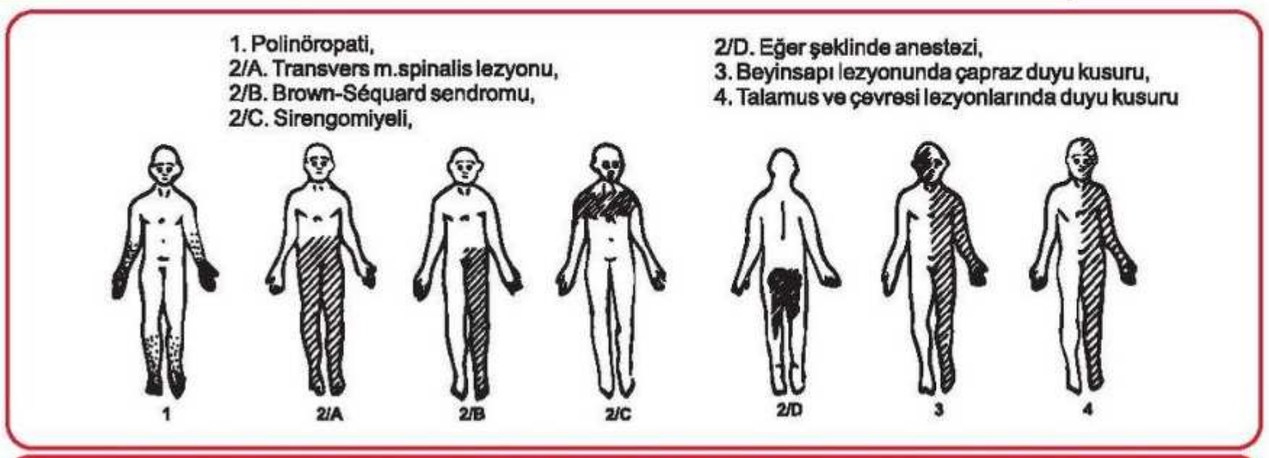
EMG ile tanı konulur.

Mononöropati multipleksте en az iki ayrı periferik sinir alanında hasara neden olan asimetrik, asenkron, duyusal ve motor bir mononöropatidir.

Klinik Bilimler 154. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 034

Mononöropati multipleks nedenleri:

- ✓ **Poliarteritis nodosa **TUS****
- ✓ Wegener granülomatozisi
- ✓ **Diyabet **TUS****
- ✓ **Kriyoglobülinemi **TUS****
- ✓ Sarkoidoz
- ✓ Lyme hastalığı
- ✓ HIV
- ✓ Lepra
- ✓ Sistemik lupus eritematozus
- ✓ **Romatoid artrit **TUS****
- ✓ Tbc menenjit mononöropati multipleks yapmaz ****TUS****



Duyu bozukluğu tipleri

Mononoritis multipleks tablomuzda en tepeye yazdığımız PAN sorudaki kritik noktayı aydınlatıyor

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 155

155.Akut lenfroblastik löseminin indüksiyon tedavisinde L-asparaginaz verilen hastada aşağıdaki yan etkilerden hangisinin gelişmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Pankreatit
B) Anafilaktik reaksiyon
C) Tromboz
D) Hemorajik sistit
E) Hepatik toksisite

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.)

Pediatrik Onkolojide Önemli Paraneoplastik Sendromlar

- Opsoklonus Myoklonus Ataksi Sendromu	⟶ Nöroblastom, Over teratomu
- NMDAR ensefaliti (N-Metil D-Aspartat Reseptör Ab)	⟶ Over teratomu
- ROHHAD (Rapid Onset Obesity Hypothalamic Autonomic Diysfunction)	⟶ Nöroblastom
- Ophelia sendromu (Ensefalit; Metabotropik glutamat reseptör5*(mGluR5)*'e karşı otoantikor)	⟶ Hodgkin lenfoma
- Hipertrofik osteoartropati	⟶ Osteosarkom
- Polistemi	⟶ Wilms tümörü, Hepatosellüler karsinom, Hemanjiyoblastom
- Erken puberte	⟶ Hepatoblastom, Koryokarsinom
- Jeneralize lipodistrofi	⟶ Pilositik astrositom
- Sweet sendromu (Febril nötrofilik eritematöz dermatoz)	⟶ Akut Myeloblastik Lösemi

Pediatrik Onkolojide Temel İlaçlar

- **İfosfamid ve Siklofosfamid** En temel komplikasyonlar hemorajik sistit, infertilite ve uzun dönemde lösemi riskini arttırmasıdır. Hemorajik sistitin önlenmesi için iyi hidrasyon ile sık idrara çıkma, mesane irrigasyonu ve MESNA kullanımı önemlidir.
- **Vinkristin** Aksonal hasar meydana getirerek oluşturduğu ilerleyici motor, duyusal ve otonom etkilere yol açan periferik nöropati, doz sınırlayıcı yan etkidir. Derin tendon reflekslerinde azalma/kayıp, ekstremitelerin-parmakların uçlarında uyuşma, yanma, karıncalanma, reflekslerin kaybı, kas gücünün azalması, düşük ayak, ptozis, kabızlık, ileus, görme kaybı gibi bulgular sıktır. Ayrıca uygunsuz ADH sendromuna neden olabilir. Cilt altına kaçırılırsa nekrozlara neden olur. Myelosupresyon yapıcı etkisi yok kabul edilir halbuki aynı aileden **vinblastin** myelosupresifdir.
- **Adriamisin (Doksorubisin)** öncelikle kardiyak yan etkisi ile uzun dönemde bu ilacı alan ve belli kümülatif dozlara ulaşan çocuklarda kardiyomyopati açısından ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonunun belli aralıklarla takip edilmesi zorunlu bir kemoterapi ajanıdır. Kardiyak yan etkileri önlemek için dekstrazoksan kullanılır. Radyasyona duyarlaştırıcı özelliği vardır ve radyoterapi ile beraber uygulanırsa radyoterapinin lokal toksisitesini çok arttırır. İntravenöz uygulama sırasında istemsiz olarak perivasküler ve subkütan dokuya sızması nekrozlara neden olur ve acil topikal soğuk uygulaması ile beraber **Dimetil Sülfoksit (DMSO)** uygulaması önerilir.
- **Metotreksat** primer olarak myelosupresyon, orointestinal mukozit yapar. Yüksek dozlarda uygulandığında renal yetmezliğe neden olabilir, lökoensefalopati yapar. Yan etkileri azaltmak için kurtarma tedavisi olarak bilinen **folinik asit (Lökoverin)** verilir.
- **Aktinomisin-D (Daktinomisin)** primer olarak myelosupresyon, orointestinal mukozit yapar. Radyasyona duyarlaştırıcı özelliği vardır.
- **Etoposid ve siklofosfamid** ilaca bağlı ikincil lösemi (özellikle AML) gelişiminden en çok sorumlu olan kemoterapi ajanlarıdır.

Klinik Bilimler 155. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 557

- **L-asparaginaz** hipersensitivite yada alerjik reaksiyonlar, akut pankreatit, sekonder diabetes mellitus, koagülan-antikoagülan dengesinde bozukluk ile tromboz gelişimine neden olabilir.
- **6-merkaptopurin** En önemli toksisitesi hepatik disfonksiyondur. Allopürinol ile beraber uygulanırsa kan düzeyi 5 kat kadar daha yüksek olduğundan toksisite riski çok artar.
- **Bleomisin** pulmoner fibrozise neden olur.
- **Busulfan** konvülsiyon riski nedeniyle beraberinde antiepileptic ilaç da verilir.
- **Cis-platin** Bulantı kusma potansiyeli en yüksek olan ilaçtır. Ayrıca böbrek yetmezliği ve işitme kaybı riski nedeniyle çocuklar düzenli olarak bu yönden izlenmelidir.
- **CAR-T tedavi** (Chimeric Antigen Receptor-T cells): T-hücrelerinde proliferasyon ve aşırı sitokin salınımı ile tümör hücrelerine etkilidir. Aşırı sitokin salınımına bağlı **sitokin salınım sendromu** gelişebilir ve tedavisinde anti-interlökin-6 reseptör etkili monoklonal antikor olan **Tocilizumab** kullanılır.
- **Intratekal kullanılabilen ilaçlar:** Metotreksat, Sitarabin, Steroid

İLGİLİ NOTLAR

Notumuz sorunun seçeneklerini bir bir eletiyor..
Size doğru seçeneği işaretlemek kalıyor..

Klinik Bulgular ve Sınıflama:

- **Piyelonefrit:** Tekrarlayan titreme ve ateş nöbetleri, sırt ve böğür ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti, kolik tarzında karın ağrısı, bulantı ve kusma, akut piyelonefriti düşündüren bulgulardır. **Böbrekler büyük ve ödemlidir.** Bazen şok veya DİK tablosu gözlenebilir. Yenidoğan ve infantlarda beslenememe, hipotermi, hipertermi, kilo kaybı, gelişme geriliği, kusma, ishal, sarılık, sepsis ile karşımıza çıkabilir. İnfantlarda semptomlar belirgin olmadığı için, tanıda klinik şüphe önemlidir.
- **Sistit:** Dizüri, urgency, sık idrara çıkma, suprapubik ağrı ve hassasiyet, hematüri ve inkontinans ile karakterizedir. **Genellikle ateş yoktur.**
- **Asemptomatik bakteriüri:** Kızlarda sık görülür. İdrar yolu enfeksiyonu şikayetleri yokken, pozitif idrar kültürü

Klinik Bilimler 155. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 560

Öz

- **Hemorajik sistit:** Sıklıkla bakterilerden **E.coli**'ye; virüslerden en çok **Adenovirüs tip 11 ve 21**'e bağlı gelişir. Ayrıca immünsüprese (polyoma BK virüs) ve kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalarda görülebilir. Radyasyon, amiloidoz ve kemoterapötikler (siklofosfamid, penisilin, busulfan, tiotepa) diğer nedenlerdir.
- **Proteus mirabilis: Sitruvid taşları** oluşur, üreyi parçalar ve açığa çıkan amonyak ve benzeri maddeler, **idrarı güçlü alkali** yapar. Alkali idrarda **kalsiyum fosfat, kalsiyum, magnezyum fosfat ve amonyum fosfat** çöker
- **Ksantogranülomatöz piyelonefrit:** E. coli ve Proteus tarafından oluşturulabilen **böbrekte kitle**, akut ve kronik enfeksiyon yapabilen, **biyopside dev hücre ve yağlı histiyositlerle** karakterize bir tablodur. Tedavide sıklıkla total veya parsiyel nefrektomi gerektirir.

Tanı:

- **Piyüri:** Büyütmede 5'ten fazla lökosit görülmesidir. İdrarda lökosit görülmesi, infeksiyonu düşündürür. Ancak piyüri olmadan da infeksiyon olabileceği unutulmamalıdır. Piyürinin bulunması tanısal olmayıp, tanıyı doğrulayıcı özelliktir. Çünkü enfeksiyon olmadan da piyüri bulunabilir.

Steril piyüri nedenleri:

- Kısmi tedavi edilmiş İYE, viral enfeksiyonlar, renal tüberküloz, renal abse, üriner obstrüksiyon, üretrit (cinsel yolla bulaşan hastalıklar, Kawasaki hastalığı), üreter veya mesaneye komşu inflamasyon (apandisit, Crohn hastalığı), MIS-C, şistozomiyazis, neoplazi, renal transplant rejeksiyonu veya interstisyel nefrit (eozinofil)
- Renal tübüler asidoz
- Yabancı cisim (katater)

- **Sedimentte glitter hücresi ve lökosit silendirlerinin olması, infeksiyonun yukarıda olduğunu gösterir.**
- **Mikroskopik hematüriye akut sistitde sık rastlanır.**
- **Nitrit ve lökosit esteraz pozitif bulunabilir.** İdrarda nitrit testi, diğer testlerle karşılaştırıldığında (idrarda lökosit esteraz; mikroskopide lökosit ya da bakteri) duyarlılığı en düşük; ama özgüllüğü en yüksek testtir.
- **Kültür:** Üriner sistem infeksiyonu **kesin tanısı için,** idrar kültürü yapılması gerekir. Orta akım idrarda **100.000 koloni,** mesane kateterizasyonu ile **10.000 koloni** ve direk mesaneden alınan idrarda **1 koloni** bile üremesi anlamlıdır.

Akut piyelonefrit (APN) düşündüren laboratuvar bulguları

Klinik:	Laboratuvar:
- Ateş (39°C ve üzeri) - Titreme - Bel-böğür ağrısı - Bulantı-kusma	- Piyüri - Lökosit silendirleri - Lökositoz (>15000/mm³) - CRP (+)'liği (>20 mg/dL) - Sedimentasyonun yükselmesi (>30 mm/saat)

Zaten L-asparaginaz yan etkileri notumuzda var..
Ama hemorajik sistit nedenleri de soruyu çözdürüyor..
Hangi bilgiyi kullanarak çözmek isterseniz onunla çözün..
TUSDATA'da referans bitmez..

MİKROTÜBÜL İNHİBİTÖRLERİ

Taksanlar (Kabazitaksel / Dokataksel / Paklitaksel)

Vinka alkaloidleri (Vinkristin / Vinblastin / Vinorelbin / Vindesin)

İksabepilon

- **Mikrotübüllerin beta – tübülin parçasına bağlanarak fonksiyonlarını baskılar.**
- **Metastatik meme** kanseri tedavisinde kullanılır.

Eribulin

- Mikrotübül fonksiyonunu baskılayarak hücre siklusunu G2-M fazında bloke eder.

Klinik Bilimler 155. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 398

DİĞER ANTİNEOPLASTİKLER

L-Asparajinaz / Krisantaspaz

- **L- Asparaginaz,** aspartik asit ve amonyağa **parçalayan enzimdir.**
- Tümör hücreleri, normal hücrelerin tersine asparajin sentezleyemedikleri için ekzojen asparajin seviyesinin azalması antitümör etkiler oluşturur.
- Çocuklardaki akut lenfoblastik lösemi ve **yüksek dereceli lenfoma** tedavilerinde kullanılırlar.
- **Alerjik reaksiyonlar, hemoraji, tromboz, hiperglisemi, kanama,** pankreatit ve mental depresyon oluşturur.

Hidroksiüre

- **Ribonükleotid difosfat redüktaz enzimini** inhibe ederek DNA sentezini baskılar.
- Kronik myeloid lösemi, akut myeloid lösemi, polisitemi vera ve esansiyel trombositozis tedavilerinde faydalıdır.
- Kemik iliği depresyonu, anemi ve diyare oluşturabilir.

Enasidenib / İvosidenib

- İzositrat dehidrogenaz 2 (IDH2) inhibisyonu yapan ilaçlardır.
- IDH2; AML hastalarında mutasyonu gözlenebilen spesifik bir gendir.

Arsenik trioksit

- Akut promyelositik lösemi tedavisinde kullanılır.

Histon Deasetilaz İnhibitörleri (Vorinostat / Romidopsin)

- Histon fonksiyonunu etkileyen epigenetik modifikatörlerdir.
- T hücreli kutanöz lenfoma, myeloid lösemi, B ve T hücreli lenfoma tedavilerinde kullanılırlar.
- Panobinostat (multipl myelom tedavisi) ve Belinostat (T hücre lenfoma tedavisi) diğer histon deasetilaz inhibitörleridir.

- **Mogamulizumab:** **CCR4 kemokin** reseptörlerini hedefleyen, **mycozis fungoides** ve sezary sendromunun tedavisinde kullanılan ajandır.
- **İnebilizumab:** **Aquaporin 4** hedef alan ve **nöromyelitis optika** tedavisinde kullanılan ajandır.
- **Trabektedin/Lurbinektedin:** Marine Tunicate adlı **deniz hayvanı** kökenli tek antineoplastiktir. DNA'da alkilleme yaparak etki gösterir. Pankreas, over, sarkoma ve miksoid liposarkom tedavilerinde kullanılır. FDA, platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında metastatik küçük hücreli akciğer kanseri hastalığının ilerlemesinin önlenmesi için lurbinectedin'i onayladı.
- **Denilökin diftitoks:** İnterlökin 2 ile difteri toksininin genetik rekombinasyonudur. **Kutanöz T lenfoma** tedavisinde kullanılır.
- **Hedgehog Sinyal İletisi İnhibitörleri (Vizmodegib / Sonidegib):** Bazal hücreli kanser tedavisinde kullanılır.
- **Kanser Aşıları:** Sipuleucel-T: Prostat kanseri, PAP'a karşı gelişmiş immun yanıt oluşturur. T- Vec (talimogen laherparepvec): Onkolitik herpes virüs, melanoma
- **Nofetumubab:** Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kullanılır.
- **Satumomab:** Kolon ve over kanser tanısında kullanılır.
- **Tazemetostat:** Histon metiltransferaz reversibl inhibitörüdür. Epiteloid sarkom tedavisinde onay almıştır.
- **Belzutifan:** HIF-2alfa inhibitörüdür. von-Hippel-Lindau hastalığı için onay almıştır.

Notumuzda yer alan referansımız sorunun seçeneklerini tek tek eletiyorrr...

Bununla birlikte sınavların klasikleşmiş yan etkilerinden biri olan hemorajik sistitin L-asparajinaz değil de siklofosfamid tarafından ortaya konulduğunu da hatırlayabilirsek bu iş tamam demektir...

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 155. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 389

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.

İşte... Siklofosfamid ve hemorajik sistit :)

Notumuz da yine her zamanki gibi formunda :)

KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

ALKİLLEYİCİ İLAÇLAR

Bazı önemli alkilleyici ilaçlar	
	• Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin • Busulfan • Prokarbazin, Dakarbazin (DTIC) • Temozolomid

Klinik Bilimler 155. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 066

☑ **Siklofosfamid**
- Önemli **yan etkileri:**
  - ✓ **Kemik iliği:** Miyelosüpresyon, akut lösemi
  - ✓ **Mesane:** Hemorajik sistit, mesane kanseri
- Hemorajik sistit yapan metaboliti → **Acrolein**
- Hemorajik sistitten koruyan antidot → **Mesna**

☑ **Temozolomid**
- Kan beyin bariyerini geçmesi en önemli özelliğidir. Oral yolla kullanılır.
- **Malign glioma (glioblastom multiforme)** ve **malign melanom** tedavisinde kullanılır.

☑ **Platin bileşikleri (Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin)**
- **Yan etkileri:** Bulantı – kusma (sisplatin), miyelosüpresyon (karboplatin), nefrotoksisite (sisplatin), nörotoksisite (sisplatin, oksaliplatin), ototoksisite (sisplatin)'dir.
- Sisplatin, renal **magnezyum** kaybına yol açar.
- **Amifostin**, sisplatin nefrotoksisitesini azaltabilir.

ANTİMETABOLİTLER

Bazı önemli antimetabolitler	
Antifolatlar	Metotreksat, pemetrexed, raltitreksed
Pürin analogları	Kladribin, fludarabin, tioguanin, pentostatin, merkaptopürin
Pirimidin analogları	Azasitidin, fluorourasil, kapesitabin, gemsitabin, sitarabin

☑ **5 – Fluorourasil (5-FU)**
- **Timidilat sentetaz** enzimini inhibe eder.
- Yan etkileri
  - ✓ Diyare, mukozit, nötropeni
  - ✓ El ayak sendromu
  - ✓ Akut nörolojik semptomlar, **serebellar ataksi**
  - ✓ **Miyokardiyal iskemi, koroner vazospazm**
- **Dihidropirimidin dehidrogenaz** eksikliğinde toksisite artar

☑ **Kapesitabin:** Tümör dokusunda 5-FU etkisi gösteren **oral** bir fluropirimidindir.

☑ **ARA-C:** AML tedavisinde verilir. En önemli yan etkileri nötropeni ve serebellar ataksidir.

☑ **Gemsitabin:** Birçok solid tümör tedavisinde kullanılır. Direnç mekanizmasında **hENT-1 taşıyıcı protein** sorumludur. **Hemolitik üremik sendroma** neden olabilir. (**Mitomisin C** gibi)

☑ **Metotreksat**
- **Dihidrofolat redüktazı** inhibe eder.
- Folik asit eksikliğine bağlı olarak; miyelosüpresyon, stomatit vb. toksisitelere neden olabilir.
- Renal tübüllerde kristalizasyon oluşturabilir.
- Fibrotik bir ajan olduğu için hem akciğer hem de karaciğerde fibrozis yapabilir.
- Yan etkileri azaltmak için **folinik asid (lökovorin)** veya **glucarpidase** kullanılır.

☑ **Pemetrexed: KHDAK (nonskuamöz) ve mezotelyoma** tedavisinde kullanılır. Uygulama öncesinde **folik asit ve B12 replasmanı** yapılır.

Referansımız nokta atış doğru cevaba götürüyor. Hemorajik sistit, L-asparajinaz değil; SİKLOFOSFAMİD'in çok bilinen meşhur yan etkisidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 156

156. Altı yaşındaki hasta yürümede bozulma ve yürürken ayaklarında istemsiz kıvrılma hareketleri nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden, hastanın sabahları uyandığında şikâyetinin olmadığı ve yürümede güçlüğün gün içinde başlayıp giderek arttığı öğreniliyor. Levodopa-karbidopa tedavisi ile hastanın yürümesinde dramatik bir iyileşme görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Nöroakantositoz
B) GTP siklohidrolaz 1 eksiliği
C) Glutarik asidüri tip 1
D) Pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon
E) Tourette 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.)

Ataksinin kalıtsal nedenleri

Hastalık	Olağan Başlama Yaşı	Kalıtım Şekli	Klinik Özellikler	Etiyoloji ve Tedavi
Friedreich ataksisi	5-10 yaş	OR, OD	Ataksi, skolyoz, pes kavus, posterior spinal duyu kaybı, arefleksi, kardiyomiyopati	Kromozom 9 trinükleotidi, trinükleotid tekrarı, destekleyici
Machado-Joseph hastalığı	12-15 yaş	Dominant	Serebellar, piramidal, ekstrapiramidal dejenerasyon; ön boynuz hücresi hastalığı; Portekiz kökenli	Kromozom 14 trinükleotidi, trinükleotid tekrarı, destekleyici
Vitamin E eksikliği	2-16 yaş	Resesif	Friedreich ataksisine benzer	E vitamini
Spinoserebral ataksi Tip 1	6-60 yaş	Dominant	Nistagmus, disartri, hiperrefleksi, ataksi	CAG-tinükleotid tekrarı genişlemesi, destekleyici
Spinoserebral ataksi Tip 2	2-65 yaş	Dominant	Spinoserebellar ataksi 1'e benzer, ek olarak okülomotor parezi	Kromozom 12; CAG- trinükleotid tekrarı
Ataksi-telanjiektazi	Erken bebeklik (1-2 yaş)	Resesif	Ataksi, okülomotor apraksi, sinopulmoner infeksiyonlar, konjuktiva ve deride telanjiektazi	B ve T hücresi işlev bozukluğu; hücresel immünite bozulmuştur; destekleyici
Metakromatik lökodistrofi	1-2 yaş	Resesif	Ataksi, spastisite, optik atrofi, demans	Aril-sülfataz eksikliği, destekleyici
Refsum hastalığı	4-7 yaş	Resesif	Ataksi, nöropati, retinitis pigmentoza, iktiyosis	Fitanik asit hidroksilaz eksikliği, fitolsüz diyet
Leigh hastalığı	Bebeklikten adölesan dönemine kadar	Resesif	Ataksi, laktik asidoz, hipotoni, solunum anormallikleri	Pirüvat metabolizmasında bozukluk, destekleyici
Wilson hastalığı	Bebeklikten erişkin döneme kadar	Resesif	Karaciğer hastalığı, tremor, distonik, atetoz, korea	Bakır transport bozukluğu, penisilamin
Juvenil gangliosidoz	3-5 yaş	Resesif GM1 ya da GM2 şekilleri	Ataksi, spastisite, rijidite, demans	Yok
Ramsey-Hunt sendromu	7-10 yaş	Sporadik	Ataksi, tremor, miyoklonus, demans	Destekleyici
Marinesco-Sjögren sendromu	Bebeklikten 5 yaşına kadar	Resesif	Katarakt, ataksi, büyüme geriliği, mental retardasyon	Destekleyici

Kore

Sydenham Koresi; Çocukluk çağının en sık görülen edinilmiş kore nedeni olup, romatizmal ateşin nörolojik bulgusudur. 8-9 yaşındaki kızlarda 2 kat fazla görülür. GlcNAC antikoru ilişkilidir.

Diğer kore nedenleri; Huntington hastalığı, SLE, atipik nöbetler, ilaç intoksikasyonu (Ör; fenitoin, amitriptilin ve flufenazin), hormonlar tarafından tetiklenen nöbetler (Ör; oral kontraseptifler, gebelik/korea gravidarum), Lyme hastalığı, hipoparatiroidizm, hipertiroidizm , Wilson hastalığı ve benign herediter kore (<5 yaş, NKX2.1 geni TFF1 proteini ile ilişkili).

Distoni

Distonin ana nedenleri; perinatal asfiksi, kernikterus, jeneralize primer di

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 211

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 211

Segawa hastalığı; Dopa cevaplı distoni (DYT5a geni), diğer adıyla Segawa sendromu Guanosin trifosfat siklohidrolas 1'i kodlayan gen hasarı nedeniyle ortaya çıkar ve OD kalıtılır. Gün içinde giderek artan semptomlar vardır uyku ile düzelir. Progresif distoni, diurinal fluktuasyon vardır, daha önce kazanılmış motor becerilerin kaybı olur. Levadopaya dramatik cevap vardır.

Pantotenat Kinaz ile İlgili Nörodejenerasyon (PKAN, Hallervorden-Spatz hastalığı); Otozomal resesif kalıtımlı, PANK2 mutasyonu sonucunda ortaya çıkan, <6 yaşta başlayan nadir görülen dejeneratif bir hastalıktır. **Progresif distoni, rijidite ve koreoatetoz ile karakterizedir.** MRI'da T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi (Demir pigmentlerine bağlı) ve anteromedial yerleşimli yüksek sinyal intensitesi veya **"kaplan gözü"** (Vakuolizasyon alanlarından dolayı) görülür. Nöropatolojik incelemelerde globus pallidus ve substansiya nigrada **aşırı demir içeren pigment birikimi** olduğu gösterilmiştir.

Biotin Cevaplı Basal Ganglion Hastalığı;

Akut distoni, Eksternal oftalmopleji ve ensefalopati görülen SLC19A3 genindeki sorunlara sekonder ortaya çıkan bir hasatlıktır. Kraniyel MR görüntülemesinde **"Yarasa kanadı"** görünümü önemli bir bulgusudur. Biotin ile dramatik şekilde 2-4 gün içinde iyileşir. Tiamin desteği de verilmelidir.

İLGİLİ NOTLAR

Oldukça zor bir soru, esasen biz "segawa hastalığı" ismiyle sorulmasını bekliyorduk ve tüm derslerde bu vakanın çıkacağını vurguladık
fakat ne olur ne olmaz diye notumuza diğer ismini de yazdık. İşte tam referans budur. Bu kadar zor soruya bile nokta atışı referans vermek bizim için gururdur.
TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Aşağıdakilerden hangisi aşırı büyüme (overgrowth) sendromlarının özelliklerinden biri değildir?

A) Makrozomi
B) Hiperinsülinizm
C) Dismorfik bulgular
D) Tümöre yatkınlık
E) Mikrosefali

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.)

UZUN BOY

- **Yapısal uzun boy, çocukluk dönemi sırasında boy uzunluğuna yol açan fiziksel gelişme ve kemik yaşında ilerlemeyi tanımlar, ancak sonuçta erişkin dönemde boy normaldir.**
- Orta derecede obesite, kemik yaşında ilerleme yaparak, büyüme yıllarında boyun normalden daha uzun olmasına neden olabilir. Ancak bunlarda da erişkin boyu genellikle normaldir.
- Genetik uzun boy ailenin boyu uzunsa görülür. Çocuk büyüme dönemi boyunca ve erişkinlikte uzundur.
- Genellikle, uzun olacağı tahmin edilen normal sağlıklı çocukta tedavi gerekli değildir.

Aşırı Büyüme ve Uzun Boy Nedenleri

Normal
* Yapısal
* Ailesel

Endokrin
* Büyüme hormonu fazlalığı
* Puberte prekoks (nihai boy kısa olabilir)

Klinik Bilimler 157. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 087

* **Fetal overgrowth nedenleri:**
  - ✓ Sotos sendromu (Serebral gigantizm)
  - ✓ Beckwith Wiedeman sendromu

Klinik Bilimler 157. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 087

* **Çocuklukta veya yetişkinlikte uzun boya yol açan doğum sonrası aşırı büyüme**
  - ✓ Sotos sendromu
  - ✓ Weaver sendromu
  - ✓ Beckwith Wiedeman sendromu
  - ✓ Simpson-Golabi-Behmel sendromu (Kaba yüz, geniş ayaklar, polidaktili, kriptorşidizm, hepatomegali, tümör riski)
  - ✓ Perlman sendromu (Ters V üst dudak, belirgin alın, gelişim geriliği, hipotoni, tümör riski)
  - ✓ **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)

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

İLGİLİ NOTLAR

Soru güzel bir soru tabi ki notumuz bu soruya tam referans oldu. Aşırı büyüme sendromlarında baş çevresinin de genel olarak büyük olması beklenir.
Fakat soruda ortak özelliklerinde biri değildir diyerek beckwith wiedemanda mikrosefali olabileceği gerçeğini unutmamış.
Sonuç olarak soru doğrudur mikrosefali bazı aşırı büyüme sendromlarında görülebilse de ortak özellik değildir. En tipik örneği sotos sendromudur (derste çokca vurguladığımız) ve makrosefalisi ile meşhurdur.

Megalensefali

Klinik Bilimler 157. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 179

- **Sotos,** Simpson-Golabl-Behmel, frajil X, Weaver, makrosefali-kutis marmorata telengiektatika konjenita gibi birçok prenatal postnatal somatik aşırı büyüme sendromları ile ilişkilidir. Bunlara ek olarak Alexander, Canavan, Tay-Sachs, Gangliosidoz, MSUD ve MLD gibi metabolik hastalıklarda da görülebilir.
- En sık rastlanan megalensefalik sendrom Sotos sendromudur (serebral jigatizm). Sotos sendromlu hastaların %50'sinde prenatal dönemde de makrosefali mevcuttur. %100 hasta 1 yaşına kadar makrosefali tanısı alır. Erken postanatal aşırı büyüme erişkinliğe doğru normalleşir. Frontal bossing, hipertelorizm, palpebral fissurlerde aşağı yönlü yerleşim, uzun düz yüz tipi ve malar bölgede flushing ile karakterizedir. Ayrıca bu hastalarda sıklıkla hipotoni, konuşma, zeka ve nöral gelişim geriliği de görülür.

Lizensefali

- Serebral sulkusların olmaması, geniş ventriküllerle birlikte silvian fissürlerin az gelişmiş olmasıdır. Migrasyon defekti sonucu oluşur.
- Gelişme geriliği, mikrosefali ve ağır konvulsiyonlar vardır.
- Miller-Dieker sendromu ve Walker-Warburg sendromu lizensefalinin görüldüğü sendromlardan önemli olanlarıdır.

Şizensefali

- **Serebral hemisferlerde unilateral veya bilateral yarık olmasıdır.** Genellikle mikrogyri vardır.
- Mikrosefali, spastik quadriparezi, ağır mental retardasyon ve konvulsiyonlar vardır. Şizensefali de bir nöronal migrasyon defektidir.
- Unilateral şizensefali konjenital hemiparazinin sık nedenleri arasındadır.

Porensefali

- Parankim içinde kist ve kaviteler olmasıdır. Migrasyon defektidir.
- **Porensefalik kist formasyonu için tanımlanmış risk faktörleri;**
  - Hemorajik venöz infarkt
  - Çeşitli trombofili durumları (protein C eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu)
  - Perinatal alloimmün trombositopeni
  - Von Willebrand hastalığı
  - Maternal warfarin kullanımı
  - Maternal kokain kullanımı
  - Konjenital enfeksiyonlar
  - Maternal abdominal travma ve amniyosentez gibi travma durumları
- COL4A1 mutasyonu ile familyal porensefali tanımlanmıştır.
- Psödoporensefalik kistler perinatal/postnatal dönemde yaşanan sorunlara sekonder ortaya çıkabilir. Bunlar migrasyon defekti değildir. Hayatın ilk yılında fokal nöbetler, gevşek bebek, hemiparezi ve bazen neonatal ensefalopati ile bulgu verebilir.

Holoprozensefali

- Ön beynin yarıklanmasının defektif oluşudur.
- Beyin loblarına hiç ayrılmamış olan ağır tiplerinde mortalite riski yüksektir, nadiren bir kaç yıl yaşayanlar vardır. Fakat hafif tiplerinde morbidite ve mortalite riski düşüktür.
- Diyabetik anne bebeği, Trizomi 13 ve 18'de **sık** görülür. Bunlara ek olarak 7q bölgesindeki mutasyonlarında ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Polimikrogri

- Yeterince gelişmemiş korteksin çok sayıda küçük girusların göstermiş halidir.
- İlaca dirençli epilepsi formları görülebilir.

Mikrodelesyon sendromları arasında; en ünlü olan sendromlar Prader Willi ve Angelman sendromlarıdır.

Mikrodelesyon sendromları		
5q35	Sotos (50%)	Aşırı büyüme, makrosefali, büyük el ve ayaklar, tipik yüz bulguları, mental etkilenme
6p25	Axenfeld-Rieger	Axenfeld-Rieger malformasyonu, işitme kaybı, konjenital kalp hastalığı, dental anomliler, gelişme geriliği, fasiyal dismorfizm
7q11.23	Williams	Tipik yüz görünümü (elfin yüz-peri yüzü) iriste" stellate" patern, strabismus, supravalvüler aort stenozu, mental retardasyon, "arkadaş canlısı" kişilik, hiperkalsemi
8p11	8p11	Kallman sendromu 2 (hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi), sferositz (ankrin 1'de delesyon), multipl konjenital anomali, mental retardasyon
8q24.1-q24.13	Langer-Giedion veya triko-rino-falengeal, tip II	Seyrek saç, multipl koni şekilli epifiz ve kıkırdak doku eksostozu, kalın alar kartilaj, yukarı dönük burun delikleri, belirgin filtrum, büyük kulaklar, hafif mental retardasyon
9q22	Gorlin	Multipl bazal hücreli karsinom, odontojenik keratositler, palmoplantar pitler, falks serebri kalsifikasyonu
9q34	9q34 delesyonu	Sinorfisle karakterize tipik yüz, antevert burun delikleri, protrüde dil, midface hipoplazi, konotrunkal kalp defektleri, mental retardasyon, obesite
10p12-p13	DiGeorge 2	DiGeorge 1 ve velokardiyofasiyal 1'in bir çok özelliği
11p11.2-p14	Potocki-Shaffer	Multipl eksostoz, pariyetal foraminada genişleme, kraniyosinositoz, fasiyal dismorfizm, sindaktili mental problemler
11p13	WAGR	Wilms tümörü, Aniridi, erkek genital hipoplazisi, Gonadoblastoma, uzun yüz yapısı, yukarı dönük palpebral fissürler, pitoz, düşük kulak, mental Retardasyon
11q24.1-11qter	Jacobsen	Mental ve gelişim geriliği, kardiyak ve parmak anomalileri, trombositopeni
15q11-q13 (pat)	Prader-Willi	Doğumda ağır hipotoni ve beslenme zorlukları, obezite, kısa boy (büyüme hormonu tedavisine yanıt verir), küçük el ve ayaklar, hipogonadizm, mental retardasyon, badem şeklinde gözler
15q11-q13 (mat)	Angelman	Hipotoni, beslenme zorlukları, sarı saç, midface hipoplazi, prognatizm, nöbetler, jerkler şeklinde ataksik hareket bozuklukları, engellenemeyen gülme atakları, ağır mental retardasyon,
16p13.3	Rubinstein-Taybi	Mikrosefali, pitoz, gaga burun, geniş başparmak ve büyük-geniş ayakparmakları, mental retardasyon
17p11.2	Smith-Magenis	Brakisefali, midfasiyal hipoplazi, prognatizm, miyopi, yarık damak, kısa boy, ciddi davranış problemleri mental retardasyon
17p13.3	Miller-Dieker	Mikrosefali, lizensefali, pakigri, dar alın, erkek eksternal genitalinde hipoplazi, büyüme geriliği, nöbet, belirgin mental retardasyon
20p12	Alagille sendromu	Safra kanal azlığı ile karakterize kolestaz; kalp defektleri (özellikle pulmoner arter stenozu); oküler anomaliler (posterior embriyotokson); kelebek vertebra gibi iskelet defektleri; uzun burun yapısı
22q11.2	Velokardiyofasiyal-DiGeorge sendromu	Timus ve paratiroid bezlerin hipoplazisi veya agenezisi, aurikula ve eksternal audituer kanal hipoplazisi, konotrunkal kalp anomalileri, yarık damak, kısa boy, davranış problemleri
22q13.3 delesyonu		Hipotoni, gelişme geriliği, normal veya hızlanmış büyüme, ciddi konuşma-dil problemleri, otistik davranışlar,
Xp21.2-p21.3	Komşu gen hastalıkları	Duchenne müsküler distrofi, retinitis pigmentosa, adrenal hipoplazi, mental retardasyon, gliserol kinaz eksikliği
Xp22.2-p22.3		İktiyoz, Kallman sendromu, mental retardasyon, kondrodisplazi punktata
Xp22.3	Mikroftalmi ve lineer defektler (MLS)	Mikroftalmi, lineer cilt defektleri, poikiloderma, konjenital kalp hastalıkları , nöbetler, mental retardasyon

Klinik Bilimler 157. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 070

Williams sendromu, Prader Willi sendromu, Angelman sendromu, Potocki-Lupski sendromları aynı zamanda mikroduplikasyonla da ortaya çıkabilir.

VATER/VACTERL ASOSİASYONU

- 1/5000 sıklıkta görülür.
- Vertebra anomalileri
- Anal atrezi
- Cardiac defektler
- Trakeoözefageal fistül
- Özefagus atrezisi
- Radiyal/renal defektler
- Limb defektler (ekstremite anomalileri)
- **Asosiasyon;** Birden fazla anomalinin rastlantısal olmayan bir şekilde hep birlikte görülmesi fakat bunu açıklayacak tek bir genin veya mekanizmanın olmamasıdır.

CHARGE SENDROMU

- 8. kromozomda CHD7 geninde mutasyonla ortaya çıkar.
- İris kolobomu
- Kalp anomalileri
- Koanal atrezi
- Gelişme geriliği
- Genital anomali
- Kulak anomalileri

AKONDROPLAZİ

- 1/15.000 sıklıkta görülür. **En sık rastlanan kondrodistrofidir.**
- **Otozomal dominant** geçiş gösterir (Kondroblast FGFR-3 reseptöründe defekt vardır).
- Majör bulgular: **Kısa boyludurlar ve ekstremitelerin proksimal segmentleri distal segmentlerinden daha fazla etkilenmiştir** (asimetrik/orantısız boy kısalığı). Eller kısa ve kalındır. Humerusta halter görünümü vardır.
- **Baş büyüktür** (makrosefali veya hidrosefaliye veya her ikisine bağlı), alın belirgindir.
- **Burun kökü basık**, burun yukarıya doğru dönüktür.
- Göğüs kavitesi küçük, lordoz var ve abdomen belirgindir.
- Motor gelişme geri kalabilir. **Fakat zeka genellikle normaldir.**
- X-ray bulguları tanıyı destekler. İleum kemikleri kare şeklindedir. Sakrosiyatik çentik küçüktür. Pubik ve ischium kemikleri kısadır.

APERT SENDROMU (AKROSEFALOSİNDAKTİLİ)

- Majör bulguları: Özellikle **koronal sütürlerde kraniyosinostoz,** burun kökünde basıklık, gaga burun, maksilla hipoplazisi, **belirgin oküler hipertelorizm**, palpebral fissürlerin aşağıya doğru olması, yüksek ve dar damak görülür.
- **İskelet anomalileri**, genellikle el ve ayaklarda **sindaktili** şeklindedir.

Klinik Bilimler 157. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 078

BECKWITH-WIEDEMANN SENDROMU

- **Majör bulguları:** Makrozomi, makroglossi ve omfalosel triadı vardır.
- Dil ve iç organlar büyüktür.
- **Neonatal hipoglisemi** genellikle hayatın ilk gününde görülür**.** Hipoglisemi ölüm nedeni olabilir.
- **Lösin duyarlılığı**, ağır hipogliseminin en önemli nedenidir. Hiperinsülinemi de hipoglisemiyi ağırlaştıran diğer faktördür.
- Strabismus
- Omfalosel veya büyük umbilikal herni vardır.
- Diğer bulgular: Mikrosefali, kulak looplarında çentikler, diyafragmatik evantrasyon, kliteromegali ve asimetri vardır.
- Kalıtım tipi tam bilinmemektedir.
- **MAKROzomi→MAKROglossi→HEMİmakro (Hemihipertrofi)→HİPOglisemi→MİKROsefali**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158. Beş yaşındaki kız hasta bir hafta önce başlayan ateş, bulantı-kusma, sonrasında eklenen hipoglisemi, hipotansiyon ve hâlsizlik nedeniyle polikliniğe getiriliyor. Öyküsünden 2 yıl önce yutma disfonksiyonu nedeniyle opere olduğu, göz yaşının olmadığı ve anne babanın akraba olduğu öğreniliyor. Muayenesinde puberte evresi Tanner 1 olarak belirlenen hastada hiperpigmentasyon ve dehidratasyon bulguları saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1
B) Basit virilizan konjenital adrenal hiperplazi
C) Smith-Lemli-Optiz sendromu
D) Familyal glukokortikoid eksikliği
E) Triple A 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.)

Klinik Bilimler 158. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 129

- Nadiren akalazya, alakrima ve adrenal yetmezlikten oluşan (3A sendromu veya Allgrove sendromu) genetik sendromların bir parçası da olabilir. **Vakada en önemli özellik; Çocuk ağlar ama göz yaşı akmaz (Doğuştan göz yaşı bezinin olmaması-alakrimia).**

Tanı

- **Akciğer grafisinde** hava-sıvı seviyesi veren dilate özefagus görülür.
- **Baryumlu grafide,** dilate özefagus (megaözefagus) ve alt kısmında kısalma ve daralma tespit edilir (kuş gagası görünümü). Sinefloroskopi ile normal peristaltizmin olmadığı gösterilebilir.
- **Özefageal manometri en duyarlı** tanı aracıdır.

Tedavi

- **En önemli 2 tedavi yöntemi:**
  - Pnömatik dilatasyon
  - Laparoskopik veya cerrahi (Heller) miyotomidir.
- Pnömotik dilatasyon veya miyotomi sonrası reflüyü önlemek için genellikle bir **antireflü** girişim de uygulanır.
- Seçilmiş olgularda disfajiyi azaltmak amacıyla **Ca kanal blokerleri (nifedipin)** ve **fosfodiasteraz inhibitörleri** kullanılabilir.
- Alt özefageal sfinktere endoskopik yolla **botulinum toksini enjeksiyonu**, sinir uçlarından Ach salınımını inhibe edip, relaksasyonu sağlayarak vakaların %50-65'inde etkin bir tedavi sağlayabilir.

GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI (GÖRH)

- Gastroözefageal reflü hastalığı, **çocukluk çağında her yaş grubunda en sık görülen özefagus hastalığıdır.**
- **Gastroözefageal reflü (GÖR),** tüm çocuk ve erişkinlerde, her gün fizyolojik olarak gerçekleşen ve mide içeriğinin alt özefageal sfinkterden (AÖS) özefagusa doğru retrograd geçişini ifade eden bir durumdur.
- Reflü epizodlarının sıklık ve şiddetinin artması, reflüye bağlı özefajit veya özefageal semptomların ortaya çıkması, beslenme bozuklukları veya respiratuvar semptomların eşlik etmesi durumuna ise **patolojik GÖRH** adı verilir. **GÖR,** genellikle hayatın ilk birkaç ayında belirginleşir, 4 ay civarında sıklığı en yüksek iken, %88'inde 12. ayda, tamamına yakınında ise 24 ay civarında kaybolur.

Klinik bulgular

GÖRH'ye bağlı klinik bulguların büyük kısmı, asit reflüye bağlı ortaya çıkan klinik bulgulardır.

- **Karın ve göğüs ağrısı, retrosternal yanma (pirozis),** ağızda asit tadı, farengeal ağrı eklenebilir.
- Siyanoz atakları, konvulsiyon, ajitasyon atakları, ağlama nöbetleri, uyku bozuklukları
- Boyunda eğilme-bükülme hareketi **(Sandifer sendromu), bu durum nöbetle karışabilir.**

Semptomlar yaşa göre değişiklik gösterebilmektedir;

- Anormal postür, sandifer sendromu daha çok infantlarda görülürken adolesan dönemde görülmez
- Laringomalazi/stridor/krup orta çocukluk döneminde görülürken adolesan dönemde görülmez,
- Apne sadece infant döneminde görülürken, kronik astım-laringostenozis/vokal nodül-Barret/özefagial adenokarsinom infant döneminde görülmez.
- Özefajit her yaş grubunda görülmekle birlikte en çok adolesan dönemde en az infant döneminde görülür

GÖR ile ilişkili semptom ve bulgular

Semptomlar	Bulgular
• Tekrarlayan regürjitasyon (kusma ile birlikte veya kusma olmaksızın) • Kilo kaybı veya yeterli kilo alamama • İrritabilite • Dalgınlık • Göğüs ağrısı veya yanma hissi • Hematemez • Disfaji, odinofaji • Wheezing • Stridor • Öksürük • Seste kalınlaşma ve kabalaşma	• Özefajit • Özefageal darlık • Barret özefagus • Laringeal/faringeal inflamasyon • Rekürren pnömoni • Anemi • Diş hasarları • Gıdalara karşı isteksizlik • Distonik boyun postürü (Sandifer sendromu) • Apne atakları • Hayatı tehdit eden olay

İLGİLİ NOTLAR

ÖSYM'nin soruları **bizim notlardan hazırladığını** düşünüyoruz bazen…
Sizce de haksız mıyız? Bir soru hem de zor bir soru işte böyle yakalanır.
Hem notumuz hem speeTUS notumuz soruya tam referans olmaktadır.

HİATAL HERNİ

- Midenin bir kısmının diyafragmanın üzerine çıkmasıdır. İki anatomik pattern tanımlanmıştır;
  - **Sliding:** En sık görülen tiptir. Gastroözofageal bileşke diyaframın üzerine çıkar. Reflü özofajit, kanama, ülsere neden olur.
  - **Paraözofageal:** Diyaframdaki açıklıktan midenin büyük kurvaturu yukarıya çıkar. Obstrüksiyon ve strangülasyon sıktır.

AKALAZYA

- Triyadı vardır. Alt özofagus sfinkter basıncı artacak, burada peristaltizm olmayacak ve bu sfinkter tam olarak gevşemeyecek.
- **Primer Akalazya:** Miyenterik pleksusta ganglion azalması ya da kaybolması. Genellikle idiyopatiktir.
- **Sekonder Akalazya:** **Sekonder akalazyanın en sık nedeni Chagas hastalığıdır.** (Trypanosoma cruzi neden olur-sfinkterdeki ganglion hücrelerini tahrip eder).
- **Akalazya benzeri hastalıklar** ise diyabetik otonomik nöropati, infiltratif hastalıklar (malignite, amiloidoz, sarkoidoz),

Klinik Bilimler 158. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 181

- **Barıyanda grande kuş gagası** görüntüsü oluşur.

Allgrove (Triple A) sendromu: OR geçer. Akalazya, alakrimi, ACTH dirençli adrenal yetmezlik beraberliğidir.

Akalazya Komplikasyonları	
• Mega özofagus: Sfinkterin proksimalinde kalan özofagus progressif olarak genişler • Musküler tabakada hipertrofi ve geç dönemde dilatasyona bağlı incelme • Mukozada lökoplaki • Alt sfinkterde inflamasyon, zamanla ülser ve fibrotik kalınlaşma	• % 5 skuamöz hücreli karsinom • Kandida özofajiti • Alt özofagial divertikül • Aspirasyon pnömonisi ve hava yolu obstrüksiyonu

MALLORY – WEISS SENDROMU

- Özellikle **kronik alkolik**lerde ve **şiddetli kusanlarda** gastroözofageal bileşkede longutidinal **mukozal** yırtıkların bulunmasıdır.
- Eğer yırtık **tam kat** olursa **Boerhaave sendromu** denir.
- **Tam kat veya mukozal yırtık ayrımı direkt akciğer grafisinin çekilmesi ile konulur.**

ÖZOFAGUS VARİSLERİ

- Subepitelyal veya submukozal yerleşimli venlerde, portal hipertansiyonda görülen dilatasyondur.
- **En sık neden alkolik siroz, 2. sık neden ise şistozomiyazistir.**
- Varisler ağır kanamalara yol açar. Tekrarlayan kanamalar sonucunda hastalarda, gastrit ve peptik ülser veya özofageal laserasyon izlenme olasılığı artar.
- %50'si ilk epizodda ölür. Geri kalanın % 50'si ise 1 yıl içinde yeniden kanar.

Üst GİS kanaması yapan nedenler: En sık duedonal ülser, sonra sırasıyla gastrik ve duedonal erozyonlar, gastrik ülserler

Genel Cerrahi Entegrasyonu

Sekonder adrenal yetmezliği olan hastalar için perioperatif glukokortikoid rejimleri

Stres Derecesi	Örnekler	İntraoperatif Glukokortikoid Dozu	Glukokortikoid idame
Minör	• Lokal anestezi altındaki işlemler • Ayakta tedavi prosedürleri • Kasık fıtığı onarımı	• Yok (normal sabah steroid dozu)	• Yok (normal dozu almaya devam)
Orta	• Rutin abdominal • Periferik vasküler • Ortopedik cerrahi	• Hidrokortizon işlemden önce 50 mg veya eşdeğeri	• Hidrokortizon, 24 saat boyunca her 8 saatte bir 25 mg, ardından normal doza devam
Majör	• Gastrointestinal kanser rezeksiyonu, • Kardiyopulmoner baypas	• Hidrokortizon işlemden önce 100 mg veya eşdeğeri	• Hidrokortizon, 24 saat boyunca her 8 saatte bir 50 mg, ardından her gün yarı yarıya azaltılarak normal doza düşürülür.

Primer Adrenal Yetmezlik (Addison hastalığı)

Primer Adrenal Yetmezlikte Etiyoloji

Klinik Bilimler 158. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 337

- **Triple A sendromu** (Allgrove sendromu: Alakrima, Akalazya, Adrenal yetmezlik)
- **İnfeksiyonlar: Tüberküloz, CMV, HIV, cryptococcosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis**
- **Adrenal hemoraji (akut kriz): Meningokokkal sepsis** (Waterhouse Friderichsen sendromu), primer antifosfolipid sendromu
- **Metastatik tümör** (en sık akciğer ve meme)
- **İnfiltrasyon**: Amiloidoz, hemokromatozis, sarkoidoz
- **Konjenital adrenal hiperplazi (en sık 21 alfa hidroksilaz enzim eksikliği)**
- **İlaçlar:**
  - **Mitotan:** Selektif adrenokortikal toksisite
  - **Aminoglutetimid:** Kolesterolun pregnenolon dönüşümü inhibisyonu
  - **Abirateron asetat:** 17 OH ve 17-20 liyaz inhibisyonu
  - **Trilostan:** 3ß-OH dehidrogenaz inhibisyonu
  - **Etomidat:** 11-ß Hidroksilaz inhibisyonu (metirapon gibi)
  - **Ketokonazol:** CYP P450, 17 α-OH, 17-20 liyaz inhibisyonu

☑ Adrenal yetmezlik klinik bulgular:

- **Glukokortikoid eksikliğine bağlı semptom ve bulgular**
  - ✓ Konstitüsyonel semptomlar (Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, anoreksi, miyalji, eklem ağrısı, ateş)
  - ✓ Normokromik **anemi, lenfositoz, eozinofili**
  - ✓ **Hipoglisemi**
  - ✓ Kan basıncında düşüklük, postural hipotansiyon
  - ✓ Hiponatremi (uygunsuz ADH sendromu, övolemik hiponatremi)
- **Mineralokortikoid eksikliğine bağlı semptom ve bulgular**
  - ✓ Karın ağrısı, bulantı ve kusma
  - ✓ Baş dönmesi, **postural hipotansiyon, kan basıncında düşüklük**
  - ✓ **Tuz yeme isteği**
  - ✓ Kreatinin artışı (volüm kaybına bağlı)
  - ✓ Hiponatremi (hipovolemik), **hiperkalemi, metabolik asidoz**
- **Adrenal androjen eksikliğine bağlı semptom ve bulgular:**
  - ✓ Enerji kaybı
  - ✓ **Kadınlarda** kuru cilt, libido kaybı, aksiller ve pubik kılların kaybı
- **Hiperpigmentasyon** (artmış ACTH'ya bağlıdır, primer adrenal yetmezlikte olur)
- **Mermer rengi cilt** (azalmış ACTH'ya bağlıdır, sekonder adrenal yetmezlikte olur)
- **Akut adrenal krizde** (akut adrenal yetmezlik) yukarıdaki kronik bulgulara ek olarak **hipovolemik şok, ateş, karın ağrısı,** apati ve krizin ağırlığına göre bilinç değişiklikleri olur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 159

159. Antenatal ultrasonografi incelemelerinde büyüme geriliği, kardiyak hipertrofi ve bilateral kistik renal displazi saptanan fetus, 36. gestasyonel haftada fetal distres nedeniyle doğurtuluyor. Doğum salonunda resüsitasyon gereksinimi olup entübe edilen bebeğin muayenesinde dismorfik yüz görünümü, ağır hipotoni, ele gelen karaciğer ve böbrekler dikkat çekiyor. Parenteral beslenmeye başlanan bebekte yaşamın ikinci gününde hipoglisemi, metabolik asidoz ve anormal bir koku olduğu gözlemleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) İzovalerik asidemi
B) Glutarik asidüri tip 2
C) Zellweger sendromu
D) Fenilketonüri
E) Çoklu karboksilaz eksikliği

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.)

- **CPT-II eksikliğinin letal yenidoğan** formunda **renal kistik displazi, fasial anomaliler** ve serebral anomaliler görülürken, **erişkin** formu adolesan dönemden sonra başlayan episodik rabdomiyoliz ile seyreder. **CPT-II eksikliği** herediter geçişli myoglobinürilerin **en sık** nedenidir.
- **Elektron transfer zinciri bozukluğu** olan ETF ya da ETF dehidrogenaz eksikliğine **glutarik asidemi tip II** adı verilir. ETF ve ETF dehidrogenaz, mitokondriyal elektron tranfer zincirine bazı dehidrogenasyon basamaklarından gelen elektronları

Klinik Bilimler 159. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 477

- **Glutarik asidemi tip II** bu nedenle hem yağ asidi oksidasyon hem de aminoasit metabolizması defektinin kombinasyonu şeklinde bulgu verir. Yağ asidi oksidasyon defektlerindeki gibi hipoketotik hipoglisemi, kardiyomiyopati, dikarboksilik asidüri vardır. Ama **farklı olarak asidoz ağırdır** ve izovalerik asidemideki gibi idrarda **terli ayak kokusu** mevcuttur. Bir diğer önemli özelliği de tıpkı neonatal CPT-II eksikliklerindeki gibi **fasial dismorfizm** ve polikistik böbrek görülmesidir. Hafif formlarının tedavisinde yüksek doz **riboflavin** kullanılır.

Yağ asidi oksidasyon aşamaları ve ilgili hastalıklar

	Karnitin döngüsü	β-Oksidasyon döngüsü	Elektron transport zinciri
Hastalık	Karnitin eksikliği	Yağ asidi oksidasyon defekti (YAOD)	Glutarik asidemi Tip-II (GAT-II)
Eksik enzim	CPT-I-II Karnitin/Açil karnitin translokaz	MCAD	ETF, ETF dehidrogenaz
Hipoglisemi	+	+	+
Keton	-	-	-
Hiperamonyemi	+	+	+
Metabolik asidoz	-	+ (Hafif)	+ (Ağır)
Miyopati/Kardiyomiyopati	+	+/-	+
Dismorfik yüz	-	-	+
Reye benzeri klinik	+	+	+
İdrar bulgusu	-	Dikarboksilik asidüri	Dikarboksilik asidüri Terli ayak kokusu

PEROKSİZOMAL HASTALIKLAR

GENEL BİLGİLER

- **Peroksizomlar,** tüm dokularda bulunan küçük organellerdir. **Olgun eritrositler hariç tüm hücrelerde bulunurlar.**
- **Peroksizomların en önemli görevleri ve Zellweger spektrum bozukluklarında oluşabilecek laboratuvar bulguları şunlardır:**
  - **Çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) oksidasyonu bozulur ve plazma VLCFA düzeyleri artar.**
  - Plazmalojen sentezi bozulur ve plazma seviyesi düşer
  - Fitanik asit oksidasyonu bozulur ve plazma seviyesi artar.
  - Safra asidi sentezi ve konjugasyonu bozulur ve safra asit ara ürünleri artar
  - L-pipekolik asit oksidasyonunda bozulma ve plazma seviyesinde artma olur.
  - **İdrar dikarboksilik asit sekresyonu artar.**
- Hastalıkların genetik aktarımına bakıldığında, **X'e bağlı adrenolökodistrofi** (**en sık** görülen peroksizomal hastalık) dışında hepsi otozomal resesiftir.

İLGİLİ NOTLAR

Tabloda söylediğimiz yetmezmiş gibi ayrıca **konusu içinde tekrar** ediyoruz. **Bilim ve öğretme aşkı** bu demek değil midir?

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

160. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan stimülan grubu ilaçların yan etkilerinden biri olarak aşağıdakilerden hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Tikler
B) Karın ağrısı
C) Uykusuzluk
D) Kalp hızında artış
E) İştah artışı

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.)

- Çocukluk vakalarının %60 kadarı yetişkinliğe kadar semptomatik olmaya devam etmektedir. **Yaşın artması ile hiperaktivite semptomlarında azalma gözlenir**. DEHB'li ergenler ve yetişkinler, hatta kombine sunumla başlayanlar bile, sadece içsel bir huzursuzluk hissine sahip olabilirler.
- **En kalıcı semptom kümesi dikkatsizlik, dikkat dağınıklığı, düzensizlik ve işleri bitirememeyi** içerir. **Çocukluk çağında belirgin hiperaktivite, dürtüsellik ve yıkıcı davranış bozukluğu komorbiditesi öyküsü olan erkeklerin, çoklu madde kötüye kullanımı** ve **yetişkin antisosyal davranış** geliştirme olasılığı daha yüksektir.
- **DEHB olan çocuklar normal gelişen yaşıtlarına göre daha fazla sınıfta kalma, sınıf tekrarı ve düşük okul başarısı** göstermektedir.

İlaç Tedavisinde Temel Prensipler: Fizik muayenede özellikle tansiyon, nabız, boy ve kilo (büyüme persantilleri üzerinde) kaydedilmelidir. **Tedavi öncesi** veya **devamında rutin kullanımı gerekmeyen EKG, hastada kalp rahatsızlığını düşündürecek bir durum** veya **ailede ciddi kalp rahatsızlığı ya da ani ölüm öyküsü var** ise **çekilmelidir.**

Tedavi: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu stimülanlardır. Bu grupta yer alan ilaçlar **metilfenidat** ve **amfetaminler** olmak üzere iki grupta yer alır. Stimülanlar arasında çok araştırılmış olanı ve ilk tedavi seçeneği olarak tercih edileni **metilfenidattur. Metilfenidat sinaptik** bölgeye **dopamin ve noradrenalin**

Klinik Bilimler 160. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 401

- **Metilfenidat** ile **en sık görülen yan etkiler uykusuzluk, iştahsızlık, baş-karın ağrısı** ve **sinirliliktir**.

İrritabilite ve Rebound Fenomeni: Stimülan tedavisinin etkin olduğu dönemde (alındıktan 1-2 saat sonra) irritabilite veya emosyonel labilite görülebilir. İlaç dozunun düşürülüp tekrar yavaş bir biçimde arttırılması ile bu yan etki çoğunlukla ortadan kalkar.

- **Stimülan** kullananların **normal popülasyondan daha fazla ani ölüm riski taşımadıktan görülmüştür**. Bu nedenle daha önceden kalp hastalığı olmayan olgularda **metilfenidat tedavisine başlamadan önce EKG dahil herhangi bir kardiyak incelemeye gerek olmadığı bildirilmektedir**.
- Metilfenidat tedavisinin başlangıcında boy ve kilo gelişiminde kısmi ve geçici bir yavaşlama olabilir. **Uzun yıllar tedavi sürse de erişkinlikte gelinecek nihai boy ve kilo metilfenidat tedavisinden etkilenmez.**
- **Metilfenidat tedavisi sırasında çok önemli bir neden olmadıkça (aşırı iştahsızlık, uyku problemi vs) ilaç tatili verilmez.**

Stimülan olmayanlar: Atomoksetin merkezi sinir sisteminde **presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının seçici bir inhibitörü** olarak **DEHB tedavisinde FDA onayı alan stimülan olmayan** bir ilaçtır. Düşük oranda serotonin ve dopamin taşıyıcılarına da afinitesi bulunan atomoksetin özellikle prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttırarak etki göstermektedir. **Atomoksetinin etki başlangıç süresi stimülanlardan daha yavaştır.**

- **Madde kötüye kullanımı, anksiyete** ve **tik bozuklukları eştanısında, uykuya dalma** ve **sürdürme zorluğu bildiren çocuk** ve **ergenlerde, günün akşam saatlerinde belirti kontrolünün' zorlaştığı durumlarda atomoksetinin özellikle tercih** edilebileceği vurgulanmaktadır.

Alfa-2 Agonistler: Guanfasin ve klonidin yavaş-salınımlı formlarının 6 yaş üstü çocukların DEHB tedavisinde yalnız başlarına veya stimulanlara tamamlayıcı olarak kullanımları FDA tarafından onaylanmıştır.

Atipik Antipsikotikler, kısa ve uzun dönem yan etkileri nedeniyle DEHB tedavisinde çok gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

- Ancak **DEHB** ile **komorbid davranış bozukluğu, yaygın gelişimsel bozukluğu veya mental retardasyonu olan olgularda risperidon** ve **aripirazol** başta olmak üzere atipik antipsikotikler DEHB ilaçlarıyla birlikte veya yalnız başına kullanılabilirler.
- **İmipramin, DEHB tedavisinde birinci** ve **ikinci sıra alternatifler arasında yer almamaktadır**. Ayrıca olası **kardiyak yan etkileri nedeniyle** DEHB tedavisinde en son seçeneklerden olmalıdır. **Stimülan veya atomoksetine yanıt alınamayan, DEHB'ye aksiyete, depresyon, tik bozukluklan veya noktumal enüresis'in eşlik ettiği durumlarda** tek başına veya stimulanlarla kombine olarak kullanılabilir.
- **Narkolepsi** tedavisinde kullanılmakta olan **modafinil** ve noradrenerjik bir antidepresan olan **bupropion** sadece dirençli olgularda düşünülmelidir. **Modafinil** FDA tarafından DEHB tedavisinde kullanımı onaylanmamıştır.

İLGİLİ NOTLAR

En sık görülen yan etkilerden biri olan iştahsızlık...

Amfetamin gibi santral stimülanların iştahı azalttıklarına çok dikkattt... Tıpkı notumuzda yazdığı gibi...

Klinik Bilimler 160. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 271

Amfetaminlerin Etkileri

Noradrenalin Aktivite Artışına Bağlı

- Sempatik etkiler (Hipertansiyon / Hiperglisemi / Bronkodilatasyon)
- Performans artışı (Fiziksel / Mental)

Serotonin Aktivite Artışına Bağlı

- İştah azalışı / Anti-obsesyon / Anksiyolitik

Dopamin Aktivite Artışına Bağlı

- Öfori / Bağımlılık (psişik) / Psikoz / Paranoid şizofreni

Santral sinir sistemi etkileri	Sempatik / Periferik etkiler
• **Fiziksel / Mental performans artışı** • **Psikoz / Halüsinasyon** • Bağımlılık (fiziksel ve psişik) • **İştahı azaltır** • **Solunum stimülasyonu**	• Kardiyak stimülasyon • Vazokonstriksiyon • Bazal metabolizma artışı • **Hipertermi** • **Hiperglisemi** • Kan basıncı artışı • Aritmi

- **Yüksek dozda: Hipertansiyon, taşikardi, hipertermi, midriyazis,** bulantı-kusma, uykusuzluk, paranoya, halüsinasyon, **ventriküler aritmi,** hiperaktivite, **konvulziyon, serebral kanama, miyokard infarktüsü** oluşabilir.

Amfetamin preparatları

Metilfenidat (Ritalin)

- **Aktif metabolitinin ismi ritalinik** asittir.
- **Narkolepsi** ve **dikkat eksikliği** tedavisinde kullanılır.

Pemolin

- Etki süresi uzundur. Dikkat eksikliği tedavisinde kullanılır.

Modafinil

- Psikostimülan etki oluşturur.
- **Narkolepsi tedavisinde kullanılır.**
- Direkt etkili alfa-1 agonistidir. ~~Santral alfa-1 reseptör agonistidir~~

Fenetilin (Captagon)

Metilendioksimetamfetamin (Ekstazi)

Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar	
İlaçlar	**Etki mekanizması**
Orlistat	Gastrointestinal lipaz inhibitörü (İştahı azaltmaz)
Liraglutid / Semaglutid	GLP-1 reseptör agonisti
Pramlintid	Amilin analoğu
Lorkaserin	5-HT2C agonisti
Naltrekson + Bupropion	Opioid antagonist + Antidepresan
Fentermin	Sempatomimetik
Fentermin + Topiramat	Sempatomimetik + Antiepileptik
Selüloz hidrojel	
Setmelanotid	Melanokortin agonisti

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161. Yandaş hastalığı olmayan 67 yaşındaki kadın hastada, abdominal histerektomi ameliyatından bir gün sonra, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, kas krampları, tükürük salgısında artış ve oligüri gelişiyor.

Bu hastadaki tabloya aşağıdaki elektrolit bozukluklarından hangisinin neden olması <u>en olasıdır?</u>

A) Hiperkalemi
B) Hiperkalsemi
C) Hipokalsemi
D) Hipernatremi
E) Hiponatremi

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.)

- **Lipid konsantrasyonundaki 500 mg/dL'lik artış,** sodyum değerinin **1 mEq/dL düşük ölçülmesine** neden olur. Özellikle ameliyat sonrası hastalar hiponatremi gelişmesine yatkındır. Ameliyat sonrası dönemde sıvı ihtiyacının hipotonik sıvılar ile karşılanması en sık nedendir.
- **Uygunsuz ADH salımı en sık küçük hücreli akciğer karsinomu** olan hastalarda %10-45 oranında görülür. Akciğer tümörleri genellikle övolemik hiponatremi oluşturur.

Uygunsuz ADH salınması sendromu

- Gereğinden fazla ADH salınması...
- Konsantre idrar ve dilüsyonel hiponatremi
- Plazma ozmolalitesi < 275 mOsm/L
- İdrar ozmolalitesi >100 mOsm/L
- **İdrar sodyumu > 20 mEq/L**
- Kronik hiponatremiye neden olur.
- Ödem ve hipertansiyon olmaz.
- Hastalar **övolemiktir.**

- **Ürolojik veya jinekolojik ameliyatlarda,** ameliyatlı yüzeylerden kanamayı durdurmak için, litrelerce hipotonik sıvı kullanılabilir; bu durumda **akut hiponatremi** ortaya çıkabilir. **Endometrival rezeksiyon** sırasında ve **prostatın**

Klinik Bilimler 161. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 012

Belirtiler

- Hiponatreminin belirtileri **temelde santral sinir sistemi** ile ilgilidir. Santral sinir sistemi bulgularının da nedeni **beyin ödemidir.** Beyin ödemi gelişmesi için de hiponatremi hipoozmolar olmalıdır.
- **İsteksizlik, bulantı, halsizlik, baş dönmesi** gibi hafif belirtiler yanında **ajitasyon, konfüzyon, konvülsiyon ve sonuçta koma gelişebilir**.
- **Hipertansiyon ve bradikardi** kafa içi basınç artışına bağlıdır.
- Şiddetli hiponatremilerde önemli bir olay da **oligürik böbrek yetmezliğinin** gelişmesidir.

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)**

Tedavi

- Serum sodyum değerinin 120-130 mEq/L arasında olduğu **kronik hiponatremilerde, semptomsuz hastalarda** ve **hiponatreminin su fazlalığına bağlı olduğu durumlarda su kısıtlaması ve diüretikler uygulanabilir** (kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom, akut ve kronik böbrek yetmezliği gibi).
- **Semptomatik hastalarda** ve serum sodyum konsantrasyonu **120 mEq/L altında olduğunda, asemptomatik** olsa bile **sodyum replasmanı gerekir.**
- **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 mEq/L/saat'den hızlı düzeltme olmayacak şekilde, sodyum 130 mEq/L'ye ulaşana dek verilir.
- Asemptomatik hiponatremide sodyum yükseltme hızı **<12mEq/L/gün** olmalıdır. En güvenilir düzeltme **hızı saatte 0.5-1 mEq/L' dir.**
- **Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi** 1-6 gün sonra ortaya çıkan **santral pontin miyelinolizise** neden olabilir. Bu tabloda **flask paralizi, yüz kaslarında zayıflık, konuşma ve yutma bozukluğu, ağrılı uyaranlara yanıt azlığı** görülür. Nöbetler, hareket bozuldukları ve azalmış bilinç seviyesi olarak kendini gösterir.

İLGİLİ NOTLAR

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

☑ Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu (SIADH)

- Övolemik hiponatreminin **en sık** nedenidir.
- **Etiyoloji**

Klinik Bilimler 161. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 085

kanseri (en sık) ve birçok malign hastalık
ıklar
eri

  - ✓ 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.
- Uygunsuz ADH sendromu bir **ekartasyon tanısıdır**:

SIADH Tanı kriterleri	
Tanısal Kriterler	**Destekleyici Kriterler**
• **Serum osmolaritesi < 275 mOsm/kg** • **Klinik övolemi** • **İdrar osmolaritesi > 100 mOsm/kg** • **İdrar sodyumu > 40 mmol/L** • Normal tiroid ve adrenal fonksiyonlar • Normal böbrek fonksiyonu • Diüretik kullanmamış olmak • Hipokalemi, asit-baz bozukluğu olmaması	• **Serum ürik asit < 4 mg/dL** • **BUN < 10 mg/dL** • **FE_{Na}>%1** • **FE_{BUN}>%55** • İzotonik sıvı infüzyonu ile hiponatremide değişme olmaması ya da kötüleşme olması • **Sıvı kısıtlaması ile hiponatremide düzelme**

☑ Serebral tuz kaybı sendromu

- **Beyin hasarı** sonucunda santral sempatik deşarjın azalması ve BNP başta olmak üzere natriüretik faktörlerin artması sonucu gelişen **natriürez** ve **hiponatremi** tablosudur.
- Laboratuar açısından SIADH'a çok benzer. SIADH'tan en önemli farkları:

Klinik Bilimler 161. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 085

☑ Hiponatremide Klinik Bulgular

- Gerçek hipotonik hiponatremide hücre dışı sıvıdan hücre içine su girişi olur ve durumdan özellikle **beyin** etkilenir.
- **En erken** bulgular **bulantı, kusma** ve **halsizlik**tir.
- Serum sodyumu azaldıkça **konfüzyon, letarji, stupor, konvülziyon, Cheyne Stokes solunumu, KİBAS, papil ödem** ve **koma** gelişebilir.
- **< 24-48 satte** gelişen hiponatremi **akut**, **> 48 saatte** gelişen hiponatremi ise **kronik** olarak sınıflandırılır.
- Beyin hücresi > 48 saatte; içindeki elektrolit ve diğer solüt yükleri plazmaya atarak **hiponatremiye adapte olur.**

☑ Tedavi

- **Sodyum açığı şu formül ile hesaplanır:**
  - ✓ **(140 – Na düzeyi) x Vücut Ağırlığı x 0.6 (kadınlarda 0.5)**
- **Hiponatremi tedavisinde göz önünde tutulması gereken faktörler;**
  - ✓ Akut mu, kronik mi?
  - ✓ Semptomatik mi, asemptomatik mi?
- Tüm **akut ve ciddi semptomatik** (konvülsiyon veya koma) hiponatremide **%3 NaCl** kullanılır.
- **Kronik hiponatremi** ise **yavaş düzeltilmelidir**. Serum sodyumu 24 saatte 8-10 mEq/L'den fazla yükseltilmemelidir.
  - ✓ Sodyum hızlı yükseltilirse **santral pontin miyelinoliz (ozmotik demiyelinizasyon sendromu, ODS)** gelişebilir. Sodyumda hızlı yükselme olması durumunda **dekstroz ya da desmopressin** ile sodyum düzeyinin düşürülmesi ODS gelişimini önleyebilmektedir.
  - ✓ **Uygunsuz ADH sendromu** tedavisinde ilk tercih **su kısıtlamasıdır**. Furosemid + sodyum tablet, demeklosiklin verilebilir, yanıt yoksa **vazopressin antagonistleri** (tolvaptan vb) kullanılabilir.
  - ✓ **Hipervolemik hiponatremide** temel tedavi **su kısıtlaması**dır. Furosemid verilebilir. Tolvaptan, akut dekompanse kalp yetmezliği ve sirozda kullanılmaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162.Her iki cinsiyette orofarengeal ve anal kansere, kadınlarda başta servikal, vulvar ve vajinal kansere, erkeklerde ise penil kansere yol açan <u>en olası</u> viral karsinogenez etkeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Human papillomavirus
B) Epstein-Barr virus
C) Hepatit C virus
D) Human T-hücre lenfotrofik viruslar
E) Herpes simpleks virus

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 162. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 351

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 iliya**
- **Dentat çizginin distalinden** gelen lenfat ur.

Klinik Bilimler 162. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 351

KONDİLOMA AKUMİNATA

- Kondiloma akuminataya (anogenital sig l) HPV neden olur.
- 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.

Klinik Bilimler 162. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 351

- 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.

EPİDERMOİD KARSİNOM

- Anüsün epidermoid karsinomları **skuamöz hücreli karsinomlar, kloajenik karsinom, transizyonel karsinom ve bazaloid karsinomları** kapsar. Bu tümörlerin klinik davranışı ve seyri benzer. Epidermoid kanser yavaş büyüyen bir tümördür. Anüsün skuamöz kanserleri HPV ilişkili kanserlerdir. Kadınlarda daha sık görülürler.
- Genellikle **anal veya perianal kitle şeklinde** bulgu verir. **Ağrı** ve **kanama** bulunabilir.
- Perianal bölgedeki **kronik, iyileşmeyen ülserlere** skuamöz karsinomu ekarte etmek amacı ile biyopsi yapılır.
- Perianal (dışardaki) epidermoid karsinomlar, derinin diğer bölgelerindeki skuamöz hücreli kanserlerle aynı şekilde tedavi edilir. Çünkü genellikle anal sfinkterleri çıkarmaksızın yeterli cerrahi sınır sağlanabilir.
- **Anal kanal yerleşimli veya sfinkterleri invaze eden** epidermoid karsinomlar lokal olarak eksize edilemezler ve ilk aşamada tedavi **kemoterapi ve radyoterapidir.** (**NİGRO protokolü - 5- fluorouracil, mitomisin C ve 3000cGy eksternal radyoterapi**).
- Bu tümörlerin %70-80'den fazlası bu tedavi ile kür edilebilir.
- Nüks gelişirse genellikle **radikal rezeksiyon** (**abdominoperineal rezeksiyon [APR]**) gerekir. **İnguinal lenf düğümlerine metastaz** kötü prognostik işarettir.

İLGİLİ NOTLAR

HPV anal bölgede malignitelerle ilişkilidir... Referansımız burada oldukça net.

Histopatolojik sınıflama	%
A) Vulvar Karsinomlar • Skuamöz hücreli (epidermoid) karsinom; En sık görülen vulva kanseridir • Bazal hücreli karsinom • Bartolin bezi karsinomu • Verrüköz karsinom • Adenokarsinom • Merkel hücreli karsinom	 %92 %2-3 %1 < % 1 < % 1
B) Malign Melanom; En kötü prognozlu ve ikinci en sık görülen vulva kanseri	%2-4
C) Vulvar sarkom; En sık görülen vulvar sarkom leiomyosarkomdur	< % 1
D) Metastatik vulva kanserleri	% 1

Klinik Bilimler 162. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 149

Skuamöz Hücreli (Epidermoid) Karsinom

Risk Faktörleri:

- **HPV enfeksiyonu;** En sık HPV 16, takiben HPV 33 ve HPV 18
- Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN)
- Servikal intraepitelyal neoplazi (CİN)
- Liken sklerozis
- Skuamoz hiperplazi
- Sigara
- Alkol
- Obezite
- İmmünsupresyon; Transplant hastaları, HIV enfeksiyonu
- Daha önce servikal kanser geçirme hikayesi
- İleri yaş
- Kuzey Avrupa kökenli olmak
- HSV enfeksiyonu

Etiyoloji

- Etiyolojisine göre 2 gruba ayrılır *(E-93)*.
  - ☑ **Bazaloid veya Wart (siğilimsi) tip; Daha az** (%40) görülen tip olup **genç** hastalarda izlenir. Risk faktörleri serviks kanseri ile aynıdır (**HPV,** sigara, immunsupresyon). Çoğunlukla olağan (usual) VIN ile birliktedir. Genellikle **multifokaldir.**
  - ☑ **Keratinize farklılaşmış (diferansiye) veya basit (simpleks) tip; Daha sık** (% 60) görülen tip olup **yaşlı** hastalarda izlenir. HPV ile ilişkili değildir. **Liken skleroz, kronik inflamatuar dermatozlar ve diferansiye tip VIN ile ilişkilidir.** Genellikle **unifokaldir.**

İnvaziv vulva kanserinin tipik histolojik özelliği **atipik keratinizasyondur**.

Klinik

- Genellikle **postmenapozal** kadınların (65 yaş) hastalığıdır.
- **Tanı anında birçok olgu asemptomatiktir.** Ortaya çıkan semptomlar ise sıklıkla **vulvar kaşıntı, vulvar şişlik** veya **kitledir.** Fizik muayenede lezyon kabarık, ülsere, lökoplaki veya siğil şeklinde görülür.
- **Lezyon olguların çoğunda labium majus ve minustadır (%60)** ancak klitoris (%15) ve perineden (%10) de kaynaklanabilir. %5 olgu ise multifokaldir.

Vulvanın skuamöz hücreli kanserlerinde %27 sigara veya HPV ile ilişkili ikinci bir primer malignite vardır.

Tanı

- Herhangi bir vulva lezyonundan biyopsi (punch veya wedge) alınmalıdır. Eşlik etme ihtimalinden dolayı tüm olgularda **vajen ve serviks kolposkopi** ile değerlendirilmeli ve **servikal Pap smear de alınmalıdır.**

Verrüköz Karsinom

- **Skuamöz hücreli karsinomun bir varyantıdır.** Verrüköz karsinomun etiyolojisi bilinmemekle birlikte HPV 6-11 ve usual tip VIN ile ilişkisi vardır. Gross olarak karnıbahar görünümü vardır. Makroskopik ve mikroskopik olarak **Buschke – Löwenstein dev kondilomuna benzer.**
- Genç veya yaşlı kadınlarda görülebilir ancak genellikle postmenapozal kadınlarda izlenir. Yavaş büyürler fakat lokal destrüksiyon gösterirler (kemiğe kadar invaze olabilirler). **Nadiren metastaz yaptıklarından prognozları çok iyidir.**
- Tedavide; **radikal lokal eksizyon** uygulanır. Lenf nodlarında metastaz saptanırsa, radikal vulvektomi ve bilateral inguinofemoral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

> Radyoterapi, anaplastik transformasyon ve buna bağlı uzak metastazlara yol açtığından kesin kontrendikedir.

Vulvar Sarkom

- **En sık leiomiyosarkom görülür** ve sıklıkla labium majusu tutar.
- **Rabdomiyosarkomlar ise çocukluk çağında en sık rastlanılan yumuşak doku sarkomlarıdır** *(N-09)* ve %20 pelvis ve genitoüriner traktüsü tutmaktadır.

Metastatik Vulva Kanserleri

- **En sık serviks,** takiben endometriyum, böbrek ve üretra kanseri vulvaya metastaz yapar.

Nadir Görülen Kanserler

- **Lenfoma:** Alt genital traktüste **en sık serviks**, takiben vulva ve vajen tutulumu izlenir. Olguların 3:4'ünde sebep **non-Hodgkin lenfoma** izlenir.
- **Endodermal sinüs tümörü;** Vulvar germ hücreli tümörlerin çoğunu endodermal sinüs tümörü oluşturmaktadır.
- **Merkel hücreli karsinom;** Cildin primer küçük hücreli karsinomudur.

Gebelik ve Vulva Kanseri

Klinik Bilimler 162. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 152

VAJENİN PREMALİGN HASTALIKLARI

- **Vajinal intraepitelyal neoplaziler (VAİN), HPV enfeksiyonuna bağlı olup,** cinsel ilişki veya tampon kullanımından doğan aşınmalar yoluyla gerçekleşmektedir. **Hemen her zaman CIN ile birlikte bulunur ancak malignite potansiyeli CIN'den azdır.** VAİN, CIN'lerin vajene uzantısı veya satellit lezyonu olabilir. Çünkü benzer etkenleri olduğu düşünülmektedir.
- VAİN lezyonları **asemptomatiktir.** Aktif HPV enfeksiyonu ile birlikte bulunduklarından (HPV 16) olgular vulvar siğillerden veya vajinal siğillerin neden olduğu kokulu vajinal akıntıdan şikayet edebilir. **Genellikle vajen 1:3 üst kısmında bulunurlar.**
- Smear ile taranmalıdır ve genellikle anormal Pap smear sonrası yapılan araştırmalarla tanı konur. VAİN varsa smear de pozitif çıkacaktır. Ancak kolposkopik inceleme ve biyopsi kesin tanıyı sağlar.
- **Tedavi:**
  - **VAİN I'de gözlemden oluşan konservatif yaklaşım önerilirken, yüksek dereceli (VAIN2-3) olgularda ise lezyonun yeri ve sayısına göre lokal eksizyon veya CO2 lazer ablasyon tercih edilmektedir.** Yüksek gradeli VAIN olgularının ablasyonu için **kriyoterapi vajende asla kullanılmamalıdır.** Koter ise sadece yüzeysel lezyonlarda yapılabilir.

VAJEN KANSERİ

- **Primer vajen kanseri oldukça nadirdir** ve tüm genital kanserlerin %1-2'sini oluşturur. Vakaların **çoğu ise metastatiktir.** Metastazlar sıklık sırasına göre **serviks,** endometriyum, kolorektal, over ve vulva kökenlidir. Ayrıca koryokarsinomlar da sıklıkla vajene metastaz yapmaktadır. Mesane ve rektum tümörleri doğrudan vajene invazyon yapabilmektedir.

SERVİKS UTERİNİN PREMALİGN ve MALİGN HASTALIKLARI

SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

- Histopatolojik olarak **CIN (displazi ile aynı anlamda kullanılır)**, serviksin bütün epitelyal anormallikleri için

Klinik Bilimler 162. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 155

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
- **Beslenme bozuklukları;** Vitamin A,C,E, beta karoten ve folik asid eksiklikleri
- **Irk:** Siyah ırk, Latin Amerika ülkeleri
- **Yetersiz servikal taramanın yapılması**

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 9-15. 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)*

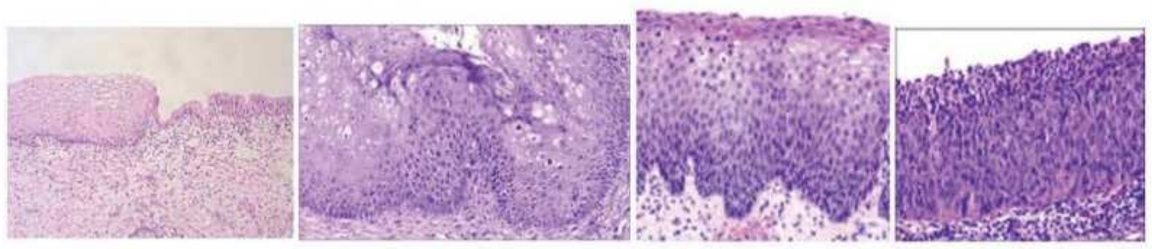
- HPV aşıları **kapsid proteinlerine (özellikle L1)** karşı oluşturulmuş olup virüs benzeri partikül teknolojisi kullanılmaktadır. Bu partiküller **viral DNA içermeyen boş kapsidler** olup onkojenik antijen veya bulaşıcı mataryal içermemektedir. HPV aşısı humoral immüniteyi tetikler. HPV aşılarında adjuvant olarak alüminyum kullanılmaktadır.

- **Epitel hücre atipilerini hafiften ağıra tanımlayacak olursak:**
  - **ASCUS** ve **AGUS** (önemi bilinmeyen atipik skuamöz/glandüler hücre). Basit seviyede şüphelenilen hücreler için kullanılır. Ön planda reaktif mi yoksa glandüler hücre mi düşünülüyor, belirtilmelidir.
  - **Düşük derece skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL): Hafif displazi** ve **HPV** kondilomlarına karşılık gelir. LSİL genellikle spontan geriler ve çok az bir kısmı HSİL e ilerler.
  - **Yüksek derece skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL): CIN II** ve **III**'e karşılık gelir.
  - **İnvaziv karsinom**
- **Smear'de hormonal değerlendirme:**
  - **Geniş stoplazmalı, piknotik çekirdekli hücreler:** Östrojen etkisindeki en yüzeyel vajen hücreleri.
  - **Orta genişlikte sitoplazmalı, daha büyük çekirdekli hücreler**: Epitelin orta katmanları, progesteron etkisinde artarlar.
  - **Büyük çekirdek, dar sitoplazma**: Alt tabaka hücreleri.

Serviks Skuamöz Kanserinin Jinekopatolog Tarafından Yorumlanması

- Serviks epitelinde **hafif derece displazi** varsa **CIN I** veya **low-grade SIL** olarak raporlanır.
- Serviks epitelinde **orta derece displazi** varsa **CIN II** veya **high-grade SIL** olarak raporlanır.
- Serviks epitelinde **şiddetli displazi** veya **insitu karsinom**, **CIN III** veya **high-grade SIL** olarak raporlanır.

CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi, SIL: Skuamöz intraepitelyal lezyon



leoplazi'nin Spektrumu

Klinik Bilimler 162. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 306

İnvaziv Serviks Karsinomu

- **İnvaziv kanser için belirgin risk faktörleri:**
  - **HPV enfeksiyonu 16-18 (en önemli)**
  - Erken yaşta seksüel ilişki
  - Fazla partner
  - Çok sayıda partnerle ilişki kurmuş erkek partner
  - Düşük sosyoekonomik düzey
  - Multipl gebelik
  - Sigara
  - İmmünsüpresyon
  - Bazı HLA tipleri
  - OKS kullanımı
  - Alkol
- En sık ve en önemli neden **HPV 16**'dır. Bu penis, vulva, vajen, serviks, orofarenks, tonsiller kansere de neden olabilir.
- HPV'nin E6 proteini, P53 proteinine bağlanarak inhibe ederken, telomeraz reverse transkriptaz (TERT) ekspresyonunu uyarır.
- HPV'nin E7 proteini ise Rb proteinine bağlanarak inaktive eder.
- **HPV matür skuamöz hücreleri enfekte edemez.** İmmatür bazal skuamöz hücreleri enfekte edebilir. Bu yüzden sağlam vulva-vajen vb. epiteline tutunamaz. **Zedelenme olması gerekir**.
- Ama çoğalma ve sitopatik etki (koilosit) matür skuamöz hücrelerde olur.

Penis tümörlerini anlatırken detayıyla anlattığımız HPV sorusu

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.

Klinik Bilimler 162. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 258

PENİS TÜMÖRLERİ

- **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 [illegible]mesinden kaynaklanır.

Klinik Bilimler 162. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 258

- [illegible]**yal 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.

BÖBREĞİN DOĞUMSAL 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.

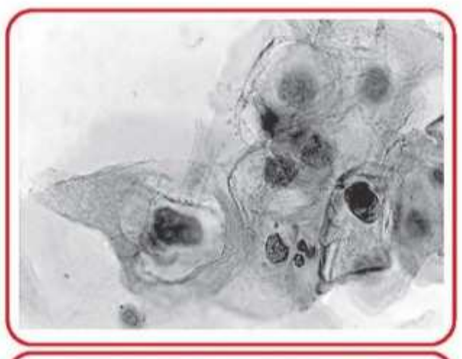
Hipoplazi

- ✓ Böbreğin küçük olmasıdır.
- ✓ Kaliks sayısı < 5'tir.
- ✓ Fetal alkol sendromunda ve intrauterin kokain maruziyetinde görülebilir.

Klinik Bilimler 162. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 266

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.
- **Serviks kanseri:** **HPV tip 16 (en karsinojen)** ve **18** ile ilişkili bulunmuştur. AIDS gibi immün süprese edici faktörler kanser gelişimini kolaylaştırır.



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.
- **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).

Tanı

- **İnsitu hibridizasyon** (hücre içinde nükleik asit gösterme), **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.**

Tedavi

- Siğiller kriyoterapi ile, yakılarak ortadan kaldırılabilir. **Alfa interferon** uygulaması **kondiloma aküminatumda** gerekebilir. **5-FU, sidofovir, triklorasetik asit, imikuimod, podofilin** lokal tedavide kullanılan ilaçlardır.

Korunma

- HPV nedenli genital kanser profilaksisi için, cinsel aktif yaşta önce yapılır.
- **L1 antijenlerinden** hazırlanan **rekombinant,** ikili (**16** ve **18**), dörtlü (**6, 11, 16** ve **18**) ve dokuzlu (**6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52** ve **58**) aşıları vardır.
- Aşının mevcut papillom üzerinde etkisi yoktur.

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

➢ 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

Klinik Bilimler 162. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 526

• Human papilloma virus (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.

➢ Serotiplerine göre farklı klinik tablolar geliştrirler:

☑ **Cilt siğilleri:** 1'den 4'e kadarki serotiplerce oluşturulur.

☑ **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 ve L2 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.

2 ONKOLOJİ

GENEL BİLGİLER

KANSER İNSİDANSI

- Erkeklerde en sık görülen kanser: **Prostat kanseri**
- Kadınlarda en sık görülen kanser: **Meme kanseri**
- Hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık ölüme sebep olan kanser: **Akciğer kanseri**

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.

Klinik Bilimler 162. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 064

☑ **İnfeksiyöz Faktörler**

- **Human Papilloma Virüs (HPV):** Serviks, anal, vulvar, vajinal, penil kanserler; oral kavite ve orofarenks kanserleri
- **Hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü:** Hepatoselüler 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

RotaTeq (pentavalan)

- Aşı üç doz uygulanır.
- Canlı aşı olduğu için, canlı aşıların tüm kontrendikasyonları rotavirüs aşıları için de geçerlidir.
- Hafif infeksiyon, immünsupresif olmayan ilaç alımı, hastalık nekahat dönemi, anne sütü alınması aşıya kontrendikasyon oluşturmaz.
- Akut gastroenteriti olan bebeklerin de aşılanması uygundur, ancak ağır ishal varsa aşı ertelenebilir.
- **Evde immün yetmezliği veya immünsupresif tedavi alan veya gebe birey olan bebekler aşılanabilir.** Bu gibi durumlarda aşılanmadan sonra bir hafta kadar titiz el yıkama önlemlerin uygulanması yararlıdır.
- Klinik olarak stabil olan ve 6 haftayı geçen prematüreler, hastaneden taburcu olurken veya olduktan sonra aşılanabilir.
- **Aşı erişkinlere uygulanmaz ve gebelere uygulanması tavsiye edilmez**.
- Aşı gıdalarla etkileşim göstermez ve diğer rutin aşılarla bir sorun oluşturmadan eş zamanlı uygulanabilir.

Klinik Bilimler 162. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 369

İNSAN PAPİLLOMAVİRÜS AŞISI

- Servikal kanserler, Dünya' da, kadınlarda ikinci en sık görülen kanserdir.

- **HPV-16 genotipi** tüm vakaların %60'ından, **HPV-18** ise %10'undan sorumludur.
- **HPV 6** ve **HPV 11** genotipleri ise düşük riskli olup, genital siğillerin %90'ından fazlası bu tiplerle oluşmaktadır.
- HIV enfeksiyonu ve diğer immün yetmezlik durumlarında, cinsel istismar öyküsü olanlarda rutin uygulanmalıdır.

Klinik Bilimler 162. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 369

- Kızlara dokuzlu, erkeklere dörtlü aşı önerilmektedir.

Dörtlü aşı

- HPV-**16 ve HPV-18'in** yanı sıra, non-onkojenik, kondilomaya yol açan **HPV-6 ve 11** tiplerine karşı da koruma sağlar. **0, 2, 6.** ay olmak üzere **üç doz** olarak kullanılmaktadır.
- **HPV aşıları cinsel aktivitenin başlamadığı adölesan ya da adölesan öncesi kızlarda yapıldığı takdirde en etkindir.**
- **12 yaş aşılama için uygun yaştır. 6 ay içinde 3 doz yapılması gerekir.** Cinsel aktif olan kadının aşılanması da, eğer birey daha önce virüsla karşılaşmamışsa etkin olur.
- Kuadrivalan aşı **9-26 yaşlar** için lisans almıştır.

Dokuzlu aşı

- Dörtlü aşıya beş adet kanserojen serotipin eklendiği dokuzlu aşıda kullanıma girmiştir.
- 9-14 yaş arası 2 doz (0, 6 ay), 15 yaş üzeri veya immün yetmezliği olanlara 3 doz (0, 2, 6. ay) yapılır.

HPV'nin hem erkek hem de kızlarda hastalık yaptığını
ve kızlarda serviks kanseri yaptığını yazmışız
dolayısıyla tam değil ama kısmi referans verebiliyoruz pediatri notundan

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.Uzun dönem total parenteral nütrisyon (TPN) alan hastalarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Hastalarda kateter enfeksiyonu riskini azaltmak için santral yol olarak femoral ven tercih edilmelidir.
B) Hepatik steatoz ve kolelitiyazis gelişebilir.
C) Overfeeding nedeniyle elektrolit dengesizlikleri, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi görülebilir.
D) TPN, hastalarda görülebilen nozokominal kandideminin en sık nedenlerinden biridir.
E) Starvasyonu takiben, kalori ihtiyacının tamamının verilmesine bağlı refeeding sendromu görülebilir.

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.)

Glukoz metabolizması bozuklukları

- Hiperglisemi / Hipoglisemi görülebilir. Parenteral nutrisyonun ciddi metabolik komplikasyonudur. Genellikle glukoz infüzyonuna hızlı başlanması nedeni ile ortaya çıkar. Özellikle **ciddi stres** veya **travma** hastalarında ve **latent diyabet**i olan hastalarda sıktır.
- Hipergliseminin, fazla glukoz verilmesi dışında en sık nedeni **sepsistir**. **Glukoz toleransının bozulması** sepsisin **en erken bulgusu** olup, diğer bulgulardan 24 saat önce gelişir.
- **İdrar** ve **kapiller kan şekeri** günde dört defa, kan şekeri ilk birkaç gün, en azından günde bir defa, daha sonra da belli aralıklarla kontrol edilmelidir.
- **Mevcut öneri; yoğun bakım ünitesindeki hastalara ilk 7 gün boyunca düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli hipokalorik beslenme verilmesidir.** Hedeflenen günlük kalori <20kcal/kg veya protein olarak günlük >1.2 g/kg'dır. Bu şekilde hiperglisemi ve insulin direnci gelişme riski ile enfeksiyöz komplikasyonlar azaltılacaktır.
- **Yoğun bakım ünitesindeki hastalar için hedeflenen glukoz aralığı 140/150- 180 mg/dL**'dir.

Diğer komplikasyonlar	
Hipertrigliseridemi	• Aşırı dekstroz verilmesi veya iv yağ emülsiyonunun hızlı verilmesi (>110 mg/kg/saat)
Azotemi	• Fazla protein verilmesi, dehidratasyon, karbohidrat kaynaklı kalorinin yetersiz kalması
Hiperozmolar non-ketotik koma	• Asidoz olmadan kan şekeri yüksekliğidir.
Karaciğer fonksiyonlarında bozulma	• Karaciğer fonksiyon bozuklukları, yağlanma, kolestaz ve safra kesesi taşları
Akciğer fonksiyonlarında bozulma	• Karbondioksit retansiyonu, hiperkarbi ve solunum yetmezliği görülür. • Aşırı miktarda karbohidrat verilmesine bağlı olarak görülür.
Metabolik kemik hastalığı	• Kemiklerin mimarisinin bozulmasıyla karakterizedir.

S Klinik Bilimler 163. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 033

- Enfeksiyon riski en yüksek kateterizasyon **femoral kateterizasyondur.**
- **Çok lümenli** kateterlerin kullanımı, **enfeksiyon riskini** göreceli olarak **arttırır**. Kateter enfeksiyonu oranı **femoral vene yerleştirilenlerde en fazla**, jügüler vende daha az ve **subklavyen vende ise en azdır.**
- Parenteral beslenme desteği alan hastalarda potansiyel olarak en öldürücü komplikasyon kateter sepsisidir. En yüksek septik morbidite olasılığına sahip yöntem künt travmalı hastada total parenteral beslenmedir. **Total parenteral beslenme uygulanan travma hastalarında en sık görülen septik komplikasyon pnömonidir.**
- Sepsisin **en erken bulgularından** biri ani gelişen **glukoz intoleransı ± ateştir.** Hiperglisemi veya belirgin bir nedeni olmaksızın ateş (>38.5°C) gelişirse potansiyel septik odak açısından detaylı bir araştırma yapmak gerekir. **Ateş devam ederse, kateter çıkarılmalı ve kültüre gönderilmelidir**. Eğer ateş nedeni kateter ise, enfeksiyon kaynağının çıkarılması genellikle hızla ateşin düşmesini sağlar. **Kan kültürü ve kateter ucu kültürü pozitif olan olgularda, kateter çıkartılmalı ve yeni bir yerden takılmalıdır**. Net olarak ortaya konmuş bir odak olmaksızın enfeksiyon bulguları 24-48 saat boyunca devam eden hastalarda, diğer subklavian ven veya internal jugular venlerden birine kateter değişimi yapılmalı ve infüzyon buradan tekrar başlatılmalıdır. Başka bir odak bulunursa kateter değiştirilmez.
- **Kateter enfeksiyonu**na neden olan mikroorganizmalar **%80 stafilokok**lar, %15 mantarlar ve %5 gram negatiflerdir. **Kandida en sık** karşılaşılan **fungal** patojendir. Fungal kateter sepsisleri daha ciddidir.

İntestinal atrofi ve bakteriyel translokasyon

- Enteral yolla beslenmeyen hastalarda bağırsak uyarımının olmaması **bağırsak mukozasında atrofi, villus boyunun azalması, aşırı bakteriyel üreme, lenfoid dokuda azalma, immünglobulin A üretiminde azalma** ve bağırsak immünitesinin bozulmasına yol açar.

İLGİLİ NOTLAR

TUS, **genel bilgiyi** ve bu genel bilgiye zıt düşen **istisnayı** çok sever… **Aynen bu soruda** olduğu gibi…**Aynen referansta** bizim de belirttiğimiz gibi…

VASKÜLER KATETER İLE İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR

SIKLIK:

- Hastanelere yatan hastaların %50-60'ına infüzyon tedavisi uygulanmaktadır. Yatan hastaların %6'sında ise santral venöz kateter (SVK)'ler kullanılır.
- İntravasküler kateterlerin yaygın ve çok amaçlı kullanılması ile; **lokal** (filebit, cep enfeksiyonu), kateterdeki kolonizasyon bölgesinden hematojen yayılım ile **sistemik** (septik tromboemboli, endokardit, kan dolaşımı enfeksiyonu-KDE) ve **metastatik** (osteomiyelit, endoftalmit, artrit) enfeksiyöz komplikasyonlar ortaya çıkar.
- İntravasküler kateterlere bağlı bakteriyemiler, bütün hastane enfeksiyonlarının %10-15'ini oluşturur. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde tedavi gören hastalarda gelişen primer bakteriyemilerin %40'ından, hastane kaynaklı KDE'nin ise %85-90'ından kateterler sorumludur. En sık karşılaşılan YBÜ enfeksiyonlarındandır. En fazla yanık YBÜ'lerinde gelişir.
- Olgu fatalite hızı %10-25 arasında değişir. Hastanede kalış süresini 7-15 gün süreyle uzatır.

Klinik Bilimler 163. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 515

Tablo-34: Kateter enfeksiyonları için risk faktörleri

Etkene ait faktörler	• **Bulaşma şekli:** Doğrudan/dolaylı temas, solunum damlacıkları, infüzat vb. • **Dayanıklılık:** Cansız nesnelerde ve yüzeylerde hayatta kalabilme • **Biyofilm üretebilme:** *Staphylococcus* spp., *Candida* spp. • **Virülans faktörleri:** Enzimler, toksinler • **Direnç özellikleri:** Antimikrobiyal ajanlara, dezenfektanlara direnç
Hastaya ait risk faktörleri	• **Hastanın yaşı:** <1 yaş veya >60 yaşta risk artar. • **Deri bütünlüğünün bozulması:** Riski artırır. • **Altta yatan hastalıklar:** Karaciğer/böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, DM, malignite, AIDS • **Farklı bir odakta aktif enfeksiyon varlığı:** Metastatik enfeksiyon riskini artırır. • **Diğerleri:** Obezite, sigara kullanımı, nötropeni, immün süpresyon, yanıkta risk artar.
Kateteri takan kişiye ait faktörler	• **Kateter takarken asepsi kurallarına uyulmaması:** Riski artırır. • **Kateteri takan kişinin tecrübesiz olması:** Riski artırır. • **Kateterin sık manipüle edilmesi:** Riskini artırır.
Kateterle ilgili risk faktörleri	• **Kateterin takılma koşulları:** Acil uygulamalarda, elektif şartlara göre risk artar. • **Kateterin uzunluğu:** Uzunluk artıkça risk artar. • **Kateterin lümen sayısı:** Lümen sayısı arttıkça risk artar. • **Kateterin tipi:** Risk polivinil klorür > teflon • **Kateterin yerleştirilme şekli:** Risk cutdown > perkütan • **SVK bölgesi:** Risk alt ekstremite > üst ekstremite **(femoral > juguler > subklaviyan)** • **Kateterin kalış süresi:** Süre arttıkça (72 saat ve üzerinde) risk artar.

- Mikroorganizmaların virülans faktörleri KB-KDE gelişiminde önemli rol oynar:
  - ➢***Staphylococcus aureus*** kateter yüzeyinde bulunan konak proteini olan fibronektine bağlanır.
  - ➢***Staphylococcus epidermidis*** hücre dışı polisakkaridi **(slime faktör)** ile katetere tutunur, nötrofil lökositlerin fagositozundan kaçar. Slime faktör antibiyotiğe bağlanarak direnç gelişimine yol açar.
  - ➢***Candida*** türleri glukoz içeren sıvılarda slime faktör oluşturabilir.
- Kateterin yapıldığı materyal de kateter nedenli enfeksiyonların gelişiminde önemli rol oynar. Polivinil klorür ve polietilen kateterler; teflon, silikon ve poliüretan kateterlere göre daha fazla bakteri aderansına ve enfeksiyonlara neden olur.

KATETER TÜRLERİ VE ENFEKSİYON RİSKLERİ:

Kısa Süreli Kateterler:

- Perkutan olarak takılırlar.
  - ➢ **Periferik venöz kateterler:** KDE oranı düşüktür.
  - ➢ **Periferik arteriyel kateterler:** Hemodinamik izlemde yaygın olarak kullanılırlar, KDE gelişme riski çok azdır.
  - ➢ **Tünelsiz santral venöz kateterler:** En sık kullanılan santral kateterlerdir. Katetere bağlı-KDE (KB-KDE)'nin **%90'ından (en sık)** sorumludurlar. **Çok lümenlileri**, tek lümenlilere oranla daha fazla manipülasyon ile takılır, giriş bölgesini daha fazla travmatize eder ve böylece enfeksiyon riski daha da artar. **Lümen sayısı arttıkça enfeksiyon riski de artar**. **İnternal juguler venden** takılması halinde kolonizasyon ve enfeksiyon riski, subklaviyen vene göre yaklaşık 3 kat yüksektir. Diğer yüksek riskli bir uygulama olan **femoral kateterizasyona** ise özel amaçlı kullanımlar dışında diğerleri kadar sık başvurulmamaktadır. Sonuç olarak, **rutinde kullanılanlar arasında** KB-KDE açısından **en riskli kateter, juguler santral venöz kateterdir**.

- **Periferik parenteral beslenme**
  - ✓ Ozmolaritesi azaltılan beslenme sıvılarının periferik venler yoluyla verilmesidir.
  - ✓ Santral yolu kullanmak mümkün olmadığında / destek beslenme tedavisi gerektiğinde uygulanır.
  - ✓ Periferik parenteral yol tipik olarak kısa süreli (< 2 hafta) olarak kullanılır.

Total Parenteral Beslenmenin Kontraendikasyonları

- ✓ Gastrointestinal sistemden beslemenin mümkün olduğu hastalar
- ✓ Beslenme durumu iyi olan, parenteral beslenmenin kısa süreceği hastalar
- ✓ Hemodinamik açıdan stabil olmayan veya ciddi metabolik bozuklukları olan hastalar (ciddi hiperglisemi, azotemi, ensefalopati, hiperozmolalite ve sıvı elektrolit bozuklukları)
- ✓ Deserebre hastalar
- ✓ Hastanın tedavisi için spesifik bir hedefin olmadığı ya da ölümün geciktirilemediği yaşam beklentisi olmayan hastalar

Total Parenteral Beslenmenin Komplikasyonları

Teknik Komplikasyonlar (girişim ilişkili)
- ✓ Pnömotoraks, hemotoraks, hidrotoraks
- ✓ Subklavian arter yaralanması
- ✓ Duktus torasikus yaralanması
- ✓ Kardiyak aritmiler
- ✓ Hava embolisi
- ✓ Brakiyal pleksus yaralanması
- ✓ Kalp perforasyonu
- ✓ Tamponad
- ✓ Kateter sepsisi

Metabolik Komplikasyonlar
- ✓ Elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi)
- ✓ Eser element ve vitamin eksiklikleri (çinko, krom, bakır)
- ✓ Esansiyel yağ asidi eksikliği
- ✓ Hipo-hiperglisemi
- ✓ Hiperosmolar nonketotik koma
- ✓ Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma
- ✓ Karbondioksit retansiyonu, solunum yetmezliği
- ✓ Metabolik kemik hastalığı
- ✓ Refeeding sendromu

Klinik Bilimler 163. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 133

- **Sepsis**
  - ✓ Uzun dönem TPN'nin en sık ve ciddi komplikasyonu kateter sepsisidir.
  - ✓ Enfeksiyon riski en yüksek kateterizasyon **femoral kateterizasyon**dur.
  - ✓ Parenteral beslenme desteği alan hastalarda potansiyel olarak **en öldürücü** komplikasyon kateter sepsisidir.
  - ✓ Sepsisin en erken bulgularından biri ani gelişen **glukoz intoleransı ± ateş**tir.
  - ✓ Kateter enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar **%80 stafilokoklar**, %15 mantarlar ve %5 gram negatiflerdir.
  - ✓ **Kandida** en sık karşılaşılan fungal patojendir.
  - ✓ Fungal kateter sepsisleri daha ciddidir.

- **Refeeding sendromu**
  - ✓ Hem enteral hem de parenteral beslenme desteği ile görülebilir.
  - ✓ Ciddi malnütrisyonu olan hastalarda **hızlı ve fazla** beslenme desteği başlandığında ortaya çıkar.
  - ✓ Tipik risk grubu özellikle açlık, alkolizm, gecikmiş beslenme desteği, anoreksia nervoza ve morbid obezite sonrası masif kilo kaybı olan hastalardır.
  - ✓ Bu hastalarda hızlı ve fazla beslenmenin başlaması ile metabolizma yağ yıkımından karbohidrata döner. Metabolizmanın karbohidrata dönmesi **insülin salgısını** artırır.
  - ✓ Hücre içine **elektrolit girişi**, özellikle fosfat, magnezyum, potasyum ve kalsiyum girişi artar. Buna bağlı olarak bu elektrolitlerin plazma düzeyleri ciddi anlamda düşebilir.
  - ✓ Elektrolit anomalilerine bağlı olarak kardiyak aritmiler, solunum yetmezliği, bilinç bulanıklığı ve ölüm gelişebilir.
  - ✓ Refeeding sendromunun önlenmesi için; nütrisyonel desteğe başlamadan önce elektrolit ve sıvı eksiklikleri düzeltilmelidir. Beslenmenin ilk haftasında enerji alımı düşük tutulmalı (planlanan enerjinin %25-50 si, yaklaşık 500-1000 kcal/gün veya 10-15 kcal/kg/gün) ve hedefe ulaşıncaya dek günlük %20 gibi arttırılmalıdır.
  - ✓ Replasman öncesinde tiyamin verilmesi de önerilmektedir.

Madem enfeksiyon riski en yüksek, nasıl olur da enfeksiyonu azaltmak için tercih edilir?

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164.I. Kortiol
II. Glukagon
III. Epinefrin

Travmaya nöroendokrin cevapta yukarıdaki hormonlardan hangileri artar?

A) I ve II
B) Yalnız III
C) II ve III
D) Yalnız I
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

Endokrin cevabı oluşturan hormonlar		
Hipotalamus	**Hipofiz**	**Otonom Sistem**
• CRH • TRH • GHRH • LHRH	**Ön hipofiz** • ACTH • TSH • GH • FSH/LH • Prolaktin • Endorfinler • İnsülin Benzeri Büyüme faktörleri	• Norepinefrin • Epinefrin • Aldosteron • Renin-Anjiyotensin Sistemi • Enkefalinler • Glukagon • İnsülin
	Arka hipofiz • ADH • Oksitosin	

Klinik Bilimler 164. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 039

Artan Hormonlar	Azalan Hormonlar	Bifazik Hormonlar
• Katekolaminler • Kortizol • Büyüme hormonu (GH) • ADH • Renin-anjiyotensin-Aldosteron • Prolaktin	• T3 • T4	• Glukagon • İnsülin

Travma sonrası değişiklikler	
Nöroendokrin cevap • Katekolamin artışı • Kortizol artışı • Glukagon artışı	**İnflamatuar cevap** • Sitokin artışı • Araşidonik asit metabolitlerinin artışı • Hepatik akut faz proteinlerin artışı • Oksitleyici ajanların artışı
• Laktat artışı • Keton artışı • Proteoliz artışı	• Lipoliz artışı • Yağ asiti artışı • Azot kaybı artışı
Karaciğer • Glikoliz, glikojenoliz, glikoneogenez artışı • Lipid kompleksi artışı • Üre sentezi artışı	

KORTİKOTROPİN SALGILATICI HORMON (CRH), ACTH VE KORTİZOL

- **Hipotalamusun** paraventriküler nükleusundan **kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH)** salınır. CRH, **ön hipofizden ACTH** salgılatır. ACTH zona fasikülatadan **kortizol sekresyon** ve salgısını arttırır.
- Ayrıca ağrı, anksiyete, vazopresin, anjiyotensin II, kolesistokinin, vazoaktif intestinal polipeptid ve katekolaminler yaralanmış kişide **ACTH salgılatır.**
- Travmada kortizol düzeylerindeki artışın önemli **antiinflamatuvar etkileri** vardır. **Toll like reseptörleri ve nükleer faktör kappa B'nin hedef genlere ulaşmasını inhibe eder.**

MAKROFAJ İNHİBİTÖR FAKTÖR (MİF)

- **Glukokortikoid antagonistidir. Proinflamatuvardır.**
- **Akut akciğer hasarı** gelişiminde görülen artmış inflamatuvar cevapta rolü vardır. Ciddi doku hasarı olanlarda **mortalite ile ilişkilidir. Mortalite** gelişen ciddi travmalı hastalarda MİF düzeyi sağ kalanlara göre daha yüksektir.

TİROTROPİN SALGILATAN HORMON (TRH) VE TİROİD UYARAN HORMON (TSH)

- Yaralanmayı takiben genellikle **T3 düzeyi azalsa bile kompanse edici TSH salınımı olmaz**. Büyük yaralanmayı takiben T3 ve dolaşımdaki TSH düzeylerinde azalma gözlemlenir **ve periferik T4'ün T3'e dönüşümü bozulmuştur.** Bu bozulan dönüşüm kısmen kortizolün inhibitör etkisine ve **T4'ün biyolojik olarak inaktif olan ters T3 (rT3) molekülüne dönüşümünün artması** ile açıklanabilir. Proinflamatuvar sitokinler de bu etkide rol oynayabilirler. **Artmış rT3 buna karşılık azalmış T4 ve T3** akut yaralanma veya travmanın karakteristik bulgusudur; **ötiroid hasta sendromu** olarak adlandırılır.

BÜYÜME HORMONU (GH) VE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF)-1

- **GH** hipofizden salınır.
- Metabolik ve immün modülatör etkileri vardır. **Protein sentezini uyarır. İnsülin direncini uyarır. Yağ depolarını mobilize eder.** İmmünositlerin **fagositik fonksiyonunu uyarır. T-hücrelerinin proliferasyonunu uyarır.**
- **GH salgılatıcı hormon (hipotalamik)** GH salgısını artırır. **Somatostatin GH salgısını azaltır.**
- GH etkilerini direkt olarak GH reseptörleri üzerinden ve karaciğerde sentezi artan **insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 üzerinden yapar.**
- **IGF-1 anabolik büyüme büyüme faktörü**dür. Metabolizmayı hızlandırır. **Gastrointestinal mukozal fonksiyonu korur.** Travmatik yaralanmadan sonra **protein kaybını azaltır.**
- **Kritik hastalarda ekzojen rekombinan insan GH verilmesi ile mortalite artar**, ventilatör bağımlılığı artar, enfeksiyonlara duyarlılık artar.
- **Yanıklı çocuklarda dışarıdan rekombinan GH verilmesinin olumlu etkileri** vardır. Hipermetabolizma azalır. Büyüme olumlu etkilenir.

GHRELİN

- **Mide tarafından salınan, iştah artışını uyaran ve büyüme hormonu salınımını uyaran** bir hormondur.
- **Ghrelin büyüme hormonu salımını uyarır;** glukoz dengesi, yağ metabolizması ve immün fonksiyonlar üzerine etkisi vardır.
- Yoğun bakımlarda kritik hastalarda ve sepsiste, yüksek ghrelin değerlerinin bulunması **sağkalım açısından olumlu bir gösterge olarak bulunmuştur.**

ENDOJEN OPİOİDLER

- Yaralanma sonrası opioid düzeyleri yükselebilir. **B-endorfinler** ağrı algılanmasını azaltır, serotonin üzerinden hipotansiyona neden olur. **Enkefalinler** hipertansiyon yapar.

RENİN-ANJİYOTENSİN

- Jukstaglomerüler hücrelerin uyarılması, kan basıncında düşüş **renin salgılanması uyarır.**
- **Anjiyotensin II'nin etkileri; vazokonstriksiyon**, aldosteron ve vazopresin sentezi, kalp atımında hızlanma, miyokard kontraktilitesinde artış, adrenal medulladan salgının artması, CRH salgısının artması, **sempatik sinir**

Klinik Bilimler 164. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 040

GLUKAGON

- Karaciğerde **glikojenoliz** ve **glukoneojenezi uyarır**. Yaralanma sonrası glukagon salgısı başlangıçta azalır; 12 saat sonra normale döner; 24 saat sonra glukagon düzeyleri normalin üzerindedir ve bu yükseklik 3 gün kadar sürebilir.

ANTİDİÜRETİK HORMON (ARGİNİN VAZOPRESİN) (ADH=AVP)

- **ADH** ön hipotalamusta yapılır; akzoplazmik akım ile **arka hipofize** taşınır.
- **ADH salgısı için esas uyaran artmış plazma osmolaritesidir.**
- **Plazma ozmolarite değişikliklerini fark edenler; hipotalamik ozmoreseptörler** (sodyuma hassas) **karaciğer** ve **portal dolaşımda ekstraserebral ozmoreseptörlerdir. Kan hacmindeki azalmayı fark edenler;** baroreseptörler, sol atriyum gerilim reseptörleri ve kemoreseptörlerdir. Bu reseptörler tarafından %10'luk bir azalma bile tespit edilerek ADH salgısı artırılır.
- **Vazopresin splanknik alanda vazokonstriksiyona** neden olur. **Kan akımının azalmasının sonucu ise mukozal iskemidir.**

Klinik Bilimler 164. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 041

- **ADH salgısını azaltanlar;** alfa-adrenerjik agonistler, atriyal natriüretik peptid (ANP) ve hipervolemidir.

KATEKOLAMİNLER

- Norepinefrin ve epinefrin yaralanmadan hemen **sonra 3-4 kat artar.** Normal seviyelerine dönmeden 24-48 saat önce en yüksek değerlerine ulaşırlar.
- **Sempatik sistem ve katekolaminler** vücudu "savaş veya kaç" ("fight or flight") cevabına hazırlar.
- Parasempatik sistem ye ve yat sistemidir.
- **Katekolaminlerin kardiyovasküler etkileri; kalp hızı,** miyokard kontraktilitesi, periferik vasküler direnç ve kan basıncında artıştır.
- **Katekolaminlerin metabolik etkileri;** metabolizmada hızlanma, **karaciğerden glukoz mobilizasyonu,** glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz, ketogenezde artış, insülin salgısında azalma(alfa adrenerjik pankreas reseptörlerinin uyarılması ile) olarak özetlenebilir.
- **Katekolaminlerin immün sistem üzerindeki etkisi** antiinflamatuvardır. Epinefrin infüzyonu (yüksek doz) TNF-alfa yapımını azaltır; **IL-10 yapımını uyarır.** Epinefrin ve kortizol infüzyonu (stres dozunda in vitro) IL-12 yapımını azaltır. Th1 sitokin yapımını azaltır.

Periferik dokuda katekolamin etkileri

- Hepatik glikojenoliz ve glukoneogenezin artması ile periferik dokulara glukoz sunumu artar.
- Periferal **lipoliz ve proteoliz artar.**
- Kasta **glikojenoliz artar.**
- Periferik kas dokusunda **insülin direnci uyarılır.**
- **İnsulin salımı baskılanır. Glukagon artar.**
- Tiroid ve paratiroid hormonu salımı artar.
- Renin salımı artarken, aldosteron azalır.

İNSÜLİN

- **Anaboliktir, karaciğerde glikogenezi arttırır.** Hücrelere glukoz transportu ve glukoz kullanımını arttırır. **Lipogenezi ve protein sentezini arttırır.**
- Yaralanmada doku hasarına bağlı olarak artan katabolik hormonlar **hiperglisemi ve insülin direncine neden olur.** İnsülin üretimi artmıştır; stres nedeniyle sistemik insülin direnci vardır.
- Kritik hastalık ve travma varlığında **hiperglisemi artmış mortalitenin** bir göstergesidir. Hiperglisemi inflamatuvar cevabı etkiler. Lökosit fonksiyonlarını bozar. Fagositoz, kemotaksis, adezyon ve solunumsal patlama baskılanır. **Enfeksiyon riski artar.**
- Glukoz verilmesi ile **nükleer faktör kappa B aktivasyonu olur; proinflamatuvar sitokin üretimi artar.** Kritik hastalık durumunda hiperglisemi immünsüpresif etkilere sahiptir.
- Bazı hasta gruplarında insülin ile hiperglisemi tedavisi mortaliteyi azaltmıştır. Ancak yoğun bakım hastalalarında glisemik kontrol (sıkı kan şekeri kontrolü) yararlı olmamıştır. Kritik hastalarda hipoglisemiden kaçınmak için ideal bir kan şekeri aralığı net olarak tanımlanmış değildir.

Strese yanıtta kortizol artışı notumuzda belirtilmektedir. Glukagon ve adrenalin diğer sayfalardadır.

Glukokortikoid Etkileri

- **Glukoneogenez, glukoz kullanımı**nda **azalma, insülin direnci**
- **Kas**da **proteoliz** (katabolik), **karaciğer**de **protein sentezi** (anabolik)
- **Lipoliz** (**lokal lipogenez** de yapabilir)
- **Anti-enflamatuvar** etki
- **N**ötrofil, **E**ritrosit ve **T**rombosit miktarını **Artirir, B**azofil, **E**ozinofil ve **L**enfosit miktarını **Azaltır**.
- Kortizol, **arteriyol**lerin **katekolamin**lere **vazokonstriksiyon yanıtı** için **gerekli**
- **Tip I kollajen** sentezini, **osteoblast** üretimini ve **intestinal Ca^{+2} emilim**ini **azalt**ıp, kemik oluşumunu engeller.

Klinik Bilimler 164. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 178

- Fiziksel ve nörojenik **stres**lerin hemen her tipi hızla aşırı **ACTH** salgılanmasına ve takip eden dk'lar içinde **kortizol** salgısına neden olur. **Strese başa çıkma** glukortikoidlerin en önemli etkisidir.

Travma ve Irritan Maddelere Karşı Inflamasyon Cevabında Kortizolün Rolü

- **Lizozomal membran**ları **stabilize** eder.
- **Kapiller geçirgenliğ**ini **azaltır**, böylece doku sıvısına plazma geçişi azalır.
- **Lipokortin** (**Fosfolipaz A2 inhibitörü**) sentezini tetikleyip **araşidonik asit sentez**ini **engelle**r.
- Lökositlerin inflamasyon alanına **kemotaksis**i ve harap olmuş hücrelerin **fagositoz**unu **azaltır**.
- **IL-1** salgısını **azalt**arak **ateşi düşürür,** bu da **vazodilatasyon**u **azaltır**.
- **IL-2** sentezini dolayısı ile **T lenfosit**lerin **proliferasyon**u ve **hücresel immünite**yi baskılar.
- **Mast** hücre ve **trombosit**den **histamin** ve **serotonin** salgısını **inhibe** eder.

Adrenal Androjen

- **DHEA** ve **androstenedion**, Z. **retikülaris**te üretilen **zayıf** etkili **androjenik** steroidlerdir.

Kadında Etkisi

- **Pubik** ve **aksiller kıllanma** ile **libido artışı**na neden olur.
- **Yüksek** düzeyleri **maskülinizasyon**, pubik-aksiller kıllanmanın **erken** yaşta oluşmasına neden olur.

Erkekte Etkisi

- **Testosteron** ile **aynı etki**lere neden olur.
- Erkek **seks organ**larının gelişimi **kısmen**, çocukta salgılanan **adrenal androjen**lerden kaynaklanır.

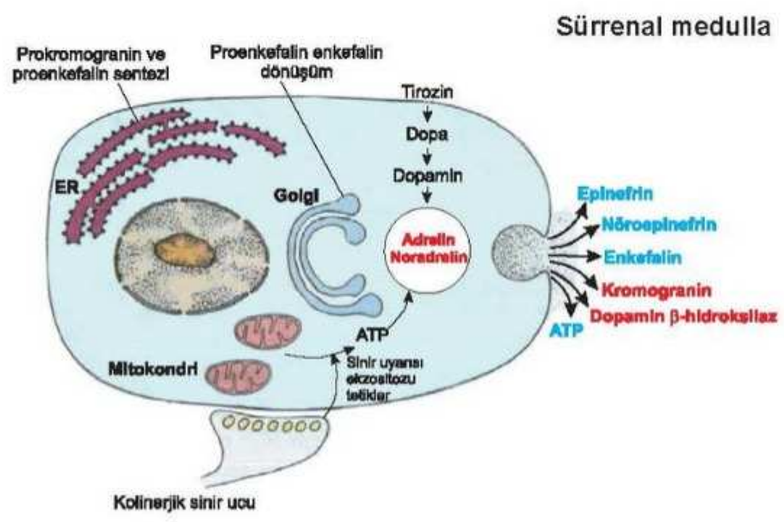
ADRENAL MEDULLA HORMONLARI

- Temel hormonlar; **adrenalin** (**epinefrin**) ve **noradrenalin** (**norepinefrin**)'dir.
- **Katekolamin** sekresyonunun yaklaşık olarak **%80**'i **epinefrin** %20 norepinefrindir.

Katekolamin Sentezi

- **Tirozin**in **hidroksilasyon** ve **dekarboksilasyon**u ile **noradrenalin, NA**'nın **Feniletanolamin N-metil transferaz (PNMT, glukortikoid** ile **uyarılır)** ile **metilasyonu** sonucu **adrenalin** oluşur.
- Salgı granülleri ayrıca **ATP** ve **kromogranin** (katekolamin için bağlayıcı protein), **dopamin beta hidroksilaz, nöropeptid-Y** ve **enkefalin** içerir ve salgı granüllerinde depo edilir.

- Salgı granülleri ayrıca **ATP** ve **kromogranin** (katekolamin için bağlayıcı protein), **dopamin beta hidroksilaz, nöropeptid-Y** ve **enkefalin** içerir ve salgı granüllerinde depo edilir.



Strese yanıtta glukagon artışı notumuzda belirtilmektedir.

GLUKAGON

- **Lineer** bir **polipeptid** olan glukagonu **alfa** hücre sentezler.
- **Alfa** hücre **hipoglisemiye duyarlı** olup salınımında **en önemli** faktördür. Uzun süreli bir açlıkta yükselen hipoglisemiyi ya da postprandial insülinin neden olduğu hipoglisemiyi glukagon önler.
- **Preproglukagon** (179 aa), **glukagon** ve major proglukagon fragmanına (**MPGF**) dönüştürülür.
- **L** hücreden salınan **glisentin**, glukagona yapısal olarak **en fazla benzeyen** GİS hormonudur.
- **Proteinli diyetten** gelen amino asitler hem glukagon, hem insülin salgısını artırır.

Glukagon Salınımını Etkileyen Faktör	
Uyaran	Inhibe Eden
• …tin, • Egzersiz ve stres • Enfeksiyon • **Beta adrenerjik** stimülasyon (yüksek epinefrin) • **Teofilin**	• Glukoz • Somatostatin, **sekretin**, **insülin**, GABA • **Serbest yağ asidi**, keton • **Alfa adrenerjik** stimülasyon • Fenitoin

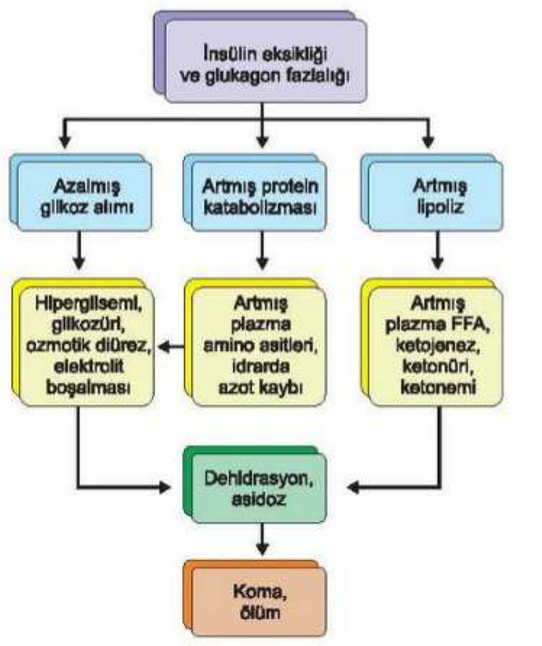
Klinik Bilimler 164. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 182

Etki Mekanizması

- Membrandaki **Gs** kenetli reseptörü üzerinden **adenilat siklaz**ı aktifleyip, hücre içi **cAMP**'yi arttırır.

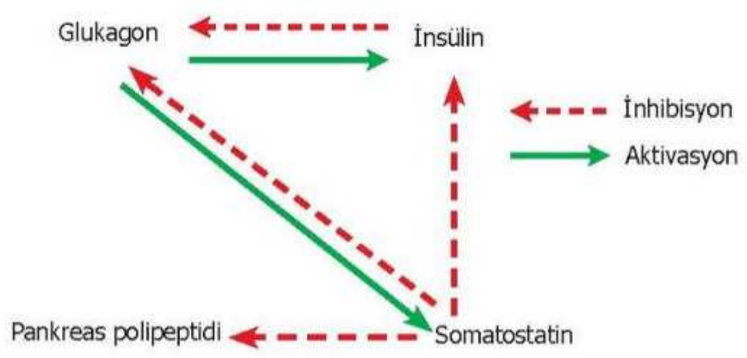
Etkileri

- Esas **hedefi karaciğer** olup enerji depolarını mobilize eden, **enerji serbestleştirici** hormondur.
- **En güçlü glukoneogenik** hormondur. Ek olarak **glikojenoliz**i de uyarır.
- Hepatik **Lipoliz** (adipoz dokuda minimal), **FFA oksidasyonu** ve Asetil CoA'dan **keton sentezi**ni arttırır.
- Hepatik **aminoasit uptake**'ini uyarıp **glukoneogeneze** substrat sağlar ve plazma aa düzeyini azaltır.
- **Yüksek konsantrasyon**da **+ inotropik**, **koleretik** ve mide **asit** salgısını **artırıcı** etki gösterir.



SOMATOSTATİN

- Somatostatin **adacık delta hücre**sinde sentezlenir.
- **Kan glukozu**, **aminoasit**l ve **yağ asit**inde **artış** ile **gıda alınma**sına cevaben **üst GIS**'ten **salgıl**anan **hormon**ların birçoğu sekresyonunu **uyarır**.
- Langerhans adacıklarında **parakrin** etki ile **insülin** ve **glukagon** sekresyonunu **baskılar**.
- **Mide**, **duodenum** ve **safra kesesi**nin **motilite**sini **azaltır**.
- Gastrointestinal kanalda **sekresyon** ve **emilim**i azaltır.
- **İnsülin glukagonu azaltırken, glukagon insülini arttırır.**



Strese yanıtta sempatik sistem aktivasyonu ve adrenalin artışı notumuzda belirtilmektedir.

Muskarinik Reseptör		
	Lokalizasyon	Etki Mekanizması
M1	**SSS**, otonom ganglion	Gq Kenetli
M2	**Kalp**, sinir doku, düz kas	Gi kenetli, K kanalı açılması
M3	**Gland, düz kas, endotel**	Gq kenetli
M4	SSS	Gi kenetli
M5	SSS	Gq kenetli

Atropin ve Asetilkolin birlikte verilirse?

- Atropin **tüm muskarinik reseptörleri bloke** eder. Ach, **muskarinik** reseptörler üzerinden **damarda dilatasyon** yapar. Atropin bu etkiyi engeller.
- **Ach nikotinik** reseptör üzerinden **adrenal medulladan katekolamin** salgılatıp **kan basıncını artırır.**

Klinik Bilimler 164. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 226

- **Sempatik Sinir Sistemi**nin **savaş ya da kaç reaksiyonu** (alarm reaksiyonu, stres cevabı) ile fiziksel stres, mental stres gibi durumlarda **vücut etkinliği artırılır.**

Sempatik Etki

- **GİS**'e ve **böbrek**lere giden **kan azalır.**
- **Kalp hızı** ve **kan basıncı artar.**
- **Aktif kas**larda **kan akımı artar.**
- Kas gücü artar.
- Çizgili kas ve **karaciğer**de **glikoliz** artar.
- Kan glukoz konsantrasyonu artar.
- **Mental** aktivite **artar.**
- Hücresel **metabolizma hızı artar.**
- **Koagülasyon hızı artar.**

- Parotis, submandibuler, gastrik ve pankreatik bezde vazokonstriksiyon
- Bol terleme
- Apokrin bezde Koyu, kokulu salgı
- Bağırsakta **peristaltizm** ve tonus azalması, **sfinkterde tonus artması**
- Safra kesesinde gevşeme
- **Adrenal medulla**da sekresyon artışı
- Bronkodilatasyon
- **Midriyazis**

Adrenerjik Reseptör ve Etki		
Reseptör İkinci Haberci	Doku	Etki
α1 (Gq)	• **Cilt** ve **splanknik damar** • Göz **radyal** kas • **Pilomotor** düz kas • Sfinkter • **Duktus deferens, V. Seminalis** • **Ter bezi** (Stres)	• **Konstraksiyon** • **Kontraksiyon** (**midriyazis**) • **Piloereksiyon** • Konstriksiyon • **Ejakülasyon** • **Terleme**
α2 (Gi)	• Gastrointestinal düz kas • **Trombosit** • Yağ hücreleri • Pankreas	• Gevşeme • **Agregasyon** • Lipolizin inhibisyonu • İnsülin salınımının inhibisyonu
β1 (Gs)	• Jukstaglomeruler hücre • Kalp • Adiposit • Tükürük bezi	• **Renin** salınımı • **Pozitif inotrop, kronotrop, dromotrop** • **Lipoliz** • Sekresyon
β2 (Gs)	• Damar ve düz kas • Karaciğer • Bronş • Pankreas • İskelet kası • Pankreas • Detrusor	• **Gevşeme** • **Glukojenoliz-Glikoneogenez** • **Dilatasyon** • **Glukagon** salınımı • **K'un hücre içine alımı** • **İnsülin** salınımı • **Dilatasyon**
β3 (Gs)	• Adiposit, KC hücreleri • Detrusor	• **Lipoliz**, glikojenoliz • **Dilatasyon**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 165

165. Yirmi beş yaşındaki erkek hasta birkaç gündür devam eden hematokezya nedeniyle yakınları tarafından acil servise getiriliyor. Hastanın uykuya meyilli olduğu, hızlı soluduğu ve vital parametrelerinden kan basıncının 70/45 mmHg, nabzının 150/dakika olduğu saptanıyor. İdrar sondası takıldıktan sonra idrar çıkışı gözlenmiyor.
Bu hastadaki tablonun, hangi oranda toplam vücut kan miktarı kaybına gelişmesi <u>en olasıdır</u>?

A) %40'tan fazla
B) %30-40 arası
C) %20-30 arası
D) %15-20 arası
E) %15' ten az

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

NEDENLERİ

- **Ani ve aşırı kanama;** ağır gastrointestinal kanamalar, travmatik dış kanamalar, aort anevrizması yırtılması, retroperitoneal kanamalar...
- **Aşırı sıvı kayıpları;** geniş yanık, peritonit, pankreatit, intestinal obstrüksiyon, kusma, ishal...
- **Klinik olarak şok tablosunun ortaya çıkması için kan hacmindeki azalmanın en az %25-30 olması gerekir.**

Klinik Bilimler 165. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 058

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
	-	-	↓	↓↓
Tedavi	Kristaloid	Kristaloid	Kristaloid ve kan	Kristaloid ve kan
Glasgow koma skoru	-	-	↓	↓
Baz defisiti	0 / -2	-2 / -6	-6 / -10	<-10
Transfüzyon ihtiyacı	İzle	Olası	Var	MTP

MTP: Masif transfüzyon protokolü

- **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 (kalp hızı 90 atım / dk'dan fazla).
- **Arteryel kanamada erken dönemde, venöz kanamada geç dönemde hipotansiyon gelişir.**
- **Yüksek veya normal hemoglobin düzeyleri,ciddi kanama olasılığını ortadan kaldırmaz;** düşük hemoglobin düzeyi hızlı bir şekilde oluştuğundan kan kaybının gerçek boyutunu yansıtabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166. Beş yıl önce kalp kapak replasmanı ameliyatı geçirmiş olan 55 yaşındaki erkek hastaya akut apandisit tanısıyla apendektomi ameliyatı planlanıyor. Hastanın ameliyat öncesi hemoglobin değerinin 8,5 d/dL, INR değerinin 2,5 olduğu tespit ediliyor. astanın InNRaeaeiHastanın INR değerlerinin normal sınırlara düşürülmesi için ameliyat öncesinde 6 ünite taze donmuş plazma transfüzyonu, hemoglobin değerini yükseltmek için ise 2 ünite tam kan transfüzyonu yapılıyor. Kontrol kan sonuçları beklenirken hastada dispne ve hipoksi gelişmesi üzerine çekilen akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Mycoplasma pnömonisi
B) Bakteriyel pnömoni
C) Akut solunum sıkıntısı sendromu
D) Spontan pnömotoraks
E) Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı

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

HASAR KONTROL RESÜSİTASYONU

- Travmalı ve kanamalı hastalarda **koagülopati, asidoz ve hipotermi ölüm triadı** ve kısır döngüsü kırılmalıdır.
- Hasar kontrol resüsitasyon yaklaşımı stratejisi, **ölüm triadı**nı durdurmak veya önlemeyi hedefler.
- Bu tip travmalı hastalarda hasar kontrol resüsitasyonu 3 temel hamleden oluşur.
  - ✓ **Hipotansiyon**a kontrollü şekilde izin verilir (**sistolik kan basıncı 90 mmHg'de** tutulur).
  - ✓ **Kristalloidlerle resüsitasyon** olabildiği kadar sınırlanır.
  - ✓ Çok hızlı şekilde tam kandaki oranlarına yakın olacak şekilde kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve trombositler) verilir.
- Bu yaklaşım gövde içi kanamaya bağlı mortaliteyi ve 30 günlük toplam mortaliteyi azaltmıştır.
- **Transfüze edilen plazma ve trombosit miktarının transfüze edilen eritrositten düşük olmaması önerilir.**

TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI

- Transfüzyon reaksiyonları transfüzyonların %10'unda görülür; %0,5'i ciddidir.
- Febril reaksiyon, en sık görülen transfüzyon komplikasyonudur.
- Transfüzyona bağlı ölümler nadir görülür. **En sık nedenler transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALİ), ABO hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve trombositlerin bakteriyel kontaminasyonlarıdır.**

Non-hemolitik reaksiyonlar

Allerjik reaksiyonlar

- ➢ Nispeten sık görülür (yaklaşık % 1).
- ➢ Döküntü, ürtiker, yüzde kızarıklık gelişir. Nadiren anafilaksi olur.
- ➢ En sık TDP ve trombosit süspansiyonu ile görülür.

Bakteriyel kontaminasyon

- ➢ Kan ürünlerinin bakteriyel kontaminasyonu nadirdir.
- ➢ En sık etken 4 °C sıcaklıkta üreyebilen Gram (-) bakterilerdir.
- ➢ Ancak 20 °C'de saklanan trombosit veya oda sıcaklığında saklanan aferez ürünlerinin kontaminasyonu da problem oluşturur.
- ➢ Bakteriyel kontaminasyon olan hastaların %25'inde sepsis ve ölüm gelişir.

Hastalık bulaşması

- ➢ **Transfüzyon ile bulaşan hastalıklar;** sıtma, Chagas hastalığı, brusella, ve çok nadiren sifilistir.
- ➢ Sıtma tüm kan ürünleriyle bulaşır.
- ➢ CMV enfeksiyonu olabilir.
- ➢ Hepatit C ve HIV bulaşma olasılığı yeni tarama yöntemleri sayesinde çok azaldı. (< 1 : 1.000.000)

Klinik Bilimler 166. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 104

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI)

- ➢ Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI) transfüzyon sonrasında ortaya çıkan non-kardiyak pulmoner ödem tablosudur.
- ➢ **Plazma içeren her türlü kan ürünü ile görülebilir.**
- ➢ Semptomlar dolaşım yüklenmesi gibidir. Dispne, hipoksi gelişir.
- ➢ **Transfüzyondan sonra 6 saat içinde** (en sık 1-2 saat) ateş, titreme, ve **akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon saptanır.**
- ➢ Donörün **kadın** ve **multipar** olması en önemli risk faktörleridir.

- **Erken dönem komplikasyonlar**
  - ✓ **Febril reaksiyonlar:** **En sık** karşılaşılan **klinik** reaksiyondur. Donör **lökosit veya HLA antijenlerine** gelişen antikorlar sorumludur. Engellemek için **lökosit filtresi** kullanılabilir.
  - ✓ **Allerjik reaksiyon:** Plazma proteinlerine bağlı gelişen ürtikeryal lezyonlardır. Engellemek için **yıkanmış eritrosit süspansiyonu** kullanılabilir.
  - ✓ **Anafilaktik reaksiyon:** IgA eksikliği olan hastalarda görülür. Engellemek için **yıkanmış eritrosit süspansiyonu** kullanılabilir.
  - ✓ **Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (kan grubu uyumsuzluğu)**
    - ➢ Çoğu **ABO uyumsuzluğu**na bağlıdır. Alıcıda bulunan Anti-A ve/veya Anti-B antikorlarına bağlı gelişir.
    - ➢ ABO antijenlerine karşı doğal olarak IgM tipi antikorlar bulunduğu için komplemanı bağlayabilir ve **akut intravasküler hemoliz** olur (Coombs testi pozitiftir).

Klinik Bilimler 166. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 060

  - ✓ **Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)**
    - ➢ Transfüzyon sırasında veya ilk 6 saat içinde gelişen **non-kardiyojenik pulmoner ödem** (grafide bilateral interstisyel infiltrasyon) ve **solunum yetmezliği** tablosudur.
    - ➢ Donördeki anti-HLA antikorlar, alıcı lökositlerindeki HLA antijenlerine bağlanır. Bu antikorlarla kaplı lökositler, akciğer damarlarında mediyatörler salgıyarak kapiller geçirgenliği arttırır.
    - ➢ **En önemli risk faktörü** multipar kadın donörlerden alınan ürünleridir.
  - ✓ **Hipervolemi (TACO)**
    - ➢ Transfüzyon ilişkili ölümlerin **en sık** nedenidir.
    - ➢ Transfüzyon ilişkili aşırı yüklenme tablosudur (kardiyojenik pulmoner ödem).
    - ➢ Hipertansiyon, ortopne ve PAAC'de bilateral infiltrasyon görülür. BNP düzeyi **yüksektir**.
  - ✓ **Hipotansiyon:** Bazı lökosit filtreleri ile ilişkili olarak bradikinin salınımı ile gelişir.
- **Geç dönem komplikasyonlar**
  - ✓ **Geç hemolitik reaksiyon** (Aşağıda akut hemolitik reaksiyon ile karşılaştırılmıştır)

Transfüzyonla ilişkili hemolitik reaksiyonlar

Akut	Geç
Nakil sırasında olur	Nakilden 1-2 hafta sonra olur
ABO uyumsuzluğuna bağlıdır	ABO dışı uyumsuzluklarda görülür
Sorumlu antikor IgM'dir	Sorumlu antikor IgG'dir
İntravasküler hemoliz olur	Ekstravasküler hemoliz olur
Genellikle gürültülü bir tablodur	Genellikle zayıf ve kendini sınırlayıcıdır

  - ✓ **Post-transfüzyon purpura**
    - ➢ Bazı hastalarda trombosit transfüzyonundan **7-10 gün sonra** gelişen gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonudur **(Anti HPA-1a antikorları)**. **Trombositopeni** ile karakterizedir.
    - ➢ Bu hastalar daha önce sık transfüzyon yapılmış veya multipar kadınlardır.
    - ➢ Tedavide **İVİG** ya da **plazmaferez** yapılabilir.
  - ✓ **Graft Versus Host Hastalığı**
    - ➢ İmmünsüpresif bir hastaya T lenfosit içeren kan tranfüzyonu yapıldığında, 8-10 gün içinde gelişen ve ölümcül olabilen bir tablodur.
    - ➢ HLA uyumsuzluğu sonucunda **donör T lenfositlerinin** saldırısına bağlı gelişir.
    - ➢ Engellemek için **ışınlanmış eritrosit süspansiyonu** kullanılabilir.

522

Klinik Bilimler 166. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 522

TRALİ (Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı): Özellikle plazmadan zengin kan ürünlerinin (taze donmuş plazma gibi) verilmesinden sonraki 6 saat içinde akciğer fonksiyonlarında akut bozulma. Transfüze edilen kandaki anti-lökosit ve anti-HLA antikorlar sorumludur. Engellemek için çok taze ürün verilmelidir. Çok doğum yapmış kadınlardan ürün alınmamalıdır.

Sitrat toksisitesi : Sitrat solüsyonları kan bankası ürünlerinde antikoagülasyon maksadıyla kullanılmaktadır. En sık kullanılan formülasyon Asid-Sitrat-Dekstroz A (ACD-A) dır. Ticari solüsyonların sitrat içerikleri değişken olmakla birlikte ACD-A %3 oranında sitrat içerir (sitrat 112 mmol / L veya 21,3 mg / mL). Karaciğer bozukluğu olan hastalarda ve masif transfüzyonlarda **sitrat toksisitesi** daha sık karşımıza çıkar. Çocuklarda kan volümü kadar transfüzyonun 24 saat içinde yapılması veya yarısı kadar volümün 1 saat içinde yapılması masif transfüzyondur. Sitrat bikarbonata çevrilir ve metabolik alkaloza neden olur, kalsiyum bağlar ve hipokalsemi gelişir. Özellikle hipokalsemi, hiperkalemi ve bunlara bağlı belirtiler en sık görülür. Dilüsyonel trombositopeni de sıktır.

Kan ürünü ışınlama (tüm selüler kan ürünleri) (GVHH riski)

İmmunsupresyon-yetmezlik, prematüreler (< 1.2 kg)

Akraba vericiler (Işınlama yapılamayan merkezlerde akrabadan transfüzyon yapılmamalıdır) HLA uyumlu trombosi tler(refrakterlerde) Allojenik ve otolog kök hücre nakli Hodgkin Hastalığı Işınlama gerektirmeyen ürünler;Donmuş asellüler ürünler (TDP, kriopresipitat)

Kan ve Kan ürünleri Transfüzyonu Lökosit Azaltılması

$<5x10^6$ lökosit ünite

Lökosit Filtresi:

1. CMV geçişi için
2. İmminolojik olayları engellemek için

Selüler kan ürünü yıkama:

Eritrosit 24 saat içinde, trombosit 4 saat içinde kullanılmalıdır.

Taze Donmuş Plazma endikasyonları

ABO uygun olmalıdır.

Stabil koagülasyon faktörleri ile Faktör V ve VIII korunur (labil koagülasyon faktörleri).

1- DIK
2- C1 esteraz eksikliği
3- Warfarinin kanama etkisini giderme
4- Kronik karaciğer hastalığı ve pıhtılaşma zamanınında uzama
5- Antikoagülan eksiklikleri(AT-III, Protein C, Protein S)
6- Trombotik trombositopenik purpura 7- Masif transfüzyonlarda
8- Faktör eksikliklerinde acil durumlarda

Kriyopresipitat endikasyonları

- Faktör XIII eksikliği
- Fibrinojen eksikliği
- Disfibrinojenemi
- F-VIII eksikliği
- vWF eksikliği
- Ağır karaciğer hastalığı (F-IX içermez)

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA POLİSİTEMİ

Hemoglobinin veya eritrosit kitlesinin yaşa göre normal değerlerin üzerinde olmasıdır.

- **Primer;** eritroid ana hücrelerin aşırı aktivitesi (polistemia vera; JAK2 mutasyonu, EPO düşük)
- **Sekonder;** kronik hipoksiye neden olan akciğer hastalıkları, sağdan sola şantlar, anormal hemoglobinler

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Karaciğer trasplantasyonunda cerrahi antimikrobiyal profilaksi için beta-laktam alerjisi olmayan bir hastada aşağıdakilerden hangisinin önerilmesi diğerlerine göre daha uygundur?

A) Sefazolin
B) Sefazolin + Metronidazol
C) Piperassilin-tazobaktam
D) Flukonazol
E) Ampisilin-sulbaktam

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.)

LACTOBACILLUS

- Lactobacillus acidophilus normal vajina, kolon ve dış üretra florasında bulunur.
- Vajinal pH'yı düşürerek kendi üremesi için uygun ortam oluştururken, patojen kolonizasyonunu da önler.
- Glikopeptit direnciyle ünlüdür.

ANAEROP GRAM NEGATİF BASİLLER

Klinik Bilimler 167. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 142

BACTEROIDES FRAGILIS

- Bacteroides'ler içinde en önemlileri **B.fragilis** grubudur.
- Lipit A tabakasının yağ asitlerinden birisi eksiktir. Bu nedenle endotoksini menengokoklara göre 100 kat daha az etkilidir.
- **Kapsülü apse oluşmasına neden olur.**
- Bağırsak florasında bulunur, endojen enfeksiyon yapar.
- Enfeksiyonlar, genelde bağırsak perforasyonu veya künt **travmalar** sonrasında gelişir.
- **En sık anaerop** enfeksiyon etkenidir fakat florada bulunan **aeroplarla** birlikte ve genellikle diyafragma altında enfeksiyonlar (peritonit, apendisit, karaciğer apsesi, intraabdominal abse, kolanjit) yapar.
- **Yumuşak dokuda** en çok enfeksiyona neden olan anaerop bakteridir. Diyabetik cilt ülserleri ve bası yaralarının en sık mikst etkenidir. **Fasiitlerde** saptanan en sık anaeroplardır.
- En fazla **betalaktamaz üreten anaerop bakteridir. Bu nedenle penisilinler etkisizdir.**
- **Metronidazol, karbapenemler** ve **piperasilin-tazobaktam** gibi betalaktamaz inhibitörlü penisilinler tek başına kullanılabilir. Anaeroplara etkili olmayan tek betalaktamaz inhibitörlü kombinasyon **seftazidim-avibaktamdır**.
- İkinci kuşaktaki anti anaerop etkili sefamisinler (**sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol**) artan direnç nedeniyle artık tercih edilmemektedir.

PREVOTELLA MELANINOGENICA

- Bacteroides'e benzeyen Gram negatif anaerop basildir. Bacteroides'in aksine diyafragma üzerinde daha çok bulunur. **Melanin**ogenica ismi **siyah pigment** oluşturmasından gelir. Diğer ağız içi anaeroplarıyla birlikte fırsatçı enfeksiyonlara neden olur. Akciğer, beyin apsesi ve pelvik abse nedenlerindendir.

PORPHYROMONAS GINGIVALIS:

- Safralı ortamda üreyememesi ve siyah pigmentli koloniler yapması nedeniyle Bacteroides türleri içerisinden çıkarılan, **asakkarolitik** diğer bir ağız içi anaerobudur.

FUSOBACTERIUM

- **Ağız** florasında bulunan sivri uçlu, ince **fuziform** basillerdir. **Dental** enfeksiyonların başta gelen etkenlerindendir. Bu bölgedeki enfeksiyonlar, anatomik uygunluk nedeniyle dokular arasından hızla yayılır ve ciddi, bazen yaşamı tehdit edebilen tablolara ilerleyebilir.

Fusobacterium nucleatum

Vincent anjini (Akut Nekrotizan Ulseratif Gingivitis, ANUG):

- Özellikle **Treponema vincenti** gibi oral **anaerop spiroketlerle** birlikte, oral hijyeni kötü kişilerde gelişen bir enfeksiyondur. Gingivitten en önemli farkı **ağrılı** olmasıdır. Sıklıkla stresle ilişkilidir. Başlangıçta gingivaya sınırlıyken, patolojik kemik erimesine ilerleyebilir.

Ludwig anjini (sublingual-submandibuler sellülit):

- Diş ve peridontal doku enfesiyonunun komplikasyonu olarak meydana gelir.
- Submandibuler bölgeye hızla yayılır, dilin arkaya doğru yer değiştirmesine ve boğulma hissine neden olur.

İLGİLİ NOTLAR

Bu şekildeki sorularda yorum ve analiz yapma becerimiz de ölçülmektedir. Bu nedenle çözümde biz de yorum/ analiz yapacağız.

Bu geniş çaplı cerrahi uygulanacak hastalarda cilt florasındaki Gr (+) bakteriler, enterik gram (-) basiller ve özellikle bağırsak florasında bulunan Bacteroides fragilis başta olmak üzere anaerobik bakteriler için proflaksi gerektiği düşünülmelidir. Zaten bu kombinasyonu seçenekler içinde en güzel kapsayan PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM'dır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

168. Kırk beş yaşındaki erkek hasta araç içi trafik kazası nedeniyle acil servise getiriliyor. Kaza sırasında emniyet kemeri takılı olan hastanın değerlendirmesinde sadece evre IV dalak yaralanması saptanıyor. Acil laparotomiye alınan hastaya splenektomi yapılıyor. Hastanın postoperatif takiplerinde splenektomi yapılan lojdaki dreninden 200 mL/gün miktarında koyu kıvamlı, beyaz renkli sıvı geldiği görülüyor.
Bu hastadaki tablonun aşağıdaki organların hangisinde gelişen komplikasyonuna bağlı ortaya çıkması <u>en olasıdır</u>?

A) Pankreas
B) Böbrek
C) Karaciğer
D) Kolon
E) Mide

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

Hemoglobinopatiler

- ✓ **Akut dalak sekestrasyon krizleri, orak hücre hastalığı** veya **orak beta talasemisi** olan çocuklarda yaşamı tehdit eden bozukluklardır. Bu durumda, **dalakta vazooklüzyon** ve eritrosit sekestrasyonuna bağlı olarak hemoglobin seviyesinde hızlı bir düşüş olur. Bu, yaşamı tehdit eden **hipovolemik şoka yol açabilir** ve birden fazla kan nakli gerektirebilir. Progresif enfarktüs, otosplenektomiye neden olur. **Genellikle yaşamın erken döneminde hipertrofiye uğrayan dalak tipik olarak yetişkinlikte atrofiye uğrar,** ancak splenomegali bazı hastalarda devam edebilir.
- ✓ Splenektomi genellikle sonraki atakları önlemek için **ilk ataktan sonra endikedir.**
- ✓ Orak hücreli anemili hastalarda dalak apseleri de görülebilir.
- ✓ **Tarihsel olarak, Hodgkin lenfomalı hastalarda** uygun tedaviyi belirlemek için gereken olan **patolojik evreleme bilgilerini sağlamak amacı ile, splenektomiyi** içeren bir evreleme laparotomisi uygulanmış olup, bugün çok büyük oranda geçmişte kalmıştır.

Dalak tümörleri

- ✓ **Dalağın primer tümörleri,** vasküler neoplazmların tipik olarak benign veya malign varyantlarıdır. Dalağın en yaygın primer tümörleri, çoğu vinil klorür veya toryum dioksit gibi çeşitli çevresel ve mesleki maruziyetlerle bağlantılı olan **anijyosarkomlardır (Schwartz).**
- ✓ **Lenfoma dalağı tutan en yaygın tümördür (Sabiston).**
- ✓ Hemanjiyomlar başka nedenlerle çıkarılan dalaklarda sık görülen tümörlerdir.
- ✓ Metastatik dalak neoplazmları nadirdir. **Akciğer karsinomu dalağa en sık metastaz yapan tümördür;** ancak kolorektal kanserler, over kanserleri ve melanom da dalağa metastaz yapabilir.

SPLENEKTOMİ

- Açık veya laparoskopik yapılabilir.
- Dalak 22 cm'den daha uzunsa veya 1600 gr'dan daha ağırsa elle destekli laparoskopik veya açık splenektomi uygundur.

Klinik Bilimler 168. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 447

SPLENEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

- **Sol akciğer bazalinde atelektazi: En sık komplikasyonudur**.
- **Komşu organ yaralanması**: En sık mide büyük kurvatür ve pankreas kuyruğu.
- **Postoperatif kanama**: Genelde yetersiz hemostaza bağlıdır.
- **Subdiyafragmatik apse:** Özellikle dren kullanılması riski artırır.
- **Trombositoz**: Bazen 1.000.000'u aşan trombositoz olabilir, antikoagülan tedavi gerekir.

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 ve köpek ısırığından sonra gelişen Capnocytophaga canimorsus'tur.
- ✓ Splenektomi sonrasında sepsis gelişme riskini belirleyen en önemli faktörler; hastanın yaşı ve splenektomi nedenidir.
- ✓ 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.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 169

169.Mamografi raporu BIRADS 4c olarak belirlenen memedeki kitlenin malign olma olasılığı aşağıdakilerden hangisidir?

A) >%0 - ≤%2
B) >%2 - ≤%10
C) >%10 - ≤%50
D) >%50 - <%95
E) ≥%95

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.)

Mamografide kanser bulguları
Primer kanser bulguları
• Spiküler uzantıları olan lezyon • Saçılmış (serpiştirilmiş) mikrokalsifikasyonlar (özellikle sayı > 5 ise ve pleomorfik ise); kanserle ilişkilimi krokalsifikasyonlar, değişik şekil ve yoğunlukta, < 0.5-1mm arasında, ince ve lineerdir.
Diğer patolojik bulgular
• Asimetrik dansite

Klinik Bilimler 169. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 132

Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)		
0	**Yetersiz** değerlendirme	Ek görüntüleme ihtiyacı vardır. (USG, MR gibi)
1	Negatif	Yıllık rutin mamografik takip
2	**Benign** bulgular	Yıllık rutin mamografik takip
3	**Olası benign** (<%2)	Kısa aralıklı takip (2 yıllık süre için 6 aylık)
4	**Malignite** yönünden lezyon şüpheli (%2-95)	Biyopsi gerekir
5	Lezyon büyük olasılıkla **malign** (>%95)	Biyopsi gerekir
6	Patolojik olarak **kanıtlanmış malignite**	

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

- Meme MRG giderek **daha fazla kullanılmaktadır**. Ancak duyarlılığı aşırı yüksektir. Özgüllüğü orta düzeydedir. **Gereksiz biyopsilere neden olur.**

Meme manyetik rezonans görüntüleme kullanımı
• Aksiller lenf nodu metastazı olup, memede primer odağın radyolojik olarak saptanamaması • Paget hastalığı • Yoğun meme dokusuna sahip genç kadınlar • Lumpektomi sonrasında patolojik incelemede pozitif sınır saptanması • Multisentrik multifokal tümörlerin incelenmesi • Karşı memede tümör varlığının incelenmesi • İnvaziv lobüler karsinomun değerlendirilmesi

Meme manyetik rezonans görüntüleme endikasyonları
Hayat boyu meme kanseri riski yüksek kadınlarda önerilir (> %20-25)
• **BRCA 1 / BRCA 2 mutasyon taşıyıcılığı** • 1. derece akrabasında BRCA 1 BRCA 2 mutasyonu olup kendisinde bilmeyenler • 10-30 yaş arası göğüse **radyoterapi** almış olanlar • **Kendisinde / 1. derece akrabasında;** Li Fraumeni, Cowden veya Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu olanlar
Hayat boyu meme kanseri riski orta derecede artmış kadınlarda önerilir (> %15-20)
• Özgeçmişinde **meme kanseri, DCIS, LCIS, atipik duktal / lobüler hiperplazi** • Mamografide görüntülenmeyi güçleştiren **aşırı yoğun meme paterni**

İLGİLİ NOTLAR

BIRADS 5'te kanser riski %95'in üstündedir. BIRADS 4c'deki kanser riski de haliyle bu oranın altındaki en yüksek seçenek olmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 170

170. Sağ memesinde üç gündür ağrı, şişlik ve kızarıklık şikâyetleri olan 23 yaşındaki kadın hasta polikliniğe başvuruyor. Öyküsünden dört hafta önce doğum yapığı ve bebeğini düzenli olarak emzirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde sağ memede hassasiyet, ısı artışı lokalize hiperemi ve fluktuasyon veren alan saptanıyor.
Hastada bu aşamada aşağıdaki yaklaşımlardan hangisinin tercih edilmesi diğerlerine göre <u>daha uygundur?</u>

A) İntravenöz antibiyotik tedavisi
B) Oral antibiyotik tedavisi ve ultrasonografi eşliğinde aspirasyon
C) Oral anibiyotik tedavisi ve cerrahi drenaj
D) Oral antibiyotik tedavisi ve emzirmenin kesilmesi
E) Oral antibiyotik tedavisi ve soğuk kompres uygulanması

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.)

- Klinikte keskin sınırlı, mobil, sert, düzgün yüzeyli kitle olarak ele gelir. Herhangi bir boyutta olabilmekle beraber genellikle 4-5 cm'ye ulaşan ve fibroadenoma göre biraz daha ileri yaşlarda görülen lezyonlardır.
- Histolojik olarak benign filloid tümörler fibroadenomlarla benzerdir ancak helezonik stroma, yaprak benzeri yapı kümelerine benzeyen, epitel ile döşeli büyük yarıklar oluşturur. Stroma, fibroadenoma göre daha fazla selülerdir ancak fibroblastik hücreler incedir ve mitoz nadirdir.
- **Benign filloid tümörler** fibroadenom gibi **lokal eksizyon** ile tedavi edilir.
- **Borderline (şüpheli malignite bulgusu olan)** tümörler **kavitenin 1 cm sağlam sınır ile re-eksizyonu** yapılarak tedavi edilirler.
- **Malign filloid tümörlere** ise sağlam cerrahi sınır sağlanamazsa **total (basit) mastektomi** uygulanır. Büyük filloid tümörler için de mastektomi uygun tedavidir.
- Aksiller metastaz oranı %0.9 gibi çok düşük oranlarda görüldüğünden **aksiller disseksiyon gerekli değildir.**

Klinik Bilimler 170. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 138

- Memenin nonspesifik enfeksiyonları **çoğunlukla laktasyon sırasında** görülür. Laktasyon mastiti, apseleştiğinde de **laktasyon apsesi** adı verilir. En sık etken **S. aureus'tur. Antibiyotik ve şayet apseleşme varsa ek olarak drenajla tedavi** edilir. **Mastitli meme ile de emzirme önerilmektedir.**

GRANÜLOMATÖZ MASTİT

- **Granülomatöz mastit memenin nadir görülen kronik inflamatuvar hastalığıdır.** Klinik ve radyolojik olarak meme kanseriyle karışabilen özelliklere sahiptir. Spesifik etyolojik nedenler olarak tüberküloz, Corynebacterium, sarkoidoz, çeşitli mikotik ve parazitik enfeksiyonlar sayılabilir, ancak hastalık **sıklıkla idiyopatiktir.**
- Preoperatif ayırıcı tanıda meme kanseri ilk sırada olduğundan, genellikle **ilk yaklaşım biyopsidir**. Biyopsi sonrası kanser olmadığı anlaşılan hastalara çoğunlukla ek tedavi verilmediğinden nüksler sıktır. **İdiyopatik granülomatöz mastitin herkesçe kabul edilmiş ortak bir tedavi modalitesi yoktur.** Nükslerin önlenmesinde **steroid** tedavisinin yeri tartışmalıdır fakat başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Medikal olarak hastalığın kontrol altına alınamadığı veya başlangıçtan itibaren ağır klinik bulgularla (tekrarlayan apse, fistül) seyreden hastalarda **cerrahi kaçınılmazdır.**

MALİGN MEME HASTALIKLARI

- **Meme kanseri**, kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserinden sonra ikinci sık nedenidir.

Histolojik inceleme sonuçlarına göre invaziv meme kanseri riskleri
Riski arttırmayan lezyonlar
• Kistler ve apokrin değişiklikler • Duktal ektazi • Sklerozan adenozis • Papillom • Hafif epitelyal hiperplazi • (Patolojiye göre sklerozan adenozis ve papillomda kanser riskinde hafif artış vardır)
Az riskli lezyonlar (1.5-2 kat)
• Florid (belirgin) hiperplazi
Orta riskli lezyonlar (4-5 kat)
• Atipik duktal hiperplazi • Atipik lobüler hiperplazi
Yüksek riskli lezyonlar (8-10 kat)
• Lobüler karsinoma in situ (LCIS) • Duktal karsinoma in situ (DCIS)

İLGİLİ NOTLAR

Şimdi biraz genel tebabet sanatımızı konuşturma zamanı… Bildiğiniz üzere genel yaklaşım olarak hep en az invaziv olandan en çok invaziv olan yönteme gideriz. Hem tanı için hem tedavi için. Bu soruda da en uygun yaklaşım sorulduğu için, memenin bir diğer enfeksiyöz hastalığı olan rekürren periduktal mastitte (lütfen bir sonraki referansımıza da bakın) de ayrıntılı vurguladığımız gibi ilk olarak az invaziv olan, perkütan işlem uygulanmalıdır.

GALAKTOSEL

- **İçi süt ile dolu bir kisttir**. Bebeğini kendi sütü ile beslemeyen annelerde daha sık görülür. Kist genellikle memenin **orta kısmında veya meme başının altında** bulunur. İğne aspirasyonu koyu yeşil veya kahverengi renkte olabilen

Klinik Bilimler 170. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 137

fistülizasyon olabilir. Genellikle tek kanalı tutar.
- Tedavide öncelikle antibiyotik, gerektiğinde aspirasyon ve son olarak da insizyon ve drenaj uygulanır. Nadir de olsa meme başı ve areola ile birlikte kronik enfekte alanların eksizyonu gerekebilir. **Sigara**, Zuska hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Diğer risk faktörü ise **diyabettir**.

MONDOR HASTALIĞI

- **Memenin ve toraks duvarındaki venlerin trombofilebitidir**. Sıklıkla lateral torasik ven, torakoepigastrik ven ve daha nadiren süperfisyal epigastrik ven tutulur. Benign, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Neoplastik değildir. En önemli semptom akut başlayan ağrıdır. Tipik olarak memenin veya göğüs ön duvarının dış yarısında yerleşir.
- **Tedavide** antiinflamatuvar ilaç, sıcak kompres yeterlidir; 4-6 haftada iyileşir. Düzelmezse ağrılı ven eksize edilir.

İNTRADUKTAL PAPİLLOM

- **Kanlı meme başı akıntısının en sık nedenidir**. Meme kanallarının epitellerinden köken alan **gerçek poliplerdir.**
- **Soliter papillomlar** çoğunlukla **areolaya yakın** yerleşirler, ancak periferik yerlerde de mevcut olabilirler. Papillomların **çoğu 1 cm'den küçüktür** ancak 4 veya 5 cm'ye kadar büyüyebilir.
- Meme kanseri riskinde artışa neden olmaz. Ancak **genç kadınlarda multipl olduklarında** meme başı akıntısı ile ilişkisi daha az olup malign **transformasyon riski bulabilir.**
- Papillomlar, **DCIS gelişimiyle en çok ilişkili** olan iyi huylu tümörlerdir.
- **Papillomatozis**, genellikle **genç kadınlarda görülen veya fibrokistik değişiklikle ilişkili** olan **epitelyal hiperplaziyi** ifade eder. Meme başı-areola kompleksinden **uzakta bulunan papillomlar daha yüksek malignite riski taşır** (% 20).
- **Tanı** ultrasonografi, duktografi veya MR laktografi ile konur.
- **Tedavi**de subareolar duktus eksizyonu yapılır.

SKLEROZAN ADENOZİS

- **Adenozis küçük terminal duktus ve asini sayısında artış** demektir. Genellikle **stromal doku proliferasyonu** ile birliktedir. Bu ikisi bir arada olduğu zaman **sklerozan adenozis** denilen lezyon ortaya çıkar.
- **Sklerozan adenozis**, bir mamografide **kalsiyum birikimi** ile ilişkilendirilebilir. Birçok seriye göre mikrokalsifikasyon kümelerinin altından en fazla çıkan patolojik tanı **sklerozan adenozisdir.**
- **Klinik, görüntüleme ve patolojik olarak meme kanseriyle karışır.**
- Klinikte sınırları keskin olmayan, lastik kıvamında, bir nodülarite olarak ele gelir. **Doğurganlık çağında** ve **perimenopozal yaşlarda** daha sık görülür. **Malign potansiyeli yoktur.**

RADİAL SKAR VE KOMPLEKS SKLEROZAN LEZYONLAR

- **Eşlik eden fibrozis ile asiner yapıların sayısının arttığı ve lobüllerin genişlediği lezyondur**.
- Radyal skarlar, kompleks sklerozan lezyonlar olarak bilinen bir grup anormalliğe aittir. Radyal skarlar, çevreleyen **stromada düzensiz spikülasyonlar** oluşturdukları için mamografik olarak karsinomlara benzer görünebilir.
- **Radial skar ve kompleks sklerozan lezyonlar** santral sklerozis, epitel proliferasyonu, apokrin metaplazi ve papillom formasyonu ile karakterizedir. **Nadiren 1 cm'den büyüktür.**
- **Bu lezyonlar < 1 cm ise radial skar, > 1 cm ise kompleks sklerozan lezyon olarak adlandırılır.**
- **Meme karsinomu ile karışır.**
- Sert kitle, santral skar ve çevreye ışınsal kalsifikasyonlar, meme derisinde gamzeleşme görülür. Kalın iğne biyopsisi yapılır. Çoğu zaman eksizyon gerekir.
- **Radyal skar, meme kanseri için orta derecede artmış bir risk ile ilişkilidir.**

FİLLOİD TÜMÖRLER (SİSTOSARKOMA FİLLOİDES)

- Benign, borderline veya malign olarak sınıflanır.
- **Benign filloid tümörler** histolojik olarak büyük fibroadenomlardan çok zor ayırt edilir.
- **Malign filloid tümörler** histolojik olarak ayırt etmek zordur. Mamografik kalsifikasyonlar ve makroskopik nekroz ayırıcı değilidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 171

171.Aşağıdaki durumların hangisinde Graves hastalığına bağlı hipertiroidizm için radyoaktif iyot tedavisi verilmesi <u>en az olasıdır?</u>

A) Konjestif kalp yetmezliğinde
B) Tiroid kanseri şüphesinde
C) Daha önce subtotal tiroidektomi uygulanmış olanlarda
D) Karaciğer hastalığı varlığında
E) Pulmoner hipertasniyonda

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.)

Radyoaktif iyot (I 131) tedavisinde komplikasyonlar ve görüldüğü dozlar

Akut dönem	Uzun dönem
• Boyun ağrısı, boyunda şişlik ve gerginlik • Tiroidit (Eğer remnant mevcutsa) • Siyaladenit (50-450 mCi) • Tat disfonksiyonu • Hemoraji (beyin metastazları) • Serebral ödem (beyin metastazları, 200 mCi) • Vokal kord paralizisi • Bulantı ve kusma (50- 450 mCi) • Kemik iliği supresyonu (200 mCi)	**Hematolojik** • Kemik iliği supresyonu (500 mCi) • Lösemi (1000 mCi) **Fertilite** • Ovaryen/testiküler hasar; infertilite • Spontan düşük oranında artma • Pulmoner fıbrozis • Kronik siyaladenit, nodül ve tat disfonksiyonu **Kanser riskinde artış** • Anaplastik tiroid kanseri • Mide kanseri • Hepatoselüler kanser • Akciğer kanseri • Meme kanseri (>1000 mCi)

Klinik Bilimler 171. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 164

Cerrahi tedavi

- **Radyoaktif iyot tedavisinin kontrendike olduğu hastalarda cerrahi** tedavi uygulanır.

Graves'te cerrahi tedavi

Endikasyonlar	Relatif ameliyat endikasyonları
• **RAI kontrendike** • **Kanser** veya **şüpheli nodül** • **Genç** hastalar • Tedaviden sonra kısa süre içinde **hamile kalmak isteyenler** (6 ay içinde) • Antitiroid ilaçlara ciddi reaksiyon gösterenler • Büyük, bası yapan tiroid bezi (>80 gram) • RAI istemeyenler	• **Orta** veya **ciddi oftalmopatisi** olan sigara tiryakileri • **Tirotoksikozu hızla tedavi** ettirmek isteyenler • Antitiroid ilaçlara uyum sağlayamayanlar • **Gebeler**

- 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.

İLGİLİ NOTLAR

Tiroid kanseri varlığında cerrahi tercih edilmelidir. Tablomuzda aynen yazmaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172.İnferior ve superior paratiroid bezlerin anatomisi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Çoğunlukla inferior tiroid arterden beslenirler.
B) İnferior paratiroid bezleri timus ile birlikte üçüncü farengeal poştan gelişir.
C) Cerrahi sırasında inferior paratiroid bezlerin lokasyonu superior paratiroid bezlere göre daha kolay bulunur.
D) İnferior paratiroid bezler genellikle tiroidin alt polüne yakın mobil yağ dokusu içindedir.
E) Zuckerkandl tüberkülü paratiroid bezlerin bulunmasında yol göstericidir.

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

İnferior paratiroid bezler daha az sabittir. Yani yerleri kolay değil, zor bulunur.

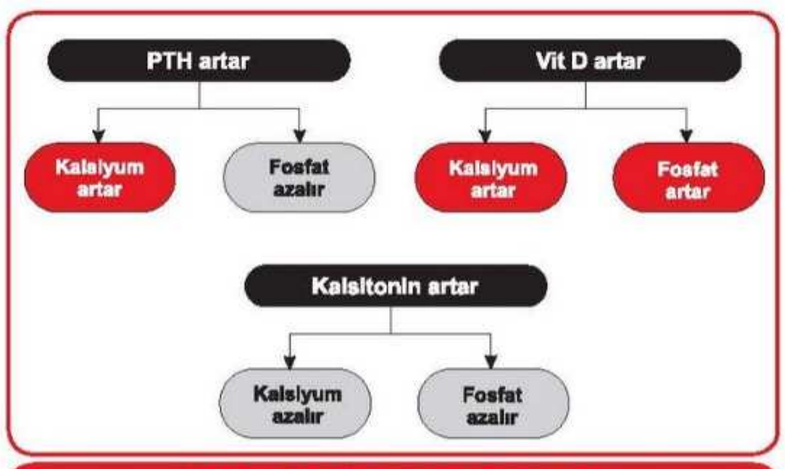
12 PARATİROİD BEZİ HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ

PARATİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

- Paratiroid bezleri brankial keselerden köken alır.
- **Süperior** paratiroid bezleri **4. brankial kesecikten, inferior** paratiroid bezleri ise, **3. brankial kesecikten köken alır.**
- Paratiroid bezleri genellikle **(% 84) 4 tanedir;** % 13 oranında 4'ten fazla, %3 oranında 3 veya daha azdır.
- **Primer hiperparatiroidili** hastaların %16'sında **ektopik** paratiroid bezleri bulunur. **Ektopik intratiroidal paratiroid**

Klinik Bilimler 172. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 183

- **İnferior paratiroid**lerin yeri daha az sabittir. Genellikle **inferior laringeal sinir** ve **inferior tiroid arterin kesişme yeri**ni merkez alan 2 cm. çaplı bir daire içindedir. Fakat farklı yerleşim de gösterebilir. Örneğin, **% 15 timus içinde veya üst mediastende,** perikard veya paraözofageal oluk gibi bölgelerde bulunabilir. Yaklaşık %2 de intratiroidaldir.
- Normal bir paratiroid bezi yaklaşık **% 25-40 yağ hücrelerinden** oluşur. **Yaşla birlikte** paratiroid bezindeki **yağ hücrelerinin yüzdesi artar.**
- Hücre yapısında ise, PTH **(parathormon)** salgılayan **esas hücreler (chief cells)**, asidofilik hücreler **(oksifil)** ve fazla glikojen içeren berrak hücreler **(clear cells)** vardır.



Kalsiyum ve Fosfat metabolizması

Salgının düzenlenmesi

- **Plazma Ca^{+2} konsantrasyonu ile düzenlenir.** Esas hücrelerin membranında Ca^{+2} sensörleri bulunur. Kalsiyum, esas hücrelerin yüzeyindeki kalsiyum algılama reseptörlerine (CaSR'ler) bağlanır ve PTH salgılanmasını ve PTH gen ekspresyonunu inhibe eder.
- **D vitamini PTH yapımını azaltır.**
- **Artan plazma fosfatı,** Ca^{+2} artışını ve D vitamini oluşumunu inhibe eder, PTH salgısını uyarır.

Magnezyum

- Hipomagnezemi PTH salınımını artırırken, **hipermagnezemi PTH salınımını azaltır.**
- Ancak reseptör düzeyinde parathormon etkisi için magnezyum gereklidir. **Magnezyum yoksa parathormon hücresel düzeyde etkisiz kalır.**

PARATHORMON

- Hedef organları kemik ve böbreklerdir.
- **Kandaki kalsiyum seviyesini arttırır, fosfat seviyesini düşürür.**
- Parathormon reseptörleri osteoblastlar üzerinde bulunmaktadır.
- **Monositlerden osteoklast yapımı uyarılır, osteoklastların sayısı artar.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Aşağıdakilerden hangisi mide kanseri cerrahisinde uygulanan D2 lenf nodu diseksiyonu için tanımlanmış lenf nodu istasyonlarından biri değildir?

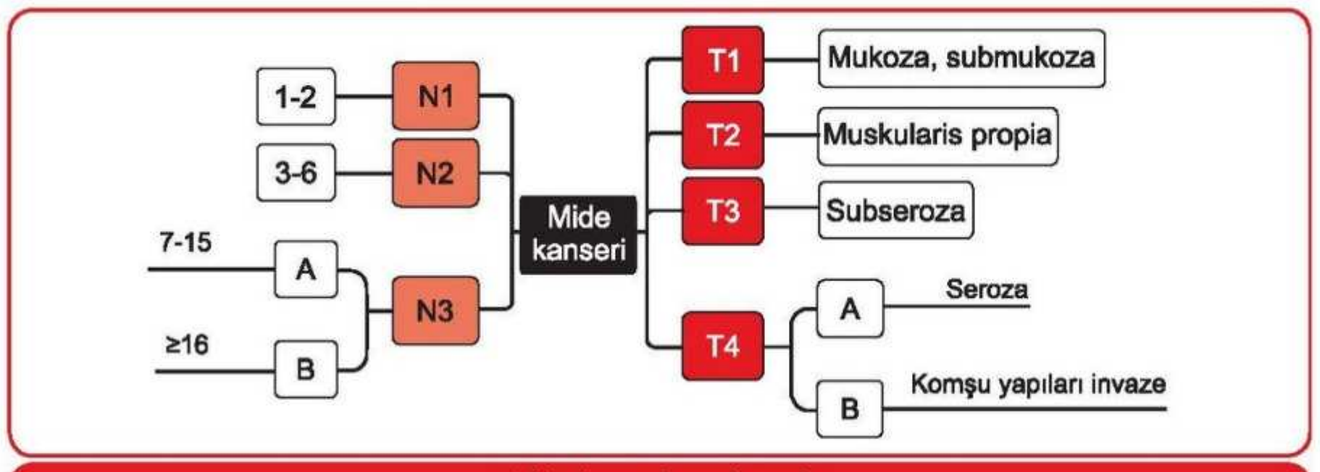
A) Sağ gastroepiploik
B) Çölyak arter
C) Dalak hilusu
D) Paraaortik
E) Sol hepatoduodenal

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.)

Mide adenokarsinomu		N0	N1	N2	N3a	N3b
		LN yok	LN 1-2	LN 3-6	LN 7-15	LN ≥16
T1	Mukoza Submukoza	1A	1B	2A	2B	3B
T2	Muskularis propia	1B	2A	2B	3A	3B
T3	Subserozal	2A	2B	3A	3B	3C
T4a	Serozayı aşmış	2B	3A	3A	3B	3C
T4b	Komşu yapıları invaze	3A	3B	3B	3C	3C
M		4				



Mide kanseri evrelemesi

Tedavi

- **Mide kanserlerinin tedavisi cerrahidir.**
- Küratif amaçlı olarak en sık uygulanan cerrahi tedavi radikal subtotal gastrektomidir.
- Kemoterapi ve radyoterapi küratif tedavi açısından çok etkili değildir.
- **En sık görülen distal 1/3 yerleşimli mide karsinomlarında subtotal, orta ve üst 1/3 yerleşimli mide kanserleri için ise total gastrektomi** uygundur.
- Orta ve üst 1/3 lezyonlarda, ameliyat mortalite ve morbiditesini artıracağından, splenektomi, radikal cerrahiye rutin eklenmemelidir.
- İntramural yayılma eğilimi nedeniyle, proksimal mide, erken kanserler için en az 2 - 3 cm ve ilerlemiş kanserler için en az 4-6 cm'lik temiz bir cerrahi sınırdan kesilir.

Klinik Bilimler 173. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 263

- Midenin 3 cm'lik sınırının ötesindeki lenf nodu gruplarının (perigastrik, sol gastrik, çölyak, hepatik, splenik gruplar) çıkarılması D2 diseksiyon olarak tanımlanır ve günümüzde **radikal mide kanseri** cerrahisinde rutin olarak uygulanır.



Klinik Bilimler 173. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 263

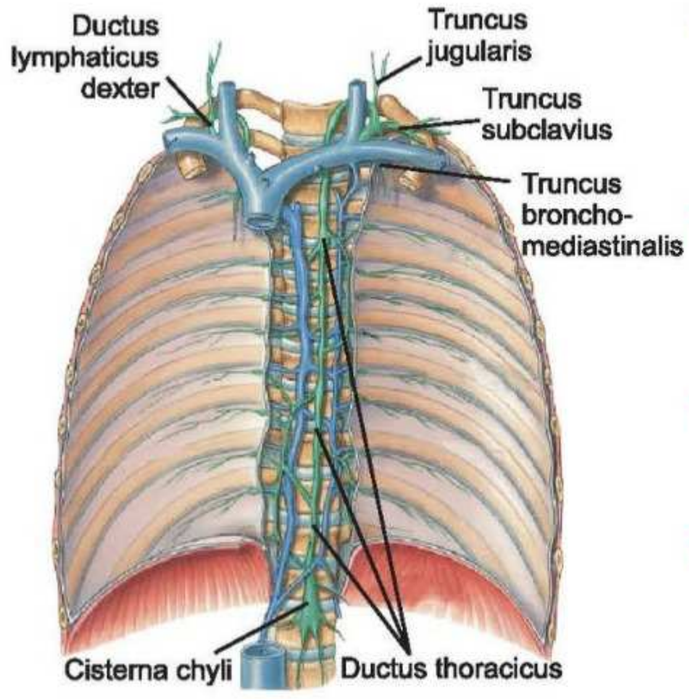
- D1 → Perigastrik lenf nodlarının diseksiyonu
- D2 → D1'e ek olarak mide arterlerinin etrafındaki lenf nodlarının diseksiyonu

İLGİLİ NOTLAR

D2'leri vermişiz..
Olmayan sorulmuş...
Paraaortik bölge D2 grubunda yer almaz...

LENFATİK SİSTEM

- Lenf kapillerleri bir çok dokuda vardır. Ancak avasküler dokular (epidermis, kıl, tırnak, kıkırdak, cornea), kemik iliği, merkezi sinir sistemi, bulbus oculi, orbita, pankreas adacıkları, akciğer alveolleri ve iç kulakta **bulunmaz.**
- Vücuttaki toplam lenf miktarı yaklaşık **2 litre**dir. Yetişkin bir insanda toplam **400-450 tane** lenf düğümü vardır.
- Bir lenf düğümünün birden fazla afferent lenf damarı varken, hilumundan çıkan sadece bir tane efferent lenf damarı vardır.
- Lenfatik yapılar olan; timus, dalak, Waldeyer halkasını yapan tonsiller ve Peyer plaklarının afferent lenf damarı **yoktur.** Sadece efferent lenf damarı vardır. Bu nedenle bu lenfoid organlara lenf gelmez yani lenfatik metastaz **olmaz.**



Thymus:

- 3. faringeal keseden gelişir (inf. paratiroidlerle).
- Üst ve ön mediastinum'da yer tutar.

Truncus subclavius:

- Aksiller lenf düğümlerinin apikal grubunun efferentleri birleşerek yapar. Üst ekstremite, meme ve umbilicus yukarısı karın ve toraks ön duvarının lenfini taşır.

Truncus jugularis:

- Derin servikal lenf düğümlerinin efferentleri birleşerek oluşturur. Baş ve boynun lenfini taşır.

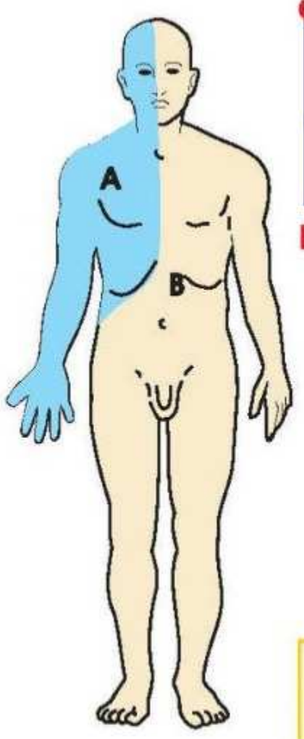
Truncus bronchomediastinalis:

- Trakeobronşiyal, parasternal ve brakiyosefalik lenf düğümlerinin efferentleri birleşerek oluşturur. Toraks organları ve memenin lenfini taşır.

Cisterna chyli: L -I. gövdesi üzerinde oturur. Su trunkuslar açılır:

Klinik Bilimler 173. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 178

- **Truncus lumbalis dexter ve sinister:** Paraaortik (lateral aortik) lenf düğümlerinin efferentlerinin birleşmesi ile oluşur. Alt ekstremite ve pelvik organların lenfini taşır.



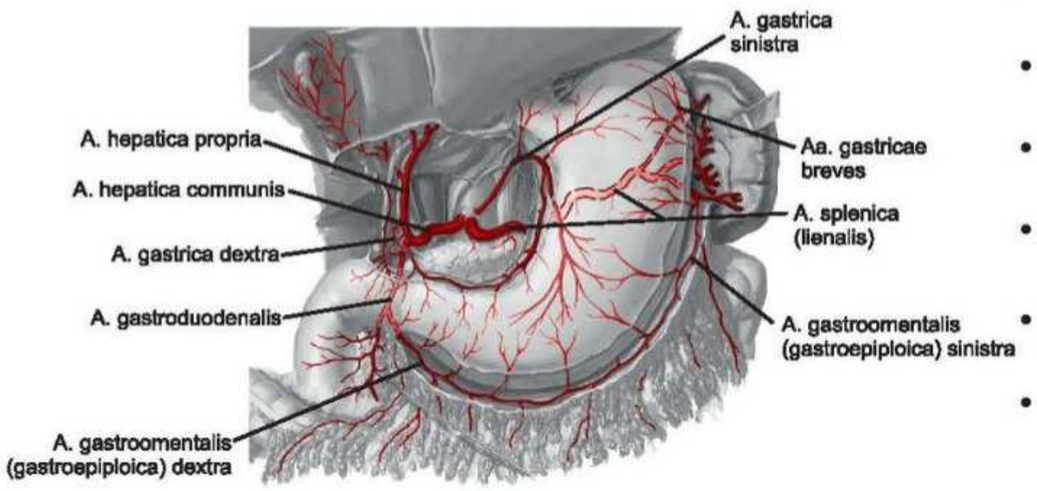
Ductus thoracicus: T_{12} gövdesinin alt kenarından (cisterna chyli'nin üst ucundan) başlar.

- Seyri sırasında arka ve üst mediastinum'dan ve **hiatus aorticus**'tan geçer.
- **Sol angulus venosus**'a açılır (sağa ductus lymphaticus dexter açılır).
- Baş ve boynun sağ yarısı, sağ üst ekstremite, sağ toraks duvarı ve toraks boşluğunun sağ tarafını dolduran organlar, sağ meme, diafragmanın sağ kubbesi ve buraya **komşu karaciğer** bölümü, **sağ kalbin büyük bölümü**nün lenfi ile **sol akciğer alt lobu**nun büyük bölümü ductus lymphaticus dexter ile sağ angulus venosus'a gelir **(A)**.
- Bunlar dışındaki bölgelerin lenfi, ductus thoracicus'la sol angulus venosus'a gelir **(B)**.
- Tiroid bezi, özofagus ve karaciğer'in ligamentlerinin bazı lenf damarları, hiç bir lenf düğümünden geçmeksizin direkt olarak ductus thoracicus'a açılır.

Genel olarak bir organ veya dokunun lenf drenajı, o organ ya da dokuyu besleyen arterin orijinlendiği yerdeki lenf düğümlerine olur (**örn;** testis lenfatikleri paraaortik lenf düğümlerine).

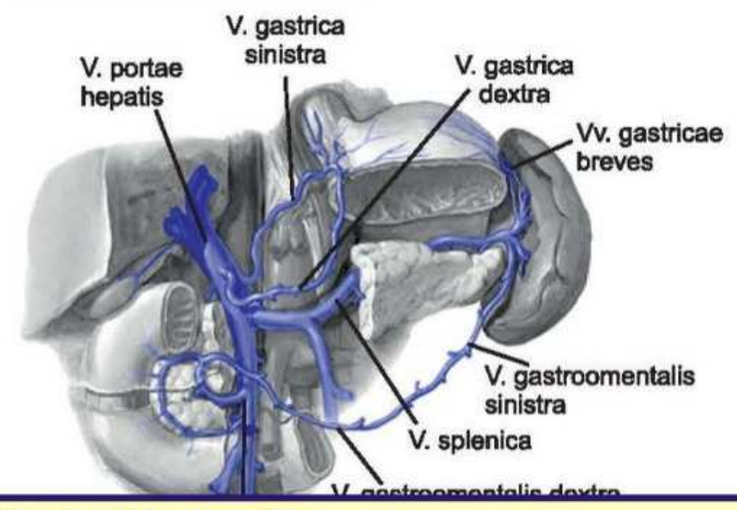
Paraaortik lenf düğümlerinin alt ekstremite ve pelvik yapıların lenfasını aldığını yazdığımıza göre size de ufak bir yorum yapmak kalıyor

MİDE'NİN ARTERLERİ



- **A. gastrica dextra:**
  A. hepatica propria'nın dalı
- **A. gastrica sinistra:**
  Truncus coeliacus'un dalı
- **A. gastroomentalis dextra:**
  A. gastroduodenalis'in dalı
- **A. gastroomentalis sinistra:**
  A. splenica'nın dalı
- **Aa. gastricae breves:**
  A. splenica'nın dalı
- **A. gastrica posterior:**
  A. splenica'nın dalıdır, fakat her zaman bulunmaz.

MİDE'NİN VENLERİ



- **V. gastrica dextra** ve **v. gastrica sinistra:**
  Direkt v. portae hepatis'e açılırlar.
- **V. gastroomentalis dextra:**
  V. mesenterica superior'a açılır.
- **V. gastroomentalis sinistra** ve **vv. gastricae breves'ler:**
  V. splenica'ya açılırlar.

- **V. prepylorica (Mayo veni);** v. gastrica dextra'ya açılır. Ostium pyloricum'un dıştan yerini işaret eder. Bu nedenle cerrahi bir kılavuz olarak kullanılır.

Klinik Bilimler 173. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 192

Lenfatikleri

- Midenin üst 2/3'ünün lenf damarları, nodi gastrici sinistri'ye açılır.
- Fundus gastricus'u ve corpus gastricum'un üst parçasının lenf damarları nodi pancreaticosplenici'ye açılır.
- Pilorik parçanın lenfini taşıyan lenf damarları, nodi hepatici, nodi pylorici ve nodi gastrici sinistri'ye drene olur.
- Sol supraklavikuler lenf düğümlerinden birinin büyümesi **(Virchow nodülü)** genellikle mide kanserinin metastazını işaret eder **(Troisier belirtisi)**. Sol ön aksiller (pektoral) lenf düğümlerinin büyümesi **(Irish nodülü)** de görülebilir.
- **Sister Mary Joseph** lenf düğümü de abdominopelvik organ metastazında umbilicus'da bir şişlik olarak görülebilir.

Sinirleri

- Midenin parasimpatikleri **n. vagus**'tan, simpatikleri $T_{5\text{-}9\,(10)}$ spinal segmentlerden gelir.
- **Mide ağrısı**, epigastrik ve sol hipokondriyak bölgede hissedilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisi primer özofagus motilite bozukluklarından biri değildir?

A) Alakazya
B) Difüz özofageal spazm
C) Fındıktan (Nutcracker) özofagus
D) Polimiyozit
E) Hipertansif alt özofageal sfinkter

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

İNEFEKTİF ÖZOFAGİYAL MOTİLİTE (İEM)

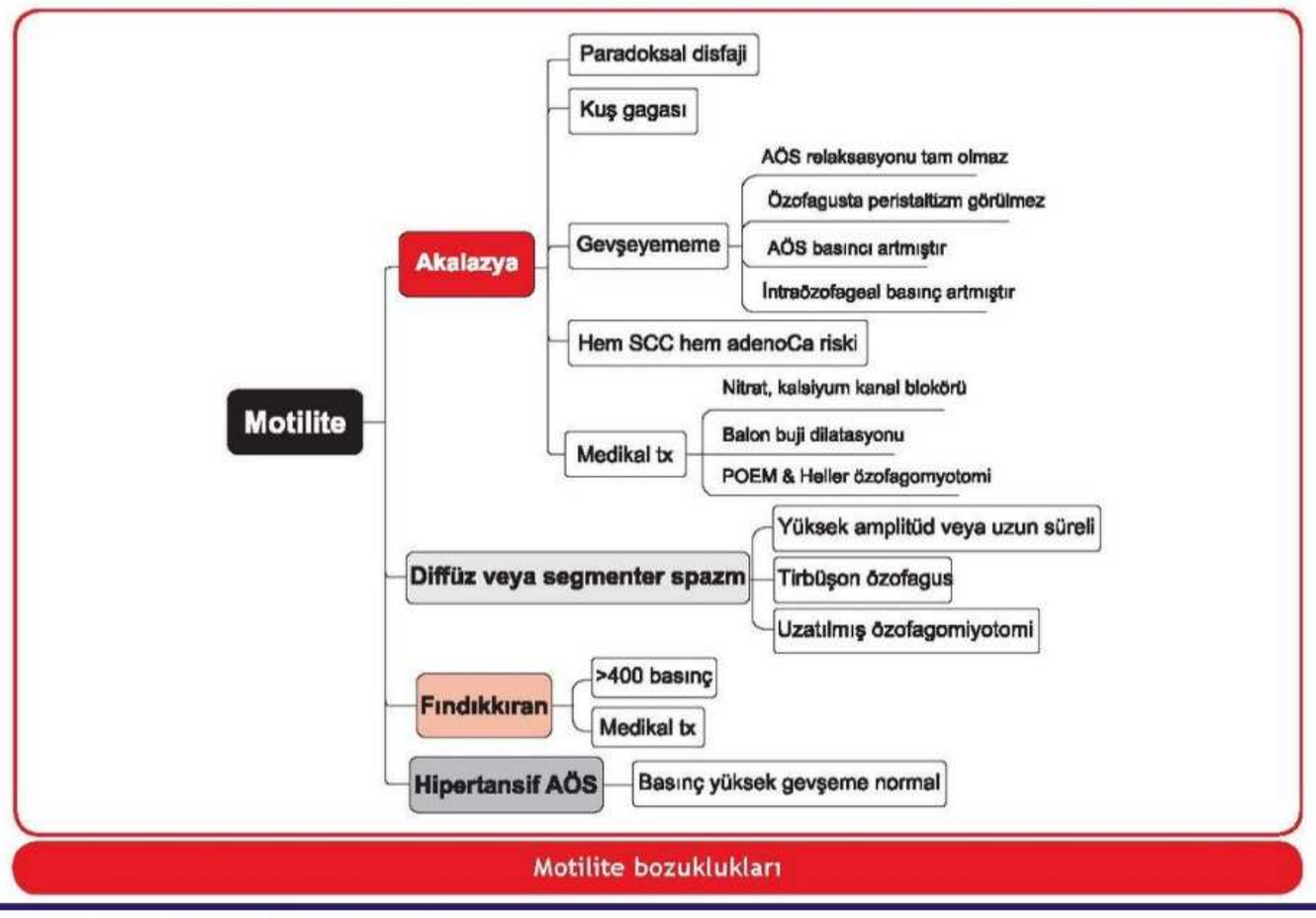
- Distal özofagusun kasılma anormalliğidir. Genellikle **GÖRH ile ilişkilidir.** Mide içeriğine maruz kalma nedeniyle, özofagus gövdesinin inflamasyon hasarına sekonder geliştiği düşünülür. Özofagus gövdesindeki motilite yetersizliği yüzünden, distal özofagus fazlaca asite maruz kalır.

NONSPESİFİK MOTİLİTE BOZUKLUKLARI (NSMB)

- Non kardiyak göğüs ağrısı ve disfaji olan, ancak tanısal kriter olarak diğer gruplara girmeyen motilite bozukluklarıdır.

Primer özofagus motilite bozukluklarının manometrik özellikleri	
Akalazya	**Fındıkkıran Özofagus**
• Yetersiz AÖS gevşemesi (<%75 gevşeme) • Özofagus gövdesinde peristaltizm olmaması • Artmış AÖS basıncı (≥ 26 mmHg) • Gastrik alt sınıra göre artmış intraözofageal alt sınır basıncı	• Distal özofagusta ortalama kasılma şiddeti > 180 mmHg (10 ıslak yutuş ortalaması) • Artmış ortalama kontraksiyon süresi (>7 s) • Normal peristaltik dizi
Diffüz Özofagus Spazmı (DES)	**Hipertansif AÖS**
• Simultan (non-peristaltik kontraksiyonlar) (ıslak yutmaların 20%'den çoğunda) • Tekrarlayan ve çok pikli kasılmalar • Spontan kasılmalar • İntermitan normal peristalsis	• Artmış AÖS basıncı (≥26 mmHg) • Normal AÖS gevşemesi • Özofagus gövdesinde normal peristaltizm
	İnefektif özofagus motilitesi

Klinik Bilimler 174. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 237



Motilite bozuklukları

ÖZOFAGUS DİVERTİKÜLLERİ

- **Motor bozukluklarla birlikte olanlar pulsiyon**; **diğerleri traksiyon** divertikülleridir.
- Pulsiyon divertikülleri tüm **primer motilite bozuklukları** ile birlikte görülebilir; ama en sık non spesifik motilite bozuklukları ile birliktedir.
- En sık görülen üç oluşum yeri **faringoözofageal** (Zenker), **parabronşiyal** (midözofageal) ve **epifrenik bölgedir** (supradiafragmatik).

☑ **Tanı**

- Baryumlu özofagus grafisinde **tirbuşon görünümü** tipiktir.
- Endoskopi genellikle **normaldir**.
- Kesin tanı **manometri** ile konulur. Manometride; **irregüler, uzun süreli, tekrarlayıcı ve non-propulsif (ilerletici olmayan) spastik kontraksiyonlar** görülür. AÖS gevşemesi ve basıncı genellikle **normaldir**.

☑ **Tedavi**

- Semptomları agreve edebilecek gıdalardan uzak durulmalı, emosyonel stres ve anksiyete azaltılmalıdır (antidepresan, anksiyolitik).
- Medikal tedavide düz kasları gevşeten ilaçlar; nifedipin ve nitratlar kullanılabilir. Botulismus toksin enjeksiyonu seçilmiş vakalarda denenebilir.

Diğer Motilite Hastalıkları

☑ **Nutcracker Özofagus**

- Özofagusta **yüksek amplitüdlü peristaltik kontraksiyonlar** (hipertansif özofagus) ile karakterize olan ve **prekordiyal ağrının** ön planda olduğu tablo **nutcracker (fındık kıran) özofagus** olarak tanımlanır.
- AÖS gevşemesi ve basıncı genellikle **normaldir**.

☑ **Hipertansif alt özofagus sfinkteri (özofagogastrik bileşke çıkış obstrüksiyonu):** Alt özofagus sfinkterinde yetersiz gevşemenin olduğu motilite bozukluğudur. Akalazyadan farklı olarak gövde peristatizmi tamamen normaldir.

	Özofagus gövde	Alt sfinkter
Akalazya	Peristaltizm ↓	Gevşeme bozuk, basınç **yüksek**
Skleroderma	Peristaltizm ↓	Gevşeme bozuk, basınç **düşük**
Diffüz özofageal spazm	**Spastik ve non-peristaltik** kontraksiyonlar	Normal
Fındıkkıran özofagus	**Yüksek amplitüdlü ve peristaltik** kontraksiyonlar	Normal

☑ **Skleroderma (sistemik skleroz)**

Klinik Bilimler 174. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 418

Özofagusun üst 1/3 kısmı çizgili kastan, alt 2/3 kısım düz kastan oluşur. Bu sebeple **polimiyozit ve dermatomiyozit gibi** çizgili kas hastalıkları üst kısımda, **skleroderma gibi** hastalıklar ise daha çok alt kısımda yerleşir.

ENFEKSİYÖZ ÖZOFAJİTLER

☑ **Genel Bilgiler**

- **İmmünsüpresif** (KT, HIV, organ nakli vb) bir hastada **odinofaji** varlığında en olası tanı enfeksiyöz özofajittir.
- Böyle bir hastada ilk yapılacak tetkik **endoskopi** olmalıdır.

Enfeksiyöz özofajitler

Etkenler	Endoskopik bulgular	Mikroskopik bulgular	Tedavide ilk tercih ilaçlar
Kandida	Hiperemik mukozada beyaz plaklar	Psödohif	Flukonazol
HSV	Yaygın multiple veziküler lezyonlar	İntranükleer inklüzyon (Cowdry A)	Asiklovir
CMV	Serpenjinöz (dalgalı) ülserasyon	İntranükleer + intrasitoplazmik inklüzyon	Gansiklovir veya valgansiklovir

Primer ve sekonder kavramlarından yola çıkalım.
Sekonder ifadesi genellikle altta yatan hastalığın belli olduğu durumlar için kullanılır.
Aynen burada olduğu gibi, skleroderma ve miyozitler romatolojik hastalıklardır ve seyirleri sırasında özofagusu tutabilirler.
Yani bunlar özofagusu primer değil, sekonder olarak etkileyen hastalıklardır.

6 PEDİATRİK GASTROENTEROLOJİ

GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARDA SIK GÖRÜLEN SEMPTOM VE BULGULAR

DİSFAJİ

Disfaji terim olarak yutmada zorlanma anlamına gelmektedi
özefagial olmak üzere iki başlık altında incelenir. Orofarengia
vardır, bu nedenle transfer disfaji de denir. Özefagial disfajide ise özefagustan mideye geçişte zorluk vardır.

Klinik Bilimler 174. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 122

Klinik Bilimler 174. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 122

Orofaringeal Disf	sfaji Nedenleri
• **Nöromüsküler Bozukluklar:** Sere Serebrovasküler hastalık/inme, Ch postpolio sendromları, Multipl skleroz, Miyozit, Dermatomiyozit, Myastenia gravis, Kas distrofileri, Kazanılmış veya kalıtsal distoni sendromu, Disotonomi • **Metabolik ve Otoimmün Bozukluklar:** Hipertiroidizm, Sistemik lupus eritematozus, Sarkoidoz, Amiloidoz • **Enfeksiyöz Hastalıklar:** Menenjit, Botulizm, Difteri, Lyme hastalığı, Nörosifiliz, Viral enfeksiyon: polio, koksaki virüs, herpes, sitomegalovirüs • **Yapısal Lezyonlar:** İnflamatuar: apse, farenjit, Konjenital web, Krikofaringeal bar, Diş problemleri, Büllöz deri lezyonları, Plummer-Vinson sendromu, Zenker divertikülü, Ekstrinsik kompresyon: osteofitler, lenf nodları, tiroid şişmesi, anormal sağ subklavian arter (disfaji lusoria). • **Diğer:** Korozif yaralanma, İlaçların yan etkileri, Cerrahi sonrası, Radyasyon tedavisi sonrası	k özofajit, Akalazya kardiya, kleroderma • **GERD:** Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) • **İntrinsik Lezyonlar:** Yabancı cisimler (haplar dahil), Özofajit: GERD, eozinofilik özofajit, enfeksiyonlar, Striktür: korozif yaralanma, hap kaynaklı, peptik, Özofageal web, Özofageal halkalar, Özofageal divertikül, Neoplazm, Chagas hastalığı • **Ekstrinsik Lezyonlar:** Vasküler kompresyon, Mediastinal lezyon, Servikal osteokondrit, Vertebral anormallikler.

Klinik Bilimler 174. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 122

KUSMA

- Çocuklardaki en sık kusma nedeni **gastroenteritlerdir**. Bunun dışındaki nedenlerin sıklıkları yaşa gör e değişmektedir.
- Gastroözefagiyel reflü infant dönemi ve adolesan dönemde ikinci sık kusma nedeniyken, bu iki dönemin arasındaki çocukluk döneminde ikinci sık neden sistemik enfeksiyonlardır.

Siklik kusma sendromu;

- Aralarda çocuğun tamamen iyi olduğu, çok sayıda kusma atakları ile karakterize, daha çok 2-5 yaş arasında görülen bir sendromdur.
- İnfeksiyonlar, fiziksel ve psikolojik stress atakları tetikleyebilir. Ataklara mide bulantısı, solukluk, sese ve ışığa intolerans, letarji ve baş ağrısı eşlik edebilir.
- Hasta çocukların çoğunun birinci derece akrabalarında migren vardır ve çocukların çoğunda hayatın ilerleyen dönemlerinde migren ortaya çıkar.
- Siklik kusma sendromu tanısı için tanı kriterlerinin tamamının karşılanmış olması gerekmektedir.
- **Tedavide** hidrasyon ve antiemetikler (ondansetron) kullanılır. Hayat stilinde yapılacak değişiklikler ve profilaktik ilaçlar (siproheptadin, propranalol, amitriptilin, fenobarbital) atakların önlenmesinde yararlı olabilir.

Siklik kusma sendromu tanı kriterleri
• Herhangi bir dönemde en az 5 veya 6 aylık periyotta en az 2-3 atak (roma IV kriterlerine göre 2, NASPGHAN'a göre 3) • 1 saat ile 10 gün arasında devam eden ve en az 1 hafta aralarla tekrarlayan yoğun bulantı ve kusma atakları • Hastada streotipik ve belirli semptomların olması • Ataklar sırasında kusmanın 1 saatte ≥ 4 kezden fazla olması kusma atağının ≥ 1 saatten fazla sürmesi • Kusma epizotları arasında çocuğun tamamen sağlıklı olması • Bu atakların başka bir hastalıkla açıklanamaması

Özefagial motilite bozuklukları aynı zamanda özefagial disfaji nedenleri arasında yer almaktadır.
Pediatri notumuz bu soruya tam referans olmaktadır. Hatta yanlış cevap orafaringeal disfaji nedenleri arasında yazmaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 175

175.Gastrektomi sonrası aşağıdakilerden hangisinin görülme olasılığı <u>en yüksektir?</u>

A) Anemi
B) Kemik hastalığı
C) Safra kesesi taşı
D) Diyare
E) Dumping 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.)

İLGİLİ NOTLAR

Marjinal Ülser

- ✓ **Rekürren ülser,** anastomoz ülseri, stomal ülser de denir.
- ✓ Gastrojejunostominin jejunum tarafında görülen ülserlerdir.
- ✓ Pariyetal hücre aktivitesinin devamı söz konusudur.
- ✓ **En sık nedeni tam olmayan vagotomi ve gastrinomadır**.
- ✓ Marjinal ülser gelişmesiyle ilişkili predispozan faktörler; gastrik staz, eksik vagotomi, yetersiz antrum rezeksiyonu, gastrinoma (Zollinger-Ellison sendromu), uzun afferent ans (loop), Helicobacter pylori taşıyıcılığı, fonksiyonel paratiroid adenomu olarak sayılabilir.
- ✓ Klinik peptik ülser ile aynıdır. Epigastrik ağrı görülür. Kanama, perforasyon, penetrasyon ve obstrüksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir.
- ✓ Tanıda baryumlu grafi ve endoskopi kullanılabilir. Vagotomi yapılan hastalarda vagotominin yeterliliğini saptamak amacıyla sham beslenme sonrası (sakız çiğnedikten sonra) pankreatik polipeptit (PP) düzeyine bakılabilir. Otuzuncu dakikada pankreatik polipeptit düzeyindeki artış > %50 ise vagotomi tam değildir.
- ✓ Komplikasyon gelişmemiş ise, PPI ve antiasit tedavisi verilir. Cerrahi tedavi nedene göre planlanır.

Gastrojejunokolik Fistül

- ✓ Genellikle **marjinal** (reküren) **ülsere bağlı**dır.
- ✓ Malabsorbsiyon, sindirilmemiş gıda artıklarını içeren şiddetli diyare, kilo kaybı ve B12 eksikliğine bağlı anemi gözlenir.
- ✓ Hastanın **nefesi kötü kokulu** olabilir ve **fekaloid kusma** görülebilir.

Kilo Kaybı

- ✓ Gastrik cerrahi sonrası kilo kaybı genellikle 2 nedene bağlıdır; gıda alımında azalma ve malabsorbsiyon... **Gıda alımındaki azalma en sık nedenidir.**

Kemik Hastalığı

- ✓ Mide cerrahisinden sonra bazen kalsiyum ve D vitamini metabolizmasında bozulmalar görülür.
- ✓ Kalsiyum ve D vitamini absorbsiyonunun bozulması **metabolik kemik hastalıkları**na neden olur.

Klinik Bilimler 175. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 272

Demir Eksikliği Anemisi

- ✓ Gastrektomi geçiren hastaların % 30'unda 5 yıl içinde **demir eksikliği anemisi gelişir.**

Nedenleri

- ➢ Gastrektomi sonrası **HCl azalır**. HCl, C vitamini aracılığı ile ferrik demirin ferröze çevrilmesini ve absorbsiyonunu sağlayamadığından demir eksikliği anemisi gelişir.
- ➢ Demir absorbsiyonunu kolaylaştıran **gastrik faktör** (gastroferrin) kaybolur.
- ➢ Demir emiliminin büyük kısmının olduğu **duodenum devre dışı** bırakılır.

- ✓ Profilaktik olarak hastalara oral demir preperatı verilir.

Megaloblastik Anemi

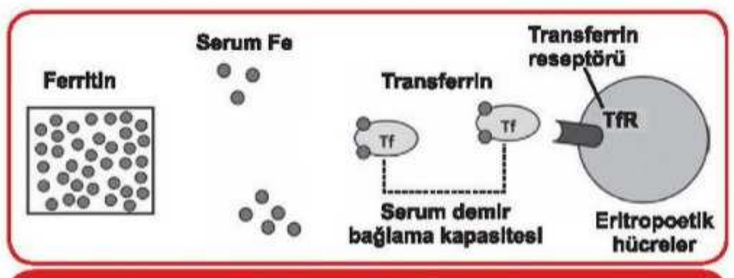
- ✓ Genellikle **B12 vitamini**, nadiren de folat eksikliğine bağlıdır.
- ✓ Vücutta depolanması nedeni ile B12 eksikliğine bağlı anemi ancak yıllar sonra gelişebilir.
- ✓ **B12 vitamini eksikliğinin ana nedeni intrinsik faktör kaybıdır.**
- ✓ HCl yiyeceklere bağlı B12 vitamininin salınmasını kolaylaştırır. Mide asitinin azalması da B12 eksikliğine zemin hazırlar.
- ✓ Ayrıca afferent ansta bakteri kolonizasyonu B12 eksikliğine yol açabilir.

METHEMOGLOBİNEMİ

- ☑ Hemoglobin içerisindeki demirin +2 (ferröz) yerine **+3 değerlikli (ferrik)** olmasıdır.
- ☑ Bu durumda hemoglobin, oksijene **yüksek afinite** ile bağlanır ve zor ayrılır. Parsiyel oksijen basıncı normal olmasına rağmen **doku hipoksisi** gelişir.
- ☑ **Etiyoloji**
  - **Konjenital** (HbM hastalığı, Sitokrom b5 redüktaz eksikliği vb)
  - **Edinilmiş**
    - ✓ **Lokal anestezikler:** Benzokain, lidokain, prokain vb
    - ✓ **Nitritler ve nitratlar:** Amilnitrit, nitroprussid, nitrogliserin,
    - ✓ **Antibiyotikler:** Sülfonamidler, dapson, primakin, klorokin vb
- ☑ **Klinik ve laboratuvar**
  - Pulse oksimetredeki satürasyon **(düşük)** ile kan gazındaki parsiyel oksijen basıncı **(normal)** uyumsuzdur. (yani **hipoksi var**, ama **hipoksemi yok**)
  - **Psödosiyanoz** (anemi / hipoksemi yokken siyanoz)
  - **Hipoksi bulguları** (bilinç değişikliği, takipne vb.)
  - Oksijen vermekle rengi değişmeyen **çikolata renkli kan**
- ☑ **Tedavi:** Oksijenizasyon sağlanır; **metilen mavisi** veya **askorbik asit** verilir.

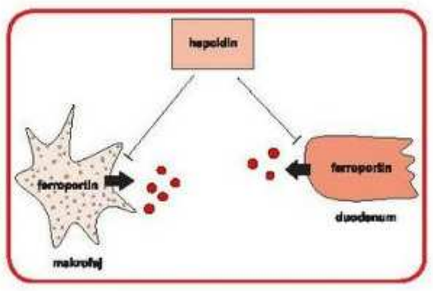
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

- ☑ **Demir metabolizması:**
  - Demir vücutta **en çok hemoglobin** içerisinde bulunur ve +2 değerliklidir (ferröz form).
  - Demirin ayrıca **ferritin (esas) ve hemosiderin** olarak iki depo formu vardır.
  - Demir serumda **transferrin** ile taşınır. Transferrinin dolaylı göstergesi **serum demir bağlama kapasitesi**dir



Demir metabolizması

  - Eritropoetik hücreler, transferrini (yani demiri) **transferrin reseptörleri** ile alır (transferrin reseptörü düzeyi demire olan ihtiyacı gösterir).
  - Demir, **ferroportin** aracılığı ile **enterositlerden** (emilen demir) ve **makrofajlardan** (yaşlı eritrositlerin yıkılması ile açığa çıkan demir) plazmaya atılır.
  - **Hepsidin**, ferroportini inhibe edip serum demiri azaltır.
  - **Hepsidin,**
    - ✓ Karaciğer tarafından sentezlenir
    - ✓ **Pozitif akut faz** reaktanıdır.
    - ✓ İnflamasyonda **hepsidin artar**, serum demiri azalır (kronik hastalık anemisi)
    - ✓ Hemokromatoziste ise **hepsidin azalır**, demir emilimi artar.



  - Günlük demir ihtiyacının **%80'i yaşlı eritrositlerin yıkımına bağlı açığa çıkan demir**den karşılanır. Kalan kısım dışardan alınır. Günlük demir ihtiyacı **10-20 mg**'dır. Normalde diyetteki demirin sadece **%10**'u **duodenum** ve **proksimal jejunum**dan emilir.
  - Demir emilimini **C vitamini, süksinat, sitrat** ve **HCl** artırır. Asit ortamda demir çözünür halde (Ferröz, Fe^{++}) **asiklin** ile emilim azalır.

Klinik Bilimler 175. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 007

- ☑ **Demir eksikliği nedenleri**
  - **Demir emilim bozukluğu / yetersiz alım**
    - ✓ Malnütrisyon, vejeteryan-vegan diyet
    - ✓ Gastrektomi **(ilk görülen anemi** demir eksikliği anemisi), aklorhidri
    - ✓ H.pylori enfeksiyonu, PPI ve H2 reseptör blokörü kullanımı
    - ✓ Akut ve kronik inflamasyon, KBH (hepsidin artışı)
    - ✓ Çölyak hastalığı gibi proksimal GİS'i tutan hastalıklar

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 176

176.Aşağıdakilerin hangisinde iskemik kolit görülme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir?

A) Splenik fleksura
B) Çekum
C) Hepatik fleksura
D) Sigmoid kolon
E) Rektum

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

Klinik Bilimler 176. soru
31 Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 312

- **Parsiyel kalınlıktaki iskemide**, vasküler tutulum mukozaya ve bazen de submukozaya sınırlıdır. Bu durum uygun tedavi edildiğinde genellikle geçicidir ve akut cerrahi girişim gerektirmeden düzelir. Ancak bazen parsiyel kalınlıktaki iskemik kolit tutulumu **kolonun skarlaşması** ve **striktürü ile** sonuçlanır.
- **Tam kat iskemide** ise bağırsağın tüm duvarı tutulmuştur, kolon perforasyonu yaygındır ve **acil cerrahi** girişim gerekir.
- **Splenik fleksura en sık tutulan yerdir. Rektum** zengin kollateraller nedeniyle **iskemiden korunur.**

Tanı

- ✓ **Direkt grafide submukozal ödem ve hemorajiyi gösteren başparmak izleri** görülebilir, **ancak tanısal değildir.**
- ✓ **Abdominal BT**, günümüzde kolon patolojilerinde ilk başvurulan non-invaziv tanı aracıdır. BT'de kolonik iskemi düşündüren bulgular, çok spesifik olmasa da şu şekilde sıralanabilir; kolon duvarında kalınlaşma ya da hava, perikolonik distorsiyon ve portal vende hava.
- ✓ Kolon iskemisinde **sigmoidoskopi** karakteristik olarak, sağlıklı mukoza arasında, yama tarzında **soluk** ve **kanamalı mukoza alanları** gösterir; bu görüntü parsiyel kalınlıktaki iskemik hasarın tipik bulgusudur.
- ✓ **Anjiyografi**, majör arteriyel tıkanıklık nadir olduğu için genellikle işe yaramaz.

Tedavi

- ✓ İnce bağırsak iskemilerinden farklı olarak, iskemik kolit hastalarının büyük çoğunluğu **medikal olarak tedavi edilebilmektedir.**
- ✓ **Hafif ağrı, minimal ateş, minimal lökositoz varsa,** yakın takip yeterlidir; 2-3 günde hastanın düzelmesi beklenir. Ağrı, ateş ve lökositoz daha belirgin ise yakın takip ve IV antibiyotik + bağırsak istirahati önerilir.
- ✓ **İskemik segment striktür formasyonu ile iyileşir.**
- ✓ **Tam kat iskemi, nekroz veya perforasyon bulguları** varsa, rezeksiyon + proksimal kolostomi yapılmalıdır.

RADYASYON PROKTOKOLİTİ

- **Uterus, serviks, prostat ve mesane kanseri** için yapılan pelvis ışınlaması sonucunda gelişir.
- Radyasyon terapisi esnasında **mukoza ödemli ve hiperemiktir.** Reepitelizasyon azalırsa **akut ülser** oluşabilir.
- Terapi sonrası villus kısalmasına rağmen mukoza çoğunlukla iyileşir.
- Pelvik ışınlama yüksek düzeylerde yapılırsa **tenezm** ve **rektal kanama** görülür.
- Geç evrede (haftalar-yıllar sonra) submukozadaki arteriyolleri etkileyen progresif vaskülit gelişir.Kronik iskemik proçes denen bu aşamada intestinal duvarda fibrozis, kalınlaşma ve mukozanın ülserasyonu görülür. Progresif iskemi, striktür formasyonu, perforasyon veya apse, fistül ile sonuçlanabilir.
- **Rektum en sık tutulan yerdir.** (uterus, serviks, prostata yakınlığından). Geç dönemde rektal striktür ve rektovajinal fistül görülür.

SOLİTER REKTAL ÜLSER

- **Rektal invajinasyon** sonucunda gelişir.
- **Anterior rektal duvarda** bir veya daha fazla ülser vardır.
- Ağrı, kanama, **mukuslu akıntı** veya **tıkanıklık** ile başvurur.
- Hastalar tipik olarak genç ve kadındır. Ortalama görülme yaşı 25'dir.
- Hastaların **kabızlık ve zor defekasyon öyküsü** vardır.
- **Soliter rektal ülserin nedeni internal rektal prolapsus** ve **puborektal kasın anormal/paradoksal kasılmasıdır**. Puborektal kasın anormal kasılması üst anal kanaldaki anterior rektal duvarın travma ve sıkışmasına, sonuçta **mukozal iskemiye** ve bazı durumlarda **ülsere** neden olur.
- **Anoskopi**de rektal invajinasyon/prolapsus ve anal çıkıntıdan 3 - 10 cm ileride anterior rektal duvarda 1 - 1.5 cm'lik bir ülser görülür. Bazen rektum kanserinden ayırt edilmesi zor olur. Rektum kanserini veya immünsüprese hastalarda **CMV kaynaklı enfeksiyonu ekarte etmek için biyopsi** yapmak gerekir.
- **Tedavi**de yüksek lifli gıdalar, defekasyon eğitimi ve laksatif kullanımı ile genelde iyi sonuç alınır.
- Medikal tedaviye yanıt alınamayan durumlarda rektal invajinasyon cerrahi olarak düzeltilir.

- Tanı **genişlememiş (dar)** bağırsak segmentinden yapılan **biyopside** (biyopsi full kat olmalı) **ganglion hücrelerinin görülmemesi** ile konur.
- Bu hastalık asetilkolinesteraz (+), calretinin (-)'tir.

- **Edinsel Megakolon Nedenleri**
  - Chagas hastalığı, bağırsağın tümör ya da fibrozisle organik obstrüksiyonu, ülseratif kolit veya Crohn hastalığı (toksik megakolon), fonsiyonel psikosomatik hastalık

VASKÜLER HASTALIKLAR

İskemik Bağırsak Hastalığı

Etyoloji
• **Akut arteriyel obstrüksiyonun** ana nedeni tromboz veya embolidir. Trombozun en önemli risk faktörü aterosklerozdur (mezenter arter başlangıcında belirgindir). Trombozun diğer bir nedeni vaskülitlerdir. Tıkayıcı emboli en sık aort aterom plaklarından veya kardiyak mural trombüsten kaynaklanır. • **Mezenterik venöz trombüs** hiperkoagülobilite durumları ve portal drenajı engelleyen invaziv neoplaziler, siroz, travma ve kitlelerden kaynaklanır. • **Oklüzyon olmadan iskemi** ise kalp yetmezliği, şok, dehidrasyon ve vazokonstriktif ilaç kullanımından kaynaklanır.

- **İskemiye bağlı hasar iki fazda meydana gelir.** Önce hipoksik hasar görülür, daha sonra asıl zedelenmeye

Klinik Bilimler 176. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 191

- Akut veya kronik **hipoperfüzyon mukozal-submukozal infarkta** neden olurken, **total oklüzyon transmural** infarkta neden olur. **En sık splenik fleksura** sonra rektosigmoid gölge hipoksiye hassastır (Watershet alanlar). Hem akut hem de kronik iskemide bakteriyel superenfeksiyon ve enterotoksin salınımı **psödomembran** oluşmasına neden olur. Bu Clostridium ilişkili pseudomembranöz kolite benzer.
- Akut oklüzyon **tam kat infakta (transmural**) neden olurken, **kronik iskemi mukozal- submukozal (mural) infarkta** neden olur. Kronik iskemi kanlı diyare ile gelir ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile karışır.
- Sağ kolon iskemisinin prognozu daha kötüdür. Çünkü bu alan superior mezenterik arterden beslenir, bu arter ince barsağı da besler. Bu nedenle tıkanıklığında daha geniş barsak segmenti etkilenir. Diğer kötü prognostik faktörler KOAH ve semptomların >2 hafta olmasıdır.
- **CMV** virüsün endotel hücrelerine tropizmi nedeniyle bağırsak iskemisine neden olabilir.
- **Radyasyon enterokoliti:** GİS radyasyon maruziyeti sonrasında oluşur. Epitel ve endotel hasarı beraberdir. Stromada atipik radyasyon fibroblastlarının görülmesi etyolojiyi için önemli ipucudur.
- **Nekrotizan enterokolit (NEK)** pematüre bebeklerde transmural bağırsak iskemisidir. **Prematürelerin en sık GİS acilidir. Düşük doğum ağırlığı ve erken doğan bebeklerde (+) görülür.**

Anjiyodisplazi

- **Submukozal kan damarlarında anormal dilatasyon** ile karakterize, sıklıkla **çekum** veya sağ kolonu ve özellikle **6. dekad**ın üzerindekileri etkileyen bir hastalıktır. Hastalık damarlarda rüptür ve abondan ya da kronik ve aralıklı **rektal kanama** ile seyreder. Bu anlamlı alt GİS kanamalarının %20'sini oluşturur. Osler-Weber-Rendu sendromu ve skleroderma-CREST sendromunda da izlenebilir.

Hemoroidler

- Anal ve perianal **submukozal venöz pleksuslarının dilatasyonu**dur. Predispozan etkenler **kronik konstipasyon** ve genç bayanlarda **gebelik** ile birlikte görülen venöz stazdır. **Portal hipertansiyon**la da olabilir. Anorektal çizginin üzerinde oluşan venlere **internal hemoroid** denir. Bu çizginin altındakilere **eksternal hemoroid** denir. Olgularda kanama, damarlarda tromboz gelişebilir.

Mikroskopik (Atipik) Kolit

- Kronik sulu diyare ile seyreden, makroskopik olarak kolon mukozasının genelde normal olduğu, mikroskopik olarak lenfosit ağırlıklı inflamasyon saptanan ve **lenfositik kolit** veya **kollajenöz kolit** olarak 2 ayrı antiteden oluşan bir hastalıktır.
- Kollajenöz kolitte, lenfositik inflamasyona ilaveten **subepiteliyal kollajen tabakasında kalınlaşma** vardır.
- Genelde **orta-ileri yaş kadınlarda** görülür.
- Bazı hastalarda PPI, H2RA ve NSAİİ kullanımı ile ilişkili olabilir.
- Tanı özellikle proksimal kolondan alınan biyopsi ile konulur.
- Tedavide topikal budesonid, bizmut subsalisilat veya loperamid kullanılır.

DİVERTİKÜLOZİS

Genel bilgiler

✓ Divertikül; konjenital veya akkiz olabilir, yalancı (sadece mukoza) veya gerçek (mukoza + kas tabakası) olabilir, birçok GİS segmentinde gelişebilir.

✓ GİS'te en sık divertiküller; **akkizdir**, **yalancıdır** ve en sık **sol kolonda** (inen kolon ve sigmoid) gelişir.

➢ Etiyolojisinde **konstipasyon** ve **düşük posalı** besinler suçlanır

➢ **Lümen içi basınç artışı** sonrası mukoza, kolon duvarının **en zayıf** olduğu perforan arterlerin giriş bölgesinden dışarıya doğru itilir.

➢ Bu nedenle divertiküller, **vasküler yapılar ile yakın komşuluk** gösterirler.

✓ Divertiküller genellikle asemptomatiktir, ancak iki önemli komplikasyonu vardır; **kanama** ve **divertikülit.**

Divertikülit

✓ Divertiküllerin **en sık** komplikasyonudur

✓ **Sol alt kadran ağrısı**, **ateş** ve **lökositoz** bulguları olan özellikle yaşlı hastalarda öncelikle düşünülmelidir.

✓ Görüntüleme amaçlı **BT** tercih edilmelidir; kolon grafisi ve kolonoskopi akut dönemde uygun değildir.

✓ Tedavide **antibiyotik** verilir.

✓ Divertiküller çevre organlar ile kolon arasında fistül oluşumuna yol açabilir. Özellikle **kolovezikal fistül** oluşmasının en önemli nedeni divertikülittir.

Divertikül kanaması

✓ Divertikül boynundaki arterin inflamasyon veya direkt olarak perforasyonu sonucu kanama gelişebilir.

✓ Genellikle **ağrısız, ani ve masif** bir kanamadır.

✓ Erişkinde **masif alt GİS kanamasının** en sık nedenidir.

Klinik Bilimler 176. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 446

İskemik kolit

✓ Genellikle yaşlılarda, dolaşım yetmezliği ve hipovolemi sonucunda meydana gelir.

➢ Vaskülit, orak hücreli anemi vb olanlarda daha genç yaşta olabilir.

✓ Sıklıkla **splenik fleksura** ve **sigmoid** bölgede görülür.

➢ Bu bölgeler iki farklı arter tarafından sulanır ve her iki artere de en uzak olan yerlerdir.

✓ **Sol alt/üst kadran ağrısı** ile birlikte **gaitayla karışık kanama (hafif)** ve **tenezm** tipiktir.

✓ **Tanı: Sigmoidoskopi** ile konur (iskemik mukoza görülür). Anjiyografi **normaldir**.

✓ **Tedavi:** Nekroz ve perforasyon yoksa, dolaşım yetmezliğine yönelik olarak tedavi edilir (Volüm replasmanı ile klinikte hızlı bir düzelme tipiktir). Nekroz/perforasyon varsa **acil cerrahi** gerekir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

177. Altmış sekiz yaşındaki erkek hasta, karın sol alt kadran ağrısı şikâyetiyle acil servise başvuruyor. Abdominal ultrasonografisinde sigmoid kolon komşuluğunda pelvik yerleşimli apse kolleksiyonu tespit ediliyor. Karın içi diğer organ ve yapıların normal olduğu görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Akut perfore apandisit
B) Divertikülit perforasyonu
C) Peptik ülser perforasyonu
D) Safra kesesi perforasyonu
E) Akut mezenterik iskemi

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

KOMPLİKASYONLAR

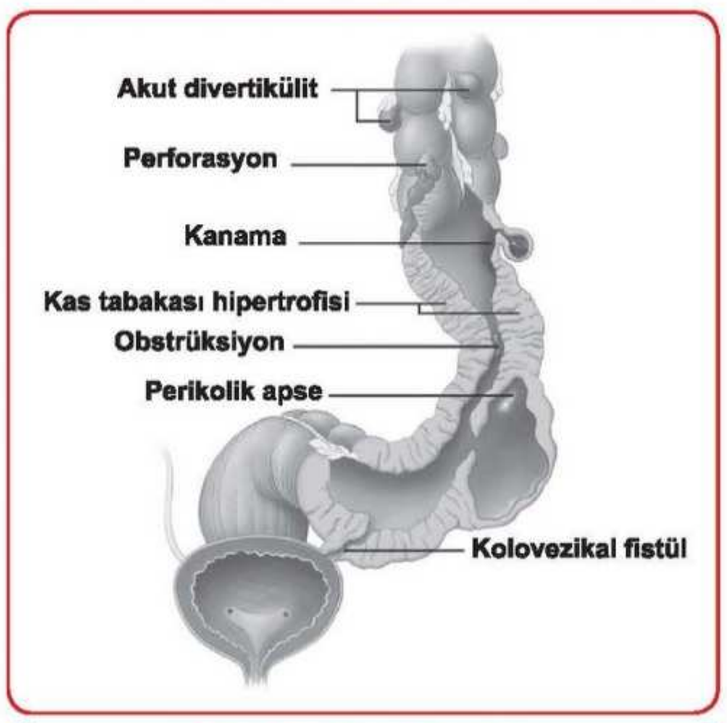
Kanama (%15)

Klinik Bilimler 177. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 302

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.
- ✓ **Tedavi, öncelikle medikaldir.** Komplike olmayan divertikülitli hastaların çoğu geniş spektrumlu oral antibiyotik ve düşük posalı diyet ile ayaktan tedavi edilir.



Divertikülit komplikasyonları

- ✓ 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 düzelme görülür.** Hastanın kliniği düzelmezse, ameliyat yapılır.
- ✓ Güncel yaklaşımda; kanser ekarte edilmek koşulu ile, tekrarlayan komplike olmayan divetikülit ataklarından sonra ve gençlerde görülen komplike olmayan divertikülit ataklarından sonra, rutin cerrahi girişim önerilmemektedir.
- ✓ 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.

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)

Mikroskopik (Atipik) Kolit

- Kronik sulu diyare ile seyreden, makroskopik olarak kolon mukozasının genelde normal olduğu, mikroskopik olarak lenfosit ağırlıklı inflamasyon saptanan ve **lenfositik kolit** veya **kollajenöz kolit** olarak 2 ayrı antiteden oluşan bir hastalıktır.
- Kollajenöz kolitte, lenfositik inflamasyona ilaveten **subepiteliyal kollajen tabakasında kalınlaşma** vardır.
- Genelde **orta-ileri yaş kadınlarda** görülür.
- Bazı hastalarda PPI, H2RA ve NSAİİ kullanımı ile ilişkili olabilir.
- Tanı özellikle proksimal kolondan alınan biyopsi ile konulur.
- Tedavide topikal budesonid, bizmut subsalisilat veya loperamid kullanılır.

DİVERTİKÜLOZİS

Genel bilgiler

✓ Divertikül; konjenital veya akkiz olabilir, yalancı (sadece mukoza) veya gerçek (mukoza + kas tabakası) olabilir, birçok GİS segmentinde gelişebilir.

✓ GİS'te en sık divertiküller; **akkizdir**, **yalancıdır** ve en sık **sol kolonda** (inen kolon ve sigmoid) gelişir.

➢ Etiyolojisinde **konstipasyon** ve **düşük posalı** besinler suçlanır

➢ **Lümen içi basınç artışı** sonrası mukoza, kolon duvarının **en zayıf** olduğu perforan arterlerin giriş bölgesinden dışarıya doğru itilir.

Klinik Bilimler 177. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 446

Divertikülit

✓ Divertiküllerin **en sık** komplikasyonudur

✓ **Sol alt kadran ağrısı**, **ateş** ve **lökositoz** bulguları olan özellikle yaşlı hastalarda öncelikle düşünülmelidir.

✓ Görüntüleme amaçlı **BT** tercih edilmelidir; kolon grafisi ve kolonoskopi akut dönemde uygun değildir.

✓ Tedavide **antibiyotik** verilir.

✓ Divertiküller çevre organlar ile kolon arasında fistül oluşumuna yol açabilir. Özellikle **kolovezikal fistül** oluşmasının en önemli nedeni divertikülittir.

Divertikül kanaması

✓ Divertikül boynundaki arterin inflamasyon veya direkt olarak perforasyonu sonucu kanama gelişebilir.

✓ Genellikle **ağrısız, ani ve masif** bir kanamadır.

✓ Erişkinde **masif alt GİS kanamasının** en sık nedenidir.

BAĞIRSAĞIN VASKÜLER HASTALIKLARI

İskemik kolit

✓ Genellikle yaşlılarda, dolaşım yetmezliği ve hipovolemi sonucunda meydana gelir.

➢ Vaskülit, orak hücreli anemi vb olanlarda daha genç yaşta olabilir.

✓ Sıklıkla **splenik fleksura** ve **sigmoid** bölgede görülür.

➢ Bu bölgeler iki farklı arter tarafından sulanır ve her iki artere de en uzak olan yerlerdir.

✓ **Sol alt/üst kadran ağrısı** ile birlikte **gaitayla karışık kanama (hafif)** ve **tenezm** tipiktir.

✓ **Tanı: Sigmoidoskopi** ile konur (iskemik mukoza görülür). Anjiyografi **normaldir**.

✓ **Tedavi:** Nekroz ve perforasyon yoksa, dolaşım yetmezliğine yönelik olarak tedavi edilir (Volüm replasmanı ile klinikte hızlı bir düzelme tipiktir). Nekroz/perforasyon varsa **acil cerrahi** gerekir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 178

178. Yirmi bir yaşındaki erkek hasta sağ kasıkta şişlik şikâyetiyle başvuruyor. Fizik muayenesinde sağ inguinal herni saptanıyor. Ameliyat hazırlıkları tamamlandıktan sonra hasta spinal anestezi altında ameliyata alınıyor ve fıtık kesesi içeriğinde bir divertikül tespit ediliyor. Eksplorasyonda divertikülün ileoçekal valvden yaklaşık 80 cm proksimalde olduğu görülüyor.
Bu hastada tarif edilen <u>en olası</u> herni tipi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Amyand
B) Littre
C) Spigelian
D) Obturator
E) Richter

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

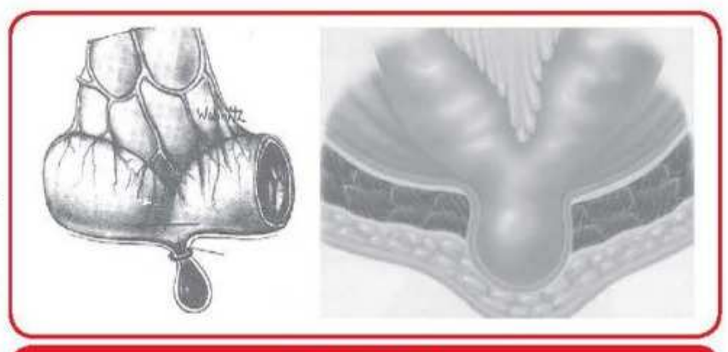
Klinik Bilimler 178. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 464

LİTTRE FITIĞI

- Fıtık kesesinin içinde **Meckel divertikülünün bulunmasıdır.**

RICHTER FITIĞI (PINCEMENT LATERAL)

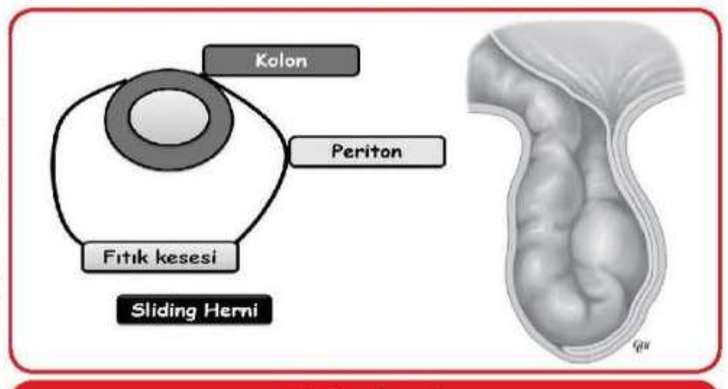
- Kese içerisinde bağırsağın yan duvarında bir parçasının bulunmasıdır.
- **Obstrüksiyon olmadan strangülasyon gelişebilir.**



Richter fıtığı

SLIDING HERNİ

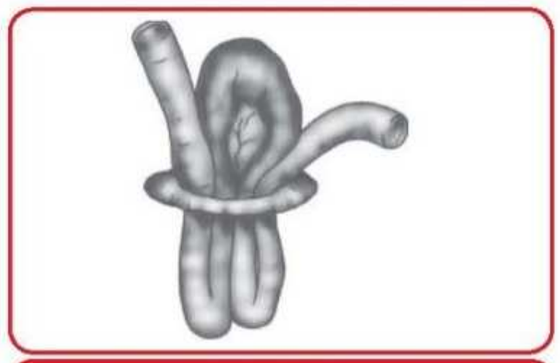
- **Fıtık kesesinin duvarının tamamen pariyetal peritonla değil, kısmen kayarak fıtık kesesine eşlik eden kolon veya mesane gibi karın içi organlarca** oluşturulmasıdır.
- **Sağda en sık çekum, solda en sık sigmoid kolon** fıtık kesesine eşlik eder.
- **En sık indirekt inguinal hernilerde** görülür.



Sliding herni

MAYDL FITIĞI

- Kesenin içine **bağırsağın "W" şeklinde girdiği fıtıklardır.**



Maydl fıtığı

AMYANT FITIĞI

- Fıtık kesesinin içinde **apendiks**in bulunmasıdır.

TANI

- Hikaye ve fizik inceleme ile tanı konulur.

İnguinal herniyle karışan hastalıklar

- Hidrosel
- Varikosel
- Spermatik kord lipomu
- Lenfadenit
- İnmemiş testis
- Apse
- Metastatik neoplazm
- Sebase kist

Meckel divertikülü ile ilgili ikiler kuralı

- Toplumun % 2.sinde
- İleoçekal valvden ortalama 2 feet (60 cm) uzaklıkta
- 2 inç (5 cm) uzunluğunda
- Erkeklerde 2 kat daha sık
- Heterotopik (ektopik) doku içerir (%60).
- Ektopik dokular mide (%60), pankreas
- En çok 2 yaş altında semptom verir (%50).

Klinik Bilimler 178. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 295

Komplikasyonlar

- ✓ Kanama, intestinal obstrüksiyon, inflamasyon (divertikülit), perforasyon, Littre fıtığı (femoral veya inguinal fıtıklarda Meckel divertikülü olması) ve neoplazm gibi komplikasyonları vardır.
- ✓ **İntestinal obstrüksiyon**, divertikülü çevreleyen ve karın duvarına bağlı fibrotik bir bantla ilişkili bir **ince bağırsak volvulusu, intususepsiyon veya nadiren,** divertikülün kasık fıtığı kesesi içine girmesi sonucunda oluşur.
- ✓ Nadiren kör ans etkisi ile malabsorbsiyona da yol açabilir.
- ✓ **Çocuklarda en sık** görülen bulgu **rektal kanamadır.**
- ✓ **Erişkinlerde, intestinal obstruksiyon**, kanama ve inflamasyondan daha sık gözlenir.
- ✓ Semptomların çoğu 2 yaş altı çocuklarda görülür.

Kanama

- ➢ İki yaş altı çocuklarda şiddetli alt GİS kanamasının en sık nedeni Meckel divertikülüdür.
- ➢ Kanamanın nedeni divertikül içindeki **heterotopik mukozadır**; %80-85 **mide mukozası bulunur.** Bunun dışında, pankreas, duodenum, kolon mukozası da olabilir.
- ➢ Otuz yaşından büyüklerde kanama nadirdir.

Obstrüksiyon

- ➢ **Erişkinde en sık görülen komplikasyondur.**
- ➢ Fibröz band etrafında bağırsak volvulusu, bağırsağın mezodivertikül band tarafından yakalanması, invajinasyon ve kronik divertikülite bağlı darlıklar, intestinal obstrüksiyon nedeni olabilir.

İnflamasyon

- ➢ Klinik tablo akut apandisite çok benzer.
- ➢ Lokalize apse ya da jeneralize peritonit gelişebilir.
- ➢ Akut apandisit tanısı ile opere edilen hastalarda **apendiks normal bulunursa Meckel divertikülü aranır.**
- ➢ Divertikülit saptanırsa ek olarak apendektomi de yapılması uygundur.

Perforasyon

- ➢ Peptik ülserin derinleşmesi, inflamasyonun ilerlemesi ya da bir yabancı cismin yaptığı erozyon sonucu divertikül perfore olabilir.

Neoplazm

- ➢ Nadiren Meckel divertikülünde neoplazm gelişebilir (%0.5-3.2). En sık nöroendokrin tümörler (**karsinoid**) görülür (%77). Diğerleri; genellikle mide mukozasından kaynaklanan **adenokarsinom** (% 11), **GIST** (%10) ve **lenfoma**dır (% 1).

Tanı

- ✓ Meckel divertikülü **baryumlu grafi** ile tesadüfen saptanabilir.
- ✓ Komplike olmamış Meckel divertikülü için **enteroklizis** yardımcı olabilir.
- ✓ Ektopik mide mukozasının görüntülenmesinde **Teknesyum 99 perteknetat sintigrafisi** kullanılır (çocuklarda güvenilirlik >%90).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.Safra taşı ileusu ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Kolesistoenterik fistül sonucu oluşabilir.
B) Pilor veya duodenumda ise Bouveret sendromuna neden olabilir.
C) İntesinal obstrüksiyonların en sık nedenlerinden biridir.
D) Bilgisayarlı tomografi tanıda en duyarlı görüntüleme yöntemlerinden biridir.
E) Enterolitotomi, distal yerleşimli olanlarda sıklıkla uygulanan cerrahi yöntemlerden biridir.

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.)

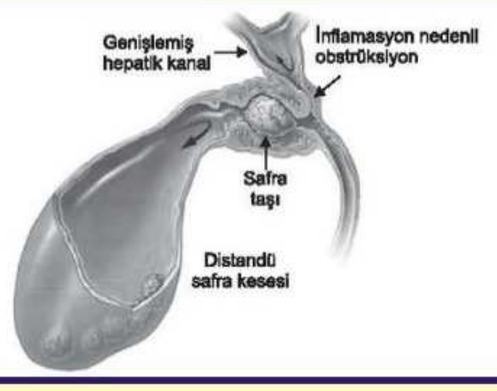
İLGİLİ NOTLAR

Komplikasyonlar

- ✓ Tıkanma sonucu eğer enfeksiyon gelişmezse, safra kesesi içindeki safra absorbe olur ve kese içi mukus salgısı ile dolar. Buna **hidrops** denir.
- ✓ Hidropik kesede eğer enfeksiyon gelişirse, kese içi pürülan madde ile dolar ve buna da **ampiyem** denir.
- ✓ Bunun sonrasında **subhepatik apse, intraperitoneal apse** ve **subfrenik apse** gelişebilir.
- ✓ Safra kesesi hidropsunda tedavi acil **kolesistektomidir**.
- ✓ **Kolesterolozis** safra kesesi mukozasındaki makrofajlarda kolesterolün lokal veya polip şeklinde kümeleşmesiyle oluşur. Klasik makroskopik görüntüsü "çilek" safra kesesidir.
- ✓ **Adenomyomatozis veya glandüler profileratif kolesistit**, mikroskopik olarak düz kas kümelerinin hipertrofisi ve mukozal glandların kas tabakası içerisine doğru büyümesi (epiteliyal sinüs oluşumu) ile karakterizedir.

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 179. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 402

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 grafisi**dir. ADKG'de karında hava sıvı seviyeleri ve safra yollarında hava (pnömobili) safra taşı ileusu düşündürmelidir.

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.

Nadir görülen bir obstrüksiyon nedenidir... Kendi bölümünde detaylıca açıkladık, zaten çok da zorlanmadan temel bilgilerimizden bile yapabileceğimiz bir soru...

23 İNTESTİNAL TIKANIKLIKLAR ve CERRAHİSİ

İNTESTİNAL TIKANIKLIKLAR

- **İntestinal içeriğin, GİS içinde distale doğru olan geçişinin**, parsiyel ya da tam olarak engellenmesidir.
- **Mekanik ince bağırsak obstrüksiyonu** ince bağırsakların **en sık** karşılaşılan cerrahi hastalığıdır.

Obstrüksiyon yapan lezyonun bağırsak duvarı ile ilişkisine göre

- İntraluminal (yabancı cisim, safra taşı veya mekonyum gibi)
- İntramural (tümör, Crohn hastalığı ile ilişkili inflamatuvar darlıklar)
- Ekstrinsik (adezyonlar, fıtıklar veya karsinomatozis gibi)

Yetişkinlerde mekanik ince bağırsak tıkanıklığının nedenleri

Bağırsak duvarında ekstrinsik lezyonlar	
Adezyonlar (yapışıklıklar)	• **Genellikle postoperatif**
Fıtık	• **Eksternal** (örn. kasık, femoral, umbilikal veya ventral fıtıklar) • **Internal** (örn. paraduodenal, Winslow foramenleri ve diyafragmatik fıtıklar gibi konjenital kusurlar veya mezenterik defektlere ikincil postoperatif)
Neoplastik	• Karsinomatozis, ekstraintestinal neoplaziler
Karın içi apse	
Bağırsak duvarında intrinsik lezyonlar	
Konjenital	• Malrotasyon, duplikasyon kistleri
İnflamatuvar	• Crohn hastalığı • Enfeksiyonlar: Tüberküloz, aktinomikoz, divertikülit
Neoplastik	• Primer neoplaziler, metastatik neoplaziler
Travmatik	• Hematom, iskemik striktür
Diğer	• İntususepsiyon, endometriozis, radyasyon enteropatisi / striktürü
İntraluminal lezyonlar	

Klinik Bilimler 179. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 353

İNCE BAĞIRSAK OBSTRÜKSİYONLARININ NEDENLERİ

- **Postoperatif adezyonlar (% 75) (en sık)**
- **Neoplazmlar (%20)**
  - ✓ Primer ince bağırsak neoplazmları (nadir)
  - ✓ Sekonder ince bağırsak neoplazmları (melanom metastazı gibi)
  - ✓ Karın içi diğer kanserlerden lokal invazyon; **over (en sık),** pankreas, mide veya kolon kanseri
  - ✓ Peritoneal karsinomatozis
- **Fıtıklar**
  - ✓ Eksternal (inguinal, femoral)
  - ✓ İnternal (Roux-en-Y gastrik baypas sonrasında)
- **Crohn hastalığı**
- **Diğerleri**
  - ✓ Volvulus, intususepsiyon, radyasyon ilişkili darlıklar, postiskemik darlıklar, yabancı madde, safra taşı ileusu, divertikülit, Meckel divertikülü, hematom, konjenital anomaliler (örn; webler, duplikasyonlar, ve malrotasyon)

Klinik Bilimler 179. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 353

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180. Kırk beş yaşındaki kadın hasta tekrarlayan akut pankreatit atakları nedeniyle değerlendiriliyor. Alkol ve sigara kullanımı öyküsü olmayan hastanın üst abdominal ultrasonografisinde safra kesesinde taş veya çamur gözlemlenmiyor. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) görüntülenmesinde ana pankreatik kanalın minör papillaya açıldığı tespit ediliyor. Kan trigliserid ve kalsiyum seviyeleri normal düzeylerde saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Anüler pankreas
B) Otoimmün pankreatit
C) Herediter pankreatit
D) İdyopatik pankreatit
E) Pankreas divisum

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

Nokta atış bilgi sorusu...

- Kolesistokinin, asiner hücrelerden, **pankreas enzimlerinin salınmasını** sağlar. Kolesistokinin ayrıca, pankreas enzimlerinin salınmasını hızlandıran, **asetilkolin, vazoaktif intestinal peptid ve gastrin salıcı peptidin** salgılanmasını uyarır; **Oddi sfinkterinin gevşemesine neden olur.** Kolesistokinin ve **sekretin birbirlerinin etkilerini güçlendirir.**
- **Pankreas enzimleri proteolitik;** (tripsin, kimotripsin, karboksipeptidaz, ribonükleaz, deoksiribonükleaz, elastaz) **lipolitik**; (lipaz, kolipaz, fosfolipaz A2) ve **amilolitik** (amilaz) olmak üzere 3 gruptur ve sırasıyla proteinlerin, yağların ve karbohidratların sindiriminden sorumludur.
- Asiner hücreler tüm enzim tiplerini sentezleme kapasitesine sahiptir. Kolesistokinin ve vagal kolinerjik uyarıya cevap olarak asiner hücrelerden hepsi salgılanabilir.
- **Amilaz ve lipaz aktif formları** ile salgılanırken proteolitik enzimler ve fosfolipaz A2, aktivasyon gerektiren, inaktif zimojenler olarak salınır.
- **Duodenuma sekrete edilen tripsinojen,** duodenal enzim **enterokinaz** ile karşılaşınca **tripsine** dönüşerek aktivite kazanır. **Tripsin de diğer zimojenleri aktif formlarına dönüştürür.**
- 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

Klinik Bilimler 180. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 414

PANKREAS DİVİSUM

Klinik Bilimler 180. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 414

- 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. **Kolanjit** ve **pankreatit** gelişme olasılığı vardır.

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.

16 PANKREAS HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

Bu bölümde sadece **pankreas tümörleri** anlatılacaktır. **Diğer pankreas hastalıkları** ise **GENEL CERRAHİ** dersi içerisinde anlatılmaktadır.

- %85-90'ı **ekzokrin**, %10-15'i Langerhans hücrelerden oluşan **endokrin pankreastır**. Ekzokrin pankreasın en önemli

Klinik Bilimler 180. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 225

- **Pankreas Divisum:** Pankreasın **en sık konjenital anomalisi**dir. Wirsung kanalı sadece pankreasın başını direne eder ve dar ağızlı olarak ampullaya açılır. Pankreatit için risk faktörüdür.
- **Anüler Pankreas:** Pankreasın duodenum 2. kısmını halka şeklinde sarmasıdır. İntestinal obstrüksiyona neden olabilir.
- **Ektopik Pankreas:** **Ektopi en sık mide ve duodenum**da görülür. Bunu sırasıyla jejunum, Meckel divertikülü ve ileum izler.
- **Agenezis:** **PDX1** mutasyonu içerir.

EKZOKRİN PANKREASIN HASTALIKLARI

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 tarafından aktive edilir.
  - Asiner ve duktal hücreler tripsin inhibitörü sentezlerler (SPİNK-1 gibi).
  - Tripsin aktivasyonunun akut pankreatiti başlatan olaydır.
- **Pankreatiti başlatan ana mekanizmalar** ise; tıkanma (inflamasyonu artırır), asiner hücre hasarı (kalsiyum artışı tripsin aktivasyonuna neden olur) ve asiner hücrelerde defektif transporttur (normalde lizozomal enzimler ve sindiren enzimler ayrı yollarla taşınır. Bu yollar bozulur).
- **Etiyoloji:**
  - **Alkol:** Pankreas salgısının vizkositesini arttırıp, oddi sfinkterini kasar. Ayrıca direkt asiner hücrelere toksiktir. Alkol kullanımı pankreatitin sık nedenlerinden biri de olsa genellikle alkoliklerin çoğunda pankreatit gelişmez.
  - **Pankreas duktus tıkanması:** Taş, ampulla vateri tümörleri, koledokosel, pankreatik divisium, Ascaris lumbricoides ve Clonorchis sinensis.
  - **Metabolik bozukluklar:** Hipertrigliseridemi, hiperkalsemi.
  - **Genetik:** Tripsin aktivasyonuna neden olan gen mutasyonları izlenir. Bunlar herediter pankreatite neden olur. Bu genler PRSS1 (tripsinojen geni-en sık herediter pankreatit ile ilişkili gen), SPINK1 ve CFTR genidir.
  - **İlaçlar:** Furosemid, azatioprin, 2-3 dideoksinozin, östrojen
  - **Travma:** Künt veya iatrojenik travma (cerrahi veya ERCP esnasında)
  - **Asiner hücrelerin iskemisi:** Şok, vasküler tromboz, emboli, vaskülit
  - **Enfeksiyonlar:** Kabakulak direkt asiner hücre hasarı yapar, Coxackie virüs enfeksiyonu riski arttırır.

  Alkol ve safra yolu hastalığı akut pankreatitin en sık nedenleridir.

- **Morfoloji:**
  - Pankreas dokusu proteolitik yıkıma gider nekroz ve kan damarlarının da etkilenmesi sonucu 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.

- Geçmişte rekküren pankreatitlerin en sık nedeni idiyopatikti fakat rekküren pankreatitle ilişkili genler bulundukça bu durum değişti. Duktal sistemin konjenital anomalilerin (pankreas divisum gibi) eskiye göre daha sık görüldüğü anlaşılmıştır.
- **Otoimmün pankreatit:** tipik kliniği sarılık, karın ağrısı ve kilo kaybıdır. BT'de genişlemiş hipodens pankreas görülür. Tip1 sistemik ve IgG4 yüksekken tip 2'de pankreasta sınırlıdır ve IgG4 seviyesi normaldir. Her iki tipte steroidie cevap verir.
- **Juvenil idiyopatik pankreatit:** Ekvotar bölgesindeki gelişmekte olan ülkelerde kronik pankreatitin en sık formudur. Vakaların %50'isnde SPINK gen mutasyonu görülür. Koyu sekresyonlarla pankreatik kanallar tıkanır ve sonra kalsifiye olur.
- Tanı ve tedavide ERCP ve MRCP kullanılabilmektedir.

PANKREAS ANOMALİLERİ

Anüler pankreas

Sol (ventral) pankreatik taslağın tam olmayan rotasyonu sonucu gelişir. Hastalar genellikle infansi döneminde barsağın kısmi veya tam obstrüksiyonu ile başvururlar. **Sıklıkla maternal polihidramniyoz öyküsü vardır.** Olgularda kusma, biliyer kolik ve pankreatit mevcuttur. **Duodenojejunostomi tedavi seçeneklerindendir.** Anüler pankreas, Down Sendromu, imperfore anüs, intestinal atrezi, pankreatit ve malrotasyonla ilişkili olabilir.

Ektopik pankreas

- **Toplumun yaklaşık %3'ünde, mide arkasında veya ince bağırsakta (Meckel divertikülü) bulunur**

Klinik Bilimler 180. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 170

Pankreas divisium

- **En sık rastlanan pankreatik anomalidir. Tekrarlayan pankreatite neden olur.**
- Toplumun %5-15'inde mevcuttur. **Dorsal ve ventral pankreatik taslakların, füzyon eksikliğinden kaynaklanır.**
- **Pankreasın kuyruk, gövde ve baş kısmının bir bölümü, ana kanal olan Wirsung kanalı yerine Santorini kanalına drene olur. Rekürren pankreatite sebep olabilir.**
- Endoskopik olarak stent yerleştirilebilir ve ardından cerrahi olarak sfinkterotomi yapılabilir.

PANKREASIN TÜMÖRLERİ

Pankreatoblastoma, pankreatik adenokarsinoma, kistadenoma ve rabdomiyosarkoma pankreasta görülebilen tümörlerdir. **Pankreastoblastoma** malign embryonel tümördür ve AFP sekrete edebilir. Hem endokrin hem ekzokrin etkiler gösterebilir. Küçük çocukların **en sık** görülen pankreatik neoplazmıdır.

AKUT GASTROENTERİTLER

- **Çocukluk döneminde akut karın ağrısının en sık nedeni akut ishallerdir.**
- **Akut ishal,** akut başlangıçlı olarak gaytanın sıklığında, kıvamında ve volümünde artış olarak tanımlanır.
- **Gastroenterit,** gastrointestinal sistemin bakteriyel, viral veya paratizik patojenlerle infekte olmasına denir.

Etiyoloji

- ABD'de rotavirüs ve norovirüs en sık viral ajanlardır, bu patojenleri sapovirüs, enterik adenovirüsler ve astrovirsüler takip eder.
- ABD'de gıda kaynaklı salgınların en sık nedeni ise norovirüstür. Gıda kaynaklı bakteriyel en sık nedenler ise salmonella, clostridium perfiringes, campylobacter ve Staph. Aureustur.
- Rotavirüs enfeksyonu gastroenteritlerin saptanabilir en sık viral etkenidir. En sık nedenler yaşa göre değişkenllik göstermektedir.
  - ✓ 0-11 ay arasında en sık rotavirüs, ikinci sırada cryptosporidium, üçüncü sırada ETEC yer alır
  - ✓ 12-23 ay arasında en sık rotavirüs, ikinci sırada Shigella, üçüncü sırada cryptosporidium yer alır.
  - ✓ 24-59 ay arasında en sık shigella, ikinci sık rotavirüs, üçüncü sık C. Jejuni yer alır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181. Acil servise çarpıntı, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi nedeniyle getirilen 45 yaşındaki kadın hastanın öyküsünden, kısa süre önce östrojen tedavisi başlandığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde kan basıncı 85/45 mmHg, kalp tepe atımı 125/dakika, solunum sayısı 22/dakika olarak bulunuyor. Sağ bacağında kızarıklık, hassasiyet ile gode bırakan bir ödem saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pulmoner emboli
B) Akut koroner sendrom
C) Miyokard enfarktüsü
D) Akciğer ödemi
E) Plörezi

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

Pulmoner emboli (PE) semptom ve bulguları	
• Plöritik göğüs ağrısı* • Ani dispne • Taşipne • Hemoptizi • Taşikardi • Bacakta şişme * PE'de MI'a göre daha sık	• Palpasyon ile bacak ağrısı • Akut sağ ventrikül yetmezliği • Hipoksi • 4. kalp sesi • Yüksek 2. pulmoner ses • İnspiratuvar çıtırtılar

- Pulmoner embolilerin çok büyük kısmı alt ekstremite venlerinden, kalanı da sağ kalp veya diğer venlerden gelişir.

Klinik

- ✓ DVT'lerin %50'den fazlası sessizdir. PE hastalığın ilk bulgusu olabilir.
- ✓ Semptomatik PE ile ilişkili semptom ve bulguların çoğu non spesifiktir ve MI, pnömotoraks ve pnömoni gibi hastalıklara bağlı da gelişebilir.
- ✓ Hastaların yaklaşık olarak %5-10 kadarında masif PE gelişir; hemodinamik instabilite ve ölümle sonuçlanır.

Tanı

- ✓ DVT tanısı için dupleks venöz USG yapılır.
- ✓ Pulmoner emboli tanısını koymanın **en güvenilir yöntemi pulmoner arteriyografidir.**
- ✓ **Günümüzde yüksek tanısal başarı nedeniyle öncelikle yapılması gereken BT**'dir.
- ✓ Diğer tanı yöntemlerinden EKG'nin primer amacı miyokard enfarktüsünü ekarte etmektir.
- ✓ Pulmoner embolide EKG'de sıklıkla spesifik olmayan ST ve T dalgası değişiklikleri gözlenir.
- ✓ Akciğer grafisi pnömoni, pnömotoraks, özofagus perforasyonu ve konjestif kalp yetmezliği gibi diğer olasılıkları ekarte etmek için faydalı olabilir.
- ✓ Pulmoner embolinin nadir bir sonucu olan pulmoner infarktlar akciğer grafisinde kama şeklinde dansite görünümüne neden olur.
- ✓ Arteriyel kan gazları analizinde **hipoksemi** ve **hipokapni** gelişir.
- ✓ Santral venöz basıncın düşük olması büyük olasılıkla pulmoner emboliyi ekarte eder. Çünkü masif embolili hastalarda sağ ventrikül yüklenmesi ve sağ atriyum basıncında artış saptanır.
- ✓ Pulmoner embolide kullanılan diğer bir test **akciğer perfüzyon sintigrafisidir.**
- ✓ Normal bir sintigrafi major pulmoner emboliyi ekarte eder, ancak sintigrafide saptanan her anormallik pulmoner emboliyi doğrulamaz.
- ✓ Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi şüpheli olduğunda selektif pulmoner anjiyografi yapılmalıdır.

Klinik Bilimler 181. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 473

- ✓ Fondaparinux
- ✓ Düşük molekül ağırlıklı heparin
- ✓ Trombolitik ajanlar (masif PE'de)

POSTOPERATİF ATEŞ

CERRAHİ GİRİŞİM SIRASINDA BAŞLAYAN ATEŞ

Transfüzyon Reaksiyonu

- ✓ Kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu sırasında ani intraoperatif ateş, abondan kanama veya ürtiker meydana gelir.

Tedavi

- ➢ Kan veya kan ürününün transfüzyonu kesilir.
- ➢ Kalan kan ürünü hemen kan bankasında analiz edilir, hastadan kan ve idrar örneği alınır.
- ➢ İntravenöz kristalloid sıvı başlanır.
- ➢ Mannitol ile ozmotik diürez oluşturulur.
- ➢ Vital bulgular takip edilir ve stabilize edilmeye çalışılır.

PULMONER EMBOLİ (PE)

- ☑ Pulmoner arterin trombüs ile tıkanması nedeniyle gelişen mekanik obstruksiyonudur.
- ☑ Klinik asemptomatikten ölüme kadar değişkendir; semptomlar embolik yüke ve altta yatan kardiyovasküler hastalığın ciddiyetine bağlıdır.
- ☑ Tıkanmanın neticesinde kardiyak debi düşer.
- ☑ Pulmoner vazospazm, pulmoner **hipertansiyon,** kan oksijenizasyonunda bozulma ve bronkospazm gelişir.
- ☑ **Hastanede yatan hastalarda en önemli ani ölüm nedenidir.**
- ☑ Normal kişiler pulmoner damarların %60-70'inin tıkanmasını tolere edebilir; ancak altta yatan kardiyak veya pulmoner hastalığı olan kişilerin toleransı çok daha düşüktür.
- ☑ Pulmoner emboli sıklıkla ani gelişir ve çoğunlukla ön belirti vermese de sıklıkla öncesinde klinik olarak tanınmayan küçük emboli episodları vardır.

Klinik Bilimler 181. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 328

- ☑ **PE'li hastaların çoğunda neden alt ekstremite veya pelvik venöz trombozdur.**
- ☑ Pulmoner emboli derin ven trombozlu hastaların %10-40'ında gelişir. Ancak pulmoner emboli geçiren derin ven trombozlu hastaların %33'ünde derin ven trombozu bulguları yoktur.
- ☑ Venöz sistem trombozu Virchow triadında belirtilen nedenlerden dolayı gelişir. Pulmoner emboli gelişimi derin ven trombozunun erken tanınması ve önlenmesi ile engellenir.

Etiyoloji

- Geçirilmiş DVT
- Sağ atriyal trombüs
- Ateroskleroz
- Parazitoz
- Hava embolisi

Risk faktörleri

- **Postoperatif dönem**
- **Travma**
- **Gebelik**
- **Obezit**
- **Malignite**
- **Konjestif kalp yetmezliği**
- **Uzun süre immobilizasyon**
- **OKS kullanımı**

Klinik Bilimler 181. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 328

Klinik

- PTE'de kliniği belirleyen özellikler oblitere olan damar yatağının miktarı, zemindeki kardiyopulmoner düzey ve tromboemboliden salınan serotonin, histamin gibi mediatörlerdir.
- Akut masif embolide hipotansiyon, şok, senkop, taşikardi, siyanoz, dispne, takipne ve santral göğüs ağrısı tabloya hakimdir.
- Akut minör embolide nefes darlığına pulmoner infarktüs varlığında plöritik yan ağrısı, hemoptizi, ateş eşlik eder.
- Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda dispne, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişir.

Tanı Yöntemleri

- **Laboratuvar bulguları**
  - ✓ **EKG:** Sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, non-spesifik ST-T değişiklikleri, p pulmonale, sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu gelişebilir. Akut kor pulmonalede DI'de derin S, DIII ve aVF'de derin Q dalgası, DIII ve aVF'de ST çökmesi, sağ prekordial derivasyonlarda T negatifliği tanımlanmıştır.

Venöz Trombüs ile Postmortem Pıhtı (Aleka) Ayrımı

Postmortem pıhtı jelatinöz (tavuk derisi/yağı) ve açık renkli (süpernatan plazma) dir. Yerçekimi tarafında kırmızı yoğun bir odak (eritrositlerin çökmesine bağlı) içerir. Altındaki **damara tutunmaz ve parlak**, düzgün yüzeylidir. Zahn çizgisi içermez.

Aksine **venöz trombüs** çok daha serttir, bir noktadan damar duvarına **tutunmuştur**, kesitinde üst kısımlarda **soluk** gri fibrin bulunur. **Zahn çizgileri** görülür.

Trombüsün sonuçları:

- Büyüyebilir
- Embolize olabilir
- Çözünebilir
- Organizasyon ve rekanalizasyona gidebilir.

EMBOLİ

- Kan yolu ile uzak bölgelere taşınan damar içi solid, sıvı ya da gaz kitleleridir. %99'u tromboemboli yapısındadır.
- Embolinin potansiyel sonucu infarktdır.

Klinik Bilimler 181. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 060

Pulmoner Tromboemboli

- %95 derin bacak venlerinden kaynaklanır **(Diz üstü).** Pulmoner tromboemboli **en sık** görülen embolidir.

Risk faktörleri:

- Uzamış yatak istirahati
- Ayakta cerrahi girişim
- Ağır travma (yanıklar ve multipl kırıklar gibi)
- Kalp yetmezliği
- Yüksek östrojenli OKS kullanan veya postpartum dönemdeki kadınlar
- Yaygın kanser olguları
- Bir kez pulmoner emboli geçiren kişiler ikincisi içinde risk grubuna girerler. Nadiren atriyal veya ventriküler septal defektlerden geçerek sistemik embolizasyona neden olabilirler **(paradoks emboli).**
- Klinikte kabaca 4 farklı tablo bulunur:
  - Pulmoner embolilerin **çoğu** küçüktür ve bunlar hemen erir, klinikte **bulgu vermez. Bulgu veren embolilerin en sık kliniği ise dispnedir.**
  - Orta çaptaki damarların tıkanması bronşiyal arter dallarının yeterli kanı sağlaması nedeni ile infarkta neden olmaz. Sol kalp yetmezliği var ise bunlarda da infarkt izlenebilir. İnfarkt gelişmese bile alveoli içi kanama olabilir.
  - Tüm pulmoner arter dallarının %60'dan fazlası büyük emboli veya multipl küçük emboliler tarafından tıkalı ise ani ölüm, akut sağ kalp yetmezliği (akut kor pulmonale) ve kardiyovasküler kollaps (şok) izlenir.
  - Tekrarlayan multipl emboliler zamanla pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği ortaya çıkabilir.
- Pulmoner infarktlar tipik olarak **hemorajiktir**, mavi-kırmızı görünürler**, üçgen (kama) şeklindedir (üçgenin tepesi hilusa, tabanı plevraya bakar).** Komşu plevral yüzey fibrinöz eksüda ile örtülüdür. Histolojisi taze lezyonlarda koagülatif nekroz izlenir.

Sistematik Tromboembolizm

- Arteriyel dolaşım içindeki emboliyi tanımlar.
- %80 kadarı intrakardiyak **mural trombüslerden kaynaklanır (en sık sebebi miyokard enfarktüsüdür,** kapak stenozu ve buna bağlı atrial genişleme, kapak endokarditleri, paradoksikal emboliler de söz konusu olabilir)
- **En çok etkilenen bölge alt ekstremiteler (%75), beyin (%10), intestinal sistem, böbrekler ve dalaktır.**

KÖMÜR İŞÇİSİ PNÖMOKONYOZU (ANTRAKOZİS)

- Kömür madeninde çalışanlarda kömür tozuna maruziyet nedeniyle ortaya çıkan bir mesleksel akciğer hastaığıdır.
- **Basit kömür işçisi pnömokonyozunda** uzun süre (15-20 yıl) kömür tozuna maruz kalanlarda akciğer grafisinde **diffüz nodüler patern** (Akut slikozisde olduğu gibi) izlenir. Akciğer fonksiyonlarında bozulma yoktur. Bunanla beraber kömür tozu **KOAH' a yol açabilir**. Kömür tozu sigaranın akciğerler üzerine olan olumsuz etkisini arttır.
- Kömür işçisi pnomkonyozunda aynı silikoziste olduğu gibi otoimmün bağ dokusu sıklığı artmıştır (romatoid artirt). Buna **kaplan sendromu** denir.

BERİLYOZİS

- Berilyum hafif bir metaldir. Elektrik için iyi bir iletken olmasına karşın nötron söndürme gücü nedeniyle radyoaktif olaylar içinde iyi bir yalıtkandır. Bu nedenle **nükleer reaktörlerin yapımında** uzay-uçak sanayinde, metal dökümünde, seramik yapımında kullanılır. Ayrıca silah sanayinde kullanılır.
- **Sarkoidoz benzeri nonkazeifiye granülomlar** ile karakterize bir patolojiye neden olur
- Tanıyı kesinleştirmek için bronkoskopi esnasında **transbronşiyal biyopsi** yapılır. Biyopside nonkazeifiye granulomlar tipiktir.

STANNOZİS

- Porselen, cam, lehim işçilerinde görülür Kalay okside maruziyetle ilişkilidir

SİDEROZİS

- Gümüş işçilerinde görülür Özellikle gümüş cilasından kaynaklanan demir veya demir oksitle ilişkilidir

BİSSİNOZİS

- **Pamuk, keten, keneviri işleyenlerde, tekstil ipi yapımında** çalışanlarda görülür **Astım benzeri** kliniğe neden olan bir organik toz hastalığıdır Pamuk tozuna maruz kalma yoğunluğu ve süresi ile ilişkilidir
- **Klinikte haftanın ilk iş gününde** ya ara ara ortaya çıkan ya da bütün gün boyunca devam eden **göğüste sıkışma hissi** karakteristiktir **(Pazartesi göğüs sıkışması).** Bu hastalara pazartesi yapılan **FEV1 ölçümünde düşüş** karakteristiktir. Diğer iş günlerinde klinik tekrarlamaz. Ancak %10-25 hastada klinik bütün hafta boyunca devam edebilir.
- Astım benzeri kliniğe neden olur. Sigara içenlerde solunum fonksiyon testlerinde kötüleşme daha belirgindir.

Klinik Bilimler 181. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 267

PULMONER TROMBOEMBOLİ

- Derin venöz sistemdeki trombüsün oluştuğu yerden ayrılarak akciğerin vasküler yatağına embolize olduğu durum ve bunun yol açtığı klinik tabloya pulmoner tromboemboli denir. En sık kaynak **derin femoral venlerdir**.

Pulmoner embolinin yaygın sebepleri

- Venöz staz
- Hiperkoagulabilite
- İmmobilizasyon
- Cerrahi ya da travma
- Gebelik
- Oral kontraseptif kullanımı
- Malignite
- Herediter faktörler

- **Patogenez:**
  - Alveolar ölü boşlukların artmasına bağlı **hipoksi** ve hiperventilasyona bağlı **hipokapni** gelişir.
  - Pulmoner damarlarda tıkanıklık ve pulmoner vasküler rezistansın artması pulmoner arter basıncını yükseltir. **Yüksek pulmoner arter basıncı sağ ventriküle yüklenir** ve sağ ventrikülün basıncını yükseltir. Bu durum **sağ ventrikülde nekroz**a (**troponin** pulmoner embolide yükselebilir) ve **sağ kalp yetmezliğ**ine (**BNP** pulmoner embolide yükselebilir) neden olabilir.

- **Pulmoner embolide sınıflama:**
  - **Massif Pulmoner Emboli:** Büyük tromboemboli ile karakterizedir. Pulmoner kanlanımın en az yarısı etkilenmiştir. Kardiyojenik şoka neden olur. En tipik klinik bulgusu hipotansiyondur.
  - **Submassif Pulmoner Emboli:** Sağ ventrikül yetmezliği ile karakterizedir. Sağ vetrikül dilatasyonu görülür. Kardiyak biyomarkırlar yüksektir.

Doğal Antikoagülan Proteinlerde (At-3,protein C ve S) edinsel yetersizlikler

3'ünü de azaltan ----------► TEK VENTRİKÜL, Karaciğer hastalığı, Nefrotik sendrom
Sadece AT-3 ----------► Yanık, L-Asparaginaz
Sadece Protein C ve S --► Vitamin K eksikliği ve Warfarin
Protein S ----------► Kadın: Gebelik, Erkek: HIV (+)
Protein C ----------► Purpura fulminans , Warfarine bağlı cilt nekrozu

Venöz tromboz riskini arttıran başlıca kalıtsal risk faktörleri

A. ANTİKOAGÜLAN EKSİKLİKLERİ:
- **Aktive Protein C rezistansı (OD):** Olguların %85 i Faktör V Leiden Mutasyonudur. En sık kalıtsal risk faktörü. Faktör V geninde R506Q mutasyonu olarak da bilinir.
- **Antitrombin III eksikliği (OD):** Venöz tromboemboli yapar ve heparin dirençlidir.
- **Trombomodulin eksikliği (OD):**
- **Protein C ve S Eksikliği (OD):** Özellikle yenidoğan döneminde homozigot olgular purpura fulminans yapar

B. PIHTI ERİME BOZUKLUKLARI
- **Disfibrinojenemi (OR):** Daha çok venöz tromboz (Kanama veya tromboza neden olur, çoğunlukla kanama ön plandadır)
- TPA (Doku Plazminojen aktivatörü) eksikliği (OD)
- Lipoprotein a yüksekliği

C. METABOLİK DEFEKT
- Hiperhomosisteinemi
- GATA-2 eksikliği (Bacaklarda lenfödem ve mikobakteri enfeksiyonları)

D. KOAGÜLASYON FAKTÖR ANORMALLİKLERİ
- **Protrombin mutasyonu (G20210 A)** 2. en sık neden
- **Faktör 8 yüksekliği>150 unite/dl**
- Faktör 9 yüksekliği
- Faktör 10 yüksekliği

Klinik Bilimler 181. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 534

Faktör V Leiden mutasyonu (FVLM; Aktive protein C rezistansı) çocukluk çağında en sık görülen herediter risk faktörüdür. Heterozigot mutasyon olanlarda 5-7 kat, homozigot olanlarda ise 80-100 kat artmış tromboz riski vardır. Hastaların büyük çoğunluğu mevcut durumlarından habersiz olarak yaşamlarını sürdürürken; aniden bacaklarında ortaya çıkan derin ven trombozu ile hastalıklarının farkına varılır. Oral kontraseptif kullanan heterozigot hastalarda bile risk ayrıca 20-30 kat daha artar. Pulmoner emboli de derin ven trombozu tablosuna eşlik edebilir. Hastalar genellikle ilk kez ani başlayan göğüs ağrısı veya bacakta ağrı şikayetleri ile gelirler ve klinik tablonun yanısıra alt ekstremite Doppler inceleme ve toraks BT, akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile (pulmoner emboli atağında çekilen akciğer perfüzyon sintigrafisinde akciğerde lober segmenter perfüzyon defektleri) tanı alırlar.

Gebelikte tüm herediter trombotik durumlar erken değil geç abortus riskini 3 kat arttırır.

Antitrombin III eksikliği: Her zaman heterozigottur. Homozigot eksiklik yenidoğanda ağır tablo yapar, hayatla bağdaşmaz. Tedavide heparin kullanımı etkisizdir. Oral antikoagülanlar kullanılır. İlk günlerde AT-III ile beraber veya taze donmuş plazma ile beraber başlanan oral antikoagülana sonra devam edilir.

Faktör II (protrombin 20210) mutasyonunda venöz tromboz riski daha azdır (2-3 kat artmış risk)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 182

182.İnhalasyon anestezikleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Nitröz aksit kokusuz olup vücuttan hızlı elimine edilir.
B) İzofluranın kas gevşetici etkisi vardır.
C) Sevofluran keskin kokuludur ve bronkospazma neden olur.
D) Desfluran vücuttan hızlı elimine olur ve kısa uyanma süresine sahiptir.
E) Nitröz oksitin analjezik etkisi vardır.

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.)

İzofluran

- Güçlü vazodilatatör etkisi bulunmaktadır ve buna bağlı hipotansiyon yapar.
- Bronkodilatasyon yapar, aritmojenik etkisi de yoktur; bu yüzden astımlı hastalarda kullanılabilir.
- Serebral oksijen tüketimini azaltır, kafa içi basıncı artırmadığı için nöroşirürjide tercih edilir.
- Hepatotoksik ve nefrotoksik etki potansiyeli çok düşüktür.

Metoksifluran

- En güçlü genel anesteziktir (MAK değeri en düşüktür). ****TUS****
- Katekolaminlere duyarlılığı artırmaz
- Nefrotoksiktir

Klinik Bilimler 182. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 378

Sevofluran

- Karaciğerde en az metabolize olan inhalasyon anesteziğidir.
- Miyokardda katekolamin duyarlılığını arttırmaz (nitröz oksit gibi) ve taşikardi yapmaz.
- Solunumu deprese eder, bronkodilatasyon yapar.
- Solunum yollarında irritasyon yapmadığı için de özellikle çocuklarda anestezi indüksiyonunda kullanılabilir.
- Feokromasitomada güvenle kullanılır.
- Organotoksisitesi yoktur. Ancak metabolitleri ve ortaya çıkan flor iyonu nefrotoksiktir. Bu sebepten böbrek yetmezliğinde tercih edilmemelidir.

Desfluran

- Mevcut inhalasyon anestezikleri içinde indüksiyon ve derlenme süreleri en hızlı olanıdır. ****TUS****
- Havayolunda irritasyon yaparak laringospazma neden olabilir. Bu yüzden maske ile indüksiyona uygun değildir.
- 20 °C deki buharlaşma basıncı 681 mm Hg olduğundan, yüksek rakımlı bölgelerde oda ısısında kaynar.
- Buhar basıncı çok yüksektir. Bu yüzden özel bir ısıtıcı ve basınçlı vaporizatörlerle verilir.
- Kuru baralym ile etkileşmesi sonucu karbon dioksit açığa çıkar.
- Hemen hiç metabolize olmadan akciğerlerden atılır.

Azot Protoksit (Nitröz Oksit / N2O) **TUS**

- İyi bir analjezik ancak **zayıf bir anestezik maddedir** (genel anestezik etki gücü zayıf).
- Özellikle 1 saat üstü kullanımlarda postoperative bulantı-kusma insidansı fazladır.
- Karaciğer ve böbrek üzerine toksik etkisi yoktur.
- **Güldürücü** etkisi vardır.
- Malign hipertermi oluşturmaz. ****TUS****
- Miyokarda doz bağımlı direkt depresif etkilidir; ancak bu sempatik stimülan etkisiyle dengelenir.
- Solunum sayısını artırır (takipne) ve tidal volümü düşürür.
- Solunum ve kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin depresyon oluşturmaz.
- **Kas gevşetici etkisi yoktur,** doğumda uterusta relaksasyon yapmayacağı için güvenle kullanılır (metoksifluran da kullanılabilir).
- Antikonvülzan etki gösterir.
- Serebral kan akımı ve serebral kan volümünü artırarak intrakraniyal basınçta hafif artma yapar.
- Anestezi sırasında **seksüel içerikli rüyalar** görülebilir.
- **Methemoglobinemi** yapabilir.
- Vitamin B12 bağımlı enzimleri inhibe eder ve **kemik iliği depresyonu** oluşturabilir.
- Teratojeniktir.
- Ayılma sırasında **difüzyon hipoksisi** meydana gelebilir.
- Vücutta gaz içeren bölümlerde birikime eğilimlidir, volüm genişlemesi oluşturabilir.
- Kolaylıkla orta kulak, bağırsak, kraniyal hava sinüsleri, pnömoperitonyum (ör; laparaskopik prosedürler), pnömotoraks ve oküler cerrahi sırasında oluşturulan gaz baloncukları gibi kapalı hava alanlarına difüze olabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Sevofluran bronkokonstrüksiyon değil bronkodilatasyon yapar

GENEL ANESTEZİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

İNHALASYON GENEL ANESTEZİKLERİ

Halotan

- **Hepatotoksik etkisi en belirgin** olandır. Valproik asit gibi fulminan hepatit yapar.
- **Aritmi** (Katekolaminlere duyarlılığını artırır ve feokromasitoma cerrahisinde kontrendikedir)
- **Kardiyak depresyon** ve bradikardi
- **Hipotansiyon**
- **Kafa içi basınç artışı sendromu**
- **Malign hipertermi** (Halojenli genel anesteziklerinden en çok halotan oluşturur)
- **Bronkodilatasyon**
- Hipotermi (inhalasyon anesteziklerin ortak özelliği)
- Hepatik ve renal kan akımını azaltır. GFR'yi belirgin olarak düşürür.

Metoksifluran

- **En güçlü genel anesteziktir (MAK değeri en düşüktür).**
- Kan gaz partisyon katsayısı en yüksek olandır.
- Vücutta **en fazla metabolize** edildiği için **flor** açığa çıkarır ve
- Buna bağlı olarak nefrotoksisite ve **diabetes insipidus** oluşturur.
- Yan etkilerinden dolayı günümüzde kullanımı yoktur.

İzofluran

- **Oldukça güçlü vazodilatasyon yapar.** Dolayısıyla kan basıncını düşürür.
- **Koroner damarları da genişletir. Kalbin oksijen tüketimini azaltır.**
- Hepatotoksik ve nefrotoksik etki potansiyeli çok düşüktür.

Genel anesteziklerin kardiyovasküler etkileri

Hipotansiyon				
Miyokard depresyonu	Vasküler rezistansta azalma	Bradikardi	Taşikardi	Kalp hızını değiştirmeyenler
• Halotan • Enfluran • Propofol	• İzofluran • Desfluran • Sevofluran • Propofol	• Halotan	• İsofluran • Desfluran • Propofol	• Sevofluran • Enfluran

Klinik Bilimler 182. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 275

Sevofluran

- Karaciğerde ~~en~~ **az metabolize** olan inhalasyon anesteziğidir.
- Solunum yollarına irritan değildir ve **en bronkodilatör** inhalasyon anesteziğidir.
- Miyokardda katekolamin duyarlılığını artırmaz (nitröz oksit gibi) ve **taşikardi yapmaz.**
- Bu nedenle feokromasitomada en iyi tercihtir. Kalp hızını minimal etkiler.
- Nefrotoksiktir.

Desfluran

- Buhar basıncı çok yüksektir (20 °C'de 664 mmHg).
- Bronkospazm ve pulmoner irritasyon oluşturur.

Enfluran

- **Epileptik atak** oluşturabilir bu nedenle **epileptik hastalarda kullanılmamalıdır.**
- Çizgili kas gevşetici etkisi güçlüdür.
- **Nefrotoksik etkisi çok yüksektir** (Sevofluran gibi).

ÖSYM'nin soruları **bizim notlardan hazırladığını** düşünüyoruz bazen…
Sizce de haksız mıyız?

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 183

183. Elli yedi yaşındaki kadın hasta son 6 aydır giderek artan, geceleri daha da şiddetlenen, özellikle son haftalarda gece uykusundan uyandıran ve ağrı kesicilere az yanıt veren sırt ve göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Öyküsünden yaşamı boyunca sigara tüketmediği, 21 yaşına kadar Trakya bölgesinde büyüdüğü ve beyaz toprak badanalı evde yaşadığı öğreniliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> ön tanı ve <u>kesin</u> tanıya ulaşmak için yapılacak tetkik aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Akciğer kanseri – Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
B) Timoma – Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
C) Lenfoma – Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
D) Teratoma – Plevra biyopsisi
E) Mezotelyoma – Plevra biyopsisi

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

- Tüp torakostomi ve plörodez
- Videotorakoskopik cerrahi yöntem
- Torakotomi ile cerrahi yöntemler

✓ Tüm pnömotoraks tipleri içinde genel nüks oranı %38 iken, PSP'de nüks oranı %50'dir. Her seferinde nüks oranları giderek artar. (2. Nüks %62, 3. Nüks %80)

✓ **Plörodez:** Visseral ve pariyatal plevranın birbirine yapıştırılması işlemidir. Pnömotoraks nüks edemeyecektir.

✓ **Pnömotoraksta operatif girişim endikasyonları:**
- İnatçı hava kaçağı (7 günü aşan hava drenajı)
- Nüks pnömotoraks
- Büyük amfizem bülü varlığı
- Pnömonektomili olguda ilk pnömotoraks
- Mesleksel ilk pnömotoraks (pilot ve dalgıçlar)

✓ Cerrrahi endikasyonları:
- Rekürren pnömotoraks (aynı veya diğer taraflı), 7-10 günden fazla süren persistan hava kaçağı ve imkomplet akciğer ekspansasyonudur.
- İşlem apikal bleblerin staplerla çıkarılması ve plevral abrazyondur. Bu video torakoskopik ile tamir için uygun bir endikasyondur.

Plevral Effüzyonlar

- Plevral kavite içindeki sıvının aşırı miktarda artmasıdır.
- Genel olarak plevral boşlukta 500 ml ve daha fazla sıvı birikimi olarak değerlendirilir.
- Hastalar sıklıkla dispnektir ve buna göğüs ağrısı eşlik edebilir ya da etmeyebilir.
- Dispne, altta yatan solunum yolu hastalığının yanı sıra effüzyonun boyutuna bağlıdır.
- Diğer semptomlar daha çok altta yatan patolojiye bağlı olarak oluşabilir (ateş, kilo kaybı, kilo alma...)
- Plevral effüzyon nedenleri, konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyon veya malign neoplazilerdir.
- FM'de effüzyon alanında solunum seslerinde azalma, efüzyon sınırında raller, perküsyonda donukluk ve taktil fremitusta azalma.
- Plevral effüzyon tanısı için primer işlem göğüs röntgenidir ve lateral dekübit pozisyonunda sıvı gösterilebilir.
- Ultrason ve BT'de effüzyonun lokalizasyonunu belirlemede ve torasentez rehberliği için kullanılabilir.

Klinik Bilimler 183. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 340

Plevral Tümörler

- **Benign lezyonları; lipom, plak ve plevral kalınlaşmadır.**
- **Plakların kalsifikasyonu asbestosis için patognomoniktir.**
- Plevranın soliter tümörlerinin çoğu, iyi huylu görünen hücrelerden oluşsa da, malign transformasyona uğrayabilir ve basitçe "iyi huylu" lezyonlar olarak sınıflandırılamazlar.
- **Plevral tümörlerin çoğunluğu malign olma eğilimindedir ve en sık tanı mezotelyomadır.**
- Mezotelyoma asbest ile temasla ilişkilidir.
- Benign tümörler yavaş büyür ve büyük kitle etkisi oluşana kadar semptom vermeyebilir.
- Diğer taraftan malign plevral mezotelyoma da plevral effüzyona sekonder dispne ve invazyona bağlı ağrı meydana gelebilir.
- Lokalize mezotelyomalar genellikle visseral plevradan köken alırlar ve lokal eksizyon ile tedavi edilirler.
- **Malign mezotelyomalar** plevral effüzyon ile birliktedir ve hemen hemen her zaman ölümcül bir hastalıktır.
- Histopatolojik olarak adenokarsinom ile karışır, ayrımında vimentin ile pozitif reaktivite göstermesi anlamlıdır.
- Cerrahi genellikle torakoskopi ve talk sklerozu ile tanı ve semptomatik plevral effüzyonun palyasyonu amacıyla yapılır.

Klinik Bilimler 183. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 125

- **Malign mezotelyoma:**
  - Sıklıkla paryetal ya da visseral plevradan, periton, perikard, tunica vaginalis ve genital sistemde ortaya çıkabilirler. Peritoneal mezotelyomalar erkeklerde daha fazla görülür. **Asbestozis majör etkendir**. Diğer bir etken **erionit**dir. Sıklıkla 25-40 yaşların tümörüdür. **Sigara+asbest sinerjisi yoktur.**
  - Mezotelyoma yaygın plevral fibrozis ve plak oluşumuyla karakterizedir. Malign mezotelyoma lokalize başlar ve yavaş yayılır, zamanla tabloya effüzyon eklenir. Plevral boşlukta obliterasyon yaparlar. **Uzak metastaz (kan ve lenfatikle) nadirdir. Direkt invazyonla toraks duvarı ya da akciğeri etkileyebilir.**
  - Histolojik olarak mezoteliyomalar üç değişik paternde görülebilir.
    - **Epiteliyal tip, en sık görülen** ve **pulmoner adenokarsinomlarla en çok karışan** tipidir.
    - **Sarkomatoid tip**
    - **Bifazik tip:** Hem sarkomatoid, hem de epiteloid alanlar içerir.

Adenokarsinom-Mezotelyoma Ayırıcı Tanısı

Mezotelyoma	Adenokarsinom
Kalretinin (+) WT-1 (+) Sitokeratin 5/6 (+) Podoplanin (+)	Sitokeratin 5/6 (+) Claudin4 (+)
Claudin4 (-)	

ÜST SOLUNUM YOLU

- ÜSYE'de en sık saptanan patojen **rinovirüslerdir.**
- Bakterilerden **streptokoklar** en sık nedendir. Çok ağır form tonsillitler, β-hemolitik streptokok veya adenovirüs sonucudur.
- Akut bakteriyel **epiglottit**, küçük çocuklarda **H.influenza tip B** ile oluşur.

ÜST SOLUNUM YOLUNUN NEKROTİZAN LEZYONLARI

- Özellikle diyabetik hastalarda izlenen fungal enfeksiyonlar (özellikle mukormukozis)
- Wegener granülomatozisi
- Sjögren sendromu
- Ekstranodal T/NK hücreli lenfoma (Lethal midline granüloma veya pleomorfik retikulosis)

NAZOFARENGEAL ANJİYOFİBROM

- Sıklıkla **adölosan çağda erkeklerde** görülen yüksek oranda vaskülarize bir tümördür.
- Genelde bening natürdedir. **Ailevi adenomatöz polipozis** ile birlikte olabilir. Bazen lokal agresif gidebilir ve intrakraniyal yayılım ve hemoraji ile ölüme neden olabilir.

SİNONAZAL (SCHNEIDERIAN) PAPİLLOM

- Nazal kavite ve paranazal sinüsleri döşeyen respiratuvar veya Schneiderian mukozadan köken alan benign tümörlerdir.
- Üç formu vardır; **egzofitik** (en çok), **endofitik** (inverted), **onkositik** (eskiden silindirik hücreli).
- En sık 30-60 yaş arası erkeklerde görülür. **Endofitik** formu alttaki stromaya invajine olabilir. Benign olmasına rağmen lokal agresif olup orbita ve kafa tabanına invaze olabilir. **%10** vaka malignleşir. Çoğu **endofitik papillomlar** EGFR mutasyonu içerir. Bir kısmında **HPV 6-11** izole edilmiştir.

İZOLE PLAZMASİTOM

- Ekstramedüller plazmasitomların en sık yerlesim yeri burun ve sinüslerdeki lenfoid dokuya komşu alanlardır.

OLFAKTOR NÖROBLASTOM (ESTHESIONEUROBLASTOMA)

- Nadir izlenen, ileri derecede malign gidişli bir tümördür. Nöroblastlara benzeyen küçük yuvarlak hücrelerden oluşan hücre kümelerinden oluşur. Sıklıkla burunda süperior ve lateral alanda bulunan olfaktor mukozadaki nöroendokrin hücrelerden kaynaklanır.
- Tüm diğer küçük hücreli tümörle ayırıcı tanıya girer. Tümör **nöroendokrin hücrelerden** köken aldığından immünhistokimyasal olarak **NSE** (nöron spesifik enolaz), **S-100, kromogranin, sinaptofizin, CD56** pozitifliği tipiktir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184. Otuz yedi haftalık doğan, Down sendromlu erkek bebeğin epigastrik bölgede distansiyonu ve safralı kusması saptanıyor. Hastanın ayakta direkt karın grafisinde, epigastrik bölgeden orta hatta uzanan çift hava kabarcığı olduğu ve distalde başka gaz gölgesi bulunmadığı görülüyor.
Bu hastada gastrointestinal sistemin hangi bölümünde atrezi görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Özofagus
B) Pilor
C) Duodenum
D) Jejunum
E) İleum

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

- **Tedavisi cerrahidir** ve erken - geç dönem komplikasyonları vardır.
- **Erken dönemde;** anastomoz kaçağı, anastomoz darlığı ve akciğer komplikasyonları olabilir.
- **Geç dönemde** ise gastroözefageal reflü, yutma güçlüğü ve trakeomalazi ortaya çıkabilir.

HİPERTROFİK PİLOR STENOZU

- ☑ Sıklık: %0,1-0,4. Aile hikâyesi olanlarda 15 kat daha sık görülür.
- ☑ Hastaların %50'sinden fazlası ilk çocuktur. Erkeklerde 4 kat daha sık görülür.

Klinik ve Tanı

- Hayatın 3-6. haftalarında ortaya çıkan **safrasız fışkırır tarzda kusma** tipiktir.
- Bebek sürekli açtır bu yüzden sürekli ağlar ve beslenirken biberonu iştahla emer.
- Özefajite bağlı **hematemez** olabilir.
- Hastalarda beslenme yetersizliğine bağlı **cilt altı yağ dokusu azalmıştır.**
- Dehidratasyona bağlı mukozalar kurudur ve cilt turgor-tonusu azalmıştır, kabızlık olur, idrar azalmış ve koyudur.
- Karaciğer depoları boş olduğundan **ciddi hipoglisemi** görülebilir.
- Hastalarda glukronil transferaz aktivitesi azlığına bağlı indirekt bilirubin yükselebilir. Kusmaya bağlı metabolik alkaloz görülür **(hipokalemik, hipokloremik alkaloz)**.
- Fizik muayenede **"olive"** palpe edilmesi patognomoniktir.
- Diğer fizik muayene bulguları mide peristaltizminde artma, cilt turgor-tonusunda azalmadır.
- **ADBG'de** tek ve büyük bir mide gaz odacığı, büyük kurvaturda kontraksiyonlara bağlı "bugi bugi" veya "caterpillar" görünümü vardır.
- **Ultrasonografi** ile tanı konulabilir (bull's eye, doughnut, target sign).
- Opak maddeli radyogramda **"tren yolu"** veya **"ip belirtisi"** görülür.

Tedavi

Klinik Bilimler 184. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 349

KONJENİTAL DUODENAL TIKANIKLIKLAR

- ☑ 1/10000 canlı doğum sıklıktadırlar.
- ☑ Sıklıkla başka anomalilerle özellikle de trizomi 21 (Down sendromu) ile birliktedirler.
- ☑ Hemen tamamı **duodenumun 2. parçasında** görülürler.
- ☑ Bifid koledok gibi çeşitli pankreotobiliyer anomaliler de eşlik eder.
- ☑ **İntrinsik** (stenoz, atrezi, mukozal diyafragma, rüzgar çorabı deformitesi) ve **ekstrinsik** (annüler pankreas, rotasyon anomalileri, Ladd bantları, preduodenal portal ven) olarak iki grupta incelenirler.
- ☑ Duodenal obstrüksiyonların **en sık nedeni atrezi, Ladd bantları** ve **annüler pankreastır.**
- ☑ %50 olguya **polihidroamniyos** eşlik eder.
- ☑ Duodenal atrezi ve annüler pankreaslı bebeklere en sık eşlik eden anomali **trizomi** 21'dir (Down sendromu).
- ☑ İkinci en sık rotasyon anomalileri sonra sırasıyla **özofagus atrezisi** ve **TÖF**, kardiyak, genitoüriner ve anorektal anomaliler eşlik eder.

Duodenal atrezi

- Üç ana tipe ayrılır (Tip I,II,III)
- **Tip I'de** dışarıdan bakılınca duodenumun devamlılığı bozulmamıştır ancak proksimal ve distal segment arasında çap farkı vardır. Rüzgar çorabı deformitesi vadır.
- **Tip II'de** distal ve proksimal segment ayrıdır, mezenter defekti yoktur.
- **Tip III'de** de distal ve proksimal segment ayrıdır ancak mezenter defekti vardır.
- Atrezilerin çoğunluğu **periampüller** bölgededir.
- Proksimalde kalan segment ve mide dilatedir.

İLGİLİ NOTLAR

Hem çift balon görünümü hem down sendromu iki kıymetli veri de notumuzda mevcut

Annüler pankreas

- %26 atrezi veya intrinsik obstrüksiyonlar eşlik eder.

Klinik Bilimler 184. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 350

Klinik ve Tanı

- **En sık** görülen semptom **SAFRALI KUSMADIR**. **Semptomların** ortaya çıkışı tıkanıklığın derecesine bağlı olmakla birlikte çoğunluğunda **ilk hafta içinde** meydana gelir.
- Kusmaya bağlı 24-48 saatiçinde **dehidratasyon** bulguları ortaya çıkar, epigastrik **distansiyon** vardır.
- Mideye ait hareketler (soldan sağa) nedeniyle **peristaltik dalgalar** görülür.
- Dehidratasyon ve prematüriteye bağlı **hiperbilirübinemi** vardır.
- Antenatal ultrason ve MRG ile tanı konulabilir.
- ADBG'de çift gaz işareti **(double-bubble sign)** vardır.

Tedavi

- Nazogastrik dekompresyon.
- Antibiyoterapi ve sıvı-elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi.
- Cerrahi olarak da duodenojejunostomi veya duodenoduodenostomi yapılabilir.

MEKONYUM HASTALIĞI

Mekonyum İleusu

- Kistik fibrozisli bebeklerde anormal yapıdaki mekonyumun **terminal ileumda** birikerek intestinal obstrüksiyona yol açmasıdır.
- Klinik belirtiler organ pasajlarını tıkayan hipervisköz mukus sekresyonlarından kaynaklanır.
- **En çok pankreas, akciğer, ter bezleri** ve **ince bağırsaklar** etkilenir.
- **Terle** anormal miktarda ve **yüksek oranda sodyumla klor atılır.**
- Mukus tıkaçları sonucunda **progresif akciğer hastalığı** ve sekonder enfeksiyonlar (Psuedomonos) gelişir.
- Mukus pankreas kanalını tıkar ve dış salgılar atılamaz. Buna bağlı **asiner hücrelerde atrofi** ve **pankreasta fibrozis** oluşur.
- **Mekonyum ileusu prematürelerde görülmez.**

Klinik ve Tanı

- ✓ Otozomal resesif bir hastalıktır.
- ✓ Safralı kusma, abdominal distansiyon ve mekonyum çıkaramama vardır.
- ✓ Karın palpasyonunda sağ alt kadranda içi dolu lastik kıvamlı bağırsak halkaları vardır.
- ✓ Basit ve kompleks olarak 2 klinik tipi vardır.
- ✓ **Basit tip;** %42'yi oluşturur. 24-48 saat içinde ileal obstrüksiyonla kendini gösterir, terminal ileum genişlemiştir. İntrauterin başlayan tıkanıklık sebebiyle kolon kullanılmamış durumdadır.
- ✓ **Komplike tip;** intestinal volvulus, perforasyon, mekonyum peritoniti, mekonyum psödokisti, strangülasyon ve bağırsak atrezi-stenozu vardır. %50 vakada ince bağırsak volvulusu vardır. Semptomlar daha erken ortaya çıkar. Karın duvarında ödem ve eritem vardır.
- ✓ **Radyoloji;** direkt karın grafisinde yutulan havanın mekonyum içine girmesine bağlı **buzlu cam manzarası (Neuhauser işareti, sabun köpüğü)**, kalsifikasyon vardır.
- ✓ Kolon grafisinde **kullanılmamış kolon** görünümü vardır.
- ✓ **Kistik fibrozis tanısında;** ter testi, mekonyum strip testi, Farber testi, triptik aktivite, immünoreaktif tripsinojen tayini, DNA analizi kullanılabilir.

Klinik Bilimler 184. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 134

DUODENAL TIKANIKLIK VE ATREZİ



Duodenal atrezide çift balon bulgusu

- Duedonal atrezi, ampullanın distali (%80) veya proksimalinde (%20) olabilir.
- **Altta yatan nedene göre;**

Ekstrensek duodenal tıkanıklık nedenleri:
- Konjenital peritoneal bandlar
- Malrotasyon ve midgut volvulus
- Annüler pankreas
- Duodenal duplikasyon (nadir)

İntrensek duodenal tıkanıklık nedenleri:
- Stenoz
- Mukozal diyafragma defektleri
- Atrezi
- Veb

Klinik bulgular

- **Genellikle intrauterin dönemde polihidramniyos vardır.**
- Duodenal atrezili yenidoğanların %50'si **prematüredir.**
- Duedonal atrezi vakalarının en az yarısında kromozom anomalisi vardır ve vakaların 1/3'ünde **Trizomi 21** saptanır.
- **Beraberinde konjenital anomaliler de sık görülür;** konjenital kalp anomalileri (%30), malrotasyon (%20-30), anüler pankreas (%30), renal anomaliler (%5-15), TÖF (%5-10), iskelet anomalileri (%5) ve anorektal anomalileri (%5).
- Duedonal atrezinin en önemli bulgusu, genellikle **hayatın 1. gününde ortaya çıkan ve abdominal distansiyon olmadan görülen safralı kusmadır.** Duodenal stenozda bulgular aylar sonra ortaya çıkabilir ve kusma safrasız olabilir. Batında peristaltik dalgalar görülebilir.
- **Batın grafisinde "double-bubble"** görünümü duedonal atrezi tanısını büyük oranda destekler.
- Duedonal atrezi tedavisinde temel yöntem cerrahidir ve duodenoduodenostomi uygulanır. Uzun dönemli prognoz çok iyidir ve yaşam şansı %90 civarındadır.

JEJUNAL VE İLEAL ATREZİ VE TIKANIKLIKLARI

Konjenital ince bağırsak tıkanıklıkları; anatomik gelişimdeki intrinsik bozukluklara (jejunoileal darlık ve atrezi), mukus sekresyonu bozukluklarına (mekonyum ileusu) ve bağırsak duvarındaki inervasyon bozukluklarına (uzun segment Hirschsprung hastalığı) bağlı olabilir.



Jejeunal atrezi

Jejunoileal atreziler

- Jejunoileal atreziler genellikle intrauterin gelişen vasküler problemlere bağlı gelişir. 5 tipi vardır. **Tip II ve IIIa en sık görülen tiplerdir (%30-35) ve tip IIIb (apple peel görüntüsü) en az görülen tipidir.**
- Volvulus, invajinasyon, mekonyum ileusu, gastroşizis, omfalosel ve inkarsere herni gibi anomaliler ve gebelikte annenin sigara içmesi ve kokain kullanımının jejunoileal atrezi gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Genetik geçiş nadirdir.
- **Çoğul gebelikler, düşük doğum ağırlığı ve prematürite en sık birlikte görüldüğü durumlardır.** Duodenal atrezilerden farklı olarak birlikte ekstraintestinal anomaliler sık değildir.

Mekonyum ileusu

- **Kistik fibrozisli yenidoğanlarda sık görülür.**
- Bazen intrauterin dönemde perforasyon gelişebilir ve bu daha sonra bağırsak tıkanıklıklarına yol açabilen yapışıklıklar ve kalsifikasyonlara neden olabilir.
- Mekonyum ileusu, **kusma, batında distansiyon ve doğumdan sonra mekonyum pasajının** olmaması ile karakterizedir.
- Mekonyumla karışık gaz baloncukları, **karakteristik sabun köpüğü (buzlu cam)** görünümüne neden olur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185. Kırk beş yaşındaki erkek hasta altı aydır devam eden bel ve sağ bacak ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Hasta son iki gündür idrarını tam yapamadığını, her iki bacağının arasında ve makat bölgesinde uyuşma olduğunu belirtiyor. Fizik muayenede hastanın eyer tarzında anestezisi ve paraparezisi olduğu saptanıyor.
Bu hastanın bu aşamadaki tanısına yönelik aşağıdaki görüntüleme yöntemlerinden hangisi <u>en uygundur</u>?

A) Lomber manyetik rezonans görüntüleme
B) Abdominal ultrasonografi
C) Kraniyal bilgisayarlı tomografi
D) Alt ekstremite renkli Doppler ultrasonografi
E) Pelvik bilgisayarlı tomografi

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 185. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 064

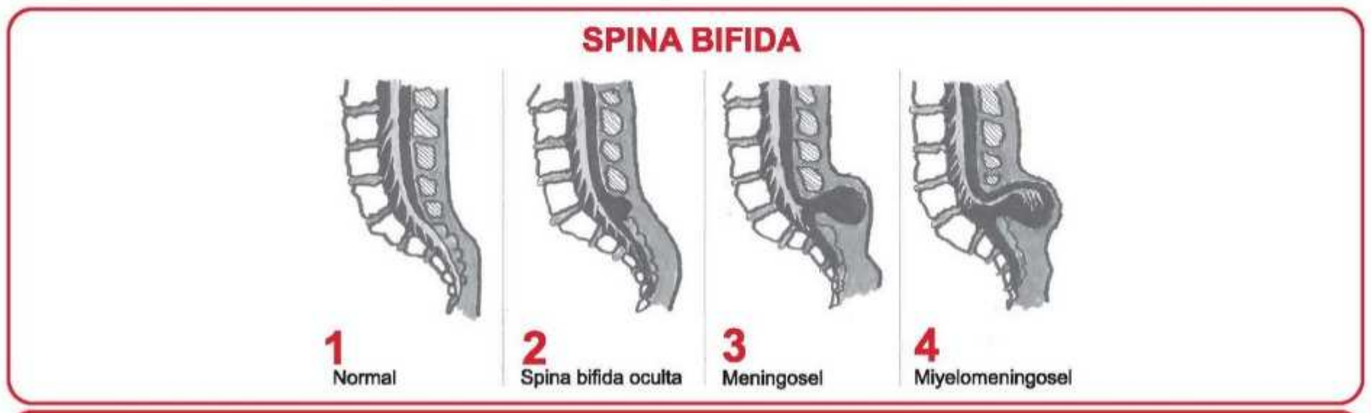
Cerrahi Tedavi Endikasyonları

1. **Kauda equina sendromu (acil cerrahi endikasyon):**
   - Masif rüptüre olmuş diskin basısına bağlı olabilir.
   - Genellikle orta hatta, çok sıklıkla L4-5'te, çoğunlukla önceden var olan bir durum (spinal stenoz, tethered kord vb.) üst üste biner.
   - Spinal stenoz ve gergin kord sendromu zemininde gelişebilir.

   Muhtemel Bulgular:
   - ✓ **Sfinkter Bozukluğu:** Üriner retansiyon (en sabit bulgu), üriner ve/veya fekal inkontinans, anal sfinkter tonusu %60-80'inde azalır.
   - ✓ **Eyer Şeklinde Anestezi:** Kalça üstünde, posterior-superior uyluklarda ve perineal bölgede görülür.
   - ✓ **Önemli Motor Kuvvetsizlik:** Genellikle birden fazla sinir kökünü tutar (Çoğunlukla lezyon seviyesinin altındaki noktaları).
   - ✓ Bel ve/veya bacak ağrısı
   - ✓ Achille veya patella refleksinin bilateral kaybı olabilir.
   - ✓ **Seksüel disfonksiyon:** Genellikle daha geç bir zamana kadar tespit edilemez.
2. **İlerleyici kuvvet kaybı veya akut belirgin kuvvet kaybı (acil cerrahi endikasyonu)**
3. **Medikal tedaviye yanıtsızlık**
4. **Tekrarlayan disk herniasyonları**

SPİNA BİFİDA (SPİNAL DİSRAFİZM)

☑ Vertebra arkuslarının orta hat boyunca füzyonundaki yetersizliktir.



SPİNA BİFİDA OKKÜLTA

- Spinoz oluşumların ve laminaların birleşmesindeki bir defekttir.
- Ancak meninks ya da nöral doku içermez.
- Bunların yaklaşık %80'i **lumbosakral** bölgededir.

MENİNGOSEL

- Dura ve araknoid membrandan ibaret olan kesenin lokalize spina bifida aracılığı ile spinal kanaldan dışarıya doğru herniye olmasıdır.
- Kese BOS ile doludur ve hastada **nörolojik defisit yoktur.**
- Hastada nadiren hidrosefali bulunur.

MENİNGOMİYELOSEL

- **Meningosel kesesi içerisinde nöral elemanların bulunmasıdır.**
- Sıklıkla lumbal veya lumbosakral bölgede lokalize olurlar.
- Meningomiyelosel ile birlikte görülen konjenital anomaliler şunlardır:
- <u>Arnold-Chiari Tip-II Malformasyonu (en sık)</u>
- Aquaductus çatallanması
- Hidromiyeli
- Hidrosefali

İLGİLİ NOTLAR

Beyin cerrahisinden kliniğini, radyolojiden de görüntüleme yöntemini vurguladık

NÖRORADYOLOJİ VE KAS-İSKELET SİSTEMİ RADYOLOJİSİ

NÖRORADYOLOJİ

Direkt Grafiler

- X ray'le sinir dokusu ve parankim gösterilemez.
- Kranium ve vertebral kolon incelenir.
- Acil servise gelen hastada güncelliğini yitirmiştir.

Bilgisayarlı Tomografi

- Nöroradyolojide BT'nin ana endikasyonu **akut hemorajidir**. **Akut serebral hemoraji** değerlendirmede **ilk tetkik BT'dir.**
- Günümüzde çok kesitli BT yöntemiyle katatersiz anjiyograf 3 boyutlu rekonstrüksiyon görüntüleme ile vasküler malformasyonlar ve anevrizmalar tespit edilebilir.
- **BT sisternografi** ile subaraknoid mesafeye iyotlu kontrast vererek rinore kaynağı tespit edilebilir.

Anjiografi

- Arter ve ven içine kontrast madde verilerek kraniumdaki vasküler yapıların değerlendirilmesidir.
- Metalik koil denilen yapılar anevrizma içine doldurulup **trombüs** oluşturulur. Anevrizmanın boynu kapatılır.
- Arteriyovenöz malformasyonlarda veya fistüllerde içeriye embolizan maddeler verilebilir.
- Vasküler darlıklar balonla açılabilir.

Magnetik Rezonans Görüntüleme

- Özellikle **yumuşak dokuda** çok net görüntü alınır.
- **Demyelinizan** hastalıkların tanısında en iyi görüntüleme yöntemidir.
- **Beyin kitlelerinin** değerlendirilmesinde de BT'ye üstündür.
- Akut iskemi değerlendirmede **ilk ve en iyi** tetkik **Difüzyon MR**'dır. Difüzyon MR çekiminde **kontrast kullanılmaz.**

USG

- Transfontanel USG işe yenidoğan döneminden fontanellerin açık olduğu döneme kadar ventriküler yapılar, parankim içine kanamalar, konjenital anomaliler görüntülenebilir.
- Yenidoğan ve prematürde transfontanel USG'nin ana endikasyonu subepandimal germinal matriks kanamasıdır.
- **Renkli Doppler USG** karotid ve vertebral damarların beyne girmeden önceki patolojileri için kullanılır.
- Vertebral arterde akımın yönü (subklavian çalma) varlığını değerlendirmek için kullanılır.

MEDULLA SPİNALİS GÖRÜNTÜLEMESİ

- **Konjenital anomalilerde:** MRG
- **ede:** Direkt grafi (ilk) + BT (en iyi)
- MRG
- **Disk patolojileri:** MRG

Klinik Bilimler 185. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 165

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 186

186. Sekiz yaşındaki kız hasta ateş ve sağ uyluk ağrısı şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden yaklaşık 2 ay önce travma geçirdiği, ağrısının başlangıçta istirahatle azaldığı ancak artık istirahatte de devam ettiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde uyluk orta hatta şişlik gözlenir. Direkt grafilerinde sağ femur diyafizinde destrüktif bir lezyon ve "soğan zarı" periost reaksiyonu saptanıyor. Laboratuvar verilerinde; beyaz küre, sedimentasyon ve C-reaktif protein değerleri yüksek olarak bulunuyor. Lezyondan örnek alınarak biyopsi ve kültüre gönderiliyor. MIC 2 (CD 99) ve glikojen pozitif hücreler saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Osteomileyit
B) Ewing sarkomu
C) Osteosarkom
D) Lösemi
E) Travmaya bağlı femur diyafiz kırığı

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.)

276 Klinik Bilimler 186. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 276

Ewing Sarkom

- **Nonhematolojik malign kemik tümörleri arasında 3. en sık** olandır. **10 yaş altı çocuklarda ise en sık görülen malign kemik tümörü**dür. 5-25 yaş arası sık gözükür.
- Uzun kemiklerin metafizinden başlayıp **diafize** doğru uzanım gösterir. Afrika ırkında oldukça nadirdir.
- Ağrı, ateş, eritem ve şişkinlik **osteomiyelitle karışması**nı sağlar. Tanı alması ortalama semptomların başlamasından 34 ay sonra olur (bu gecikmenin bir kısmı hastanın şikayetler başladıktan sonra geç gelmesine bir kısmı da hekimin ilk vizitten itibaren doğru tanı koymasındaki gecikmeye bağlıdır).
- Lökositoz, C reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızında artış olur.
- Klasik olarak radyolojide **soğan zarı görüntüsü** mevcuttur. Histolojide küçük mavi hücreler tespit edilir.
- **Homer-Wright** rozetleri bulunur.
- NSE (+),CD 99 (+) saptanır
- Vakaların **%90'ında t(11;22) (q24;q12) translokasyonu** mevcuttur. İntrasellüler glikojen varlığına bağlı **periodik asid-Schiff pozitif boyanır**lar.

Multipl Miyelom

- **En sık primer malign kemik tümörüdür. (Bu bilgi Robbins Patolojide osteosarkom olarak geçmektedir.)**
- 40-60 yaşlarında görülür.
- En sık klinik bulgu ağrıdır.
- Kemik kırıklarına neden olur.
- En sık tutulum yeri **vertebralar**, daha sonra kalça ve pelvik kemiklerdir.
- İdrarda Bence Jones proteinürisi, kanda elektroforezde alfa 2, 3 veya gama bölgesinde artış vardır.
- Kemiklerde zımba deliği şeklinde litik lezyon görülebilir. Bu lezyonlar en sık **kafatası** kemiklerindedir.

Kordoma

- Notokordun embriyonik artıklarından gelişir.
- En sık **sakrokoksigeal ve sfenooksipital** bölgede görülür.

Malign Fibröz Histiyositom ve Fibrosarkom

- Farklı başlıklar olsalarda aralarında fark bazen çok belirgin olmayabilir. En sık distal femur ve proksimal tibia metafizinde oluşurlar. Ağrı temel yakınmadır.

METASTATİK KEMİK TÜMÖRLERİ

- Kemiğe metastaz meme, prostat, akciğer, böbrek, tiroid ve gastrointestinal sistemden olur.
- Kemik metastazlarının çoğunluğu osteolitik olup **prostat ve meme kanseri metastazları osteoblastiktir**.

Kemik Tümörlerinin Yerleşim Alanları

Epifiz	Diafiz	Metafizo-Diafizer	Metafiz
• **Dev hücreli tümör** • **Kondroblastom** • Berrak kondrosarkom	• **Ewing sarkomu** • Lenfoma • Fibröz displazi • Adamantinoma • Histiyositoz	• Osteoid Osteoma • Non-ossifiye • Fibrom • Kondromiksoid Fibrom	• Osteosarkom • Parosteal • Osteosarkom • Osteokondrom • Kemik Kistleri • Osteom • Kondrosarkom • Fibrosarkom

İLGİLİ NOTLAR

Vaka bizim notumuzdan yazılmış olabilir mi ?

Klinik Bilimler 186. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 353

Ewing Sarkom (PNET)

- Çocukluk çağı ve adölesanda kemik ve yumuşak dokulardan kaynaklanan primitif malign neoplazmdır.
- **Çocuklarda osteosarkomdan sonra ikinci sık görülen kemik sarkomudur. Tüm kemik sarkomları içinde en erken yaşta görülendir.**
- Agresif bir tümördür ve **küçük, yuvarlak mavi hücreli tümörler** grubunun bir üyesidir. Diğerlerinden farklı olarak hücrelerin dar sitoplazmalarında **PAS (+) glikojen** bulunur.
- En sık görülen bölgeler **femur, tibia ve pelvistir**.
- Sıklıkla **diyafizin** medüller kavitesinden çıkar ve medüller kaviteyi ekspansif genişletir. Bu genişleme alanının çevresinde lameller reaktif kemik yapımı söz konusudur, bu tipik **soğan zarı görünümünü** yapar.
- **Homer-Wright rozetleri bulunur.**
- Kemoterapiye bağlı nekroz önemli prognoz kriteridir.
- Tümörde reaktif kemik yapımı görülebilir, fakat neoplastik hücreler osteoid yapmazlar.
- **Klinikte ağrı, lokal inflamasyon ve ateş sıklıkla bulunur (osteomiyelitle karışır).**
- **NSE (+), PAS (+), CD 99 (+)** saptanır.
- Ewing sarkomların büyük bir bölümü (%85) 11. kromozomdaki FLI1 geni ile 22. kromozomdaki EWSR1 geni arasında füzyon oluşturan t(11;22) dengeli translokasyonu içerir.



Ewing Sarkom
Soğan Kabuğu Manzarası

Dev Hücreli Tümör (Osteoklastom)

- Çok sayıda osteoklast benzeri dev hücreler ve aradaki mononükleer hücreler ile karakterizedir. Sıklıkla uzun kemiklerin (distal femur, proksimal tibia) **epifizlerinden kaynaklanır, metafize doğru ilerleyebilir**.
- 20-40 yaşlar arasında ve bayanlarda baskındır.
- Bu tümör hemen daima soliterdir. **Multipl lezyon hiperparatiroidizmi düşündürür.**
- Son derece vaskülarize tümörler olup, nekroz ve kistik değişim gösterebilirler. Histolojide **reaktif** multinüklear dev hücreler (osteoklastlara benzer) ve **tümöral** mononüklear hücreler.
- Tümör hücreleri **RANKL** eksprese ederler. **RANKL inhibitörü denosumab** dev hücreli kemik tümöründe adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.
- Bu tümör akciğere metastaz yapabilir. Bu metastaz bazen spontan gerileyebilir nadiren ölümcül seyreder.
- Klinikte lokal ağrı yaparlar ve ekleme yakın tümörler olduklarından, **artrit olarak atlanabilirler.**
- Tanı biyopsi ile konur. Basit küretaj sonrası tekrarlarlar.

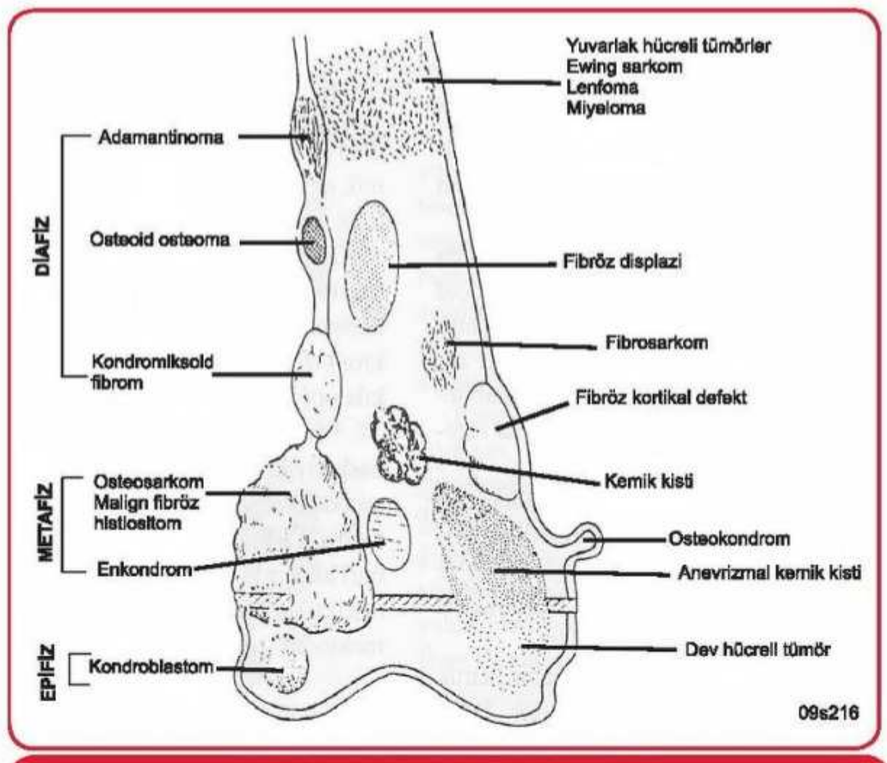
Kordoma

- **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.

Anevrizmal Kemik Kisti

- Benign bir tümör olmasına rağmen radyolojik olarak kanla dolu kistlerden oluşması, hızlı büyümesi nedeniyle malignite ile karışır.
- **17p13 translokasyonu** tipiktir. Bu translokasyon **USP6** denilen **deubiquitinating enzimi**ni arttırır.
- Vakaların 1/3'ü kıkırdak benzeri matriks içerir ve buna **mavi kemik** denir.
- Histolojide kist duvarında atipik mitoz ve fibroblastik aktivite ve dev hücreler görülebilir. Özellikle ilk iki dekadda görülür.
- **Uzun kemiklerin metafizi**nden ve **vertebraların posterioru**ndan ortaya çıkar. Ağrı ve nörolojik semtomlara neden olur Kırık nadirdir. Tedavide rezeksiyon yapılır. Rekürrens nadirdir.
- **Sekonder anevrizmal kemik kisti, dev hücreli kemik tümörü ve kondroblastomdan gelişebilir.**
- **Anevrizmal kemik kisti görüntülemesinde karakteristik sıvı-sıvı seviyeleri görülür.**

- Yüksek grade'li konvansiyonel alt tiplerinin yanı sıra sadece cerrahi eksizyonla bile iyileşebilen düşük metastaz riskine sahip **parosteal alt tipi (periosteal tip değil)** de vardır. Telenjiektazik alt tip anevrizmal kemik kisti ile en çok karıştırılan tiptir.
- **Bilateral retinoblastom ve rabdomyosarkomu olan çocuklarda ileride osteosarkom gelişme insidansı yüksektir.** Osteosarkom gelişimi için, radyoterapi, enkondromatozis, multipl herediter ekzositozlar, osteogenesis imperfekta, Paget hastalığı, fibroz displazi, Li Fraumeni ve boy kısalığı, el ve ayaklarda anomali, ciltte telenjiektazilerle karakterize Rothmund Thomson sendromu ile kronik osteomiyelit risk faktörleridir.



Kemik tümörlerinin lokalizasyonu

Tanı:

- Kesin tanı biyopsi ile konur. **Serum alkalen fosfataz aktivitesi çok artmış** olup, tümör markeri olarak kullanılabilir. **Klasik radyografi bulgusu, "sunburst pattern"dir.**

Tedavi:

- **Osteosarkom radyoterapiye dirençli olduğu için, ekstremite koruyucu cerrahi ve kemoterapi, başlıca tedavi yaklaşımıdır.** Genellikle ölüm nedeni akciğer metastazıdır.
- Osteosarkomlarda akciğer metastazı ile pelvik yerleşim sıktır. Yaygın kemik tutulumu olan vakalar en kötü prognozu oluşturur.

EV

Klinik Bilimler 186. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 553

- **Tümör dokusunun glikojenden zengin olması ve PAS (+) olması karakteristiktir. Tümör hücrelerinde MIC-2 (CD99) pozitifliği ve t (11:22) translokasyonu tipiktir.**
- **En fazla tutulan yassı kemik, pelvis kemiğidir. En fazla tutulan uzun kemik ise femurdur.** Göğüs duvarından çıkan tümörlere **"Askin tümörü"** adı verilir.
- Ewing sarkoma Konjenital herniler ve vertebra-kosta anomalileri ile birlikte olabilir. Çiftçilikle uğrasanların çocuklarında

Yuvarlak hücreli tümörler

- Ewing sarkom
- Nöroblastom
- Rabdomiyosarkom
- Non-Hodgkin lenfoma
- Primitif nöroektodermal tümörler

Klinik Bilimler 186. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 553

- **Uzun kemiklerin diyafizinde litik lezyonlar ve periostal yeni kemik oluşumu nedeniyle, soğan zarı görünümü tipiktir.**
- **Ewing sarkomu sırasıyla en sık akciğer, kemik, kemik iliği ve nadiren santral sinir sistemine metastaz yapar.**
- Esas bulgu ağrıdır. **Ağrıya ateş ve hassasiyet eşlik edebilir. Yumuşak doku tutulumu olabilir ve bu bulgularla osteomiyeliti taklit edebilir.**
- **Kesin tanı biyopsi ile konur.**
- **Tedavide** (radyoterapi), kemoterapi ve cerrahi kullanılır. 14 günde bir uygulanan kemoterapi siklusları ile çok iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

Kötü prognoz göstergeleri

- Metastatik hastalık
- Kemik ve Kİ tutulumu
- Büyük tümör

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 187

187. Beş yaşındaki kız çocuk sağ yanağında kırmızı-mor renkli ve kanamalı bir şişlik nedeniyle anne ve babası tarafından getiriliyor. Öyküsünden, üç hafta önce arkadaşı ile oynarken sağ yanağına küçük sivri bir metalin değdiği, başlangıçta yanağının biraz ağrıdığı ama kısa süre sonra ağrısının geçtiği, sonraki günlerde giderek büyüyen ve dokunmakla, yüzünü yıkamakla çok kanayan bir şişliğin oluştuğu öğreniliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Malherbe tümörü
B) Dermatofibrosarkoma protuberans
C) Piyojenik granülom
D) Dermoid kist
E) Epidermoid kist

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

VASKÜLER DOKU TÜMÖRLERİ

Kaposi sarkomu:

- Damar endotelinden köken alan, daha çok akral bölgelerde yerleşen, kırmızı nodüller, plaklar şeklinde malign vasküler tümörlerdir.
- AIDS'li erişkinlerde en sık görülen tümörlerdir.
- GİS, kalp ve lenf nodlarına yerleşim gösterebilir.
- Lenfoma ve lösemi gelişme riski fazladır.
- **HHV tip 8** ile ilişkilidir.

Dört klinik çeşidi mevcut

1. **Klasik Kaposi Sarkomu:** Yavaş ilerler, yaşlılarda görülür; alt ekstremitelerin distalinde hematom benzeri maküllerdir.
2. **Endemik Afrika Kaposi Sarkomu**
3. **İmmunsüpresif Tedavi Alanlarda Görülen Kaposi Sarkomu**
4. **AIDS ile İlişkili Kaposi Sarkomu:** Hızlı ilerlerlemesi ile kalsik tipten ayrılır. Lezyonlar **yüz, burun, kulaklar** ve gövdede çıkar. **Orofarengeal** tutulum sıktır.

Klinik Bilimler 187. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 126

gösterebilir.

Piyojenik granülom:

- Travmaya açık yerlerde, hızlı büyüyen, saplı, frajil, kırmızı bir lezyondur.
- Kolay kanar.

Kiraz Anjiyom:

- Toplu iğne başı büyüklüğünde parlak kırmızı papüllerdir.

Çilek nevüs:

- Doğumdan hemen sonra görülen bir veya birkaç lobüllü parlak kırmızı nodüllerdir.
- 6-7 yaşında kaybolur.

Kavernöz hemanjiyom:

- Subkutan dokuya ilerleyebilen, önemli destrüksiyona yol açabilen benign tümörlerdir.

DERİ EKLERİNİN TÜMÖRLERİ

- Lezyonlar genellikle benigndir ancak bazen Cowden sendromundaki gibi iç organ malignitelerine eşlik edebilirler.
- **Cowden sendromu:** **PTEN** geni bozuktur. Trichilemmomalarla birlikte meme, endometrium ve tiroid kanseri ve iç organ maligniteleri eşlik eder.
- **Eccrine poroma:** El içi-ayak tabanında ortaya çıkar
- **Cylindroma**
  - Alın ve kafa derisinden ortaya çıkar.
  - Şapka şeklinde büyürse **Turban tümörü** denir. Bu tümör dominant olarak da geçebilir. Dominant geçişli olanlar erken zamanda ortaya çıkar ve **CYLD** geni bozuktur.
  - Bu genin germ line mutasyonunda ailevi cylindroma, multipl ailevi trichoepithelioma ve **Brooke-Spiegler sendromu** (cylindroma ve trichoepiteliomalar bir aradadır) ortaya çıkar
- **Syringoma:** Özellikle alt göz kapaklarında görülür.
- **Sebase adenom:** **Muir-Torre sendromunda** ve Lynch sendromunda ortaya çıkabilirler. Özellikle **alt göz kapağına** yerleşirler..
- **Pilomatricoma:** Foliküler diferansiyasyon gösterir. **CTNNB1** geninde mutasyon vardır. Bu gen Beta-catenin genini kodlamaktadır. Wnt-Beta-catenin geni saç gelişimi ve saç siklusunda rol oynamaktadır.
- **Trichoepitelyoma:** Saç folliküllerinin bazal tabakalarının proliferasyonudur.

LENFATİK HASTALIKLARI

LENFANJİTLER

- Lenf yollarının iltihaplanmasıdır.
- **En sık neden** A grubu β-hemolitik streptokoklardır.

LENFÖDEM

- Şilotoraks, şilöz asit gibi komplikasyonları olabilir. Turner sendromunda doğumsal olarak bulunur.
- **Sekonder lenfödem** nedenleri; postinflamatuvar lenfatik kanal skarı, malign neoplazilerin lenfatik kanallarda obstrüksiyon yaratması, radikal cerrahi operasyonlar (aksiller küraj), postradyasyon fibrozisi, filariazis.
- **Primer lenfödem** izole konjenital defektlerle olur. Örneğin **heredofamilial konjenital lenfödemde (Milroy hastalığı)** lenfatik kanalların gelişimi bozuktur. **Alt ekstremiteyi tutan** ve doğumda bulunan lokalize lenfödem izlenir.
- **Lenfödem prekoks** ise 35 yaşlarında kadınlarda görülür. Nedeni bilinmez, bir ya da her iki ayakta yavaşça artan ödem görülür. Tabloya enfeksiyonlar ve kronik ülserler eklenebilir. Meme karsinomlarında, tümörün deri altı lenfatiklerde yaygın infiltrasyonu sonucu portakal kabuğu benzeri **peau d'orange** görünümü oluşur.

VASKÜLER TÜMÖRLER

BENİGN TÜMÖRLER, GELİŞİMSEL VE KAZANILMIŞ BOZUKLUKLAR

Hemanjiyomlar

- **Çocukluk çağının en sık tümörüdür**. Kapsülsüz ama belirgin sınırlıdır.
- **Kapiller Hemanjiyomlar:** Sıklıkla deride, fakat nadiren muköz membranlar ve iç organlarda bulunurlar. 1-2 mm lezyonlardır. Kapiller boyutunda ince duvarlı damarlardan oluşur.
- **Jüvenil Kapiller (Strawberry) Hemanjiyomlar:** Özel bir varyanttır. Doğumda bulunur ve hızla büyür, ilk birkaç aydan sonra büyümesi durur ve 1-3 yıl içinde regrese olur.

Klinik Bilimler 187. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 148

- **Granüloma Piyojenikum:** Piyojenik granülomlar kapiller hemanjiyomlardır. Deri, gingiva ve oral mukozada hızlıca büyüyen **pedinküllü** lezyonlardır. Kanayıp ülsere olabilirler. ¼'ü **travma**dan birkaç hafta içinde oluşur. Mikroskopik olarak eksubaran **granülasyon dokusuna benzer.** Küretaj ve koterizasyon küratiftir.
- **Granüloma Gravidarum:** Gebe kadınlarda gingivada ortaya çıkabilen piyojenik granülomdur. Doğumdan sonra sıklıkla gerilerler.

Lenfanjiyomlar

- Benign ve sıklıkla çocukluk çağında izlenirler. Erişkinde en sık el bileğinde küçük nodül tarzında izlenirler (ganglion).
- **Kavernöz lenfanjiyom (kistik higroma)** çocukta **boyunda** ve **aksillada** sık görülür.
- VEGFR-3 ve LYVE-1 pozitiftirler.

Glomus Tümörü (Glomanjiyoma)

- Benign, **çok ağrılı**, 1 cm.den küçük tümörlerdir. Glomus cismindeki **modifiye düz kas hücrelerinden** (nöromiyo-arterial reseptörler) kaynaklanır. En sık **parmak ucu** ve **tırnak yataklarında** görülür.

Vasküler Ektaziler (Telanjiektaziler)

- **Nevus Flammeus (Porto şarabı):** Maküler kutanöz lezyonlar olup, yalnızca dermal damarlarda dilatasyon bulunur. (Özel bir tip olarak Sturge-Weber sendromu). Doğum lekesi olarak bilinir ve **en yaygın vasküler ektazidir.** Sıklıkla **somatik GNAQ** mutasyonu nedeniyle olur.
- **Spider Telenjiektaziler:** Fokal, küçük, subkutan arteriyollerin, sıklıkla pulsatil lezyonudur. Ortasına basınca solarlar. Sıklıkla gövdede ve **östrojenin arttığı durumlarda (gebelik ve siroz gibi) izlenirler.**
- **Herediter Hemorajik Telenjiektazi (Osler-Weber-Rendu Hastalığı):** Otozomal dominant bir hastalık olup mukozal membranlar ve deride, multipl 5 mm.den küçük, anevrizmal lezyonlar veya telanjiektazilerle karakterizedir. Epistaksis, hemoptizi, sindirim ya da genitoüriner kanamalarla karakterizedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188.Kronik mesane enfeksiyonları, uzun süreli üretral kateterizasyon ve mesane taşı öyküsü olan bir hastada aşağıdaki mesane kanseri hücre tiplerinden hangisinin görülmesi <u>en olasıdır</u>?

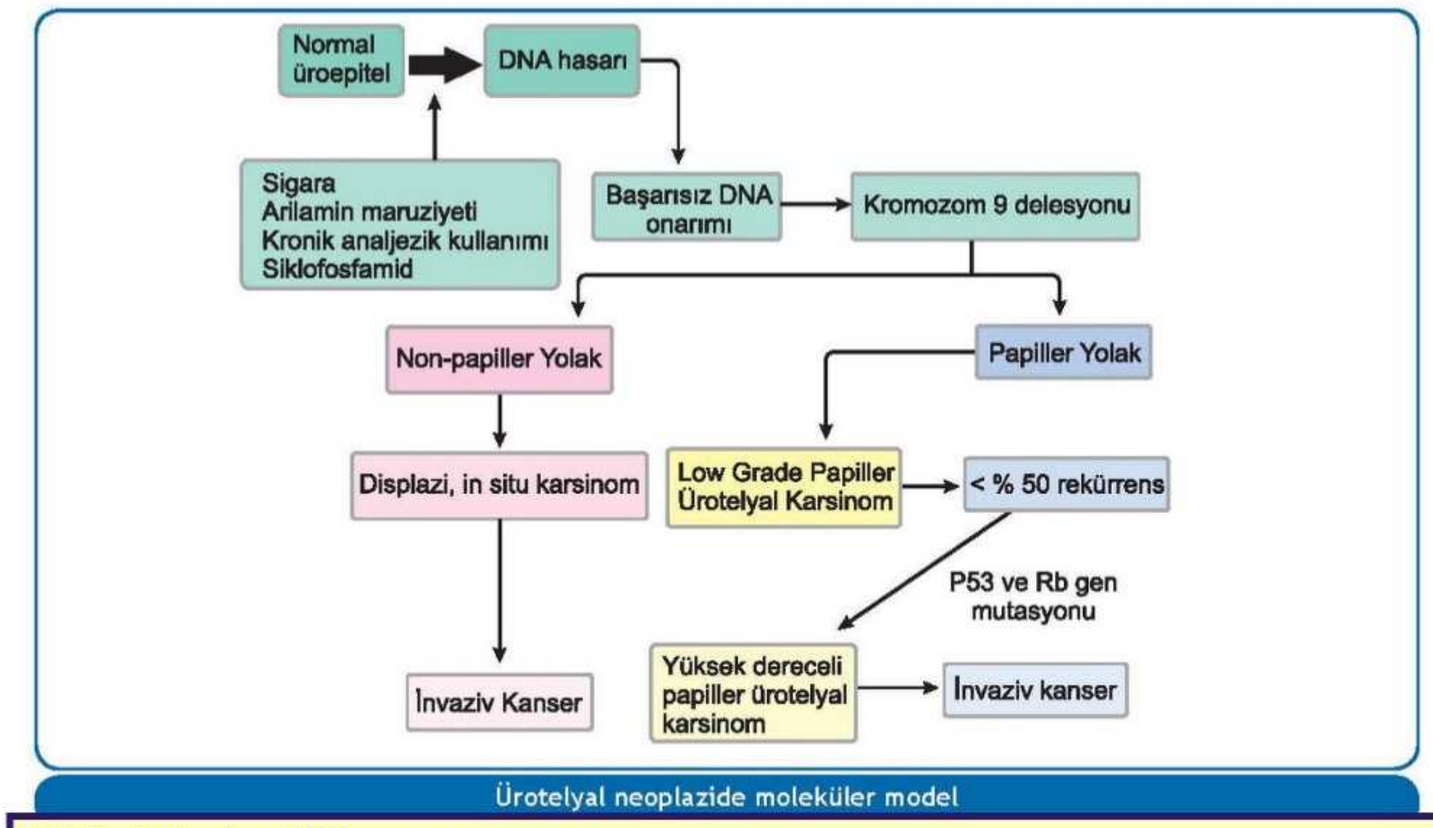
A) Değişici epitel hücreli karsinom
B) Skuamöz hücreli karsinom
C) Adenokarsinom
D) Nöroendokrin karsinom
E) Mezenkimal hücreli karsinom

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.)

İLGİLİ NOTLAR



Ürotelyal neoplazide moleküler model

Klinik Bilimler 188. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 253

- **Skuamöz hücreli karsinom:** Şistozoma enfeksiyonlarının sık olduğu yerlerde görülür. Saf skuamöz hücreli karsinomlar hemen her zaman kronik mesane irritasyonu ve enfeksiyonu ile ilişkilidir.
- **Adenokarsinom:** Nadir görülür ve histolojik olarak gastrointestinal traktın adenokarsinomlarına benzer. Sıklıkla **urachus kalıntılarından ve "ekstrofiya vezika"dan** gelişir.

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.
- Prognoz, tanı anındaki stage ve grade'ye bağlıdır.
- Tedavi, lezyonun evresine, derecesine ve lezyonun papiller ya da flat olmasına göre değişir.
- 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.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 190

190.Diyabetik retinopatide aşağıdakilerden hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

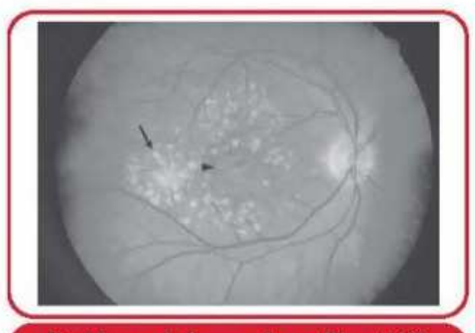
A) Mikroanevrizma
B) Eksuda
C) Drusen
D) Makula ödemi
E) Neovaskülarizasyon

Doğru Cevap:C

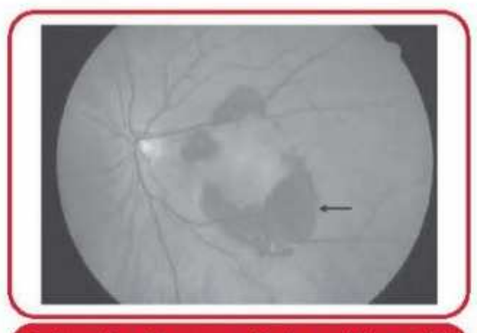
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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.)

(b)Yaş tip (eksüdatif)



Perifoveal drusenin eşlik ettiği kuru tip AMD olgusu

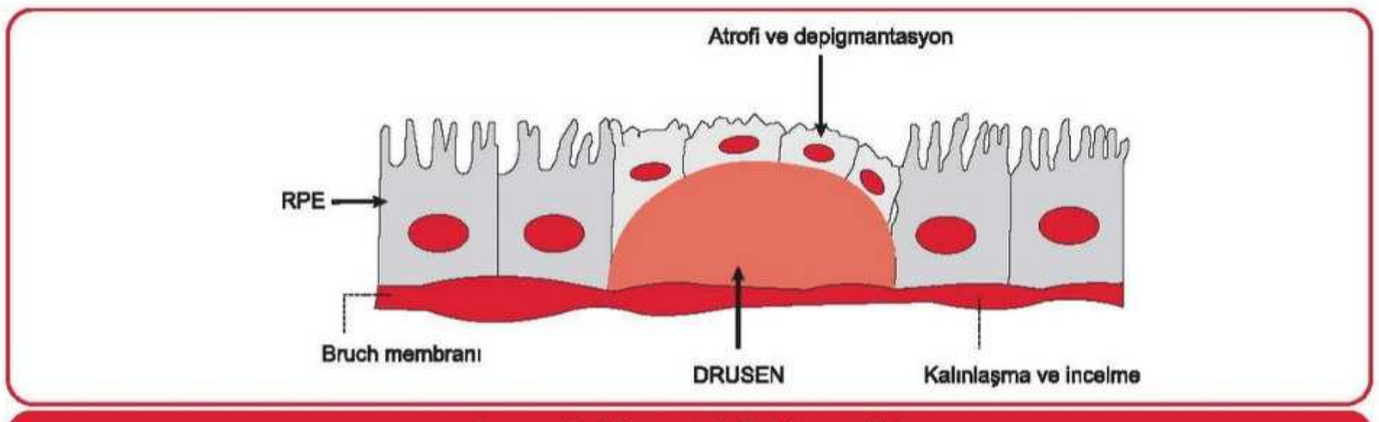


Subretinal hemorajinin eşlik ettiği yaş tip AMD olgusu

Klinik Bilimler 190. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 231

3. **Drusen - sıklıkla akabinde AMD gelişimi ile birlikte bulunan - arka kutuptaki sarı - beyaz spotlardır.**
4. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda tarama kullanılan tarama testi **Amsler-grid testi**dir.

Histopatoloji



Drusen'in histopatolojisi (şematik)

Kuru tip (Atrofik) AMD

- ✓ Atrofik (kuru, non-eksüdatif) AMD, hali hazırda vakaların yaklaşık %90'ından sorumlu olan en yaygın tipi teşkil etmektedir.
- ✓ **Tedavide,** düşük görme cihazlarının (low-vision-aids) tedarik edilmesi birçok hastada faydalı olsa da bu hastalığın kesin bir tedavisi bulunmamaktadır.

Yaş tip (Eksüdatif) AMD

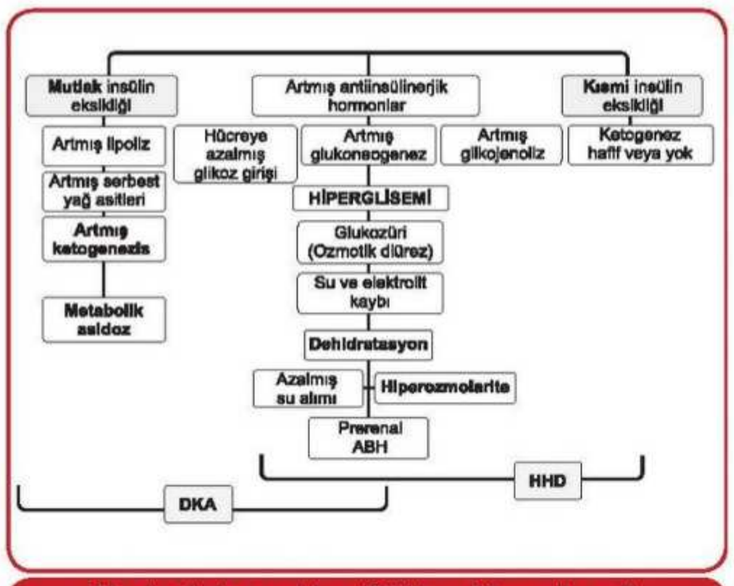
- ✓ Hastalık ani başlayan metamorfopsi ve merkezi görmenin bulanıklaşması ile kendini gösterir.
- ✓ Subretinal bölgede kirli gri veya sarımsı-gri renk değişikliği mevcuttur.
- ✓ **Tedavide**, Argon lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, deneysel tedaviler (maküler cerrahi, intravitreal gaz enjeksiyonu, transpupiller termoterapi) ve **anti-VEGF ajanlar** (**Ranibizumab, Aflibercept** ve **Bevacizumab**) kullanılır.

Anti-VEGF'lerin Oftalmolojide Kullanım Alanları:

- ✓ Diyabetik maküler ödem
- ✓ Proliferatif diyabetik retinopati
- ✓ Retinal ven tıkanıklığı
- ✓ Yaş tip AMD
- ✓ Prematüre retinopatisi
- ✓ Neovasküler glokomda cerrahi öncesi pencere tedavisi

İLGİLİ NOTLAR

Drusen'lerin diyabetik retinopatide değil AMD'de gözlendiğine dikkat



Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve Hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD) mekanizma özeti

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve Hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD)

	DKA	HHD
Glukoz (mg/dL)	250-600	600-1200
Sodyum (meq/L)	125-135	135-145
Potasyum	N veya yüksek	N
Mg, Cl, PO_4	N	N
Kreatinin	Hafif yüksek	Orta yüksek
Osmolarite (mosm/mL)	300-320	330-380
Plazma ketonları	++++	+/-
Bikarbonat (meq/L)	<15	N / hafif düşük
pH	6.8-7.3	>7.3
pCO_2 (mmHg)	20-30	Normal
Anyon gap	Yüksek	N / hafif yüksek

DIABETES MELLITUS'UN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişme mekanizmaları

- İleri glikolizasyon son ürünleri (AGE) artışı
- Sorbitol artışı

Diyabetin kronik komplikasyonlarının engellenmesinde en önemli iki unsur:
- Sıkı kan şekeri regülasyonu

Klinik Bilimler 190. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 331

☑ **Oftalmolojik komplikasyonlar: Diyabetik retinopati**, glokom, katarakt ve refraksiyon kusuru gelişebilir.

- **Non-proliferatif retinopati (background):** Hiperglisemi retinada **perisit kaybı**, bazal membran kalınlaşması ve kan akışında bozukluğa neden olur. **Artmış vasküler geçirgenlik, mikroanevrizma** ve **hemorajiler** gelişir. Bu evrede görülen değişiklikler;
  - ✓ Mikroanevrizmalar
  - ✓ Mum alevi veya noktasal kanamalar
  - ✓ Sert eksuda (lipid ve proteinden zengin ödem)
  - ✓ Yumuşak eksuda (mikroinfarkt alanları)
  - ✓ Atılmış pamuk manzarası (sinir liflerinde iskemi/infarkt bulgusudur)
- **Proliferatif retinopati:** Retinal hipoksiye bağlı **neovaskülarizasyon** en önemli bulgusudur.
  - ✓ Yeni damar oluşumları genelde optik sinir veya maküla yakınında gelişir ve kanama, fibroz doku oluşumu ve retinal dekolmana neden olabilir.
  - ✓ Tedavide **lazer fotokoagülasyon ve/veya intraoküler anti-VEGF ajanlar** etkilidir.

Sıkı kan şekeri ve kan basıncı regülasyonu önemlidir. Glisemik kontrolün ilk 6-12 ayında retinopatide **paradoksik geçici kötüleşme** olabilir.

☑ **Nöropati:** Diyabet seyrinde **en sık kronik** komplikasyondur.

- **Distal simetrik polinöropati:**
  - ✓ **En sık** görülen diyabetik nöropati türüdür.
  - ✓ **Distal his kaybı, parestezi ve ağrı** (eldiven çorap tarzı nöropati) ile ortaya çıkar.
- **Mononöropati:**
  - ✓ En sık **3. kraniyal sinir** tutulur ve diplopi ile kendini belli eder. Fizik muayenede oftalmoplejiye rağmen **pupil refleksi korunmuştur** (böylece okülomotor sinire dıştan bası yapan patolojilerden ayırt edilir).
  - ✓ 4, 6 ve 7. kafa çiftleri (Bells palsy) de etkilenebilir.
  - ✓ Diyabet seyrinde **periferik mononöropati** veya **mononöritis multipleks** (birden fazla mononöropati veya asimetrik polinöropati) gelişebilir.

referansımız tüm yanlış cevapları tek tek eletiyor

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191. Mitral kapak replasmanı yapılmış ve epileptik nöbetleri olan bir kadın doğum yapıyor. Bebekte burun hipoplazisi, koanal atrezi; femur, humerus, kalkaneus ve distal falanks epifizlerinde anormallikler saptanıyor.
Bu klinik tabloya aşağıdakilerden hangisinin yol açması <u>daha olasıdır</u>?

A) Valproik asit embriyopatisi
B) Varfarin embriyopatisi
C) Lamotrigin embriyopatisi
D) Levetirasetam embriyopatisi
E) ACE inhibitörü embriyopatisi

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

Metotreksat ve Aminopterin

- Kritik dönem 8-10. hafta arasıdır ve gerekli olan minimal doz düzeyi 10 mg'dır.
- **Metotreksat-Aminopterin sendromu:**
  - ☑ Kraniosinositoz (yonca yaprağı şeklinde kafatası ile birlikte)
  - ☑ Geniş burun
  - ☑ Aşağı yerleşimli kulaklar
  - ☑ Mikrognati
  - ☑ Ekstremite anomalileri

Tamoksifen

- Hayvan çalışmalarında, vajinal adenozis dahil dietilstilbestrol (DES) maruziyetinin neden olduğu malformasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Ambigius genitalia ve kraniofasial anomalilere yolaçabilir.

Trastuzumab

Klinik Bilimler 191. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 230

Antikoagülanlar (Warfarin - Kumadin)

- Embriyotoksik ve fetotoksiktir. Teratojenik etkileri doza bağımlıdır ve 5 mg üzerindeki dozlarda ortaya çıkmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde maruz kalınması sonucunda %72 olguda **spontan abortus** olur. Gebeliğin 6-9.haftaları arasında maruz kalındığında ise olguların %8'inde **warfarin embriyopatisi** gelişir **(nazal hipoplazi, vertebral, femoral epifiz defektleri).**
- Warfarin ikinci veya üçüncü trimesterda kullanıldığında uygunsuz büyüme ve kanamaya bağlı korpus kallosum agenezi, Dandy-Walker malformasyonu (serebellar vermian agenezisi), optik atrofi ve mikroftalmi görülebilir. Etkilenen yenidoğanlarda körlük, sağırlık ve gelişme geriliği riski bulunmaktadır.

Psikiatrik İlaçlar

Lityum

- Gebeliğin ilk trimesterinde kullanıldığında **Ebstein anomalisine** yol açmaktadır. Bunun yanı sıra yenidoğanda **kardiyak aritmi, hipoglisemi, nefrojenik diabetes insipidus ve floppy infant sendromu, hipotoni, respiratuvar distres veya apne, bradikardi, siyanoz** ve **emme güçlüğüne** sebep olabilmektedir. *(N-03, N-06)*.

SSRI ve SNRI'lar

- **Paroksetin hariç teratojen olarak kabul edilmezler.** Paroksetin birinci trimesterde kullanıldığında **kardiyak malformasyon** (en sık ASD ve VSD) riskini arttırmaktadır.

Antipsikotikler

- **Teratojen değildirler;** ancak yenidoğan döneminde ajitasyon, anormal derecede artmış veya azalmış kas tonusu, titreme, uyku hali, solunum anormallikleri ve emme güçlüğünü içeren anormal ekstrapiramidal kas hareketleri ve yoksunluk semptomları görülebilir.

Seks Hormonları

Testosteron ve anabolik steroidler

- Dişi fetuste maruziyete bağlı değişik derecede **virilizasyona** ve **ambigius genitalyaya** neden olmaktadır.

İmmünsupresifler

Kortikosteroidler

- Kortikosteroidlerin ilk trimesterde kullanılmaları **yarık damak-dudak** görülmesinde 3 kat artışa yol açmaktadır. Ancak ilerleyen haftalarda kullanılmaları malformasyona sebebiyet vermemektedir.
- **Prednizon, plasentada inaktive edildiği için fetusa etkisi bulunmamaktadır.**

Mikofenolat

- Birinci trimesterde maruziyet durumunda %30 spontan abortus, %30 ise kompleks doğum defektleri **(mikofenolat embriyopatisi)** izlenmektedir (Mikrotia, işitme kanal atrezisi, yarık damak dudak, kolobom ve diğer göz anomalileri, hipoplastik tırnaklı kısa parmaklar, kardiyak defekt).

Maternal ilaç kullanımının fetüs ve yenidoğan üzerine etkileri (devamı)	
İlaç	**Fetüs üzerine etkileri**
Poliklorine bifenil	Cilt diskolorasyonu–kalınlaşma, deskuamasyon, düşük doğum ağırlıklı bebek, akne, gelişimsel gerilik
Prednizon	Oral kleft
Progesteron	Dişi fetüste maskülinizasyon
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)	Konjenital anomali riskinde artış, Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
Sigara	Düşük doğum ağırlıklı bebek, yarık damak dudak
Siklofosfamid	Multipl malformasyon
Statinler	İntrauterin büyüme geriliği, bacak deformiteleri, VACTERAL
Stilbestrol (dietilstilbestrol [DES])	Adolesanda vajinal adenokarsinom
Streptomisin	Sağırlık
Tetrasiklin	İskelet büyümesinde gerilik, dişlerde pigmentasyon, enamel hipoplazisi, katarakt, bacak malformasyonları
Talidomid	Fokomeli, sağırlık ve diğer malformasyonlar
	Kraniyofasiyal anomaliler, prematürite, yoksunluk semptomları
Valproat	SSS, fasiyal ve kardiyak anomaliler, bacak defektleri, nörolojik fonksiyonlarda bozukluk, otizm spektrum bozuklukları,
Vitamin D	Supravalvüler aortik stenoz, hiperkalsemi
Varfarin	Fetal kanama ve ölüm, hipoplastik nazal yapılar

Nelson textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.

Klinik Bilimler 191. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 016

Gebelerde kullanıldığında yenidoğanı olumsuz etkileyebilecek ilaçlar	
Asebutolol	İntrauterin büyüme geriliği, hipotansiyon, bradikardi
Asetazolamid	Metabolik asidoz
Amiodaron	Bradikardi, hipotiroidizm
Adrenal kortikosteroidler	Adrenokortikal yetmezlik (nadir)
Amonyum klorid	Asidoz (klinik olarak silik)
Aspirin	Neonatal kanama, uzamış gebelik
Atenolol	İntrauterin büyüme geriliği, hipoglisemi
Baklofen	Yoksunluk
Blue cohosh herbal tea	Neonatal kalp yetmezliği
Bromid	Döküntü, SSS depresyonu, intrauterin büyüme geriliği
Deksametazon	Periventriküler lökomalazi
Doğum sırasında intravenöz sıvıların kullanılması (ör. hipotonik sıvılar)	Elektrolit bozuklukları, hiponatremi, hipoglisemi
Mepivacaine ile kaudal - paraservikal anestezi (kaza sonucu bebeğin skalp'ine enjekte edilirse)	Bradipne, apne, bradikardi, konvülziyon

devamı→→

Antikoagülan Tedavi

Konvansiyonel Heparin; (Standart heparin; Anfraksiyone heparin)

İZLEM: aPTT (2.5xN), Anti-Faktör Xa

Fraksiyone heparin; (Deltaparin, Enoksaparin, Reviparin)

(İZLEM:Anti Faktör Xa) Pentasakkarit (Fondaparinux) Sadece anti Xa etki

Konvansiyonel Heparinde önce bir iv yükleme dozu vardır, sonra infüzyonla devam edilir.

Fraksiyone heparinde bolus yükleme dozu olmadan sc başlanır. Pik seviyeye 2-6 saatte çıkar. 2 veya 3. Dozdan itibaren terapötik düzeyi sağlar. Renal yetmezlikte kullanılmamalıdır. 3. dozdan sonra anti-Xa düzeyi kontrolü önerilir. Daha sonra haftada bir kontrol önerilir. Kan düzeyi 0.5-1.0 arası idealdir.

En az 4 gündür heparin kullanan hastada trombositopeni veya tromboz gelişirse heparine bağlı trombositopeni akla gelmelidir.

Heparinin antidoru protamin sülfattır. İV verilir, 5 dakikada heparini nötralize eder. Dozu son verilen heparinden itibaren geçen süre ve verilmiş olan miktara bağlıdır.

Anfraksiyone heparin kullanımı kanamaya da tromboza da neden olabilir. Uzun süre kullanımda anfraksiyone heparin osteoporoza neden olabilir.

Direk trombin inhibitörü oral antikoagülan ilaç: Dabigatran; 3 aydan büyüklerde kullanılabilir. Antidotu idarucizumab.

Kalıtsal Trombofilide Tromboz Tedavisi

1- DMAH (veya Standart Heparin) ile tedaviye başlanır + Warfarin başlanır (ilk gün beraber)

En az 5 gün Heparin ve INR > 2 (2 ölçüm) olana kadar ikili tedavi uygulanır, sonra varfarinle tedaviye devam edilir.

Akut venöz tromboembolide tedavi en az 3 ay (Pulmoner embolide 6 ay) kullanılır. Kalıcı bir risk faktörü varsa tedaviye devam edilir.

Warfarin antidotu Vitamin-K olsa da daha hızlı etki için taze donmuş plazma verilmelidir. Tekrar oral antikoagülana başlandığında ihtiyaç olursa direnç geliştiğinden aPCC kullanımı gerekir.

Warfarin kullanan düşük riskli hastalarda cerrahi işlem yapılacaksa: 72 saat önceden Warfarin kesilir ve işlem sonraki gün tekrar başlanır. Yüksek riskli hastalarda ise ameliyattan 72 saat öncesi Warfarin kesilir ve DMAH başlanır. Bu da ameliyattan 24 saat önce kesilir. Ameliyattan 12 saat sonra tekrar başlanır. Kanama yoksa 2. günden itibaren warfarin başlanabilir.

Klinik Bilimler 191. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 536

Warfarin teratojenitesi: Kondrodisplazi, Nasal hipoplazi

mol-İndometazin, Tiroid hormonu-PTU- Metimazol,

ital, Fenobarbital

Trombolitik Tedavi

Doku plazminojen aktivatörü (t-PA; Alteplase): Arteryel tromboz durumlarında iv infüzyonla kullanılır.

☑ 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.
- Monitorizasyon **protrombin zamanı** ve **INR** ile yapılır.
- **Yan etkileri**
  - ✓ **Kanama**
    - ➢ Antidotları: vitamin K, taze donmuş plazma
  - ✓ 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 verilmesinin nedenlerinden biri de budur)

Varfarine Bağlı INR Yüksekliğine Yaklaşım

- TDP, ancak varfarine bağlı ciddi kanama durumunda TNP'ye bakılmaksızın verilir.

Klinik Bilimler 191. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 058

☑ Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK)

- Kişiye özel dozlama veya monitörizasyona gerek yoktur. Sabit dozda verildikten sonra etkinlik hızlı başlar.

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:

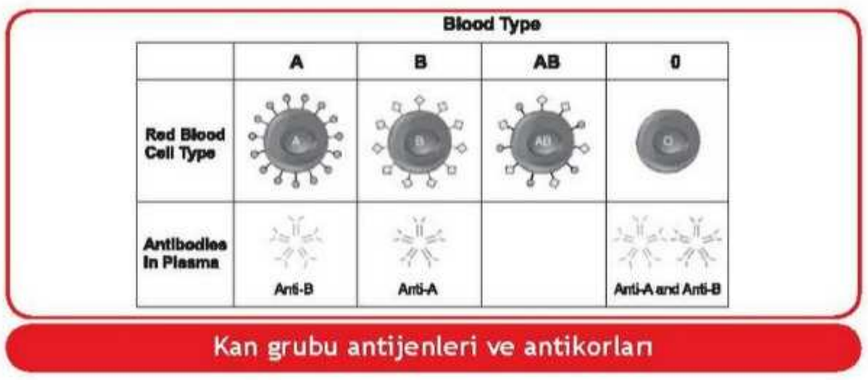
- Valvüler (protez kapak, ciddi mitral stenoz) atrial fibrilasyon
- Antifosfolipit antikor sendromu

ANTİ-AGREGAN AJANLAR

- ☑ **Siklooksijenaz inhibitörü:** Asetil salisilik asit
- ☑ **ADP reseptör (P2Y12) blokörleri**
  - **İrreversible:** Tiklopidin, klopidogrel, prasugrel
  - **Reversible:** Cangrelor, tikagrelor
- ☑ **PAR-1 inhibitörleri:** Vorapaxar, atopaxar
- ☑ **GIIb-IIIa inhibitörleri:** Absiksimab, Tirofiban, Ebdifibatid
- ☑ **Fosfodiesteraz III inhibitörleri:** Dipiridamol, silastazol

KAN TRANSFÜZYONU

☑ Bir ünite tam kandan **4 farklı kan ürünü** elde edilir:
- Eritrosit süspansiyonu
- Trombosit süspasiyonu
- Taze donmuş plazma
- Kriyopresipitat



Kan grubu antijenleri ve antikorları

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 192

192.Aşağıdakilerden hangisinin antepartum fetal iyilik testi endikasyonlardan biri değildir?

A) Nulliparite
B) Çoğul gebelik
C) Gestasyonel hipertansiyon
D) Maternal kronik renal hastalık
E) Gebeliğin intrahepatik kolestazı

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.)

FETAL MONİTORİZASYON

ANTEPARTUM DEĞERLENDİRME

Fetal Hareketler

- Fetal hareketlerin algılanması fetal iyilik halinin bir göstergesidir. Gebeliğin 28. haftasından sonra 2 saat içinde 10 ve daha fazla belirgin hareket hissedilmişse fetusun iyi olduğunu gösterir.

Fetal Solunum

- Bu ölçüm tek başına olmasa da **biyofizik profilinin bir parametresi** olarak kullanılmaktadır.

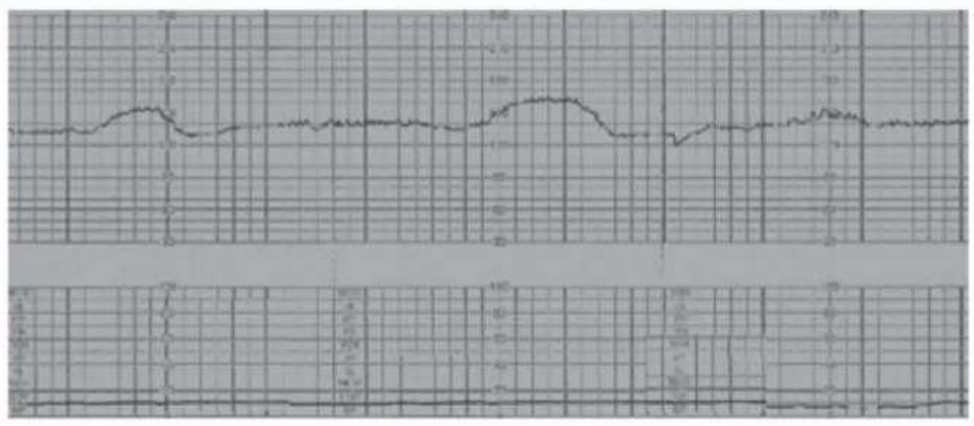
Non-Stress Test (NST)

Klinik Bilimler 192. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 242

- Genellikle haftada bir kez uygulanır. Ancak **postterm gebeliklerde, çoğul gebeliklerde, tip 1 diyabette, İUGG'de** veya **hipertansif** durumlarda daha sık tekrar edilmesi gerekir (haftada 2 kez ve daha sık).

Reaktif NST (R-NST)

- Gebeliğin 32. haftasından sonra yapılan NST'lerde **normal kalp atım hızının olduğu (120-160 atım), normal variyabiliteli** ve 20 dakika içinde en az 15 saniye süren, bazalden 15 atımdan fazla artan, **en az iki hızlanma periyodu (akselerasyon)** şeklinde tanımlanır.
- Reaktif bir NST'yi takiben oluşan fetal ölümlerin sebepleri arasında; **mekonyum aspirasyonu (en sık), kordona ait patolojiler, intrauterin enfeksiyonlar** ve **dekolman** yer alır.



Reaktif NST

Non-reaktif NST (NR-NST)

- Yirmi dakikalık takip içinde tarif edilen **2 adet akselerasyonun olmaması** durumudur. **NR-NST'de ilk akla gelmesi gereken durumlar fetusun uyuyor olması, annenin aç olması** ya da **annenin sigara** veya **sedatif kullanmış olmasıdır.** Bu durumlar düzeltildikten sonra NST **tekrar** edilir.
- Termde NR-NST olgularının sadece %20'sinde kötü perinatal sonuçlar elde edilir. Bu nedenle bazen NST'nin 90-120 dk'ya **uzatılması** gerekmektedir. Uzatılmasına rağmen non-reaktif olarak kalırlarsa bu fetusun çok kötü olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu gibi NR-NST sonuçlarından **plasental infarkt (en sık), oligohidramnios, İUGG, fetal asidoz** ve **mekonyum** sorumlu olabilmektedir.

İLGİLİ NOTLAR

Rsikli gebeliklerde ve intrauterin fetal ölüm riski artmış gebeliklerde erken antenatal takiplere başlanmalıdır. Maternal renal hastalık, çoğul gebelik, gestasyonel hipertansiyon/ preeklampsi ve gebelik kolestazında intrauterin ölüm riski artmış olup antenatal takibe erken başlanmalıdır.

Nulliparite ise riskli grupta yer almamaktadır. Mantık yürütülerek de yapılabilecek kolay bir soru...

Klinik Bilimler 192. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 298

İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜM

- Gebeliğin süresinden bağımsız olarak, gebelik terminasyonu olmaksızın fetüsün doğmadan önce kaybedilmesidir.

Risk Faktörleri

	Rölatif risk
Renal hastalıklar	2.2-30.0
SLE	6.0-20.0
Diyabet (insülin)	1.7-7.0
Trombofili	2.8-5.0
Önceki gebelikte İUGG	2.0-4.6
Şiddetli preeklampsi	1.8-4.4
Gebelik kolestazı	1.8-4.4
Hafif preeklampsi	1.2-4.0
Üçüz gebelik	2.8-3.7
Anne yaşı > 40	1.8-3.3
Önceki gebelikte fetal ölüm	1.4-3.2
Tiroid hastalıkları	2.2-3.0
Sigara (> 10/gün)	1.7-3.0
BMI (> 30)	2.1-2.8
Kronik hipertansiyon	1.5-2.7
Siyah ırk	2.0-2.2
Anne yaşı 35-39	1.8-2.2
Diabet (diyet)	1.2-2.2
Eğitim (< 12 yıl)	1.6-2.0

Tanı

- Erken gebelik döneminde β-hCG düzeylerinin düşmesi tanıda yardımcı olabilir
- Ultrasonografide fetal kalp atımlarının olmaması bugün için altın standarttır *(E-93)*.
- Ölü doğumlarda fetal kromozom incelemesi yapılması durumunda microarray analiz önerilmektedir.

Tedavi

- İntrauterin fetal ölüm olgularında **DIC** riski artmış olduğu için gebelik sonlandırılmalıdır ve 20. haftadan sonra gebeliği sonlandırmak için en güvenli metot, doğumun indüklenmesidir.
- Önceki gebeliğinde fetal ölüm öyküsü olan gebeler riskli gebe kabul edilir. Fetal monitörizasyon 32 hafta veya önceki ölüm haftasından 2 hafta önce başlatılır ve 39. gebelik haftasında elektif doğum indüksiyonu yapılır.

OBSTETRİK NEDENLİ TÜKETİM KOAGÜLOPATİSİ *(E-06)*

- **Plasenta dekolmanı (en sık obstetrik neden)**
- **Fetal ölüm ve gecikmiş doğum**
- **Amnion sıvı embolisi**
- **Sepsis**
- **Abortus**
- **Preeklampsi**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 193

193. Kırk haftalık gebe doğum eyleminin başlaması nedeniyle doğumhaneye yatırılıyor. Antenatal takip ve tarama testlerinin düzenli yapıldığı ve herhangi bir sorun saptanmadığı öğreniliyor. Travay takibi yapılan gebenin ultrasonografik değerlendirmesinde tahminî fetal ağırlık 4.300 gram tespit ediliyor. Yavaş ilerleyen doğum eylemini takiben, doğumda fetusun başı doğurtulduktan hemen sonra kaplumbağa belirtisi (turtle sign) izleniyor.

Bu hastanın yönetiminde aşağıdaki yaklaşımlardan hangisi uygun <u>değildir</u>?

A) Rubin manevrası
B) Posterior omuzun doğurtulması
C) Piper forseps uygulaması
D) McRoberts manevrası
E) Suprapubik bası

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.)

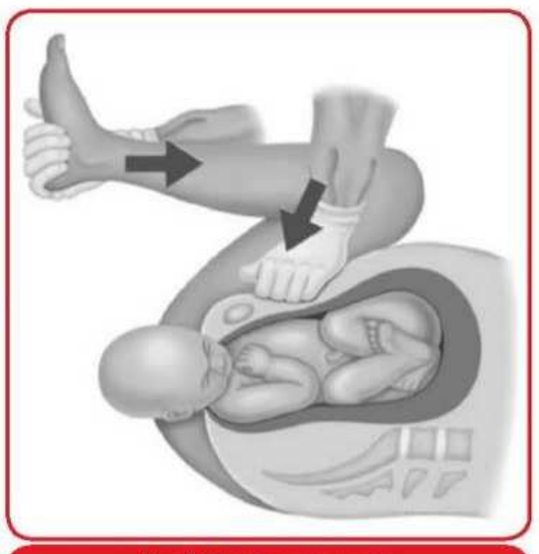
YENİDOĞANDA DOĞUM YARALANMALARI

- **Kranial yaralanmalar:** Kafatası kırıkları, mandibula kırıkları, intrakranial kanamalar, epidural kanamalar, subdural kanamalar, serebral palsi.
  - İntrakranial kanamalar; Prematür bebeklerde daha fazla görülmektedir. Spontan doğumlarda ve elektif sezaryenlerde en az izlenirken; operatif doğumlar ve aktif eylemde yapılan acil sezaryenlerde ise daha fazla görülmektedir.
  - **Serebral palsi** riskini en fazla arttıran risk faktörü **preterm doğumdur** (23-27 hafta arası).
- **Spinal kord yaralanmaları:** Aşırı gerilme nedeni ile oluşur. Fasiyal paralizi, brakial pleksus yaralanması,
- **Kemik kırıkları:** Klavikula, humerus, femur, mandibula kırıkları

Klinik Bilimler 193. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 261

OMUZ DİSTOSİSİ

- Başın doğumu ile vücudun doğumu arasındaki sürenin **60 saniyeden daha uzun sürmesi** durumudur. Olguların **% 75'i 4000 gr'ın üstündeki fetüslerde** ortaya çıkmaktadır ve fetusun ağırlığı arttıkça riski artmaktadır.
- **Risk faktörleri:**
  - Obezite
  - Multiparite
  - Diabetes mellitus
  - Miad aşımı (postterm gebelik)
  - Omuz distosisi öyküsü; tekrarlama riski %1-13
- **Önlem: Çoğu öngörülemez ve önlenemez.** Ancak diyabeti olan kadınlarda tahmini doğum ağırlığı ≥ 4500 g, diyabeti olmayanlarda ise ≥ 5000 g ise elektif sezaryen yapılmalıdır.
- **Omuz distosisinde yönetim şeması:**
  - Geniş bir epizyotomi açılmalı.
  - İlk yapılması gereken **Mc Robert manevrası** ve suprapubik basıdır *(N-13)*. Tek başına fundal bası ise yapılmamalıdır.
  - Başarısız olunması durumunda yapılabilecek ikinci grup manevralar: **Woods vida manevrası** (omzun 180 derece döndürülmesi), **arka omzun doğurtulması** ve **Rubin manevrası** (fetal omuzun göğüs kafesinin ön yüzeyine doğru itilmesi ile her ikiz omuz arası mesafenin azaltılması)'dır.
  - Sonuç alınamaması durumunda yapılacaklar; **Gaskin manevrası, klavikulanın kırılması, Zavanelli manevrası (başın geri içeri itilmesi)** ve **simfizyotomi**dir.



Mc Robert manevrası

AMNİON SIVI EMBOLİSİ

- **Risk faktörleri:**
  - İleri maternal yaş, plasenta previa, dekolman plasenta, preeklampsi, forseps-vakum veya sezaryan ile doğum, mekonyum boyalı amniyon, presipite eylem, postterm gebelik, doğum indüksiyonu, büyük pelvik venlerdeki laserasyonlar, polihidroamniyos
  - Oksitosine bağlı hipertonus amniyon sıvı embolisi riskini en az arttıran durumdur; çünkü güçlü kontraksiyonlar amnios sıvısının uterin venlere girişini engeller.
- **Klinik** *(E-99)*: **Hipotansiyon,** pulmoner ödem, ARDS, kardiopulmoner arrest, siyanoz, **koagülopati (DIC), dispne,** konvülsiyonlar

Amnion Sıvı Embolisi Tanı Kriterleri

- Ani başlayan hipotansiyon ve respiratuvar yetmezlik
- Kanama ile ilişkili olmayan aşikar dissemine intravasküler koagülasyonun dokümantasyonu
- Bulguların doğum sırasında ya da plasentanın doğumundan itibaren 30 dakika içerisinde başlaması
- Ateşin 38 derece veya üzerinde olmaması

- **Tanı;** Klinik bir tanı olup kesin tanı ancak maternal sirkülasyonda fetal hücrelerin varlığı ile konulmaktadır ve maternal mortalite %60-90'dır.

İLGİLİ NOTLAR

Piper forsepsi; makad vajinal doğumda geriden gelen başı çıkarabilmek için kullanılmaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194.I. Birinci trimester kombine tarama testi, ultrasonografik değerlendirmenin yanı sıra maternal serum hCG ve PAPP-A ölçümlerini içerir.
II. İkinci trimester dörtlü tarama testi maternal serum AFP, PAPP-A, östriol ve inhibin ölçümlerini içerir.
III. Ense saydamlığı (NT) ölçümü tek başına bir tarama testi olarak yapılabilir.

Gebelikte yapılan Down sendromu tarama testleri ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri yanlıştır?

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

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.)

PRENATAL DEĞERLENDİRME

Prenatal Takip

- Prenatal bakım sayesinde, maternal mortalite ve preterm doğum, ölü doğum ve neonatal mortalite riski azalır.

Gebelik süresince önerilen takip algoritması	
Takip sıklığı	• İlk 28 hafta ayda bir • 28-36. haftalar arasında 2 haftada bir • 36. haftadan sonra haftada bir
Her takipte uygulanacaklar	• Kan basıncı ölçümü • Kilo ölçümü • Fundus yüksekliği ölçümü; 20-34 hf arasında cm olarak ölçüm değeri gebelik haftasını verir. • Fetal kalp atımı, pozisyon, gelişim, aktivite ve amniyotik sıvı volümünün tespiti
İlk vizitte uygulanacaklar (0-14. haftalar) *(E-20)*	• Genetik, medikal, obstetrik ve psikososyal faktörler için risk analizi • Tahmini doğum tarihinin hesaplanması (Naegele formülü: ay-3, gün+7) • Genel fizik ve obstetrik muayene • Hematokrit veya hemoglobin • Kan grubu ve Rh • İndirekt Coombs ile antikor taraması (gerekenlerde) • Pap smear • İdrarda protein ve idrar kültürü • Klamidya kültürü • Rubella, sifiliz, hepatit B, HIV taraması **Fetal anöploidi taraması (11-14.haftalar arası) hastaya önerilmelidir.** **Kistik fibrozis taraması hastaya önerilmelidir.** **Spinal muskuler atrofi taraması hastaya önerilmelidir.** **Gonokok taraması (yüksek riskli hastalarda uygulanmalıdır)**
İkinci vizitte uygulanacaklar (15- 28.haftalar)	• Hematokrit veya hemoglobin • Glukoz tarama testi (gereğinde glukoz tolerans testi) (24- 28 hafta arasında) • İndirekt Coombs ile antikor taraması (gerekenlerde 28.haftada) **Fetal anöploidi taraması (15-21.haftalar arası) hastaya önerilmelidir.** **NTD taraması (MS-AFP) (15-21.haftalar arası) hastaya önerilmelidir.** **Kistik fibrozis taraması ilk vizitte yapılmadıysa hastaya önerilmelidir.** **Spinal muskuler atrofi taraması ilk vizitte yapılmadıysa hastaya önerilmelidir.**
Üçüncü vizitte uygulanacaklar (29- 41.haftalar)	• Grup B streptokok kültürü (rektovajinal) (35-37.haftalar arasında) **Gonokok taraması (yüksek riskli hastalarda)** **Klamidya kültürü ve sifiliz taraması (yüksek riskli hastalarda)** **Hepatit B taraması (yüksek riskli gebelerde özellikle doğum için hastaneye yatış verildiğinde tekrar bakılmalı)** **HIV taraması (yüksek riskli gebelerde tekrar bakılmalı)**

Klinik Bilimler 194. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 235

Tarama Testleri

- Her gebeye gebeliğin erken dönemlerinde tarama testinin yapılması önerilmelidir. 35 yaşından sonra Down sendromu riski artsa da Down sendromu olgularının %70'i 35 yaşından genç gebelerde görülmekte olup, **tek başına anne yaşı kötü bir tarama testidir.**

Birinci Trimesterde Tarama Testleri (11-14. Gebelik Haftaları) *(E-20, E-22)*

- Gebeliğin **11-14.haftaları** arasında maternal serumdaki bazı belirteçler ve ultrasonografi kullanılarak yapılan tarama testidir.
- Maternal serumda **gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A)** ve **hCG** (veya **serbest β-hCG**) düzeylerine bakılır *(E-03)*. Bu serum belirteçlerine ek olarak ultrasonografik olarak fetal **ense kalınlığı (NT) ve nazal kemik ölçümü** de eklenebilir.

İLGİLİ NOTLAR

PAPP-A; İkinci trimesterde değil birinci trimesterde kullanılmaktadır

Klinik Bilimler 194. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 236

- ☑ **Serbest β-hCG: Down sendromunda artarken, trizomi 18 ve trizomi 13'te azalır.**
- ☑ **PAPP-A (gebelikle ilişkili plazma proteini-A):** Plasenta tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Maternal seruma direkt salınır bu nedenle amniyotik sıvıda bulunmaz. **Down sendromu, trizomi 18 ve trizomi 13'te azalır.**
- ☑ **Ense kalınlığı (NT) ölçümü:** Fetusun ense kısmında bulunan vertebra üzerindeki yumuşak doku ile cilt arasında kalan **translusen subkütan** dokunun maksimum kalınlığıdır. Ense kalınlığının artması lenf dönüşümünde bozukluk olduğunu gösterir. Tek başına tarama amaçlı kullanılması önerilmez ve serum belirteçleri ile birlikte kombine edilerek kullanılır; ancak çoğul gebeliklerde tek başına kullanımı faydalı olabilir. **Kromozomal anormalliklerin** 1/3'ünde NT anormal olarak ölçülür ve bunlarında yaklaşık yarısı Down sendromudur. Kromozomal anöploidiler dışında, genetik sendromlar, çeşitli doğum defektleri ve özellikle **kardiyak anomalilerde** de NT artmaktadır. Bu nedenle NT'nin **3 mm ve üzerinde** ölçüldüğü durumlarda tanı için **koryon villüs örneklemesi ile karyotip analizi** öncelikle önerilir**.** Eğer karyotip analizi normal ise **fetal ekokardiyografi** yapılmalıdır.
- ☑ **Nazal kemik:** Down sendromlu fetüslerin 2/3'de 11-14 hafta arasında ultrasonografi ile nazal kemik **hipoplazik veya aplaziktir.**

Birinci trimester trizomi tarama testi (11-14. gebelik haftası)

Testler	Trizomi 21
• hCG veya serbest ß-hCG • PAPP-A • NT • Nazal kemik	• Artar (≥ 2.0 MoM) • Azalır (≤ 0.5 MoM) • Artar (≥ 3 mm) • Hipoplazik / Aplazik

- ☑ Birinci trimester tarama testinde, **anöploidi riski yüksek çıkan hastalarda kesin tanı testi olarak koryon villüs örneklemesi ile karyotip analizi** uygulanmalıdır *(A-18)*.
- ☑ Diabetik kadınlarda birinci trimesterde PAPP-A ve hCG düzeyleri diabetik olmayanlara göre daha düşüktür.

İkinci Trimesterde Tarama Testleri (15-21. Gebelik Haftaları) *(N-17, Ş-18)*

- ➢ Gebeliğin **15-21.haftaları** arasında maternal serumda **alfa-fetoprotein (AFP), unkonjuge östriol (uE3)** ve **hCG** (veya **serbest β-hCG)** bakılarak **üçlü tarama testi** yapılır. Buna ek olarak **inhibin A** düzeyine de bakılarak **dörtlü tarama** yapılır.
- ➢ Bu belirteçlerle elde edilen risk skoru **1/270** ve üzerinde ise hastaya tanı testi olarak **amniyosentez ile karyotip analizi** uygulanmalıdır.
  - ☑ **Serbest β-hCG:** Down sendromunda düzeyleri **artarken**, trizomi 18'de **azalır.**
  - ☑ **Unkonjuge östriol (uE3): Hem Down sendromunda hem de trizomi 18'de azalır.**
  - ☑ **İnhibin A:** Serum düzeyi **Down sendromunda artar.**
  - ☑ **Maternal serum alfa-fetoprotein (MS-AFP): Down sendromu ve trizomi 18'de azalırken; nöral tüp defektlerinde artar.**

İkinci trimester trizomi tarama testi (15-21. gebelik haftası)

Test	Trizomi 18	Trizomi 21
MS-AFP	Azalır (≤ 0.6 MoM)	Azalır (≤ 0.7 MoM)
Unkonjuge östriol (uE3)	Azalır (≤ 0.5 MoM)	Azalır (≤ 0.8 MoM)
hCG veya serbest ß-hCG	Azalır (≤ 0.55 MoM)	Artar (≥ 2.0 MoM)
İnhibin-A	Azalır	Artar (≥ 1.8 MoM)

- ➢ MS-AFP düzeyleri aynı zamanda **nöral tüp defekti (NTD)** taramasında da kullanılır. AFP, **fetal yolk sak (vitellin kesesi), karaciğer** ve **gastrointestinal sistem** tarafından sentezlenen bir glikoproteindir ve albumin analoğudur *(E-93)*. Gebeliğin 13. haftasına kadar AFP hem fetal serum hem de amnion sıvısında yükselir takiben süratle düşer. Bunun tam tersi olarak maternal serumda 12. haftadan sonra yükselmeye başlar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 195

195.Uterin veya ovaryan arterin bir dalı olarak kabul edilen Sampson arteri hangi ligamentin içerisinde seyreder?

A) Broad ligament
B) Sakrouterin ligament
C) Utero-ovaryan ligament
D) Round ligament
E) Kardinal ligament

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.)

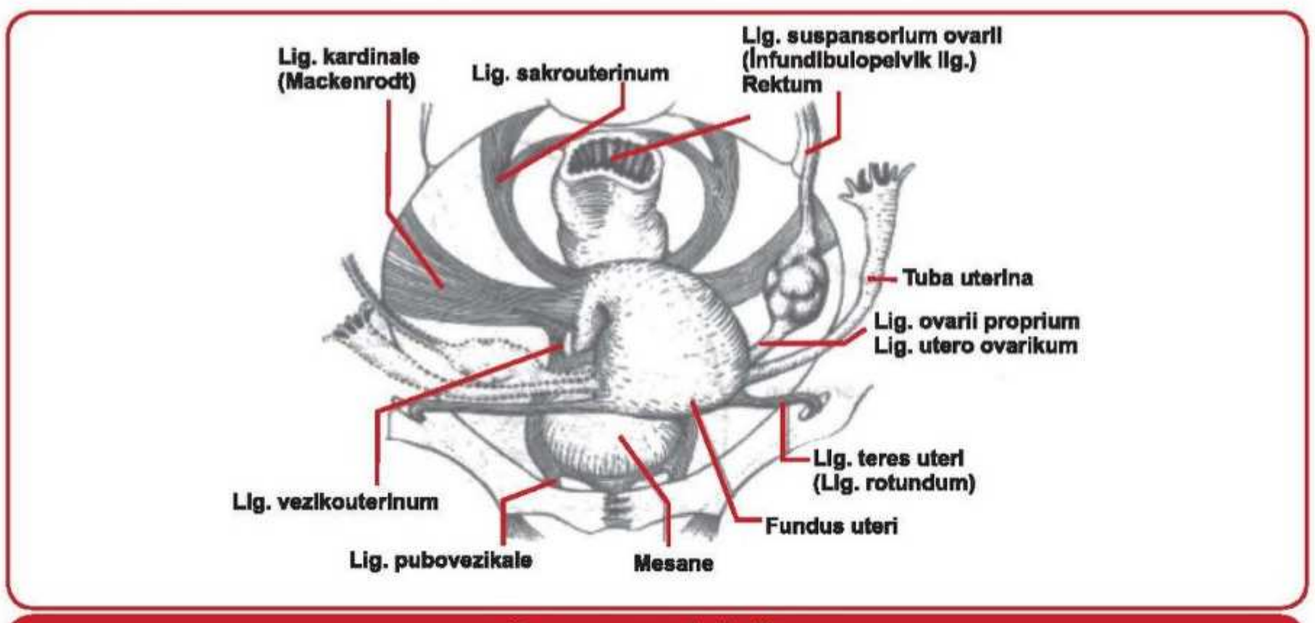
İLGİLİ NOTLAR

Uterusun Bağları

- **Kardinal ligament (Mackenrodt bağı, transvers servikal ligament):** Serviks uteri ve vajenin lateral fornikslerinden başlayıp bilateral olarak pelvisin lateral duvarına uzanır. **Uterusu yerinde tutan en güçlü bağdır** *(E-87)*. **İçerisinden üreter ve uterin arter geçer. Vajen kubbesinin temel desteğini oluşturur** *(N-17)*.
- **Sakrouterin ligament:** Uterusu yerinde tutan en güçlü ikinci bağ olup istmus uteriden başlar, rektumu çevreler ve sakrumda biter. **Inferior hipogastrik** ve sakral pleksustan gelen parasempatik ve sempatik lifleri içerir (uterusun otonom ve duyu liflerini taşır). Dismenore ve kronik pelvik ağrının tedavisinde uygulanan

Klinik Bilimler 195. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 009

- **Ligamentum rotundum (round ligament, ligamentum teres uteri): Embriyolojik olarak gubernakulumun artığıdır.** Uterus köşelerinden başlayarak **n.ilioinguinalis** ve **n.genitofemoralisin genital dalları** ile birlikte **inguinal kanaldan geçer** ve labium majusta sonlanır. *(N-12)*. Bir parça peritonu da beraberinde sürükler ve erişkin çağda bu yapı kistleşebilir. Vulvada yer alan bu yapıya **Nuck kanalı kisti** denir *(M-21)* (erkekteki **hidroselin homoloğudur).** Uterus yakınlarında bu bağ içinde çok sayıda düz kas lifleri bulunur ve buradan **leiomiyom** gelişimine sık rastlanılır *(E-99)*. Ancak uç kısımları sadece fibröz dokudan yapılmıştır. Uterusa yapısal bir destek sağlamaz ancak anteversiyona yardımcı olur. Bu ligamentin arteryal beslenmesi; **Sampson arteri** tarafından sağlanır. Bu arter a.uterina veya a.ovarica'nın dalıdır.
- **Lig.latum uteri:** Tuba uterina, Lig.rotundum ve Lig.ovarii proprium'u örten, uterus yanlarından pelvis duvarına kadar uzanan periton yapraklarıdır. **Lig. latum asıcı bir bağ değildir ve destek görevi yoktur.** Uterusun yanlara devrilmesini önler. Tuba uterina'yı örten üst parçası mezosalpinksi meydana getirir. Lig. latum'un uterusa yakın kısımlarında iki yaprağı arasında yer alan bağ dokusuna da parametrium adı verilir.



Uterus ve overin bağları

Uterusun Damar ve Sinirleri

- **Arterleri:** Uterus, **a. iliaka internanın** bir dalı olan **a. uterina'lar** tarafından beslenir. Asendan dalıyla **a. ovarica** ile, desendan dalı ise **a. vajinalis** ile anastomoz yapar. Ayrıca fundus düzeyinde karşı uterin arterden gelen dallarla da anastomoz yapar.
  - ☑ Uterin arterin dallarından **arkuat arterler** uterin kaviteye paralel yerleşimlidir ve yüzeyel miyometriumu beslerler. Arkuat arterlerin dalı olan **radial arterler** miyometriuma dik açı ile girerler ve miyometriumun derin kısımlarını beslerler. Daha sonra bu vasküler yapı sırasıyla endometriyumun bazal bölümünde **baziller arter** ve fonksiyonel bölümünde ise **spiral arter** adı ile seyreder *(Ş-20)*.
  - ☑ Spiral arterler **hormonal uyarılara** yanıt verirler ve mentruasyon oluşumundan sorumludurlar. Spiral arterler arasında **anastomoz yoktur.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 196

196. Pfannenstiel insizyon ile total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi uygulanan 51 yaşındaki kadın hasta polikliniğe başvuruyor. Hasta postoperatif süreçte suprapubik cilt bölgesinde yeni başlayan his kaybı tarifliyor.
Bu komplikasyonun <u>en olası</u> nedeni olarak aşağıdaki sinirlerden hangisinin hasarı düşünülür?

A) Genitofemoral sinir
B) Obturator sinir
C) İliohipogastrik siniri
D) Femoral sinir
E) Hipogastrik sinir

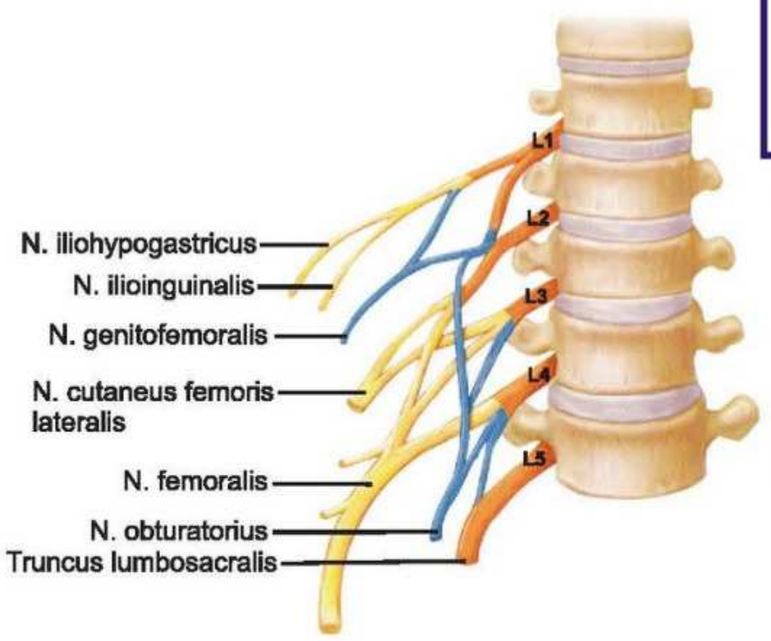
Doğru Cevap: C

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.)

PLEXUS LUMBALIS (L_1-L_5)

İlk üç lumbal sinirin ön dalları ile dördüncü lumbal sinirin ön dalın
T_{12} spinal sinirin ön dalından (n. subcostalis) gelen bir dal da kat



Klinik Bilimler 196. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1.
Fasikül Sayfa 116

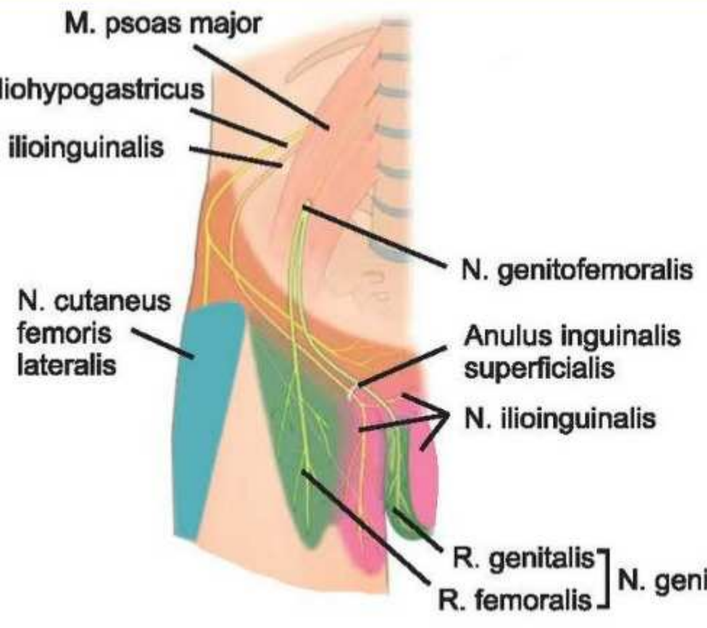
- **N. iliohypogastricus** (L_1)
  - Karın kaslarına motor innervasyon sağlar.
  - Appendektomiler sırasında hasar görebilir.
  - Karın alt bölgesinden duyu alır.

- **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 (**efferenti** n. genitofemoralis'in ramus

Klinik Bilimler 196. soru
Anatomi Ders Notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 116



- 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.

İLGİLİ NOTLAR

suprapubik bölge = hipogastrium. Sadece bu bile sizi cevaba götürür. Tek bir satır da olsa n. iliohypogastricus'un karın alt bölgesine gittiğini yazmışız. Dikkatli gözler şekilden de cevaba gidebilir

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197.Perimenopozal dönemdeki bir kadında <u>öncelikli</u> olarak aşağıdaki hormonların hangisinin düzeyinde artış olması beklenir?

A) LH
B) İnhibin A
C) İnhibin B
D) FSH
E) AMH

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

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 dönemin başlarında da folliküler fazın kısa olması nedeniyle kliniğe **polimenore** hakimdir*(E-05)*. Ancak 40 yaşından sonra anovulator sikluslar belirginleşir ve menopoz yaklaştıkça luteal faz defekti sıklaşır. Böylece folliküler faz uzamaya başlar ve menopozal yaşların belirgin özelliği olan **oligomenore** ortaya çıkar.
  - **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.**

Klinik Bilimler 197. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 102

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 durumların hangisinde antimüllerian hormon (AMH) düzeyi artar?

A) Kombine oral kontraseptif kullanımı
B) Prematür menopoz
C) Polikistik over sendromu
D) Endometriozis
E) Pelvik bölgeye radyoterapi uygulanmış olması

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

Polikistik over sendromunda uzun dönem komplikasyonlar

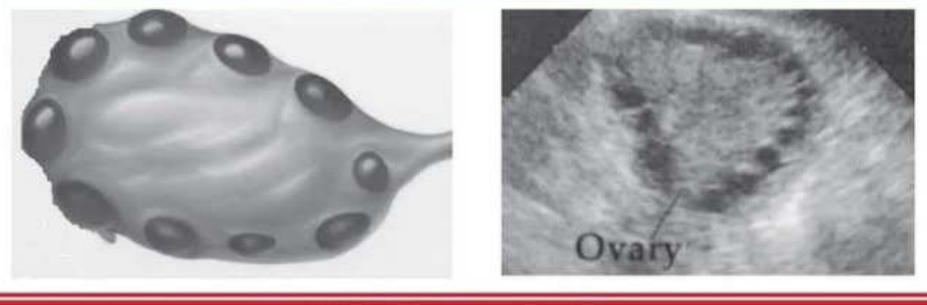
1. Diabetes mellitus
2. Dislipidemi (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi)
3. Koroner kalp hastalıkları
4. Hipertansiyon
5. Endometriyum kanseri
6. Over kanseri
7. Hasta gebe kalırsa abortus ve İUGG

Klinik

- **Oligomenore-amenore:** İrregüler kanamadan ziyade amenore ortaya çıkar.
- **Hirsutizm (%70)**
- **Obezite (%50):** Android (santral) obezite vardır ve bel kalça oranı artmıştır (>0,85). **Obez PKOS hastalar yüksek kardiyovasküler hastalık ve DM riskine sahiptir.**

Tanı

- PKOS'un tanısına yönelik olarak tam bir görüş birliği bulunmamakla birlikte hiperandrojenemi yapan **diğer nedenlerin ekartasyonuna ek olarak aşağıdaki iki tanı kriterinden biri tercih edilebilir.**
  - **Aşağıdaki iki kriterden ikisinin de bulunması;**
    - ☑ **Hiperandrojenizm; Klinik (hirşutizm) ve/veya biyokimyasal (hiperandrojenemi)**
    - ☑ **Ovaryan disfonksiyon; Oligoanovulasyon ve/veya polikistik over görüntüsü**
  - **Aşağıdaki üç kriterden en az iki tanesinin bulunması;**
    - ☑ **Hiperandrojenizm; Klinik (hirşutizm) ve/veya biyokimyasal (hiperandrojenemi)**
    - ☑ **Oligoanovulasyon**
    - ☑ **Polikistik over görüntüsü**
- **Polikistik over görüntüsü: Her bir overde 2-9 mm çapında, 12 adet follikül olmalı ve/veya ovaryan volüm artmalı (> 10 mL).** Makroskopik olarak overler normal boyutlarının 2-5 katı büyümüş ve hacmi artmıştır. *(N-90)*. Üreme çağındaki kadınların %23'ünde görülmektedir. Polikistik over görüntüsü olan PKOS kardiyovasküler hastalık riski artışı ile ilişkili değildir, VKİ, yaş ve insülin direncinden bağımsızdır.



Polikistik over görüntüsü

Klinik Bilimler 198. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 077

Laboratuvar

- LH: FSH oranı artar (3:1).
- Androstenedion ve testosteron düzeyleri yükselir.
- E1: E2 oranı artar.
- Olguların % 50'sinde DHEA-S düzeyi bazalin üst seviyesine çıkar.
- Olguların % 25'sinde prolaktin seviyesi artar.

Klinik Bilimler 198. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 078

- İnsülin rezistansı eşlik edebilir.
- Total kolesterol, trigliserid ve LDL artar; HDL ve apoprotein A1 azalır (en karakteristik değişiklik HDL2alfa azalmasıdır).
- SHBG azalır.
- Plazminojen aktivatör inhibitörü artar; fibrinolizis bozulur.
- Antimüllerian hormon düzeyi artar.

Tedavi

- PKOS'ta önerilen tedavilerin çoğu semptomatik tedavilerdir ve hastayı kronik anovulasyonun uzun dönem istenmeyen etkilerinden korumaya yöneliktir.
- **Obez hastalarda primer tedavi hayat tarzı değişikliğidir** (kilo verme, egzersiz). Obez olan hastaların (VKİ>30), 6-12 ayda %5-10 oranında **kilo vermeleri** önerilir. Bu durumda insülin direnci ve periferik dönüşüm azalarak anovulasyon kısır döngüsü kırılacaktır. Kilo verilmesi ile anormal glukoz metabolizması düzelebilir, ovulatuvar fonksiyon düzelebilir (%75) ve hiperandrojenizm azalır. 10 kilo verilmesi insülin düzeyini %40, testosteron düzeyini %35 azaltır. **Planlı egzersiz** (>30 dk/gün) kilodan bağımsız olarak insülin rezistansını azaltır.
- Gebelik istemeyen hastalarda **KOK** ile hormonal supresyon yapılır. Ancak gebelik isteyen hastalarda **ovulasyon indüksiyonu** yapılmalıdır.
- İnsülin rezistansı olan hastalarda **insülin sensitize edici ajanlar (metformin)** kullanılır.

PKOS'da tedavi

- **İnfertilite tedavisi için ovulasyon indüksiyonu;** Letrozol, klomifen sitrat (metformin eklenebilir), gonadotropinler, ovarian drilling, invitrofertilizasyon (IVF)
- **Anormal uterin kanama tedavisi;** Siklik progesteron, kombine oral kontraseptif
- **Cilt bulgularının tedavisi;** Kombine oral kontraseptif + antiandrojen (spironolakton, finasterid), GnRH agonistleri
- **Obezite ve metabolik durum;** Diyet, hayat tarzı değişiklikleri, metformin

Klomifen sitrat (CC) veya letrozol anovulatuvar infertilitede ovulasyon indüksiyonu için ilk tedavi seçeneğidir *(N-13)*.

İnsülin sensitize edici ajanlar

Metformin

☑ Oral antihiperglisemik (biguanid) bir ajandır. **Primer etkisi; karaciğerde glukoneogenezi inhibe ederek glukoz üretimini azaltmak, barsaktan glukoz emilimini azaltmak ve hedef dokunun insüline duyarlılığını artırarak** (postreseptör etki) **periferik glukoz uptake'ini arttırmaktır.** Obez PKOS olgularında 12 haftalık tedavi sonucu açlık insülin, LH, serbest testosteron ve endotelin-1 düzeylerini azaltır.

☑ Metformin, insülin rezistansı olan obez PKOS'lu hastalarda tek başına veya **CC** ile kombine edildiğinde ovulasyon oranlarını artırır. Özellikle CC'ye rezistan anovulatuvar olgularda ciddi bir alternatiftir. **Metformin + klomifen alan PKOS'lu hastalarda ovulasyon klomifenin veya metforminin tek başına verilmesine göre daha fazla olmaktadır.**

☑ **Ciddi OHSS riski olan PKOS'lu kadınlarda adjuvan metformin kullanılması ile insidans azalmaktadır.**

Tiazolidindionlar

☑ Bu grupta **troglitazon, pioglitazon** ve **rosiglitazon** bulunur. PKOS'ta insülin duyarlılığını artırmak ve androjen düzeylerinin azaltılması amacıyla kullanılır.

Ovaryan drilling

☑ **Overlerin laparoskopik olarak elektrokoter ile delinmesi (drilling)** sonucu PKOS olgularının %75'inde spontan ovulasyon gelişmiş ve bu olguların %72'sinde 2 yıl içinde gebelik gelişmiştir. Bu işlem hem ovaryan androjenleri azaltmakta hem de LH düzeylerini azaltırken, FSH konsantrasyonunu yükseltmektedir. Klomifene dirençli PKOS'ta kullanılmaktadır. En belirgin yan etkisi ise işlem sonrası ortaya çıkabilen **adezyonlar**dır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

199. Tipik kullanımda, aşağıdaki kontraseptif yöntemlerden hangisinin ilk bir yılda başarısızlık oranı diğerlerine göre daha yüksektir?

A) Vajinal halka
B) Spermisid
C) Erkek kondomu
D) Cilt altı implant
E) Rahim içi araç

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

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.

Klinik Bilimler 199. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 101

Kontraseptiflerin Etkinliği *(E-00)*

PEARL İNDEKSİ	Birinci yılda yaşanan gebelik oranı (%)
Yöntem	İdeal Kullanım
Korunma yöntemi kullanılmadan	**85**
Spermisitler	**18**
Servikal başlık	
- Multipar kadın	26
- Nullipar kadın	9
Sünger	
- Multipar kadın	20
- Nullipar kadın	9
Periyodik yoksunluk	
- Takvim metodu	9
- Ovulasyon metodu	3
- Semptotermal	2
- Postovulasyon	1
Diyafram ve spermisid	**6/16**
Kadın kondomu	5
Geri çekme	4
Erkek kondomu	2
Bakırlı RİA	0,6
Kadın sterilizasyonu	0,5
Yalnız progestin (minipill)	0.3/0.5
Kombine oral kontraseptif	0,3
Transdermal yama	0,3
Transvajinal halka	0,3
Depo MPA (3 aylık enjeksiyon)	0.2/0,3
Levonorgesterelli RİA	**0,2/0.1**
Erkek sterilizasyonu (vazektomi)	**0,1**
Aylık kombine enjektable yöntem	**0,05**
Implantlar	**0.05**
- İki levonorgestel çubuk içeren	0.06
- Altı levonorgestrel kapsül içeren	0.05
- Tek etonorgestrel çubuk içeren	0.01

En düşük gebelik oranı olan kontraseptif yöntemlerden biri cilt altı implantlardır.

Pearl indeksi: Bir yıl içerisinde aynı kontraseptif yöntemi kullanan 100 çiftte gebe kalan kadın sayısıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200.Mol hidatiform ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Komplet molde fetal ve embriyonik dokular yoktur.
B) Parsiyel molde karyotip 69,XXX veya 69,XXY olabilir.
C) Parsiyel molde trofoblastik hiperplazi fokal olarak izlenebilir.
D) Komplet molde genellikle P57 gen ekspresyonu vardır.
E) Komplet molde sıklıkla karyotip 46,XX'tir.

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 200. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 191

Komplet Mol Hidatiform

- Genetik yapı **sadece paternal** orijinlidir ve **diploid** yapıdadır. **(En sık 46 XX)**. Bu genetik yapı iki şekilde oluşmaktadır:
- Tek spermden gelen paternal orijinli haploid genom 23X'tir ve bunun **duplikasyonu** sonucunda 46,XX yapı meydana gelmektedir.
- Boş ovum iki ayrı sperm tarafından fertilize olmakta **(dispermi)** ve 46,XX veya 46,XY karyotipi oluşturmaktadır.

Olguların % 90'ında karyotip **46,XX** daha nadiren de (%10) dispermiye bağlı olarak 46,XY'dir *(E-02, N-05)*.

Klinik *(N-91, A-18, E-22)*

- **Anormal vajinal kanama** en sık karşılaşılan semptomdur (%84). Kanamayı takiben ağrılı kontraksiyonlarla molar doku veziküller halinde atılmaya başlar. Kanamaya bağlı **anemi** (%5) de gözlenebilmektedir.
- **Uterusun gestasyonel yaşa göre daha büyük olması** (%28).
- **Preeklampsi** (20. gebelik haftasından önce) (% 27)
- **Hiperemezis gravidarum** (%8)
- **Hipertiroidi** (%7), hCG düzeyi yüksek olgularda daha çok ortaya çıkar.
- **Teka lutein kistileri** olguların %50'sinde belirgin olarak büyümüş (> 6 cm) şekilde bulunur. Genellikle bilateraldir. Kistler hCG'nin oluşturduğu uyarıya bağlı olarak gelişir ve hCG düzeyindeki düşüşe paralel olarak 2-4. ay içerisinde

Klinik Bilimler 200. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 191

Tanı

- Gebelik haftasına göre ß-hCG düzeyinde belirgin yükseklik izlenir.
- Makroskobik olarak üzüm salkımı şeklinde görünüm izlenmektedir.
- **Ultrason:** Komplet molde **veziküler sonografik görüntü (kar yağdı manzarası)** tipiktir.
- Kesin tanı küretaj materyalinin **histopatolojik** incelenmesi ile konulur.
  - ☑ Yaygın trofoblastik hiperplazi/proliferasyon
  - ☑ Koryonik villuslarda yaygın hidropik (hidatiform) şişlik
  - ☑ Hidropik villuslar avaskülerdir.
  - ☑ Embriyonik veya fetal dokular ile amniyotik kavite izlenmez (avaskülarizasyon nedeniyle) *(E-88)*.
  - ☑ İmmunohistokimyasal olarak p57 negatiftir (maternal kromozom tarafından eksprese edildiğinden)
- Başlangıçta akciğer metastazı açısından **PA akciğer grafisi** mutlaka çekilmelidir.

Tedavi

- Uterus **vakum küretaj** ile boşaltılır. Keskin küretaj, perforasyon riski yüksek olduğundan uterusu boşaltmak için değil vakumdan sonra kontrol amaçlı kullanılabilir *(N-90)*.
- **Histerektomi:** Başka bir gebelik düşünülmüyorsa, malign gelişim riski olan yaşlı hastalarda veya kanamanın durdurulamadığı olgularda uygulanabilir. Histerektomi sonrası metastatik hastalık riski azalsa da tamamen ortadan kalkmadığından, postoperatif ß-hCG takiplerine devam edilmelidir.
- **Teka lutein kistlerine genellikle müdahale edilmez.**

Trofoblastik hücreler RhD salgıladıklarından anne Rh (-) ise anti-D Rh immünglobülin uygulanmalıdır.

Takip

- Küretaj ve histerektomi ile tedavi edilenlerde aynıdır:
- **Molar gebelik tedavisinden sonra hCG takibi süresinde mutlak kontrasepsiyon sağlanmalıdır.** Cerrahi sterilizasyon istemeyan hastalarda KOK veya bariyer yöntemi kullanılır. **Perforasyon riskinden dolayı RİA kullanılmamalıdır.** KOK'lar postmolar trofoblastik hastalık riskini arttırmaz.

- **ß-hCG** seviyesi arda arda **3 kez negatif olana dek haftada bir**, takip eden **6 ay boyunca ayda bir** izlenir. Olguların % 70'inde uterusun boşaltılmasını takip eden ortalama 9. hafta içinde ß-hCG düzeyleri normale iner *(N-92)*.
- **Pelvik muayene** ve **akciğer grafisi** ile takip yapılmalıdır.
- Komplet mol evakuasyonu sonrasında **lokal uterin invazyon gelişme riski %15 iken metastaz riski %4'tür.** Özellikle yüksek riskli gruplarda bu durum daha belirgindir.

Molar gebeliklerde invazyon için yüksek risk kriterleri

- ß-hCG > 100.000 mIU/mL
- Aşırı büyümüş uterus
- 6 cm'den büyük bilateral teka lutein kistlerinin bulunması
- Yaşın 40 üzerinde olması

- **Takip** döneminde aşağıdaki durumların varlığında KT başlanmalıdır:
  - ☑ Art arda 2 ölçümde ß-hCG yükseliyor veya 3 ölçümde plato çiziyorsa
  - ☑ Uterusun boşaltılmasından 15. hafta sonra ß-hCG yüksekse
  - ☑ ß-hCG normal düzeylere indikten sonra tekrar yükselirse

Klinik Bilimler 200. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 192

Parsiyel Mol Hidatiform

- Genetik yapı **hem maternal hem de paternal** orijinlidir ve **triploid** yapıdadır. **(En sık 69 XXY).** Ebeveynlerden birinden diploid sayıda kromozom gelirken diğer ebeveynden haploid (n=23) kromozom gelmektedir: 69,XXY (% 58), 69,XXX (% 40), 69,XYY (% 2) *(N-98, E-12)*.

Klinik

- Olguların çoğu **inkomplet abortus** veya **missed abortus'a** benzer klinikle başvururlar. Bu olgularda da ilk bulgu **vajinal kanamadır** (%73). Beklenenden **büyük uterus** (%4) ve **preeklampsi** (%3) nadir görülen bulgulardır. Teka lutein kisti, hiperemezis ve hipertiroidi izlenmez ya da nadir izlenir.

Klinik Bilimler 200. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 192

- **Gebelik haftasına göre ß-hCG düzeyinde belirgin yükseklik izlenir.** Ancak tanı anındaki β-hCG düzeyleri tipik olarak **komplet mole oranla daha düşük** olup genellikle 100.000 mIU/ml düzeyini geçmemektedir.
- **Ultrason:** Parsiyel molde plasenta içinde fokal kistik alanlar ve gebelik kesesinin transvers çapında artış önemlidir.
- Kesin tanı küretaj materyalinin **histopatolojik** incelenmesi ile konulur.
  - ☑ Fokal trofoblastik hiperplazi/proliferasyon (atipili veya atipisiz)
  - ☑ Koryonik villuslarda fokal hidropik (hidatiform) şişme ve kavitasyon.
  - ☑ Hidropik villuslar **vaskülerdir.**
  - ☑ Embriyonik veya fetal dokular ile amniyotik kavite mevcuttur (vaskülarizasyon nedeniyle) *(E-91)*.
  - ☑ Trofoblastik stromal inklüzyon ve belirgin villöz kümeleşme.
  - ☑ İmmünohistokimyasal olarak p57 pozitiftir (maternal kromozom tarafından ekspresse edildiğinden).
    - Başlangıçta akciğer metastazı açısından **PA akciğer grafisi** mutlaka çekilmelidir.

Tedavi

- Komplet mol ile aynıdır.

Takip

- İşlem sonrasında mutlak kontrasepsiyon önerilir. Takibi aynı komplet mol gibidir. **Parsiyel mol sonrası metastatik olmayan persistan tümör gelişimi % 2-4 civarındadır.**

İnvaziv Mol

- Benign mol ile koryokarsinom arasındadır. Lokal invazyon yapar, metastatik potansiyeli yoktur.
- **Villuslar miyometriumu infiltre ederler.** Rüptür ve hemorajiye neden olurlar. Ligamanlara ve vajene kadar

Klinik Bilimler 200. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 319

Komplet Mol	İnkomplet Mol
• Boş oositin X kromozomu taşıyan spermle döllenmesi sonucu oluşur • Bütün kromozomlar babadan • En sık 46XX kromozom patterni • Diploid pattern • HCG daha yüksek • Bütün villuslar tümöral • Fetal doku yok • *P57 boyanmaz • Koryokanser gelişebilir	• Anne+Baba kromozomu • En sık 69 XXY patterni • Triploid-tetraploid (92 XXYY) olabilir • HCG daha az yüksek • Bazı villuslar tümöral • Fetal doku olabilir • *P57 boyanır • Koryokanser gelişme riski çok az
*Komplet-inkomplet ayrımı özellikle p57 boyanma durumuna göre yapılır.	

KORYOKARSİNOM

- **Sitotrofoblastların** ve **sinsityotrofoblastların** tümörüdür.
- **En sık komplet molü takiben gelişir.** Ayrıca **abortus**tan ve **normal gebelik**ten de gelişebilir.
- Klinik olarak **kanlı akıntı** ve **yüksek hCG (özellikle β subüniti)** idrar ve kanda yükselir, uterus büyümesi yoktur.
- Çok hemorajik, nekrotik bir tümördür. Bazen sadece **metastazından tanı konabilir**. **Koryonik villus içermez**. **En sık akciğer yayılımı yapar**. Ayrıca vajene ve diğer uzak organlara da yayılabilir.
- Kemoterapi ile birlikte %100'e varan kürler elde edilmiştir **(gonadlardan ortaya çıkan koryokanserin kemoterapiye yanıtı zayıftır).**

PLASENTAL YATAK TROFOBLASTİK TÜMÖRÜ

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

PREEKLAMPSİ / EKLAMPSİ

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

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